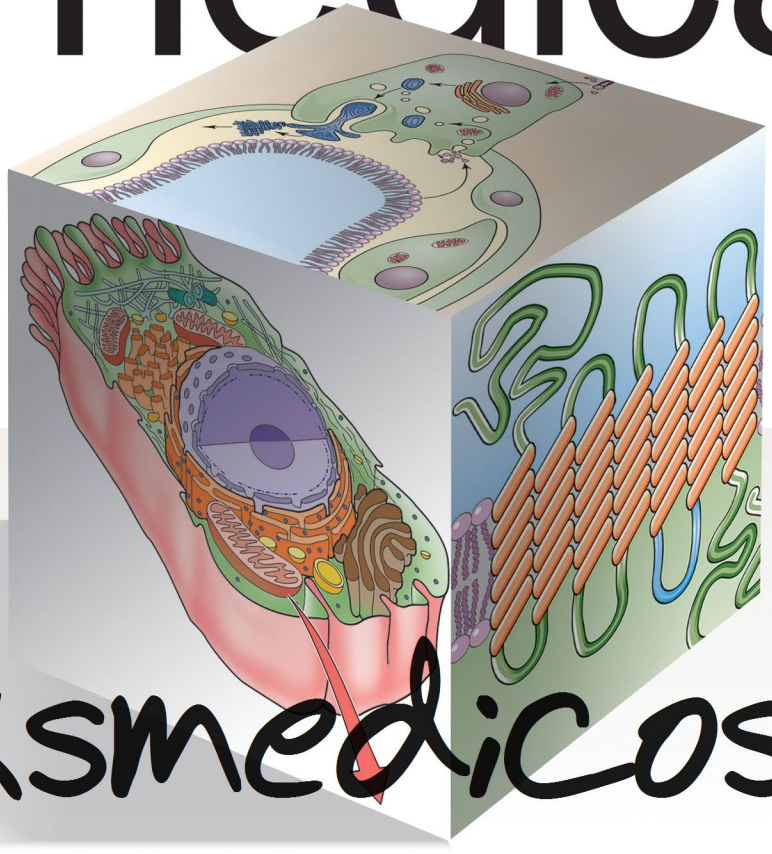
Aprende de una forma nueva con **Student Consult**

WALTER F. BORON
EMILE L. BOULPAEP

Fisiología médica



booksmedicos.org

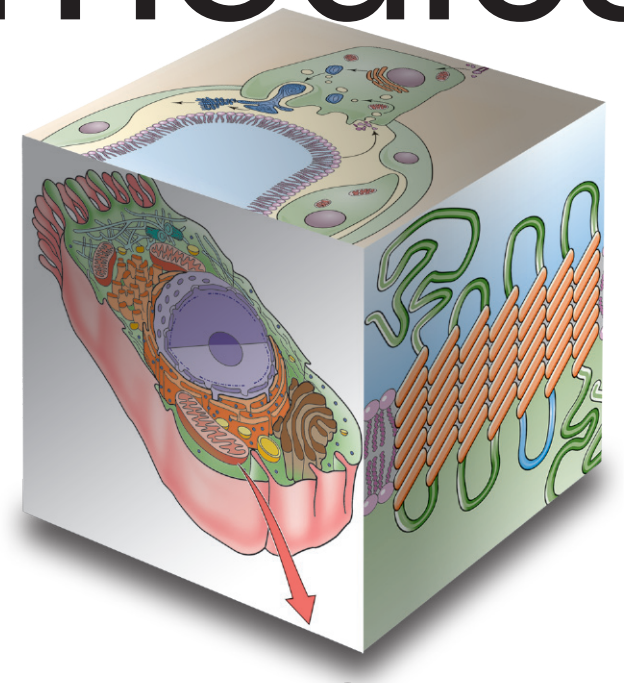
TERCERA 3 EDICIÓN

ELSEVIER

Fisiología médica

Página deliberadamente en blanco

Fisiología médica



TERCERA 3 EDICIÓN

booksmedicos.org

WALTER F. BORON, MD, PhD

Professor
David N. and Inez Myers/Antonio Scarpa Chairman
Department of Physiology and Biophysics
Case Western Reserve University
Cleveland, Ohio

EMILE L. BOULPAEP, MD

Professor
Department of Cellular and Molecular Physiology
Yale University School of Medicine
New Haven, Connecticut

ELSEVIER

ELSEVIER

Avda. Josep Tarradellas, 20-30, 1.º, 08029, Barcelona, España

Medical Physiology
Copyright © 2017 by Elsevier, Inc. All rights reserved.
Previous editions copyrighted 2012, 2009, 2005, 2003
ISBN: 978-1-4557-4377-3

This translation of *Medical Physiology,* 3e, by Walter F. Boron and Emile L. Boulpaep, was undertaken by Elsevier España and is published by arrangement with Elsevier Inc.

Esta traducción de *Medical Physiology,* 3.ª ed., de Walter F. Boron y Emile L. Boulpaep ha sido llevada a cabo por Elsevier España y se publica con el permiso de Elsevier Inc.

Fisiología médica, 3.ª ed., de Walter F. Boron y Emile L. Boulpaep
© 2017 Elsevier España, S.L.U.
ISBN: 978-84-9113-125-0
eISBN: 978-84-9113-126-7

Todos los derechos reservados.

Reserva de derechos de libros
Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra solo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Diríjase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra (www.conlicencia.com; 91 702 19 70 / 93 272 04 45).

Advertencia
La medicina es un área en constante evolución. Aunque deben seguirse unas precauciones de seguridad estándar, a medida que aumenten nuestros conocimientos gracias a la investigación básica y clínica habrá que introducir cambios en los tratamientos y en los fármacos. En consecuencia, se recomienda a los lectores que analicen los últimos datos aportados por los fabricantes sobre cada fármaco para comprobar la dosis recomendada, la vía y duración de la administración y las contraindicaciones. Es responsabilidad ineludible del médico determinar la dosis y el tratamiento más indicado para cada paciente en función de su experiencia y del conocimiento de cada caso concreto. Ni los editores ni los directores asumen responsabilidad alguna por los daños que pudieran generarse a personas o propiedades como consecuencia del contenido de esta obra.

Revisores científicos
Francisco Javier Martín Cora
Profesor Contratado Doctor
Departamento de Fisiología de la Universidad de Santiago de Compostela

Rosa María Señaris Rodríguez
Profesora Catedrática
Departamento de Fisiología de la Universidad de Santiago de Compostela

Juan Bautista Zalvide Torrente
Profesor Catedrático
Departamento de Fisiología de la Universidad de Santiago de Compostela

Servicios editoriales: DRK Edición

Depósito legal: B. 4.004 - 2017

Impreso en Italia

COLABORADORES

Peter S. Aronson, MD
C.N.H. Long Professor of Internal Medicine
Professor of Cellular and Molecular Physiology
Section of Nephrology
Department of Internal Medicine
Yale University School of Medicine
New Haven, Connecticut

Eugene J. Barrett, MD, PhD
Professor
Departments of Medicine and Pharmacology
University of Virginia School of Medicine
Charlottesville, Virginia

Paula Q. Barrett, PhD
Professor
Department of Pharmacology
University of Virginia School of Medicine
Charlottesville, Virginia

Henry J. Binder, MD
Professor Emeritus of Medicine
Department of Internal Medicine—Digestive Diseases
Yale University School of Medicine
New Haven, Connecticut

Walter F. Boron, MD, PhD
Professor
David N. and Inez Myers/Antonio Scarpa Chairman
Department of Physiology and Biophysics
Case Western Reserve University
Cleveland, Ohio

Emile L. Boulpaep, MD
Professor
Department of Cellular and Molecular Physiology
Yale University School of Medicine
New Haven, Connecticut

Lloyd Cantley, MD, FASN
Professor
Department of Internal Medicine
Department of Cellular and Molecular Physiology
Yale University School of Medicine
New Haven, Connecticut

Michael J. Caplan, MD, PhD
C.N.H. Long Professor and Chair
Department of Cellular and Molecular Physiology
Yale University School of Medicine
New Haven, Connecticut

Barry W. Connors, PhD
Professor and Chair
Department of Neuroscience
Alpert Medical School
Brown University
Providence, Rhode Island

Arthur DuBois, MD
Professor Emeritus of Epidemiology and Public Health
and Cellular and Molecular Physiology
John B. Pierce Laboratory
New Haven, Connecticut

Gerhard Giebisch, MD
Professor Emeritus of Cellular and Molecular Physiology
Department of Cellular and Molecular Physiology
Yale University School of Medicine
New Haven, Connecticut

Fred S. Gorelick, MD
Professor
Departments of Internal Medicine and Cell Biology
Yale University School of Medicine
New Haven, Connecticut

Peter Igarashi, MD
Nesbitt Chair and Head
Department of Medicine
University of Minnesota
Minneapolis, Minnesota

Ervin E. Jones, MD, PhD
Retired
Department of Obstetrics and Gynecology
Yale University School of Medicine
New Haven, Connecticut

W. Jonathan Lederer, MD, PhD
Director and Professor, Center for Biomedical Engineering
and Technology and Department of Physiology
University of Maryland School of Medicine
Baltimore, Maryland

George Lister, MD
Jean McLean Wallace Professor of Pediatrics
Professor of Cellular and Molecular Physiology
Yale School of Medicine
New Haven, Connecticut

Charles M. Mansbach, II, MD[†]
Professor of Medicine and Physiology
University of Tennessee Health Science Center
Memphis, Tennessee

Christopher R. Marino, MD
Professor of Medicine
University of Tennessee Health Science Center
Chief of Staff
VA Medical Center
Memphis, Tennessee

Edward J. Masoro, PhD
Professor Emeritus of Physiology
University of Texas Health Science Center at San Antonio
San Antonio, Texas

Sam Mesiano, PhD
Professor
Department of Reproductive Biology
Case Western Reserve University
Cleveland, Ohio

Edward G. Moczydlowski, PhD
Senior Associate Dean of Academic Affairs & Professor of Physiology
College of Health Sciences
California Northstate University
Elk Grove, California

Shaun F. Morrison, PhD
Professor
Department of Neurological Surgery
Oregon Health & Science University
Portland, Oregon

Kitt Falk Petersen, MD
Professor
Section of Endocrinology
Department of Internal Medicine
Yale University School of Medicine
New Haven, Connecticut

Bruce R. Ransom, MD, PhD
Magnuson Professor and Chair
Department of Neurology
Department of Physiology and Biophysics
University of Washington Health Sciences Center
Seattle, Washington

George B. Richerson, MD, PhD
Professor & Chairman
Department of Neurology
University of Iowa Carver College of Medicine
Iowa City, Iowa

Steven S. Segal, PhD
Professor
Department of Medical Pharmacology and Physiology
University of Missouri School of Medicine
Columbia, Missouri

Gerald I. Shulman, MD, PhD, FACP, MACE
Investigator, Howard Hughes Medical Institute
George R. Cowgill Professor of Physiological Chemistry
Professor of Medicine (Endocrinology/Metabolism) and Cellular & Molecular Physiology
Co-Director, Yale Diabetes Research Center
Yale University School of Medicine
New Haven, Connecticut

Frederick J. Suchy, MD
Chief Research Officer
Director, Children's Hospital Colorado Research Institute
Professor of Pediatrics
Associate Dean for Child Health Research
University of Colorado School of Medicine
Aurora, Colorado

Erich E. Windhager, MD
Professor
Department of Physiology and Biophysics
Weill Medical College
Cornell University
New York, New York

ÍNDICE DE VÍDEOS (EN INGLÉS)

7-1 Action Potential
8-1 Endocytosis
9-1 The Cross Bridge Cycle
10-1 Chemotaxis
13-1 Chemical Synaptic Transmission
22-1 The Cardiac Cycle
27-1 Pressures during Respiration
38-1 The Countercurrent Multiplier
41-1 Peristalsis
55-1 The Menstrual Cycle

[†]Fallecido.

PRÓLOGO A LA EDICIÓN ESPAÑOLA

Fisiología, el estudio de las funciones de los organismos vivos; ciencia compleja que en su largo camino se caracteriza por abrir caminos, nuevas áreas para las ciencias biológicas. Indispensable para el médico, el estudiante de medicina y casi para cualquiera que se adentre en las ciencias de la salud. Conocer el funcionamiento del organismo es el primer paso en la identificación de lo anormal.

El texto que el lector tiene en sus manos se ha convertido en muy poco tiempo en el libro más actualizado en el ámbito de las ciencias fisiológicas y en uno de los más apreciados por aquellos que dan los primeros pasos en el conocimiento de las funciones, desde el nivel celular hasta el de la vida diaria.

Se trata de un texto escrito a dos plumas (Boron y Boulpaep), pero que han logrado tal interconexión y armonía entre ellas que parecen una. Sin embargo, la labor de los profesores Boron y Boulpaep va mucho más allá de la simple reescritura de lo ya conocido y tratado en muchos otros textos de esta ciencia tan compleja e integrativa. La razón está en que se trata de un texto escrito originalmente por una multitud de colaboradores que provienen de diferentes áreas de la fisiología, todos ellos profesores con una dilatada experiencia docente, con formación diversa, diferente acercamiento clínico y estilos de escritura distintos. Pese a ello, el trabajo de reescritura y edición de los profesores Boron y Boulpaep es brillante, y el texto tiene la consistencia interna y la integración que le daría una sola pluma.

Aunque el texto inicia cada tema con los procesos moleculares, integra paso a paso la información en un todo organizado de manera clara y precisa. Tal vez esta característica sea la más notable: la integración se brinda de manera constante, consistente, salvo en las secciones que no lo requieren como el control cardiovascular, respiratorio o renal.

En la actualidad, muchos textos de fisiología incluyen información clínica o fisiopatológica. En el caso de Boron y Boulpaep, esto es una constante. El enfoque clínico está presente en cada sección de manera sucinta pero clara. La contribución de los autores especialistas en áreas clínicas facilita la lectura y comprensión de las situaciones más frecuentes. Esto hace del texto que presentamos un referencia obligada no solo para estudiantes de medicina, sino para todo galeno, con independencia de la especialidad que ejerza.

Organizada en diez secciones, la obra de Boron y Boulpaep va de lo molecular, los procesos biofísicos y bioquímicos o genéticos, a la integración de las funciones corporales. Las figuras son de gran calidad y claridad. Los recuadros y llamadas de atención son marcados con iconos que llevan al lector a un área que en pocas líneas aclara o complementa la información. La actualidad de esta última es otra de las características del libro. Las referencias discurren desde lo clásico hasta artículos originales recientes que resuelven dudas o solucionan problemas de larga duración.

Una sección novedosa es la fisiología de la vida diaria, única en su tipo y que enlaza con las regulaciones funcionales cotidianas.

En resumen, el libro de Boron y Boulpaep está destinado a ser uno de los más usados por el público de habla hispana. Contribuye a dar una visión integral del funcionamiento del organismo a todos los niveles. Pronto veremos cómo labra su camino.

Jesús Hernández Falcón
Profesor del Departamento de Fisiología
Facultad de Medicina, UNAM

Página deliberadamente en blanco

booksmedicos.org

PREFACIO A LA TERCERA EDICIÓN

Estamos encantados de que la comunidad fisiológica recibiera con tanto entusiasmo la segunda edición de nuestro libro. La triple filosofía que nos ha guiado en las dos ediciones anteriores ha perdurado durante la preparación de esta tercera.

En primer lugar, combinamos la experiencia de diferentes autores con la coherencia de una única redacción. En la primera edición logramos esta uniformidad sentándonos codo con codo frente a un ordenador conforme reescribíamos la primera versión de nuestros autores línea por línea. En el momento en el que empezamos a editar la tercera edición, uno de nosotros tuvo que mudarse desde New Haven hasta Cleveland. Aun así, seguimos editando en colaboración y en tiempo real, con nuestros monitores conectados gracias a un programa informático con el que podíamos compartir nuestros escritorios en pantalla. Después de más de dos décadas, nos hemos acostumbrado tanto a los estilos de redacción de cada uno de nosotros que podemos, en el sentido más literal, finalizar las frases del otro.

En segundo lugar, seguimos integrando conceptos fisiológicos, partiendo desde el nivel del ADN y la epigenética hasta el cuerpo humano, y todo lo que queda entre ellos.

En tercer lugar, completamos la presentación de principios fisiológicos importantes emparejándolos con ilustraciones fisiopatológicas, situando de este modo la fisiología en un contexto clínico.

En esta tercera edición hemos actualizado la totalidad del libro para recoger las perspectivas moleculares más novedosas. Durante el proceso, hemos recortado la versión impresa del libro en 40 páginas. La tercera edición contiene 20 figuras nuevas o redibujadas, así como mejoras en otras 125. Asimismo, hemos incluido más de 190 tablas. En la primera edición pusimos en marcha el concepto de las notas exclusivamente en línea, es decir, notas a pie de página que estaban disponibles en Student Consult. Estas notas (señaladas por iconos en la versión impresa del libro) amplían conceptos del texto, proporcionan detalles y derivaciones de ecuaciones, añaden ilustraciones clínicas e incluyen temas de interés (p. ej., biografías de fisiólogos célebres). Gracias al creciente uso de materiales en línea y de libros electrónicos, nuestros lectores acogerán de buen grado nuestras actualizaciones de las notas previas, así como el incremento del 13% en el total de notas de esta tercera edición hasta llegar a unas 750. En la segunda edición le proporcionábamos al lector un gran número de referencias cruzadas a contenidos aclaratorios dentro del libro refiriendo los números de los capítulos. En esta tercera edición hemos ampliado notablemente su número, pero ahora remitimos al lector a páginas concretas impresas y a párrafos concretos en la versión *ebook* (en inglés), que proporciona además una lista de referencias bibliográficas.

En la sección II (Fisiología de las células y las moléculas), los puntos de vista más novedosos nos llevaron a una revisión sustancial del capítulo 4 («Regulación de la expresión génica»), incluyendo los apartados sobre epigenética y modificaciones postranslacionales. Además, los avances en la genómica fisiológica y en los conocimientos relativos a enfermedades genéticas nos llevaron a ampliaciones importantes de dos tablas, una sobre la familia de transportadores SLC (tabla 5-4 en el capítulo «Transporte de solutos y agua») y la otra relativa a los canales iónicos (tabla 6-2 en el capítulo «Electrofisiología de la membrana celular»). En estas dos tablas, nuestras actualizaciones ayudarán al lector a navegar a través de lo que a veces son múltiples sistemas de terminología.

En la sección III (Sistema nervioso), los nuevos avances moleculares condicionaron cambios importantes en el capítulo 15 («Transducción sensorial»), incluyendo la transducción gustativa. En la sección IV (Sistema cardiovascular) hemos mejorado los fundamentos moleculares de las corrientes iónicas en el capítulo 21 («Electrofisiología cardíaca y el electrocardiograma»). En la sección VI (Sistema urinario), dimos la bienvenida a Peter Aronson como nuevo coautor. Los logros alcanzados en los conocimientos moleculares condujeron a mejoras importantes en el capítulo 36, incluyendo los apartados sobre la urea, el urato, el fosfato y el calcio. En la sección VII (Sistema gastrointestinal), el capítulo 43 («Páncreas y glándulas salivales») sufrió una actualización notoria en la que se incluía una ampliación del tratamiento de las glándulas salivales. En el capítulo 45 («Digestión y absorción de nutrientes»), dimos la bienvenida a Charles Mansbach como nuevo coautor. La sección VIII (Sistema endocrino) experimentó una puesta al día notable, incluyendo el manejo del fosfato en el capítulo 52 («Las glándulas paratiroides y la vitamina D»). En la sección IX (Sistema reproductor), dimos la bienvenida a dos nuevos autores. Sam Mesiano actualizó extensamente los capítulos 53 («Diferenciación sexual») a 56 («Fecundación, embarazo y lactancia») y George Lister puso al día el capítulo 57 («Fisiología fetal y neonatal»). Finalmente, en la sección X (Fisiología de la vida cotidiana) dimos la bienvenida a Shaun Morrison, que actualizó ampliamente el capítulo 59 («Regulación de la temperatura corporal»). El capítulo 62 («Fisiología del envejecimiento») sufrió cambios importantes, incluyendo tratamientos novedosos de la necroptosis y la fragilidad.

EBOOK

Además de seguir disfrutando de la versión impresa de nuestro libro, el lector puede acceder también al contenido ampliado a través de las plataformas StudentConsult.com y StudentConsult.es. El libro electrónico (en inglés) también está disponible a través de la aplicación Inkling para tabletas y teléfonos inteligentes. Independientemente de cuál sea el dispositivo de acceso al material electrónico, el estudiante puede consultar las notas, los enlaces cruzados y las referencias, tal y como ya hemos señalado anteriormente, y también puede «seguir» a los profesores y ver sus puntos más destacados y sus anotaciones en el texto.

AGRADECIMIENTOS

Un libro de texto es la culminación de una colaboración satisfactoria entre muchos individuos. Damos las gracias en primer lugar a nuestros autores de los capítulos, enumerados bajo el epígrafe Colaboradores en las páginas *v* y *vi*. También nos gustaría dar las gracias a los colegas que redactaron las notas para la página web (WebNotes) y que proporcionaron otros materiales e informaciones valiosas. Roberto Dominguez proporcionó la figura 9-5A y Slavek Filipek y Kris Palczewski proporcionaron la figura 15-12.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Philine Wangemann realizó unas sugerencias sumamente valiosas para el apartado sobre transducción vestibular y auditiva en el capítulo 15. George Dubyak respondió a numerosas consultas. También agradecemos las sugerencias o correcciones que nos enviaron nuestros lectores; los enumeramos en la NP-1.

Agradecemos a David y Alex Baker, del estudio de arte DNA Illustrations, Inc, su diseño de nuevas figuras y la actualización de otras, conservando el atractivo estético del libro establecido originariamente por JB Woolsey and Associates.

En Elsevier estamos sumamente agradecidos a Elyse O'Grady (Executive Content Strategist) por su confianza y su paciencia. Marybeth Thiel (Senior Content Development Specialist) fue el eje de comunicaciones del proyecto, responsable de coordinar a todos los participantes en el libro y de encajar los numerosos elementos que constituían el producto final. Su meticulosa atención ha sido indispensable. También agradecemos a David Stein (Senior Project Manager) su supervisión en la producción de la obra. Afanándose por darle coherencia, Elsevier nos hizo el favor de asignar a un solo corrector de estilo, Janet Lincoln, la totalidad del proyecto. Quedamos especialmente impresionados por la minuciosidad de su corrección. Asimismo, puesto que leyó el manuscrito como si fuera una aplicada estudiante, identificó varios errores científicos, incluyendo algunas incongruencias entre los capítulos.

Finalmente, queremos mostrar nuestro agradecimiento a cuatro asistentes editoriales. Charleen Bertolini sacó a relucir su carácter alegre, optimista y tenaz para que nuestros autores, y también nosotros mismos, no perdiésemos el rumbo durante los primeros años de preparación de esta tercera edición. Más adelante, tres estudiantes de máster del Medical Physiology Program en la Case Western Reserve University tomaron las riendas de Charleen: Evan Rotar, Alisha Bouzaher y Anne Jessica Roe.

Al igual que hicimos en las dos primeras ediciones, invitamos de nuevo al lector a que disfrute del aprendizaje de la fisiología. Si está satisfecho con nuestro esfuerzo, dígaselo a otros. En caso contrario, comuníquenoslo a nosotros.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

NP-1 Listado de lectores que realizaron sugerencias

Facultades

Raif Musa Aziz, PhD, Assistant Professor, Department of Physiology and Biophysics, Institute of Biomedical Sciences, University of Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil

Mark Borden, PhD, Associate Professor, University of Colorado

Gerald DiBona, MD, Professor Emeritus of Medicine and Molecular Physiology and Biophysics, Carver College of Medicine, University of Iowa

Roberto Dominguez, PhD, Professor of Physiology, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania

George Dubyak, PhD, Professor, Department of Physiology and Biophysics, Case Western Reserve University

Mikael Esmann, PhD, Professor of Physiology and Biophysics, Aarhus University

Slavek Filipek, PhD, Department of Pharmacology, School of Medicine, Case Western Reserve University

Gabriel Haddad, MD, Chairman of Pediatrics, University of California—San Diego

Ulrich Hopfer, MD, PhD, Professor Emeritus, Department of Physiology and Biophysics, Case Western Reserve University

Norman Javitt, MD, PhD, Professor of Medicine and Pediatrics, New York University Medical Center

Bhanu Jena, PhD, DSc, Professor of Physiology, School of Medicine, Wayne State University

Stephen Jones, PhD, Professor, Department of Physiology and Biophysics, Case Western Reserve University

Alan Kay, PhD, Professor of Biology, University of Iowa

Rossana Occhipinti, PhD, Department of Physiology and Biophysics, Case Western Reserve University

Krzysztof Palczewski, PhD, Professor and Chair, Department of Pharmacology, School of Medicine, Case Western Reserve University

Mark Parker, PhD, Assistant Professor, Department of Physiology and Biophysics, SUNY at Buffalo

D. Narayan Rao, PhD, Department of Physiology, Faculty of Medicine, Benghazi University

Andrea Romani, MD, PhD, Associate Professor, Department of Physiology and Biophysics, Case Western Reserve University

Corey Smith, PhD, Professor, Department of Physiology and Biophysics, Case Western Reserve University

Julian Stelzer, PhD, Assistant Professor, Department of Physiology and Biophysics, Case Western Reserve University

Funabashi Toshiya, MD, PhD, Professor, Department of Physiology, St. Marianna University School of Medicine, Kawasaki, Japan

Philine Wangemann, PhD, University Distinguished Professor, Department of Anatomy & Physiology, Kansas State University

Ernest Wright, PhD, Professor, David Geffen School of Medicine, University of California—Los Angeles

Estudiantes

Natthew Arunthamakun

Taylor Burch

Tung Chu

Xiaoke Feng

Clare Fewtrell

Trevor Hall

Jeffery Jeong

Hani Khadra

Bob Lee

Shannon Li

Sarabjot Makkar

Claire Miller

Pamela Moorehead

Amalia Namath

Sarah Sheldon

Sadia Tahir

Eunji Yim

booksmedicos.org

booksmedicos.org

PREFACIO A LA PRIMERA EDICIÓN

Estábamos intrigados por una idea que sugirió W.B. Saunders: escribir un libro de texto moderno sobre fisiología que combinase la experiencia de una obra escrita por muchos autores y la coherencia de una sola redacción. Nuestra meta ha sido, en primer lugar, reclutar como autores fundamentalmente a profesores que enseñasen fisiología médica en la Yale University School of Medicine, y a continuación remodelar los manuscritos de los profesores siguiendo un estilo de redacción uniforme. Tras muchos esfuerzos, presentamos ahora nuestro libro con la esperanza de que acerque la fisiología a la vida, y que sea al mismo tiempo una fuente fiable para los estudiantes.

LECTORES A LOS QUE ESTÁ DIRIGIDO

Escribimos *Fisiología médica* como un texto introductorio para estudiantes de medicina, si bien podría ser también sumamente valioso para estudiantes relacionados con otras ciencias de la salud y para estudiantes de posgrado en ciencias fisiológicas. El libro debería seguir siendo de utilidad para los estudiantes de medicina de cursos superiores para las asignaturas de fisiopatología y medicina clínica. Finalmente, deseamos que los médicos en período de formación y los profesionales clínicos encuentren que es un libro que merece la pena para revisar fundamentos y que se vaya actualizando con nueva información pertinente para comprender las bases fisiológicas de las enfermedades humanas.

CONTENIDO

Además de la parte I, que es una breve introducción a la disciplina de la fisiología, el libro consta de nueve partes principales. La parte II (Fisiología de las células y las moléculas) refleja que los pilares sobre los que se asienta la fisiología moderna se basan cada vez más en elementos celulares y moleculares. Los capítulos 2, 4 y 5 no se habrían incluido en un texto de fisiología tradicional. El capítulo 2 («Organización funcional de la célula»), el capítulo 4 («Transducción de las señales») y el capítulo 5 («Regulación de la expresión génica») proporcionan aspectos esenciales de la biología celular y la biología molecular necesarios para comprender la función de las células y los órganos. El resto de capítulos de la parte II abordan la fisiología *celular* del transporte, la excitabilidad y el músculo, que son temas clásicos de los textos de fisiología tradicionales. En este libro hemos ampliado cada uno de estos temas hasta el nivel *molecular.* El resto de la obra remitirá con frecuencia al lector de vuelta a los fundamentos introducidos en la parte II.

Las partes III a IX tratan sobre los sistemas orgánicos individuales. En cada caso, el primer capítulo proporciona una introducción general al sistema. La parte III (Fisiología celular del sistema nervioso) es poco tradicional, ya que omite deliberadamente aquellos aspectos de la fisiología del sistema nervioso central que normalmente tratan los cursos de neurociencia y que exigen un amplio conocimiento sobre las vías neuroanatómicas. En lugar de ello, la parte III se centra en la neurofisiología celular, incluyendo la transmisión sináptica en el sistema nervioso, la transducción sensitiva y los circuitos nerviosos. Además, la parte III trata también dos temas, el sistema nervioso autónomo y el microentorno neuronal, que son de suma importancia para comprender otros sistemas fisiológicos. Finalmente, la parte X (Fisiología de la vida cotidiana) es un enfoque multisistémico integrado del metabolismo, la regulación de la temperatura, el ejercicio y las adaptaciones a entornos especiales.

ÉNFASIS

Algunos aspectos de la fisiología siguen siendo en la actualidad tan importantes como cuando fueron descubiertos hace un siglo, o incluso más. Estas primeras observaciones eran por lo general descripciones fenomenológicas que los fisiólogos intentaban comprender a nivel mecánico. En la medida de lo posible, uno de los objetivos de este texto es ampliar estos conocimientos hasta el nivel celular y molecular. Además, aunque algunos campos están evolucionando rápidamente, hemos intentado estar tan al día como nos ha sido factible. Para dar cabida a esta perspectiva celular y molecular, hemos omitido algunas observaciones experimentales clásicas, especialmente cuando eran de naturaleza controvertida.

Al igual que cada una de las partes del libro comienza con un capítulo introductorio, cada capítulo describe generalmente, en primer lugar, cómo el organismo realiza una determinada función y/o cómo controla un parámetro (p. ej., concentración de K^+), tanto a nivel del organismo en conjunto como del sistema orgánico, (p. ej., el riñón). En caso necesario, nuestra descripción avanza de una forma reduccionista, desde un órgano a un tejido, llegando hasta la célula y sus orgánulos y finalizando en las moléculas que constituyen la base de la fisiología.

Finalmente, la mayoría de los capítulos incluyen una descripción de la forma en la que el organismo regula el parámetro de interés a todos los niveles de integración, desde el nivel molecular hasta la totalidad del cuerpo.

CREACIÓN

El primer borrador de cada capítulo fue escrito por autores con una amplia experiencia tanto en investigación como en docencia. Posteriormente, trabajando codo con codo frente a un ordenador, los editores reescribieron en gran parte todos los capítulos línea por línea. La finalidad de este esfuerzo era que el lector reconociese una sola voz a lo largo de todo el libro, una unidad proporcionada por la coherencia en el estilo, en la organización y en la secuencia de los conceptos presentados, así como en la terminología y las anotaciones, además de coherencia en la expresión de valores estándar (p. ej., gasto cardíaco de 5 litros/min). Los editores también intentaron minimizar el solapamiento entre capítulos mediante un amplio uso de referencias cruzadas (por páginas, figuras o tablas) a los fundamentos presentados en otras partes del libro.

Después de la primera ronda de edición, el Dr. Malcolm Thaler, médico en ejercicio y autor consumado por derecho propio, mejoró la legibilidad del texto y añadió algunos ejemplos clínicos.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

A continuación, los editores repasaron escrupulosamente de nuevo el texto para decidir qué contenido debería incluirse en ilustraciones y cómo debía emparejarse el texto principal con el contenido de cada figura. Los editores viajaron después a Filadelfia para visitar el estudio de JB Woolsey y Asociados. Tras numerosos encuentros, John Woolsey y los editores desarrollaron conjuntamente el contenido y el formato de cada una de las aproximadamente 760 ilustraciones en color recogidas en el libro. Estas reuniones fueron diálogos intelectuales y pedagógicos singulares relativos al diseño de las figuras. En gran medida, las figuras deben su estilo pedagógico a la creatividad de John Woolsey.

Las ilustraciones evolucionaron a lo largo de varias revisiones, basándose en sugerencias tanto de los editores como de los autores. Esta evolución, así como los cambios en el texto solicitados por los autores, dio paso a una tercera ronda de edición de la totalidad del libro, de nuevo línea por línea. A lo largo de este proceso aparentemente sin fin, nuestra meta ha sido lograr el equilibrio adecuado entre una lectura amena, en profundidad y con exactitud.

CARACTERÍSTICAS ESPECIALES

Comparado con otros textos de fisiología, una parte mucho mayor de las páginas de este libro lo ocupan las ilustraciones. Así pues, aunque pueda parecer muy extenso, en realidad contiene menos texto que la mayoría de los libros de fisiología médica más prestigiosos. La práctica totalidad de las ilustraciones de nuestro libro son a todo color con un estilo y una pedagogía coherentes. Muchas de las figuras se caracterizan por incluir «globos de diálogo» que cuentan una historia.

El libro hace un uso considerable de cuadros clínicos, resaltados sobre un fondo de color, que muestran ejemplos de enfermedades que ilustran fundamentos fisiológicos importantes. El texto incluye más de 200 referencias cruzadas que remiten al lector a páginas, figuras o tablas concretas en otras partes del libro con conceptos o datos relevantes, e incluye también cientos de iconos web que dirigen al lector a Student Consult. Estos enlaces proporcionan derivaciones de ecuaciones matemáticas, amplían conceptos, incluyen material que fue eliminado en aras de la brevedad en los borradores originales, e ilustraciones clínicas que no están incluidas en los cuadros clínicos.

La página web contiene también resúmenes de cada capítulo, una lista ampliada de referencias (a veces con enlaces directos a la bibliografía fundamental), enlaces que pueden ser de interés para el estudiante de fisiología (p. ej., biografías de fisiólogos célebres), avances científicos de última hora que hayan aparecido después de la publicación de este libro y correcciones de errores. Finalmente, invitamos al lector a que visite nuestra página web para comentar nuestro libro, para señalarnos errores y para realizar cualquier sugerencia de utilidad.

AGRADECIMIENTOS

Un libro de texto es la culminación de la colaboración satisfactoria entre numerosos individuos. En primer lugar, nos gustaría dar las gracias a nuestros autores. En segundo lugar, agradecemos la experta información del Dr. Malcolm Thaler, tanto en términos de estilo como de perspectiva clínica. También le agradecemos que haya recalcado la importancia de contar una «buena historia». El aspecto estético del libro cabe atribuirlo en gran medida a JB Woolsey y Asociados, y en particular a John Woolsey y Joel Dubin.

En cuanto a W.B. Saunders, estamos especialmente agradecidos a William R. Schmitt (Acquisitions Editor) por su confianza y su paciencia a lo largo de los años que ha tardado en gestarse este libro. En los momentos de mayor zozobra mantuvo el rumbo con firmeza. Melissa Dudlick (Developmental Editor en W.B. Saunders) fue el centro neurálgico del proyecto, responsable de la comunicación diaria entre todas las personas implicadas y de acoplar al gran número de componentes que contribuyeron para lograr el producto final. Su buen humor y su delicada atención a los detalles facilitaron notablemente la creación del libro. También le agradecemos a Frank Polizzano (Publishing Services Manager en W.B. Saunders) la supervisión de la producción de esta obra.

Desgraciadamente, el autor de la parte X (Fisiología de la vida cotidiana), Ethan Nadel, falleció antes de que se completase el libro. Estamos en deuda con aquellas personas que tan generosamente dieron un paso adelante para verificar al detalle los manuscritos casi terminados para los últimos cuatro capítulos: el Dr. Gerald Shulman para el capítulo 57, el Dr. John Stitt para el capítulo 58, el Dr. Carl Gisolfi para el capítulo 59 y el Dr. Arthur DuBois para el capítulo 60. Además, el Dr. George Lister aportó su experto asesoramiento para el capítulo 56. También estamos agradecidos al Dr. Bruce Davis por su investigación de las secuencias de las hormonas polipeptídicas, al Sr. Duncan Wong por sus servicios de tecnología de la información y a la Srta. Leisa Strohmaier por su ayuda administrativa.

Invitamos ahora al lector a disfrutar de la experiencia del aprendizaje de la fisiología. Si está satisfecho con nuestro esfuerzo, dígaselo a otros. En caso contrario, comuníquenoslo a nosotros.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

ÍNDICE DE CAPÍTULOS

SECCIÓN I
INTRODUCCIÓN

1 Fundamentos de fisiología, 2
Emile L. Boulpaep y Walter F. Boron

SECCIÓN II
FISIOLOGÍA DE LAS CÉLULAS Y LAS MOLÉCULAS

2 Organización funcional de la célula, 8
Michael J. Caplan
3 Transducción de señales, 47
Lloyd Cantley
4 Regulación de la expresión génica, 73
Peter Igarashi
5 Transporte de solutos y agua, 102
Peter S. Aronson, Walter F. Boron y Emile L. Boulpaep
6 Electrofisiología de la membrana celular, 141
Edward G. Moczydlowski
7 Excitabilidad eléctrica y potenciales de acción, 173
Edward G. Moczydlowski
8 Transmisión sináptica y unión neuromuscular, 204
Edward G. Moczydlowski
9 Fisiología celular del músculo esquelético, cardíaco y liso, 228
Edward G. Moczydlowski

SECCIÓN III
SISTEMA NERVIOSO

10 Organización del sistema nervioso, 254
Bruce R. Ransom
11 El microentorno neuronal, 275
Bruce R. Ransom
12 Fisiología de las neuronas, 295
Barry W. Connors
13 Transmisión sináptica en el sistema nervioso, 307
Barry W. Connors
14 Sistema nervioso autónomo, 334
George B. Richerson
15 Transducción sensorial, 353
Barry W. Connors
16 Circuitos del sistema nervioso central, 390
Barry W. Connors

SECCIÓN IV
SISTEMA CARDIOVASCULAR

17 Organización del sistema cardiovascular, 410
Emile L. Boulpaep
18 La sangre, 429
Emile L. Boulpaep
19 Arterias y venas, 447
Emile L. Boulpaep
20 La microcirculación, 461
Emile L. Boulpaep
21 Electrofisiología cardíaca y el electrocardiograma, 483
W. Jonathan Lederer
22 El corazón como bomba, 507
Emile L. Boulpaep
23 Regulación de la presión arterial y del gasto cardíaco, 533
Emile L. Boulpaep
24 Circulaciones especiales, 556
Steven S. Segal
25 Control integrado del sistema cardiovascular, 572
Emile L. Boulpaep

SECCIÓN V
SISTEMA RESPIRATORIO

26 Organización del aparato respiratorio, 590
Walter F. Boron
27 Mecánica de la ventilación, 606
Walter F. Boron
28 Fisiología ácido-base, 628
Walter F. Boron
29 Transporte de oxígeno y dióxido de carbono en la sangre, 647
Walter F. Boron
30 Intercambio gaseoso en los pulmones, 660
Walter F. Boron
31 Ventilación y perfusión de los pulmones, 675
Walter F. Boron
32 Control de la ventilación, 700
George B. Richerson y Walter F. Boron

booksmedicos.org

booksmedicos.org

SECCIÓN VI

SISTEMA URINARIO

33 Organización del sistema urinario, 722
Gerhard Giebisch, Erich E. Windhager y Peter S. Aronson
34 Filtración glomerular y flujo sanguíneo renal, 739
Gerhard Giebisch, Erich E. Windhager y Peter S. Aronson
35 Transporte de sodio y cloro, 754
Gerhard Giebisch, Erich E. Windhager y Peter S. Aronson
36 Transporte de urea, glucosa, fosfato, calcio, magnesio y solutos orgánicos, 770
Gerhard Giebisch, Erich E. Windhager y Peter S. Aronson
37 Transporte del potasio, 792
Gerhard Giebisch, Erich E. Windhager y Peter S. Aronson
38 Concentración y dilución de la orina, 806
Gerhard Giebisch, Erich E. Windhager y Peter S. Aronson
39 Transporte de ácidos y bases, 821
Gerhard Giebisch, Erich E. Windhager y Peter S. Aronson
40 Integración del balance de las sales y el agua, 836
Gerhard Giebisch, Erich E. Windhager y Peter S. Aronson

SECCIÓN VII

SISTEMA GASTROINTESTINAL

41 Organización del sistema gastrointestinal, 852
Henry J. Binder
42 Función gástrica, 863
Henry J. Binder
43 Páncreas y glándulas salivales, 879
Christopher R. Marino y Fred S. Gorelick
44 Movimiento de fluidos y electrolitos intestinales, 899
Henry J. Binder
45 Digestión y absorción de nutrientes, 914
Henry J. Binder y Charles M. Mansbach, II
46 Función hepatobiliar, 944
Frederick J. Suchy

SECCIÓN VIII

SISTEMA ENDOCRINO

47 Organización del sistema endocrino, 974
Eugene J. Barrett
48 Regulación endocrina del crecimiento y la masa corporal, 990
Eugene J. Barrett
49 La glándula tiroides, 1006
Eugene J. Barrett
50 La glándula suprarrenal, 1018
Eugene J. Barrett
51 El páncreas endocrino, 1035
Eugene J. Barrett
52 Las glándulas paratiroides y la vitamina D, 1054
Eugene J. Barrett y Paula Q. Barrett

SECCIÓN IX

SISTEMA REPRODUCTOR

53 Diferenciación sexual, 1072
Sam Mesiano y Ervin E. Jones
54 Sistema reproductor masculino, 1092
Sam Mesiano y Ervin E. Jones
55 Sistema reproductor femenino, 1108
Sam Mesiano y Ervin E. Jones
56 Fecundación, embarazo y lactancia, 1129
Sam Mesiano y Ervin E. Jones
57 Fisiología fetal y neonatal, 1151
George Lister y Ervin E. Jones

SECCIÓN X

FISIOLOGÍA DE LA VIDA COTIDIANA

58 Metabolismo, 1170
Gerald I. Shulman y Kitt Falk Petersen
59 Regulación de la temperatura corporal, 1193
Shaun F. Morrison
60 Fisiología del ejercicio y ciencias del deporte, 1204
Steven S. Segal
61 Fisiología ambiental, 1223
Arthur DuBois
62 Fisiología del envejecimiento, 1235
Edward J. Masoro

Índice alfabético, 1249

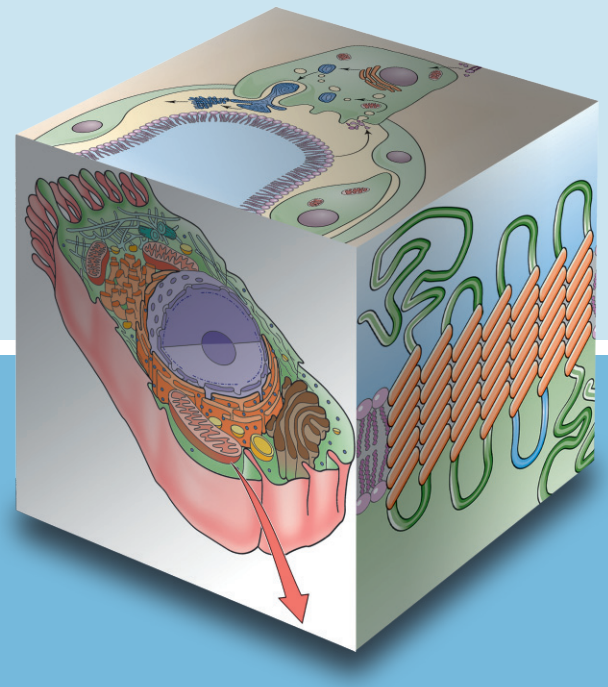
booksmedicos.org

booksmedicos.org

SECCIÓN I

INTRODUCCIÓN

Capítulo 1 Fundamentos de fisiología, pág. 2



booksmedicos.org

booksmedicos.org

CAPÍTULO 1

FUNDAMENTOS DE FISIOLOGÍA

Emile L. Boulpaep y Walter F. Boron

¿Qué es la fisiología?

La fisiología es el estudio dinámico de la vida. La fisiología describe las funciones «vitales» de los organismos vivos y sus órganos, células y moléculas. Durante siglos, la disciplina de la fisiología ha estado estrechamente imbricada con la medicina. Aunque la fisiología no presta una atención particular a la estructura (como sí sucede con la anatomía, la histología y la biología estructural), la estructura y la función están indisolublemente relacionadas, porque las estructuras vivas llevan a cabo las funciones.

Para algunos autores, la fisiología es el funcionamiento de la persona en su conjunto (p. ej., fisiología del ejercicio). Para muchos médicos en ejercicio, la fisiología puede ser la función de un sistema individual de órganos, como el sistema cardiovascular, respiratorio o gastrointestinal. Para otros, la fisiología puede centrarse en los principios celulares que son comunes al funcionamiento de todos los órganos y tejidos. Este último campo se ha denominado tradicionalmente *fisiología general,* término que se ha sustituido en la actualidad por el de *fisiología celular y molecular*. Aunque se puede dividir la fisiología según diversos grados de reduccionismo, también es posible definir una rama de la fisiología (p. ej., *fisiología comparada*) que se centra en las diferencias y similitudes entre las distintas especies. De hecho, la fisiología comparada puede incluir todos los grados de reduccionismo, desde la molécula hasta el organismo completo. De forma similar, la *fisiología médica* se ocupa de cómo funciona el cuerpo humano, que depende de cómo funcionan sus sistemas de órganos. Esto depende a su vez de cómo funcionan las células que los componen y esto, por su parte, depende de las interacciones entre los orgánulos subcelulares e innumerables moléculas. Por tanto, la fisiología médica proporciona una perspectiva global del cuerpo humano, pero, para ello, requiere una comprensión integrada de diversos procesos a nivel de las moléculas, las células y los órganos.

La fisiología es la madre de varias ciencias biológicas y ha dado origen a las disciplinas de la bioquímica, biofísica y neurociencia, así como a sus correspondientes sociedades científicas y revistas. Por tanto, no debería resultar sorprendente que los límites de la fisiología no estén claramente definidos. En cambio, la fisiología tiene unos atributos específicos. Por ejemplo, la fisiología ha evolucionado a lo largo de varios siglos desde una ciencia más cualitativa hasta otra más cuantitativa. De hecho, muchos de los fisiólogos punteros se formaron (y aún lo siguen haciendo) como químicos, físicos, matemáticos o ingenieros.

La genómica fisiológica es el vínculo entre el órgano y el gen

La vida del cuerpo humano requiere no solo que los sistemas orgánicos individuales realicen sus funciones, sino también que estos sistemas orgánicos colaboren entre sí. Deben compartir información. Sus acciones deben ser interdependientes. Las células de un órgano o un tejido suelen compartir información y las células individuales deben actuar de forma concertada para realizar la función adecuada del órgano o tejido. De hecho, las células de un órgano deben compartir información a menudo con células de otro órgano y tomar decisiones que sean apropiadas para la salud de las células individuales, así como para la salud del individuo en su conjunto.

En la mayoría de los casos, el intercambio de la información entre los órganos y entre las células se produce a nivel de los átomos o las moléculas. Los mensajeros intercelulares o intracelulares pueden ser tan simples como el H^+, el K^+ o el Ca^{2+}. Los mensajeros también pueden ser sustancias químicas más complejas. Una célula puede liberar una molécula que actúe sobre una célula vecina o que entre al torrente sanguíneo y actúe sobre otras células más alejadas. En otros casos, una neurona puede enviar un axón a una distancia de un centímetro o incluso de un metro y modular rápidamente, mediante una molécula neurotransmisora, la actividad de otra célula u otro órgano. Las células y los órganos deben interactuar entre sí, y el método de comunicación es casi siempre molecular.

El gran organizador (el elemento maestro que controla las moléculas, las células y los órganos, así como la forma en la que interactúan) es el genoma con sus modificaciones epigenéticas. De manera tradicional, la disciplina de la fisiología se ha detenido siempre, en su viaje reduccionista, al nivel aproximado de las células y de algunos orgánulos subcelulares, así como las moléculas que los componen y controlan. La disciplina de la fisiología deja a la biología molecular y la genética molecular el papel de explicar cómo la célula se controla a sí misma mediante su ADN. Sin embargo, la disciplina moderna de la fisiología se ha imbricado estrechamente con la biología molecular, dado que el ADN codifica las proteínas que tienen un mayor interés para los fisiólogos. Con mucha frecuencia, los fisiólogos desarrollan minuciosamente elegantes estrategias para clonar los genes relevantes para la fisiología. En ocasiones, ciertas estrategias de «fuerza bruta», como el Proyecto Genoma Humano, proporcionan en bandeja de plata al fisiólogo un gen candidato, homólogo a otro con una función conocida. Aún en otros casos, los biólogos moleculares pueden clonar un gen sin función conocida.

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

booksmedicos.org

booksmedicos.org

En este caso, puede ser el fisiólogo el encargado de determinar la *función* del producto génico, es decir, de determinar su *fisiología*.

La genómica fisiológica (o la genómica funcional) es una nueva rama de la fisiología dedicada a la comprensión del papel que desempeñan los genes en la fisiología. Por lo general, los fisiólogos han seguido una dirección reduccionista del órgano a la célula, de ahí a la molécula y finalmente al gen. Uno de los aspectos más fascinantes de la genómica fisiológica es que ha cerrado el círculo y ha relacionado directamente la fisiología de órganos con la biología molecular. Quizá uno de los ejemplos más notables es el ratón con desactivación génica o *knockout*. La desactivación del gen que codifica una proteína que, según los conocimientos convencionales, es muy importante, en ocasiones no tendrá un efecto evidente o, a veces, efectos inesperados. El fisiólogo es el responsable, al menos en parte, de averiguar el porqué. Quizá resulte bastante aleccionador que para comprender por completo el impacto de un transgén o de un gen desactivado en la fisiología de un ratón, habría que reevaluar cuidadosamente toda la fisiología de dicho ratón. Para comprender la función de un producto génico, el fisiólogo debe desandar los pasos de la ruta reduccionista y lograr una comprensión integrada de la función de ese gen a nivel de las células, de los órganos y de todo el cuerpo. La fisiología es especial entre las ciencias médicas básicas debido a que además de tener un amplio ámbito de actuación (se ocupa de múltiples sistemas) posee una perspectiva integradora.

En algunos casos, ciertos parámetros fisiológicos importantes, como la presión arterial, pueden estar controlados por muchos genes. Ciertos polimorfismos en varios de estos genes podrían tener un efecto acumulado que da lugar a hipertensión arterial. ¿Cómo sería posible identificar qué polimorfismos genéticos pueden subyacer a la hipertensión arterial? Este tipo de problema complejo no se presta fácilmente a los estudios controlados de los fisiólogos. Una estrategia podría ser estudiar una población de personas, o cepas de animales de experimentación, y utilizar herramientas estadísticas para determinar qué polimorfismos se correlacionan con la hipertensión arterial en una población. De hecho, los epidemiólogos utilizan herramientas estadísticas para estudiar los efectos de grupo en las poblaciones. Sin embargo, incluso después de la identificación de variantes en diversos genes, cada una de las cuales puede tener una pequeña contribución a la hipertensión arterial, el fisiólogo puede tener un papel importante. En primer lugar, el fisiólogo, al realizar experimentos controlados, debe determinar si una variante genética particular tiene en realidad al menos el potencial de modular la presión arterial. En segundo lugar, el fisiólogo debe determinar el mecanismo del efecto.

Las células viven en un medio interno altamente protegido

En sus conferencias sobre los fenómenos de la vida, Claude Bernard reflexionó en 1878 sobre las condiciones de la constancia de la vida, que consideraba una propiedad de las formas de vida superiores. Según Bernard, los animales tienen dos ambientes: el «medio externo» que rodea físicamente a todo el organismo y el «medio interno», en el que viven los tejidos y las células del organismo. Este ambiente interno no es el aire ni el agua en el que vive un organismo, sino (en el caso del cuerpo humano) el ambiente líquido bien controlado que Bernard denominó «el líquido orgánico que circula y baña todos los elementos anatómicos de los tejidos, la linfa o el plasma». En pocas palabras, este ambiente interno es lo que se denomina actualmente líquido extracelular. Bernard afirmaba que las funciones fisiológicas continúan con independencia del ambiente cambiante, porque el medio interno aísla los órganos y tejidos del cuerpo de las oscilaciones de las condiciones físicas del ambiente. De hecho, Bernard describió el medio interno como si un organismo se hubiese introducido a sí mismo en un invernadero.

Según el concepto del medio interno de Bernard, algunos líquidos contenidos en el cuerpo no están realmente dentro del cuerpo. Por ejemplo, los *contenidos* del tracto gastrointestinal, los conductos sudoríparos y los túbulos renales están todos ellos fuera del cuerpo. Están en continuidad con el medio externo.

Bernard comparaba a un organismo complejo con un conjunto de elementos anatómicos que viven conjuntamente dentro del medio interno. Por tanto, en la sección II de este libro, se examina la fisiología de estas células y moléculas. En el capítulo 2 («Organización funcional de la célula»), comenzamos nuestro viaje a través de la fisiología con una descripción de la biología de las células, que son los elementos individuales del cuerpo. En el capítulo 3 («Transducción de señales»), se explica cómo las células se comunican *directamente* a través de uniones en hendidura, o *indirectamente* mediante moléculas liberadas al líquido extracelular. Estas moléculas liberadas pueden unirse a receptores en la membrana celular e iniciar cascadas de transducción de señales que pueden modificar la transcripción génica (una respuesta genómica) y una amplia gama de otras funciones celulares (respuestas no genómicas). De forma alternativa, estas moléculas liberadas pueden unirse a receptores en el citoplasma o el núcleo y alterar la transcripción de genes. En el capítulo 4 («Regulación de la expresión génica»), se analiza la respuesta del núcleo. En el capítulo 5 («Transporte de solutos y de agua») se explica cómo la membrana plasmática separa el interior celular del medio interno de Bernard y determina la composición del interior celular. En el proceso de establecer la composición del líquido intracelular, la membrana plasmática también establece unos gradientes de iones y de voltaje a su través. Las células excitables (sobre todo las células nerviosas y musculares) pueden aprovechar estos gradientes para la transmisión «eléctrica» a larga distancia de información. La propiedad de la «excitabilidad», que requiere tanto la percepción de un cambio (una señal) como la reacción a él, es el tema de los capítulos 6 a 9. En la sección III, se analiza cómo el sistema nervioso aprovecha la excitabilidad para procesar la información.

Otro tema desarrollado por Bernard fue que la «estabilidad del medio interno» (la constancia del líquido extracelular) es la condición para una «vida libre e independiente». Este autor explicó que la diferenciación orgánica es propiedad exclusiva de los organismos superiores y que cada órgano contribuye a «compensar y equilibrar» los cambios en el medio ambiente externo. En este sentido, cada uno de los sistemas descritos en las secciones IV a VIII permite al organismo vivir en un ambiente externo adverso porque los sistemas cardiovascular, respiratorio, urinario, gastrointestinal y endocrino crean y mantienen un ambiente interno constante. Los diferentes tipos celulares individuales en varios sistemas de órganos actúan de manera concertada para mantener la constancia del medio interno, y este a su vez proporciona a estas células un medio de cultivo en el que pueden crecer.

La disciplina de la fisiología también se ocupa de las características que son propias de un organismo vivo a diferencia de un organismo inerte. Hay cuatro propiedades fundamentales que distinguen al organismo vivo. En primer lugar, solo los organismos vivos intercambian materia y energía con el entorno para continuar su existencia. Varios sistemas orgánicos del organismo participan en estos intercambios. En segundo lugar, solo los organismos vivos pueden recibir señales de su entorno y reaccionar en consonancia. Los principios de la percepción sensorial, el procesamiento por el sistema nervioso y la reacción se describen en los capítulos sobre excitabilidad y el sistema nervioso. En tercer lugar, lo que distingue

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

a un organismo vivo es el ciclo vital de crecimiento y reproducción, como se comenta en los capítulos sobre reproducción (sección IX). Por último, el organismo vivo es capaz de adaptarse a circunstancias cambiantes. Este es un tema que se desarrolla en todo el libro, pero sobre todo en los capítulos sobre la vida cotidiana (sección X).

Los mecanismos homeostáticos (que actúan a través de sofisticados mecanismos de control por retroalimentación) son responsables de mantener la constancia del medio interno

La **homeostasis** es el control de un parámetro vital. El cuerpo controla cuidadosamente una lista aparentemente interminable de parámetros vitales. Entre los ejemplos de los parámetros estrechamente controlados que afectan a casi todo el cuerpo se encuentran la presión arterial y el volumen sanguíneo. A nivel del medio interno, entre los parámetros que están estrechamente regulados se encuentran la temperatura central del cuerpo y los niveles plasmáticos de oxígeno, glucosa, iones potasio (K^+), calcio (Ca^{2+}) e hidrógeno (H^+). La homeostasis también se produce a nivel celular. Por tanto, las células regulan muchos de los mismos parámetros que regula el cuerpo en su conjunto: volumen, concentraciones de muchos iones inorgánicos (p. ej., Na^+, Ca^{2+}, H^+) y niveles de energía (p. ej., ATP).

Uno de los temas más frecuentes en fisiología es el **mecanismo de retroalimentación negativa** responsable de la homeostasis. La retroalimentación negativa requiere al menos cuatro elementos. En primer lugar, el sistema debe ser capaz de percibir el parámetro vital (p. ej., concentración de glucosa) o algo relacionado con él. En segundo lugar, el sistema debe ser capaz de comparar la señal de entrada con algún valor de referencia interno, denominado *punto de ajuste,* para establecer una señal diferencial. En tercer lugar, el sistema debe multiplicar la señal de error por algún factor de proporcionalidad (es decir, la ganancia) para producir algún tipo de señal de salida (p. ej., liberación de insulina). En cuarto lugar, la señal de salida debe ser capaz de activar un mecanismo efector (p. ej., captación y metabolismo de glucosa) que se oponga a la fuente de la señal de entrada y, por tanto, que acerque el parámetro vital al punto de ajuste (p. ej., disminuye la concentración sanguínea de glucosa a sus valores normales). **N1-1** En ocasiones el organismo controla un parámetro, en parte, utilizando de forma inteligente bucles de retroalimentación positiva.

Un único bucle de retroalimentación no suele actuar de forma aislada, sino formando parte de una red más amplia de controles. Por tanto, puede existir una interrelación compleja entre bucles de retroalimentación en el interior de cada célula, de un órgano o sistema de órganos, o a nivel de todo el cuerpo. Después de estudiar estos bucles de retroalimentación individuales por separado, el fisiólogo puede descubrir que dos de ellos actúan de forma sinérgica o antagónica. Por ejemplo, la insulina disminuye la concentración de glucosa en sangre, mientras que la epinefrina y el cortisol tienen el efecto contrario. Por tanto, el fisiólogo debe determinar la importancia relativa de los bucles de retroalimentación que **compiten** entre sí. Por último, el fisiólogo también debe establecer la **jerarquía** entre varios bucles de retroalimentación. Por ejemplo, el hipotálamo controla la adenohipófisis, que controla a su vez la corteza suprarrenal. Esta libera cortisol que ayuda a controlar la concentración de glucosa en sangre.

Otro aspecto de la homeostasis es la **redundancia.** Cuanto más vital es un parámetro, más sistemas moviliza el cuerpo para regularlo. Si un sistema falla, existen otros para ayudar a mantener la homeostasis. Es probable que por este motivo la desactivación genética en ocasiones no manifieste sus efectos perjudiciales esperados. El resultado de múltiples sistemas homeostáticos que controlan numerosos parámetros vitales es un medio interno con una composición estable.

Tanto a nivel del medio interno como del citoplasma de una célula individual, la homeostasis se cobra un precio en forma de energía. Cuando un parámetro vital (p. ej., la concentración sanguínea de glucosa) está bien regulado, dicho parámetro no está en equilibrio. El **equilibrio** es un estado que no implica consumo de energía. En lugar de ello, un parámetro bien regulado suele estar en **estado estacionario.** Es decir, su valor es constante porque el cuerpo o la célula ajustan cuidadosamente las acciones que disminuyen el valor del parámetro con otras acciones que lo incrementan. El efecto neto es que el parámetro vital se mantiene en un valor constante.

Un principio fisiológico importante, que ya se ha comentado, es que cada célula desempeña un papel especializado en el funcionamiento global del organismo. A cambio, el organismo (que es la suma de todas estas células) proporciona el medio interno apropiado para la vida de cada célula. En contraprestación, cada célula u órgano debe respetar las necesidades del cuerpo en su conjunto y no descontrolarse por sus propios intereses egoístas. Por ejemplo, durante el ejercicio, el sistema que controla la temperatura corporal interna permite la pérdida de calor produciendo sudor para su evaporación. Sin embargo, la producción de sudor acaba por reducir el volumen sanguíneo. Debido a que el cuerpo en su conjunto otorga una mayor **prioridad** al control del volumen sanguíneo que al de la temperatura corporal interna, en algún momento el sistema que controla el volumen sanguíneo ordenará al sistema que controla la temperatura corporal interna que reduzca la producción de sudor. Por desgracia, este malabarismo de prioridades solo funciona si el individuo deja de realizar ejercicio; en caso contrario, se producirá un golpe de calor.

La **adaptabilidad** de un organismo depende de su capacidad de modificar su respuesta. De hecho, los bucles de retroalimentación flexibles se encuentran en la raíz de muchas formas de adaptación fisiológica. Por ejemplo, a nivel del mar, la reducción experimental del oxígeno (el estímulo sensorial) en el aire inspirado provoca un incremento de la respiración (la respuesta). Sin embargo, después de la **aclimatación** a una altitud elevada con una concentración de oxígeno baja, el mismo nivel reducido de oxígeno (el mismo estímulo sensorial) hace que se respire mucho más deprisa (una mayor respuesta). Por tanto, la respuesta depende de la historia previa y, por tanto, del «estado» del sistema. Además de la aclimatación, los factores genéticos también pueden contribuir a responder a un estrés ambiental. Por ejemplo, algunas poblaciones de seres humanos que han vivido durante generaciones a una altitud elevada toleran la hipoxia mejor que los habitantes de tierras bajas, incluso después de que estos últimos se hayan aclimatado por completo.

La medicina es el estudio de «los fallos de la fisiología»

La medicina toma prestados sus principios fisicoquímicos de la fisiología. La medicina también usa la fisiología como estado de referencia: es esencial saber cómo funcionan los órganos y sistemas en las personas sanas para averiguar qué componentes pueden estar funcionando inadecuadamente en un paciente. Una gran parte de la medicina clínica se ocupa simplemente de la fisiología anormal debida a un proceso patológico. Un mal funcionamiento (p. ej., insuficiencia cardíaca) puede causar un efecto patológico *primario* (p. ej., una disminución del gasto cardíaco) que, de forma parecida a una reacción en cadena, da lugar a una serie de efectos *secundarios* (p. ej., aumento del volumen sanguíneo) que son las respuestas apropiadas de los bucles de retroalimentación fisiológicos.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

De hecho, dado que los fisiólogos clínicos han explorado las bases de la enfermedad, han descubierto muchas cosas sobre la fisiología. Por este motivo, hemos intentado ilustrar los principios fisiológicos con ejemplos clínicos, algunos de los cuales se presentan en cuadros clínicos en este libro.

Los fisiólogos han desarrollado muchas herramientas y pruebas para explorar la función normal. Un gran número de pruebas funcionales (usadas para el diagnóstico de una enfermedad, la monitorización de la evolución de un trastorno y la evaluación del progreso del tratamiento) son transferencias directas de la tecnología desarrollada en los laboratorios de fisiología. Entre los ejemplos típicos, pueden citarse la monitorización cardíaca, las pruebas de función respiratoria y las pruebas de aclaramiento renal, así como los análisis utilizados para medir las concentraciones plasmáticas de varios iones, gases y hormonas. El perfeccionamiento de estas tecnologías en el entorno hospitalario, a su vez, ayudan al estudio de la fisiología. Por tanto, el intercambio de información entre la medicina y la fisiología es una vía de doble sentido. Los conocimientos de la fisiología que se resumen en este libro proceden de experimentos realizados en el ser humano, pero sobre todo de investigaciones en otros mamíferos, e incluso en calamares y mohos mucilaginosos. Sin embargo, nuestro principal foco de atención es el cuerpo humano.

BIBLIOGRAFÍA

La lista de referencias está disponible en www.StudentConsult.com.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N1-1 Control por retroalimentación

Colaboración de Arthur DuBois

En el control proporcional, el punto de ajuste no se alcanza cuando la señal diferencial desaparece y el sistema de control se para. Los ingenieros han diseñado una forma para solucionar esto. Toman la integral en el tiempo de la señal diferencial y la emplean para activar el mecanismo efector con el fin de lograr el control integral que permitiría volver al punto de ajuste. Pero aquí surge otro problema. Dado que existe un retraso temporal cuando se procesa la señal de entrada, se produce una demora a la hora de regresar al punto de ajuste. Los ingenieros también han ofrecido un modo de solucionar esto. Para ello, toman la derivada con respecto al tiempo de la señal diferencial y la añaden a la señal correctora, acelerando el retorno hacia el punto de ajuste.

Pero una vez más, surge otro problema. Si tenemos un radiador y un refrigerador, cada uno con su propio termostato, y queremos que una habitación esté entre 23 y 25 °C, habrá que seleccionar un termostato para que active el radiador a temperaturas <23 °C pero desactivándolo a ≥23 °C. El termostato del refrigerador debe activarlo a >25 °C, pero desactivarlo a ≤25 °C para evitar que ambos funcionen a la vez. Si la habitación está fría, el radiador la calentará hasta 23 °C, tras lo cual se apagará. Si la habitación está caliente, el refrigerador la enfriará hasta 25 °C, tras lo cual se apagará. Por analogía, el cuerpo tiene sistemas de control diferentes para controlar los escalofríos y la sudoración, evitando que ambos procesos se produzcan a la vez. Es posible imaginar que las vías anabólicas y catabólicas deberían funcionar de forma separada y no simultáneamente. Muchos sistemas corporales, como los controles respiratorio y circulatorio oscilan entre valores ligeramente por encima y por debajo de la media deseada, tratando de alcanzarla en lugar de permanecer en un único valor ideal. Cuando el sistema de control es menos preciso, las oscilaciones son más amplias, como sucede cuando un conductor ebrio da bandazos con el coche por la carretera al volver a su casa.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

BIBLIOGRAFÍA

Bernard C. Leçons sur les phénomènes de la vie communs aux animaux et aux végétaux. Cours de physiologie générale du Museum d'Histoire Naturelle. Paris: Baillière et Fils; 1878.
Cannon WB. The Wisdom of the Body. New York: WW Norton; 1932.
Smith HW. From Fish to Philosopher. New York: Doubleday; 1961.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Página deliberadamente en blanco

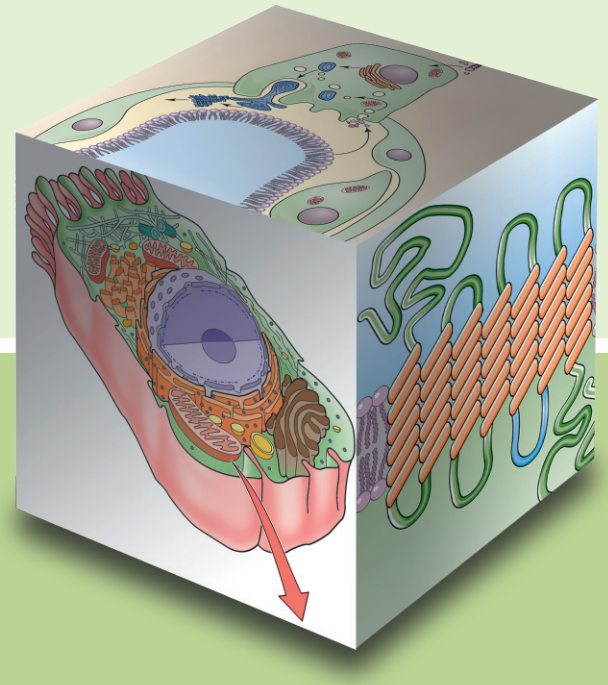
booksmedicos.org

booksmedicos.org

SECCIÓN II

FISIOLOGÍA DE LAS CÉLULAS Y LAS MOLÉCULAS

Capítulo 2 Organización funcional de la célula, pág. 8
Capítulo 3 Transducción de señales, pág. 47
Capítulo 4 Regulación de la expresión génica, pág. 73
Capítulo 5 Transporte de solutos y agua, pág. 102
Capítulo 6 Electrofisiología de la membrana celular, pág. 141
Capítulo 7 Excitabilidad eléctrica y potenciales de acción, pág. 173
Capítulo 8 Transmisión sináptica y unión neuromuscular, pág. 204
Capítulo 9 Fisiología celular del músculo esquelético, cardíaco y liso, pág. 228



booksmedicos.org

booksmedicos.org

CAPÍTULO 2

ORGANIZACIÓN FUNCIONAL DE LA CÉLULA

Michael J. Caplan

En la mente de muchos estudiantes, la disciplina de la fisiología está vinculada de forma indisoluble a las imágenes de su pasado. Este prejuicio no es sorprendente, porque muchos experimentos de la gloriosa historia de la fisiología, como los de Pavlov sobre sus perros, han trascendido al mero círculo científico y han arraigado en el ámbito de la cultura popular. Podría creerse que la ciencia de la fisiología se dedica exclusivamente al estudio de animales completos, lo que la convertiría en una antigua reliquia en esta época de reduccionismo molecular. Nada podría estar más lejos de la verdad. La fisiología es y ha sido siempre el estudio de los mecanismos homeostáticos que permiten la persistencia de un organismo a pesar de las presiones siempre cambiantes impuestas por un entorno hostil. Estos mecanismos pueden apreciarse a muchos niveles diferentes de resolución.

Sería difícil entender el funcionamiento del cuerpo sin apreciar las funciones de sus órganos y la comunicación entre estos órganos que les permite influir mutuamente en sus comportamientos. También sería difícil entender cómo un órgano realiza sus tareas específicas a menos que se esté familiarizado con las propiedades de sus células y moléculas constituyentes.

El tratamiento moderno de la fisiología que se presenta en este libro se centra tanto en las interacciones de las moléculas en las células como en las interacciones de los órganos en los organismos. Por tanto, es necesario comenzar con la descripción de la estructura y las características de la célula. Nuestra exposición se centra en primer lugar en las características estructurales y dinámicas de una célula genérica. A continuación, se analizará cómo esta célula genérica puede adaptarse para desarrollar diversas capacidades fisiológicas. Mediante las adaptaciones a nivel celular los órganos adquieren la maquinaria necesaria para realizar sus funciones.

ESTRUCTURA DE LAS MEMBRANAS BIOLÓGICAS

La superficie de la célula está definida por una membrana

La composición química del interior de la célula es muy diferente de la de su entorno. Esta observación se aplica por igual a los paramecios unicelulares que nadan libremente en un estanque de agua dulce y a las neuronas que están densamente empaquetadas en la corteza cerebral del cerebro humano. Los procesos bioquímicos implicados en la función celular requieren el mantenimiento de un ambiente intracelular regulado de forma precisa. El citoplasma es una solución extraordinariamente compleja, entre cuyos constituyentes se encuentran multitud de proteínas, ácidos nucleicos, nucleótidos y azúcares que sintetiza la célula o que los acumula con un gran coste metabólico. La célula también gasta mucha energía para regular las concentraciones intracelulares de muchos iones. Si no hubiese una barrera rodeando la célula para impedir el intercambio entre los espacios intracelular y extracelular, toda la singularidad de la composición citoplásmica tan duramente lograda se perdería por difusión en pocos segundos.

Esta barrera necesaria la provee la **membrana plasmática,** que constituye el límite exterior de la célula. La membrana plasmática es *impermeable* a las moléculas de gran tamaño como las proteínas y los ácidos nucleicos, lo que asegura su retención en el citosol. Es *permeable selectivamente* a pequeñas moléculas, como iones y metabolitos. No obstante, los requisitos metabólicos de la célula requieren una membrana plasmática que sea mucho más compleja que una simple barrera pasiva que permita el paso de diversas sustancias a velocidades diferentes. Con frecuencia, la concentración de nutrientes en el líquido extracelular (LEC) es varios órdenes de magnitud menor que la requerida en el interior de la célula. Por tanto, si la célula desea utilizar dicha sustancia debe ser capaz de *acumularla* contra un gradiente de concentración. Un simple poro en la membrana no puede concentrar nada; solo puede modular la velocidad a la que un gradiente se disipa. Para lograr la tarea más sofisticada de crear de un gradiente de concentración, la membrana debe estar dotada de una maquinaria especial que utilice energía metabólica para impulsar los movimientos *en contra* de un gradiente de sustancias **(transporte activo)** hacia dentro o fuera de la célula. Además, sería útil modular rápidamente las propiedades de permeabilidad de la membrana plasmática en respuesta a diversos estímulos metabólicos. El transporte activo y la capacidad de controlar las permeabilidades pasivas subyacen a una amplia gama de procesos fisiológicos, desde la excitabilidad eléctrica de las neuronas a las funciones de reabsorción y secreción del riñón. En el capítulo 5 se analiza cómo las células transportan activamente solutos a través de la membrana plasmática. Los mecanismos mediante los cuales se adquiere, se modifica y se regula la selectividad dinámica de la membrana plasmática se describen brevemente más adelante en este capítulo y con mayor detalle en el capítulo 7.

La membrana celular está compuesta principalmente de fosfolípidos

Nuestros conocimientos sobre la estructura de la membrana biológica se basan en estudios de glóbulos rojos o eritrocitos, que se realizaron en la primera parte del siglo XX. El eritrocito carece de núcleo y de otras estructuras intracelulares complejas que son características de la mayoría de las células animales. Consta de una membrana plasmática que rodea un citoplasma rico en hemoglobina. Es posible romper los eritrocitos y liberar su contenido

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

booksmedicos.org

booksmedicos.org

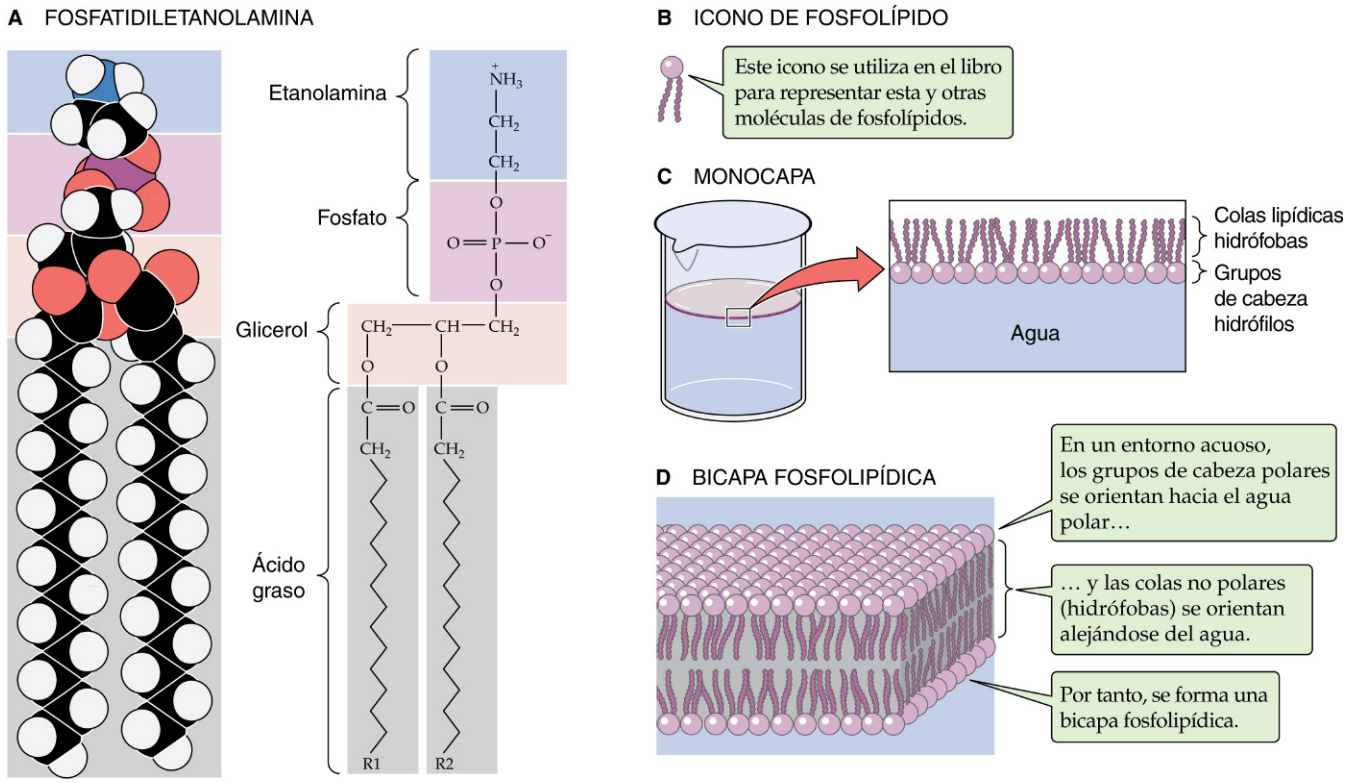


Figura 2-1 Fosfolípidos.

citoplásmico. A continuación, las membranas pueden recuperarse por centrifugación para obtener una preparación muy pura de la membrana de la superficie celular. El análisis bioquímico muestra que esta membrana está constituida por dos componentes principales: lípidos y proteínas.

La mayoría de los lípidos asociados con las membranas plasmáticas de eritrocitos pertenece a la familia molecular de los **fosfolípidos.** En general, los fosfolípidos comparten un esqueleto de **glicerol,** dos de cuyos grupos hidroxilo están esterificados a diversos **ácidos grasos** o **grupos acilo** (fig. 2-1*A*). Estos grupos acilo pueden tener diferentes números de átomos de carbono y también puede tener dobles enlaces entre carbonos. En los fosfolípidos basados en glicerol, el tercer grupo hidroxilo glicerólico se esterifica con un grupo **fosfato,** que a su vez se esterifica con una molécula pequeña denominada **grupo de cabeza.** La identidad del grupo de cabeza determina el nombre y muchas de las propiedades de los fosfolípidos individuales. Por ejemplo, los fosfolípidos basados en glicerol que tienen una molécula de etanolamina en la posición del grupo de cabeza se clasifican como **fosfatidiletanolaminas** (v. fig. 2-1*A*).

Los fosfolípidos forman estructuras complejas en solución acuosa

La estructura y la fisicoquímica específicas de cada fosfolípido (v. fig. 2-1*B*) determinan la formación de las membranas biológicas y explican muchas de sus propiedades principales. Los ácidos grasos son moléculas no polares. Sus largas cadenas de átomos de carbono carecen de los grupos cargados que facilitarían la interacción con el agua, que es polar. Por consiguiente, los ácidos grasos se disuelven mal en agua, pero fácilmente en disolventes orgánicos; es decir, los ácidos grasos son **hidrófobos.** Por otro lado, los grupos de cabeza de la mayoría de los fosfolípidos están cargados (son polares). Estos grupos de cabeza interactúan bien con el agua y, por consiguiente, son muy hidrosolubles. Es decir, los grupos de cabeza son **hidrófilos.** Dado que los fosfolípidos combinan cabezas hidrófilas con colas hidrófobas, su interacción con el agua se denomina **anfipática.**

Cuando se mezclan con agua, los fosfolípidos se organizan en estructuras que impiden que sus colas hidrófobas contacten con el agua mientras que, simultáneamente, permiten que sus grupos de cabeza hidrófilos se disuelvan por completo. Cuando se añaden al agua en concentraciones relativamente bajas, los fosfolípidos forman una **monocapa** (v. fig. 2-1*C*) en la superficie del agua, en la interfase aire-agua. Es energéticamente menos costoso para el sistema que las colas hidrófobas sobresalgan en el aire en lugar de que interactúen con el disolvente.

En concentraciones más altas los fosfolípidos se organizan en **micelas.** Los grupos de cabeza hidrófilos forman las superficies de estas pequeñas esferas, mientras que las colas hidrófobas apuntan hacia sus centros. En esta geometría, las colas están protegidas de cualquier contacto con el agua y, en cambio, son capaces de participar en interacciones enérgicamente favorables entre sí. En concentraciones aún mayores los fosfolípidos forman espontáneamente **bicapas** (v. fig. 2-1*D*). En estas estructuras, las moléculas de fosfolípido se organizan en dos láminas o **monocapas** paralelas enfrentadas entre sí cola con cola. Los grupos de cabeza hidrófilos forman las superficies de la bicapa; las colas hidrófobas constituyen el centro del sándwich. Las superficies hidrófilas aíslan las colas hidrófobas del contacto con el disolvente, dejando las colas libres para que se asocien exclusivamente entre sí.

Las características físicas de una bicapa lipídica dependen en gran medida de la composición química de sus moléculas de fosfolípidos constituyentes. Por ejemplo, la anchura de la bicapa está determinada por la longitud de las cadenas laterales de ácidos grasos. Los fosfolípidos dihexadecanoicos (cuyas dos cadenas de ácidos grasos tienen cada una 16 átomos de carbono de longitud) producen bicapas de 2,47 nm de ancho; los fosfolípidos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

ditetradecanoicos (que tienen ácidos grasos de 14 átomos de carbono) generan bicapas de 2,3 nm. Del mismo modo, la naturaleza de los grupos de cabeza determina la densidad de empaquetamiento de las moléculas de fosfolípido adyacentes en cada monocapa de la membrana.

Los detergentes pueden disolver las membranas fosfolipídicas, porque, al igual que los fosfolípidos, son anfipáticos. Poseen grupos de cabeza muy hidrófilos y colas hidrófobas que son hidrosolubles en concentraciones mucho mayores que los fosfolípidos. Cuando se mezclan juntos en soluciones acuosas, el detergente y las moléculas de fosfolípidos interactúan a través de sus colas hidrófobas, y los complejos resultantes son hidrosolubles, ya sea como dímeros individuales o en micelas mixtas. Por tanto, la adición de concentraciones suficientes de detergente a las membranas constituidas por bicapas de fosfolípidos altera las membranas y disuelve los lípidos. Los detergentes son herramientas sumamente útiles en la investigación de la estructura y la composición de las membranas lipídicas.

La difusión de los lípidos individuales en una monocapa de una bicapa está determinada por la composición química de sus constituyentes

A pesar de su aspecto altamente organizado, una bicapa fosfolipídica es una estructura fluida. Una molécula de fosfolípido individual puede difundirse libremente por toda la monocapa en la que se encuentra. La velocidad a la que se produce esta difusión bidimensional depende en gran medida de la temperatura. A altas temperaturas, la energía térmica de cualquier molécula lipídica determinada es mayor que la energía de interacción que tendería a mantener las moléculas lipídicas adyacentes juntas. En estas condiciones, la difusión lateral puede producirse rápidamente, y se dice que el lípido está en **estado de sol.** A temperaturas menores, las energías de interacción superan las energías térmicas de la mayoría de las moléculas individuales. Por tanto, los fosfolípidos difunden lentamente porque carecen de la energía para liberarse de la atracción de sus vecinos. Este comportamiento es característico del **estado de gel.**

La temperatura a la cual la membrana bicapa pasa de la fase de gel a la fase de sol (y viceversa) se denomina **temperatura de transición.** La temperatura de transición es otra característica que depende de la composición química de los fosfolípidos de la bicapa. Los fosfolípidos con cadenas largas de ácidos grasos saturados pueden interactuar ampliamente entre sí. Por consiguiente, se requiere una cantidad de energía térmica considerable para superar estas interacciones y permitir la difusión. No resulta sorprendente que tales bicapas tengan temperaturas de transición relativamente altas. Por ejemplo, la temperatura de transición para la fosfatidilcolina dioctadecanoica (que tiene dos cadenas de ácidos grasos saturados de 18 carbonos) es de 55,5 °C. En cambio, los fosfolípidos que tienen cadenas de ácidos grasos más cortas o enlaces dobles (que introducen acodamientos) no se pueden alinear igual de bien uno junto a otro y por tanto interactúan peor. Se requiere mucha menos energía para inducirlos a participar en la difusión. Por ejemplo, si se reduce la longitud de la cadena de átomos de carbono de 18 a 14, la temperatura de transición baja a 23 °C. Si se conservan 18 átomos de carbono pero se introduce un enlace doble (haciendo que las cadenas de ácidos grasos sean monoinsaturadas), la temperatura de transición también disminuye drásticamente.

Si se mezclan otros tipos de moléculas de lípidos en bicapas fosfolipídicas es posible alterar sensiblemente las propiedades de fluidez de la membrana. Los fosfolípidos *basados en glicerol,* que son los lípidos de membrana más abundantes, incluyen las fosfatidiletanolaminas descritas previamente (v. fig. 2-1*A*), así como los **fosfatidilinositoles** (fig. 2-2*A*), **fosfatidilserinas** (v. fig. 2-2*B*) y **fosfatidilcolinas** (v. fig. 2-2*C*). La segunda clase principal de lípidos de membrana, los **esfingolípidos** (derivados de *esfingosina*), consta de tres subgrupos: **esfingomielinas** (v. fig. 2-2*D*), **N2-1 glucoesfingolípidos** como los galactocerebrósidos (v. fig. 2-2*E*) y los **gangliósidos** (que no se muestran en la figura). El colesterol (v. fig. 2-2*F*) es otro lípido de membrana importante. Dado que estas otras moléculas no tienen exactamente la misma forma que los fosfolípidos basados en glicerol, participan en diferente grado en las interacciones intermoleculares con los fosfolípidos de las cadenas laterales. **N2-2** La presencia de estos lípidos alternativos modifica la fuerza de las interacciones que impiden la difusión de las moléculas de lípidos. Por consiguiente, la membrana tiene una fluidez diferente y una temperatura de transición distinta. Este comportamiento es especialmente característico de la molécula de colesterol, cuyo rígido anillo esteroideo se une a las cadenas laterales de ácidos grasos y las inmoviliza parcialmente. Por tanto, en concentraciones moderadas el colesterol disminuye la fluidez. Sin embargo, cuando está presente en concentraciones elevadas, el colesterol puede modificar sustancialmente la capacidad de los fosfolípidos de interactuar entre sí, lo cual aumenta la fluidez y disminuye la temperatura de transición gel-sol. Este aspecto es importante, porque las membranas plasmáticas de células animales pueden contener cantidades considerables de colesterol.

Las bicapas compuestas de varios lípidos diferentes no sufren la transición de gel a sol a una temperatura única y bien definida. En su lugar se interconvierten de forma más gradual a lo largo de un rango de temperatura que se define por la composición de la mezcla. Dentro de este intervalo de transición en estas bicapas de multicomponentes, la membrana puede dividirse en zonas distintas desde el punto de vista de su composición. Los fosfolípidos con ácidos grasos saturados de cadena larga se adhieren entre sí de forma relativamente estrecha, lo que da lugar a la formación de regiones con propiedades de tipo gel. Los fosfolípidos que tienen ácidos grasos insaturados de cadena corta quedarán excluidos de estas regiones y migran a las regiones de tipo sol. Por tanto, en el plano de una membrana fosfolipídica pueden existir «lagos» de lípidos contiguos con propiedades físicas muy diferentes. Por consiguiente, las mismas fuerzas termodinámicas que forman la elegante estructura de bicapa pueden separar distintos dominios lipídicos dentro de la bicapa. Como se explica más adelante, la segregación de los lagos lipídicos en el plano de la membrana puede ser importante para distribuir las proteínas de membrana a diferentes partes de la célula.

Aunque los fosfolípidos pueden difundir en el plano de una membrana de tipo bicapa lipídica, no difunden entre las monocapas adyacentes (fig. 2-3). La velocidad a la cual los fosfolípidos se translocan (movimiento de «*flip-flop*») espontáneamente de una monocapa a otra de la bicapa es extremadamente baja. Como se mencionó antes, el centro de una membrana bicapa consta de las colas de ácidos grasos de las moléculas de fosfolípidos y es un ambiente extremadamente hidrófobo. Para que una molécula de fosfolípido se transloque de una monocapa a la otra, su gran grupo de cabeza hidrófilo debería atravesar este núcleo hidrófobo central, lo que tendría un coste energético extremadamente alto. Esta observación no se aplica al colesterol (v. fig. 2-3), cuya cabeza polar es un único grupo hidroxilo. El coste energético del paso de este pequeño grupo hidroxilo polar a través de la bicapa es relativamente bajo, lo que permite que el colesterol realice una translocación relativamente rápida.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

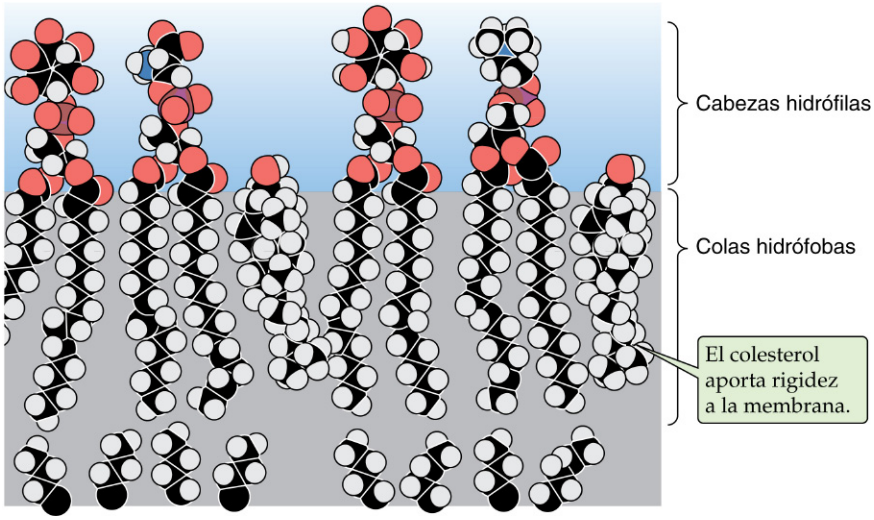
N2-1 Esfingomielinas

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

El grupo de cabeza polar de las esfingomielinas puede ser fosfocolina, como se muestra en la figura 2-2*D*, o fosfoetanolamina (análoga del residuo fosfoetanolamina de la fig. 2-1*A*). Obsérvese que las esfingomielinas son tanto 1) esfingolípidos porque contienen esfingosina como 2) fosfolípidos porque contienen un grupo fosfato al igual que los fosfolípidos basados en glicerol que se muestran en las figuras 2-1*A* y 2-2*A-C*.

N2-2 Diversidad de lípidos en una bicapa

Colaboración de Michael Caplan



eFigura 2-1 La monocapa superior de esta bicapa lipídica contiene, de izquierda a derecha, fosfatidilinositol, fosfatidilserina, colesterol, fosfatidilinositol, fosfatidilcolina y colesterol.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

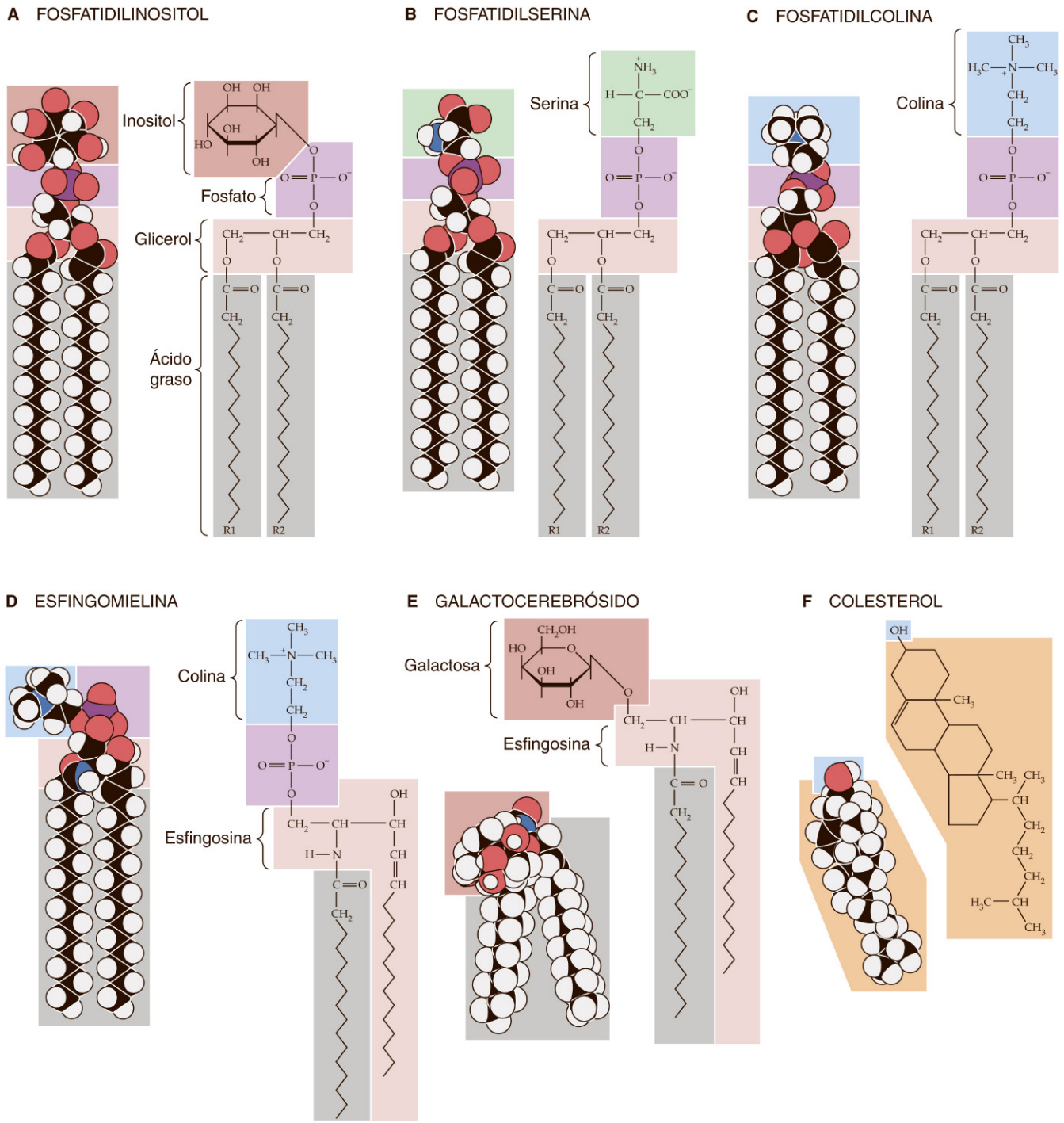


Figura 2-2 Estructuras de algunos lípidos de membrana frecuentes.

Las membranas de bicapa fosfolipídica son impermeables a las moléculas cargadas

La bicapa lipídica es ideal para separar dos compartimentos acuosos. Los grupos de cabeza hidrófila interactúan bien con el agua en ambas superficies de la membrana, mientras que el centro hidrófobo asegura que el coste energético de atravesar la membrana sea prohibitivo para átomos o moléculas cargadas. Las membranas de bicapa fosfolipídica pura son extremadamente impermeables a casi cualquier sustancia hidrosoluble cargada. Los iones como el Na^+, K^+, Cl^- y Ca^{2+} son insolubles en la parte central de la membrana hidrófoba, por lo que no pueden pasar desde el medio acuoso de un lado de la membrana hacia el medio acuoso del lado opuesto. Esto mismo sucede con las grandes moléculas hidrosolubles, como las proteínas, los ácidos nucleicos, azúcares y nucleótidos.

Mientras que las membranas fosfolipídicas son impermeables a las moléculas hidrosolubles, las pequeñas moléculas polares *no cargadas* pueden atravesarlas con relativa libertad. Esto suele cumplirse con el O_2, CO_2, NH_3 y, sorprendentemente, con la propia

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

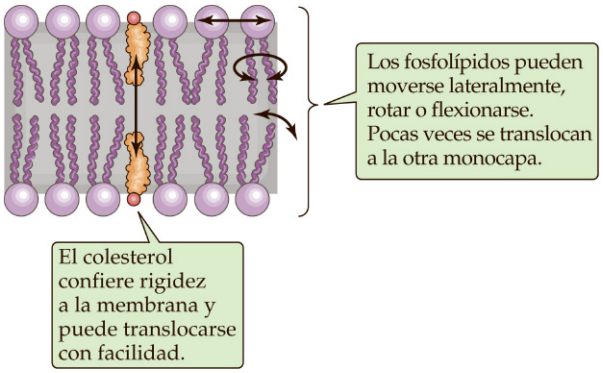


Figura 2-3 Movilidad de los lípidos en una bicapa.

agua. Las moléculas de agua pueden, al menos en parte, atravesar la membrana a través de grietas transitorias entre las colas hidrófobas de los fosfolípidos sin tener que superar una enorme barrera energética. El grado de permeabilidad al agua (y quizá al CO_2 y NH_3) varía ampliamente con la composición lipídica; algunos fosfolípidos (sobre todo aquellos con cadenas de ácidos grasos cortas o acodadas) permiten una tasa mayor de difusión del agua a través de la bicapa que otros.

La membrana plasmática es una bicapa

Como puede deducirse de la exposición anterior, la membrana de la superficie celular es, en realidad, una bicapa fosfolipídica. Esto se confirmó mediante un experimento sorprendentemente sencillo. En 1925, Gorter y Grendel midieron la superficie de los lípidos que extraían de membranas plasmáticas de eritrocitos. Estos autores utilizaron un dispositivo denominado balanza de Langmuir en la que los lípidos recubren una interfase aire-agua (v. fig. 2-1*C*) y después se empaquetan juntos en una monocapa continua mediante una barra deslizante que disminuye la superficie que tienen disponible. El área de la monocapa que se creó por los lípidos de los eritrocitos era exactamente el doble del área de los eritrocitos de los que se obtuvieron. Por tanto, la membrana plasmática debe ser una bicapa.

La confirmación de la estructura de bicapa de las membranas biológicas se ha obtenido a partir de los estudios de difracción de rayos X realizados en las espirales repetitivas de membrana que forman las vainas de mielina que rodean los axones neuronales (v. págs. 292-293).

La estructura de bicapa de la membrana puede visualizarse directamente en la micrografía electrónica que se muestra en la figura 2-4. La molécula de tetraóxido de osmio (OsO_4) con la que se tiñe la membrana se une a los grupos de la cabeza de los fosfolípidos. Por tanto, ambas superficies de una bicapa de fosfolípidos aparecen en negro en las micrografías electrónicas, mientras que el núcleo central no teñido de la membrana aparece en blanco.

Las composiciones de fosfolípidos de las dos monocapas de la membrana plasmática no son idénticas. Los estudios de marcado realizados en las membranas plasmáticas de eritrocitos demuestran que la superficie orientada hacia el citoplasma contiene fosfatidiletanolamina y fosfatidilserina, mientras que la monocapa orientada hacia el exterior está compuesta casi exclusivamente por fosfatidilcolina. Como se comenta más adelante en este capítulo, esta asimetría se crea durante la biosíntesis de las moléculas de fosfolípidos. No está del todo claro qué ventaja obtiene la célula de esta

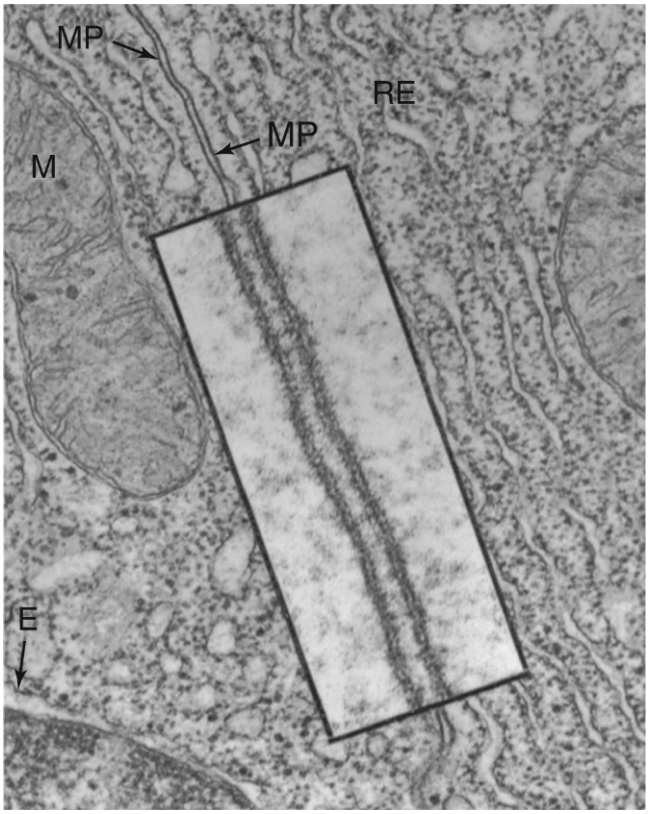


Figura 2-4 Micrografía electrónica de transmisión de una membrana celular. La micrografía muestra dos células adyacentes del páncreas de una rana (ampliación original ×43.000). El recuadro es una vista a gran aumento (ampliación original ×216.000) de las membranas plasmáticas (MP) de las células. Obsérvese que cada membrana tiene dos capas densas con una capa intermedia de menor densidad. Las capas densas representan la interacción de los grupos de cabeza polar de los fosfolípidos con el OsO_4 utilizado para teñir la preparación. E, envoltura nuclear; M, mitocondria; RE, retículo endoplásmico. (De Porter KR, Bonneville MR: Fine Structure of Cells and Tissues, 4.ª ed. Filadelfia, Lea & Febiger, 1973.)

distribución. Las interacciones entre ciertas proteínas y la membrana plasmática pueden requerir esta segregación. La asimetría lipídica puede ser especialmente importante para los fosfolípidos que están implicados en las cascadas de segundos mensajeros. Los fosfatidilinositoles, por ejemplo, dan lugar a los fosfoinosítidos, que desempeñan papeles cruciales en las vías de señalización (v. págs. 58-61). Además, la composición de fosfatidilinositol de la superficie citoplásmica de un orgánulo ayuda a definir la identidad del orgánulo y a dirigir su transporte y propiedades de direccionamiento. Por último, los fosfolípidos característicos de las membranas plasmáticas de las células animales suelen tener un residuo de ácido graso saturado y otro insaturado. Por consiguiente, son menos propensos a distribuirse en los dominios lipídicos de tipo sol o de tipo gel que los fosfolípidos que tienen cadenas de ácido graso idénticas. N2-3

Las proteínas de membrana pueden asociarse de forma integral o periférica con la membrana plasmática

La demostración de que los componentes lipídicos de la membrana plasmática forman una bicapa deja abierta la cuestión de cómo se organizan los constituyentes proteicos de la membrana. Las proteínas de membrana pueden pertenecer a dos grandes clases,

booksmedicos.org

booksmedicos.org

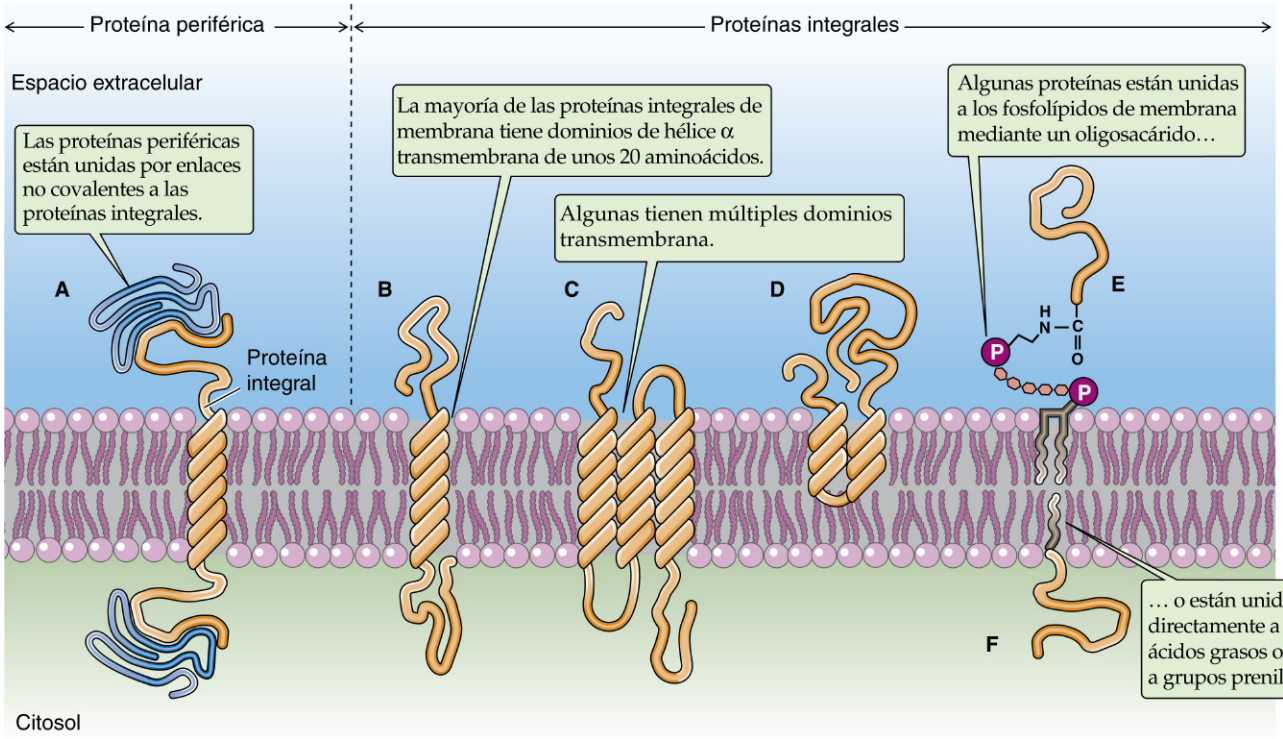


Figura 2-5 Clases de proteínas de membrana. En **E,** la proteína está acoplada mediante un enlace GPI.

periféricas o integrales. Las **proteínas de membrana asociadas periféricamente** no están ni integradas en la membrana ni unidas a ella por enlaces covalentes; en lugar de ello, se adhieren estrechamente a las superficies citoplásmica o extracelular de la membrana plasmática (fig. 2-5*A*). Sin embargo, pueden extraerse de la membrana mediante tratamientos suaves que rompen los enlaces iónicos (concentraciones muy elevadas de sal) o los enlaces de hidrógeno (concentraciones muy bajas de sal).

En cambio, las **proteínas integrales de membrana** están íntimamente asociadas con la bicapa lipídica. No se pueden eluir de la membrana mediante estos lavados con concentraciones altas o bajas de sal. Para extraer las proteínas integrales de membrana se debe disolver la propia membrana añadiendo detergentes. Las proteínas integrales de membrana pueden asociarse con la bicapa lipídica de tres formas distintas. En primer lugar, algunas proteínas atraviesan la bicapa lipídica una o varias veces (v. fig. 2-5*B, C*), por lo que se denominan **proteínas transmembrana.** Los experimentos realizados con membranas de eritrocitos muestran que estas proteínas pueden marcarse mediante la aplicación de reactivos marcadores de proteínas en cualquier lado de la bicapa.

El segundo grupo de proteínas integrales de membrana está integrado en la bicapa, sin llegar a atravesarla (v. fig. 2-5*D*). Un tercer grupo de proteínas asociadas a membrana no está realmente integrado en la bicapa en absoluto. En su lugar, estas proteínas ancladas a lípidos están unidas a la membrana mediante un enlace covalente a un componente lipídico de la membrana o a un derivado de ácido graso que se intercala en la membrana. Por ejemplo, las proteínas pueden estar unidas a un tipo especial de molécula fosfolipídica glucosilada (v. fig. 2-5*E*), que en la mayoría de los casos es el **glucosilfosfatidilinositol (GPI),** en la monocapa externa de la membrana. Esta familia se denomina colectivamente **proteínas unidas a glucofosfolípidos.** Otro ejemplo es un enlace directo con un ácido graso (p. ej., un grupo miristilo) o un grupo prenilo (p. ej., farnesilo) que se intercale en la monocapa interna de la membrana (v. fig. 2-5*F*).

Las porciones de las proteínas transmembrana que atraviesan la membrana suelen ser hélices α hidrófobas

Surge la pregunta de cómo las proteínas transmembrana mantienen una asociación estable con la bicapa en una conformación que requiere que al menos una cierta porción de secuencia de aminoácidos esté en contacto continuo con el núcleo central hidrófobo de la membrana. La respuesta puede encontrarse en las estructuras especiales de los dominios proteicos que realmente atraviesan la membrana.

Las cadenas laterales de los ocho aminoácidos enumerados en la parte superior de la tabla 2-1 son hidrófobas. Estos grupos aromáticos o alifáticos no cargados son casi tan difíciles de disolver en agua como las cadenas laterales de los ácidos grasos de los propios fosfolípidos de membrana. Por tanto, no resulta sorprendente que estas cadenas laterales hidrófobas permanezcan sin demasiados problemas en el ambiente hidrófobo del centro de la bicapa. La mayoría de los **segmentos transmembrana** (es decir, las porciones cortas de aminoácidos que atraviesan la membrana una vez) están compuestos sobre todo de estos aminoácidos no polares, junto con aminoácidos polares no cargados.

Los segmentos transmembrana hidrófobos de las proteínas transmembrana están especialmente adaptados al entorno hidrófobo en el que residen. Las moléculas fosfolipídicas de la bicapa lipídica en realidad protegen a estas porciones de proteínas transmembrana de las interacciones energéticamente desfavorables con

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N2-3 Microdominios de membrana

Colaboración de Michael Caplan

Según los modelos actuales (v. Anderson y Jacobson, 2002; Edidin, 2003), los lípidos y las proteínas no se distribuyen uniformemente en el plano de las membranas que rodean las células y los orgánulos. En su lugar, ciertos lípidos y proteínas asociadas se agrupan para formar microdominios que difieren en su composición, estructura y función del resto de la membrana que los rodea. Estos microdominios pueden considerarse como pequeñas islas rodeadas por el «lago» de lípidos y proteínas que constituyen la mayor parte de la membrana. Estas estructuras bidimensionales están compuestas por lípidos que tienden a formar interacciones estrechas entre sí, lo que se traduce en el autoensamblaje de dominios organizados que incluyen tipos específicos de lípidos y excluyen otros. Los lípidos que tienden a estar presentes en los microdominios son la esfingomielina, el colesterol y los glucolípidos. Las proteínas capaces de interactuar estrechamente con los lípidos formadores de microdominios también pueden incorporarse selectivamente a estos microdominios. Se utilizan varios nombres diferentes para referirse a estos microdominios, de los cuales los más frecuentes son caveolas y balsas.

Las **caveolas** (v. págs. 42-43) se identificaron originariamente mediante microscopia electrónica como unas invaginaciones de la membrana plasmática en forma de matraz. Contienen una capa compuesta por proteínas denominadas **caveolinas** y tienden a tener un diámetro de al menos 50-80 nm. Se ha demostrado que las caveolas participan en la endocitosis de subconjuntos específicos de proteínas y también poseen una gran cantidad de moléculas de señalización, como tirosina cinasas receptoras.

Las **balsas** son estructuras peor conocidas, que se definen por los comportamientos bioquímicos de sus componentes cuando la membrana circundante se disuelve en detergentes no iónicos. Los microdominios de lípidos ricos en esfingomielina, colesterol y glucolípidos tienden a resistir la solubilización en estos detergentes bajo ciertas condiciones y pueden recuperarse intactos por centrifugación en gradiente de densidad. De nuevo, varias proteínas interesantes implicadas en la señalización y la comunicación celulares, incluidas cinasas, canales iónicos y proteínas G, tienden a concentrarse en las balsas, o a asociarse con balsas tras la activación de vías de *transducción de señal* específicas. Las balsas están pensadas para reunir las proteínas de señalización en zonas pequeñas, altamente concentradas, lo que facilita sus interacciones y, por tanto, su capacidad para activar vías particulares. Las balsas también intervienen en procesos de tráfico de membranas. En células epiteliales polarizadas, la clasificación de varias proteínas de la membrana plasmática apical depende de su capacidad de distribuirse en balsas lipídicas que se forman en el plano de la membrana de la red *trans* del Golgi. Se sabe poco sobre cuál es el aspecto real de las balsas lipídicas en las membranas celulares *in situ*. Actualmente se cree que son bastante pequeñas (<100 nm), aunque es posible que puedan ser inducidas a coalescer en estructuras más grandes bajo ciertas circunstancias. Queda mucho por aprender acerca de las estructuras y funciones de las balsas y caveolas, pero es evidente que son elementos dinámicos e importantes que subdividen la membrana en regiones especializadas utilizadas por las células para una gran variedad de tareas.

BIBLIOGRAFÍA

Anderson RG, Jacobson K. A role for lipid shells in targeting proteins to caveolae, rafts, and other lipid domains. Science 2002;296:1821-5.

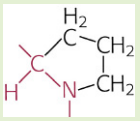
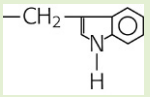
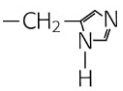
Edidin M. The state of lipid rafts: From model membranes to cells. Annu Rev Biophys Biomol Struct 2003;32:257-83.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

TABLA 2-1 Clasificación de los aminoácidos basada en las características químicas de sus cadenas laterales

	NOMBRE	CÓDIGO DE TRES LETRAS	CÓDIGO DE UNA LETRA	ESTRUCTURA DE LA CADENA LATERAL	ÍNDICE DE HIDROPATÍA*
No polar	Alanina	Ala	A	$-CH_3$	+1,8
	Valina	Val	V	$-CH(CH_3)_2$	+4,2
	Leucina	Leu	L	$-CH_2CH(CH_3)_2$	+3,8
	Isoleucina	Ile	I	$-CH(CH_3)-CH_2-CH_3$	+4,5
	Prolina	Pro	P		−1,6
	Fenilalanina	Phe	F	$-CH_2-C_6H_5$	+2,8
	Triptófano	Trp	W		−0,9
	Metionina	Met	M	$-CH_2-CH_2-S-CH_3$	+1,9
Polar sin carga	Glicina	Gly	G	$-H$	−0,4
	Serina	Ser	S	$-CH_2-OH$	−0,8
	Treonina	Thr	T	$-CH(OH)-CH_3$	−0,7
	Cisteína	Cys	C	$-CH_2-SH$	+2,5
	Tirosina	Tyr	Y	$-CH_2-C_6H_4-OH$	−1,3
	Asparagina	Asn	N	$-CH_2-C(=O)-NH_2$	−3,5
	Glutamina	Gln	Q	$-CH_2-CH_2-C(=O)-NH_2$	−3,5
Polar, cargado, ácido	Aspartato	Asp	D	$-CH_2-C(=O)-O^-$	−3,5
	Glutamato	Glu	E	$-CH_2-CH_2-C(=O)-O^-$	−3,5
Polar, cargado, básico	Lisina	Lys	K	$-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-NH_3^+$	−3,9
	Arginina	Arg	R	$-CH_2-CH_2-CH_2-NH-C(=NH_2^+)-NH_2$	−4,5
	Histidina	His	H		−3,2

Observación: la porción mostrada en rojo es parte del esqueleto peptídico.
*Kyte y Doolittle generaron estos valores (escala arbitraria de −4,5 a +4,5) promediando dos tipos de datos. El primero es un índice de la energía necesaria para transferir la cadena lateral de la fase de vapor a agua. El segundo indica la probabilidad de encontrar esta cadena lateral inmersa en (en lugar de estar en la superficie de) 12 proteínas globulares cuyas estructuras se habían determinado mediante cristalografía de rayos X. Un valor positivo indica que la cadena lateral es hidrófoba. (De Kyte J, Doolittle RF: A simple method for displaying the hydropathic character of a protein. J Mol Biol 157:105-132, 1982.)

el entorno acuoso. Las proteínas transmembrana tienden a ser muy insolubles en agua. Si se separan los segmentos transmembrana de estas proteínas de los fosfolípidos anfipáticos que los rodean, estas secuencias hidrófobas tienden a establecer interacciones estrechas entre sí en lugar de con el agua. Los grandes agregados proteicos resultantes suelen ser insolubles y precipitan. Sin embargo, si se altera la membrana fosfolipídica añadiendo detergente, los fosfolípidos pueden sustituirse por las moléculas anfipáticas del detergente. Las secuencias transmembrana hidrófobas permanecen así aisladas de las interacciones con el disolvente acuoso y las proteínas permanecen solubles como componentes de **micelas de detergente.** Esta capacidad de los detergentes de extraer las

booksmedicos.org

booksmedicos.org

proteínas transmembrana de la bicapa lipídica (mientras mantienen la solubilidad y las estructuras nativas de estas proteínas) ha demostrado ser importante para purificar proteínas de membrana concretas.

Las proteínas transmembrana pueden tener un único segmento transmembrana (v. fig. 2-5*B*) o varios (v. fig. 2-5*C*). Las que tienen un único segmento transmembrana pueden orientarse con su extremo amino (N) o carboxilo (C) terminal hacia el espacio extracelular. Las proteínas con varios segmentos transmembrana zigzaguean atravesando la membrana como un hilo a través de una tela. De nuevo, los extremos N- y C-terminal pueden exponerse a los compartimentos citoplásmico o extracelular. El patrón con el que la proteína transmembrana atraviesa la bicapa lipídica define su **topología** de membrana.

Las secuencias de aminoácidos de los segmentos transmembrana tienden a formar hélices α con alrededor de 3,6 aminoácidos por giro de la hélice (v. fig. 2-5*B*). En esta conformación, los átomos polares del esqueleto peptídico presentan el máximo número de enlaces de hidrógeno entre sí (de un giro de la hélice al siguiente), por lo que no requieren que el disolvente proporcione átomos para los enlaces de hidrógeno. Por tanto, esta estructura garantiza la solubilidad de la secuencia transmembrana en el entorno hidrófobo de la membrana. Aunque la mayoría de las proteínas transmembrana parecen atravesar la membrana con dominios de hélice α, está claro que un subgrupo menos comprendido de polipéptidos de membrana utiliza una estructura muy distinta. Por ejemplo, la proteína porina (v. pág. 109), que actúa como canal en las membranas bacterianas, tiene porciones transmembrana con estructura de barril β.

En el caso de las proteínas con múltiples segmentos transmembrana es probable que sus hélices transmembrana se empaqueten estrechamente entre sí (v. fig. 2-5*C*). El análisis molecular de varias secuencias transmembrana conocidas ha ayudado a desarrollar algoritmos que predicen la probabilidad de que una secuencia particular de aminoácidos pueda atravesar la membrana. Estos algoritmos se utilizan ampliamente para evaluar la probabilidad de que genes recién identificados codifiquen proteínas transmembrana y para predecir el número y la localización de segmentos transmembrana.

Muchas proteínas de membrana forman asociaciones estrechas no covalentes con otras proteínas de membrana en el plano de la bicapa. Estas **proteínas multiméricas** pueden estar compuestas de un único tipo de polipéptido o de mezclas de dos o más proteínas diferentes. Las interacciones laterales que mantienen juntos estos complejos pueden implicar a los segmentos transmembrana o a las regiones de la proteína que protruyen en cualquiera de las superficies de la bicapa. Ensamblándose en complejos multiméricos, las proteínas de membrana pueden aumentar su estabilidad. También pueden aumentar la variedad y complejidad de las funciones que son capaces de realizar.

Algunas proteínas de membrana son móviles en el plano de la bicapa

Al igual que sucede con las moléculas de fosfolípidos (v. fig. 2-3), algunas proteínas transmembrana pueden difundir en la superficie de la membrana. Si no existen uniones con otras proteínas, las proteínas transmembrana tienen libertad para difundir a lo largo de toda la superficie de la membrana. Esto fue demostrado por Frye y Edidin en 1970 (fig. 2-6). Estos autores marcaron las proteínas de superficie de una población de linfocitos de *ratón* con una lectina (una proteína vegetal que se une con fuerza a ciertos grupos azúcar unidos a proteínas) que estaba unida a fluoresceína (un colorante fluorescente). También marcaron las superficies proteicas de una segunda población de linfocitos *humanos* con una lectina que estaba conjugada con un colorante fluorescente distinto, la rodamina. Debido a que la fluoresceína produce un brillo verde y la rodamina presenta un brillo rojo cuando se excitan por una luz de longitud de onda apropiada, estas moléculas marcadoras pueden distinguirse con facilidad entre sí mediante un microscopio de fluorescencia. Frye y Edidin mezclaron las dos poblaciones de linfocitos y las trataron con un reactivo que provocaba la fusión de las células entre sí. Inmediatamente después de la fusión, las proteínas de superficie marcadas de las células recién unidas se mantenían separadas; la mitad de la superficie celular fusionada permanecía roja, mientras que la otra mitad permanecía verde. Sin embargo, durante un período de unos 30 minutos los marcadores proteicos verde y rojo

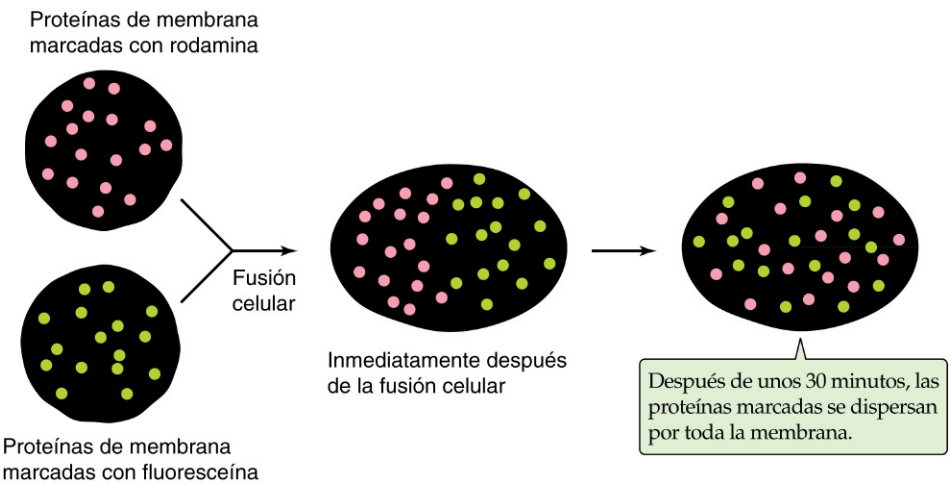


Figura 2-6 Difusión de las proteínas de membrana en el plano de la membrana celular. Las proteínas de superficie de un linfocito *humano* están marcadas con una lectina conjugada con rodamina, un colorante fluorescente; las proteínas de superficie de un linfocito de *ratón* están marcadas con una lectina unida a fluoresceína, otro colorante fluorescente. Justo después de la fusión de las dos células, las proteínas de superficie marcadas se mantienen segregadas. Sin embargo, las proteínas de membrana se entremezclan durante un período de unos 30 minutos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

se mezclaron hasta que toda la superficie de la célula fusionada estaba cubierta con ambas moléculas marcadoras. La velocidad a la que se producía esta mezcla aumentaba con la temperatura, lo que no es sorprendente, debido a que la fluidez de la membrana depende de la temperatura.

Debido a que las proteínas transmembrana son moléculas grandes, su difusión en el plano de la membrana es mucho más lenta que la de los lípidos. Incluso las proteínas más rápidas difunden unas 1.000 veces más despacio que el fosfolípido promedio. La difusión de muchas proteínas transmembrana parece verse obstaculizada aún más por sus uniones al citoesqueleto, situado justo bajo la superficie de la membrana. Enlaces fuertes con esta malla trabecular pueden hacer que las proteínas sean esencialmente inmóviles. Otras proteínas transmembrana parecen viajar en el plano de la membrana mediante procesos dirigidos que son mucho más rápidos y con menos aleatoriedad direccional que la difusión. Proteínas motoras asociadas al citoesqueleto citoplásmico (descrito después) parecen fijarse a ciertas proteínas transmembrana, arrastrándolas en el plano de la membrana como barcos de juguete atados a cuerdas. Por último, al igual que los fosfolípidos, las proteínas pueden difundir solo en el plano de la bicapa. No pueden translocarse de una monocapa a otra de dicha bicapa. La barrera energética para arrastrar los dominios hidrófilos citoplásmico y extracelular de una proteína a través del centro hidrófobo de la bicapa es muy difícil de superar. Por tanto, la topología de una proteína no cambia durante la duración de su vida.

FUNCIÓN DE LAS PROTEÍNAS DE MEMBRANA

Las proteínas integrales de membrana pueden actuar como receptores

Toda la comunicación entre una célula y su entorno debe implicar a la membrana plasmática o al menos atravesarla. Para los fines de esta exposición, se define la comunicación de un modo bastante amplio como el intercambio de cualquier señal entre la célula y su entorno. Excepto para las moléculas de señalización liposolubles, como las hormonas esteroideas, esencialmente todas las funciones de comunicación realizadas por la membrana plasmática se producen a través de proteínas de membrana. Desde una perspectiva de ingeniería, las proteínas de membrana están perfectamente situadas para transmitir señales, porque forman una unión única y continua entre los dos compartimentos que están separados por la membrana.

Los **receptores de unión a ligando** engloban el grupo de las proteínas transmembrana que quizá ilustre con más claridad el concepto de señalización transmembrana (fig. 2-7*A*). Para que las hormonas hidrosolubles como la adrenalina influyan en el comportamiento celular, su presencia en el compartimento del LEC debe comunicarse a los diversos mecanismos intracelulares cuyos comportamientos modulan. La interacción de una hormona con la porción extracelular del receptor hormonal, que forma un sitio de unión de alta afinidad, produce cambios conformacionales en la proteína receptora que se extienden a

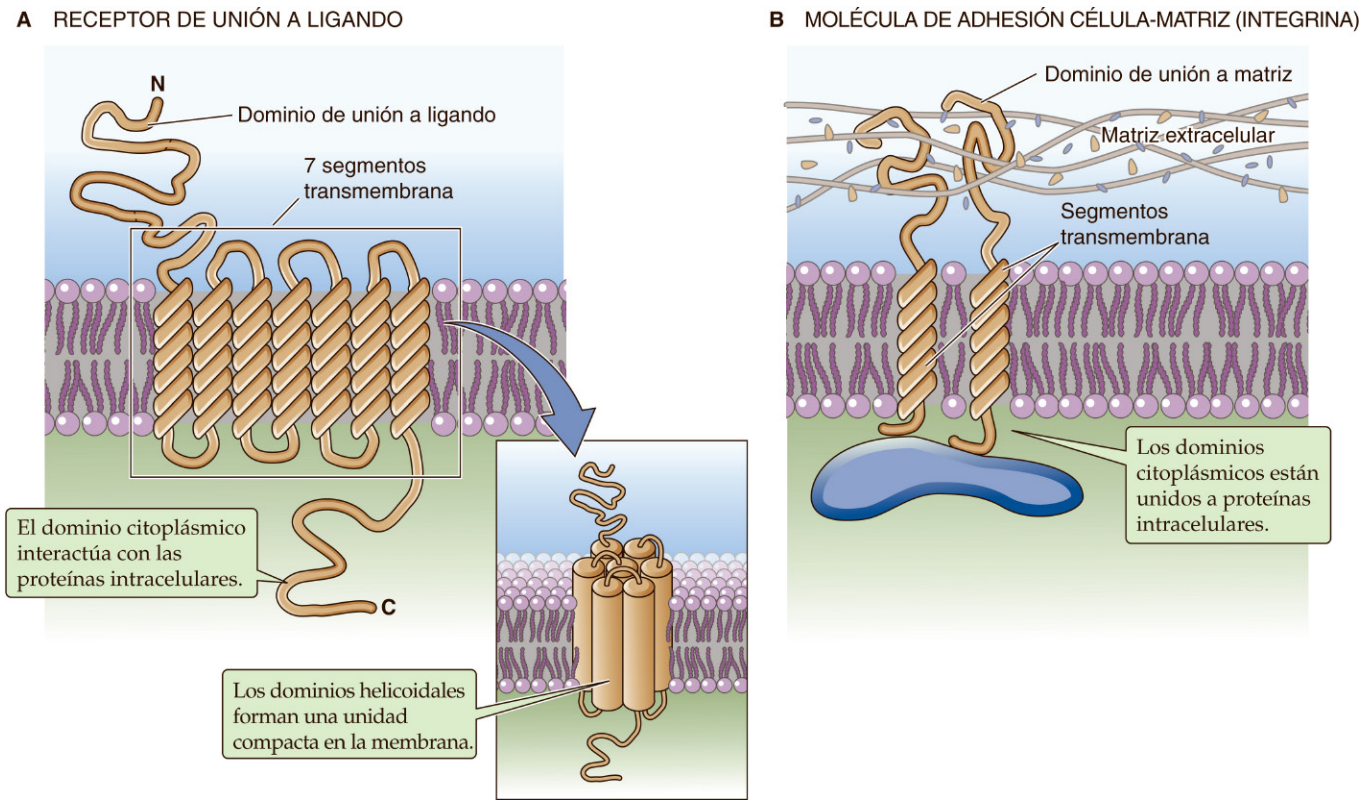


Figura 2-7 Proteínas integrales de membrana que transmiten señales del exterior al interior de una célula. **A,** El ligando puede ser una hormona, un factor de crecimiento, un neurotransmisor, una sustancia odorífera u otro mediador local. **B,** Una integrina es una molécula de adhesión que une la célula a una matriz extracelular.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

través del dominio transmembrana hasta el dominio intracelular del receptor. Como consecuencia, el dominio intracelular adquiere actividad enzimática o puede interactuar con proteínas citoplásmicas que participan en la síntesis de los denominados segundos mensajeros. Cualquiera de estos mecanismos completa la transmisión de la señal hormonal a través de la membrana. Por tanto, la disposición transmembrana de un receptor hormonal crea un único medio de comunicación continuo que es capaz de transmitir información desde el entorno al interior celular mediante sus propias modificaciones estructurales. El proceso de transducción transmembrana de la señal se describe en el capítulo 3.

Las proteínas integrales de membrana pueden actuar como moléculas de adhesión

Las células también pueden utilizar proteínas integrales de membrana como **moléculas de adhesión** que forman contactos físicos con la matriz extracelular circundante (es decir, moléculas de adhesión célula-matriz) o con sus vecinos celulares (es decir, moléculas de adhesión intercelular). Estas uniones pueden ser muy importantes para regular la forma, el crecimiento y la diferenciación de las células. Las características y la extensión de estas uniones deben comunicarse al interior celular para que la célula pueda adaptarse adecuadamente a las tensiones físicas y señales proporcionadas por su entorno inmediato. Muchas clases de proteínas transmembrana intervienen en estos procesos de comunicación. Las **integrinas** son ejemplos de receptores de la matriz o de **moléculas de adhesión célula-matriz.** Engloban una gran familia de proteínas transmembrana que unen las células a componentes de la matriz extracelular (p. ej., fibronectina, laminina) en las placas de adhesión o adhesiones focales (v. fig. 2-7*B*). Estas uniones producen cambios conformacionales en las moléculas de integrina que se transmiten a sus colas citoplásmicas. Estas colas, a su vez, comunican los fenómenos de unión a varias moléculas estructurales y de señalización que intervienen en la elaboración de la respuesta de la célula a su entorno físico.

A diferencia de los receptores de la matriz, que unen las células a la matriz extracelular, varias superfamilias muy extensas de **moléculas de adhesión intercelular** unen las células entre sí. Entre estas moléculas de adhesión intercelular se incluyen las moléculas de adhesión intercelular dependientes de Ca^{2+} (cadherinas) y las moléculas de adhesión celular neural independientes de Ca^{2+} (N-CAM). Las **cadherinas** son glucoproteínas (es decir, proteínas con azúcares unidos) con un segmento transmembrana y un gran dominio extracelular de unión al Ca^{2+}. Por su parte, las **N-CAM** suelen ser miembros de la superfamilia de las inmunoglobulinas. Las dos clases de moléculas de adhesión intercelular median tipos similares de señales transmembrana que ayudan a organizar el citoplasma y a controlar la expresión génica en respuesta a los contactos intercelulares. Algunas moléculas de adhesión intercelular pertenecen a la **clase de proteínas de membrana con enlace GPI** (v. pág. 13). Estos polipéptidos carecen de una cola transmembrana y citoplásmica. Las interacciones mediadas por esta clase especial de moléculas de adhesión pueden comunicarse al interior celular por asociaciones laterales con otras proteínas de membrana.

Las moléculas de adhesión orquestan procesos que son tan diversos como la migración dirigida de las células inmunitarias y el guiado de los axones en el sistema nervioso en desarrollo. La pérdida de la adhesión intercelular y entre célula y matriz es un sello característico de las células tumorales metastásicas.

Las proteínas integrales de membrana pueden llevar a cabo el movimiento transmembrana de sustancias hidrosolubles

Como se ha indicado previamente, una bicapa fosfolipídica pura no tiene las propiedades de permeabilidad que suelen asociarse con las membranas plasmáticas de las células animales. Las bicapas fosfolipídicas puras también carecen de la capacidad de transportar sustancias en contra de gradiente (es decir, contra gradientes electroquímicos; pág. 105). Las proteínas transmembrana confieren estas capacidades a las membranas biológicas. Los iones y otras sustancias a las que las membranas son impermeables pueden atravesar la bicapa con la ayuda de proteínas transmembrana que actúan como poros, canales, transportadores y bombas. Los **poros** y **canales** actúan como conductos que permiten al agua, a iones específicos, o incluso a proteínas muy grandes fluir de forma pasiva a través de la bicapa. Los **transportadores** pueden facilitar el transporte de una molécula específica a través de la membrana o acoplar el transporte de una molécula a la de otros solutos. Las **bombas** utilizan la energía que se libera por la hidrólisis del ATP para dirigir el transporte de sustancias al interior o al exterior de las células en contra de gradientes de energía. Cada una de estas clases importantes de proteínas se describe en el capítulo 5.

Los canales, transportadores y bombas son eficaces a la hora de permitir que las sustancias hidrófilas atraviesen la membrana mediante la creación de un trayecto hidrófilo en la bicapa. Previamente hemos afirmado que los segmentos transmembrana son tan hidrófobos como los ácidos grasos que los rodean. ¿Cómo es posible que estos dominios transmembrana *hidrófobos* formen los trayectos *hidrófilos* que permiten el paso de iones a través de la membrana? La solución a este rompecabezas parece ser que las hélices α que constituyen estos segmentos transmembrana son anfipáticas. Es decir, poseen tanto dominios hidrófobos como hidrófilos.

Para cada hélice α los giros helicoidales producen alineamientos de los aminoácidos que en la secuencia están espaciados a intervalos regulares. Por tanto, es posible alinear todos los aminoácidos hidrófilos o hidrófobos a lo largo de un único borde de la hélice. En las **hélices anfipáticas** los aminoácidos hidrófobos se alternan con residuos hidrófilos a intervalos regulares de alrededor de 3-4 aminoácidos (debe recordarse que hay alrededor de 3,6 aminoácidos por cada giro de la hélice). Por tanto, cuando las hélices se empaquetan juntas, lado a lado, la proteína de membrana resultante tiene unas superficies hidrófilas y otras hidrófobas. Las superficies hidrófobas de cada hélice se orientarán hacia los lípidos de membrana o hacia las superficies hidrófobas de las hélices contiguas. De forma similar, las superficies hidrófilas de cada hélice se orientarán hacia un poro central común a través del cual pueden pasar sustancias hidrosolubles. Dependiendo del modo en el que la proteína regule el acceso a este poro, la proteína puede ser un canal, un transportador o una bomba. La combinación de aminoácidos hidrófilos que revisten el poro supuestamente determina, al menos en parte, el tipo de sustancias que pueden pasar por él. En algunos casos, las hélices anfipáticas que revisten el poro están formadas por varias proteínas distintas (o subunidades) que se unen en un único complejo multimérico. En la figura 2-8 se muestra un ejemplo de un tipo de canal de K^+ que se describe en la página 184. Este canal está formado por la aposición de cuatro subunidades idénticas, cada una de las cuales tiene seis segmentos transmembrana. El poro de este canal está creado por las hélices anfipáticas así como por bucles hidrófilos cortos (bucles P) que corresponden a cada una de las cuatro subunidades.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

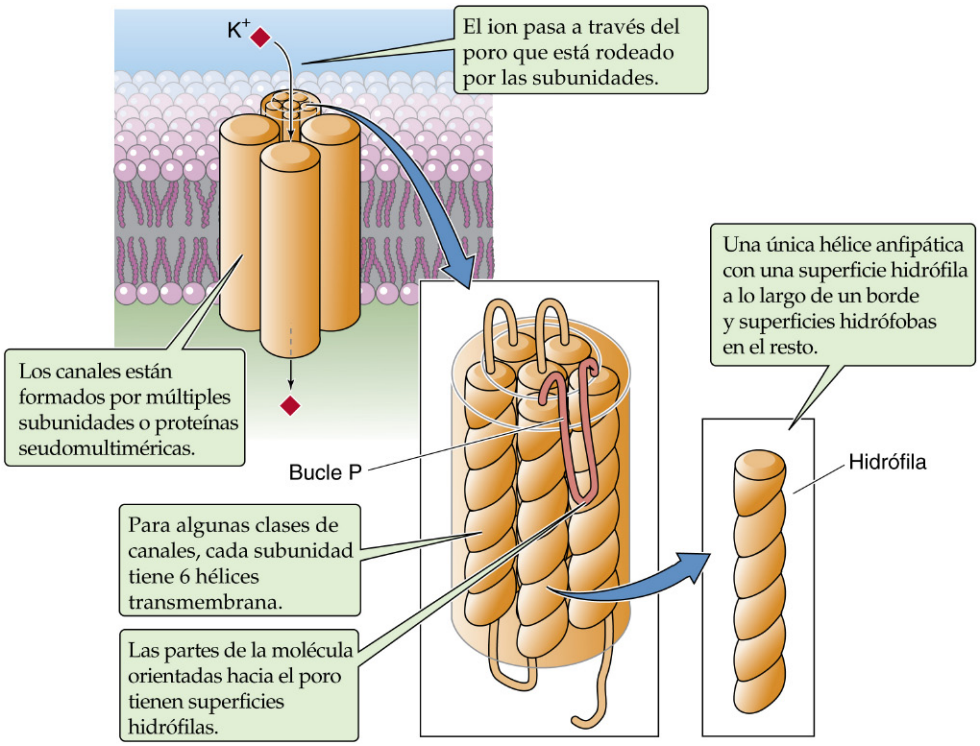


Figura 2-8 Hélices α anfipáticas que interactúan para formar un canal a través de la membrana celular. Este es un ejemplo de un canal de potasio.

Las proteínas integrales de membrana también pueden ser enzimas

Las bombas iónicas son en realidad enzimas. Catalizan la hidrólisis del ATP y utilizan la energía liberada por esta reacción para impulsar el transporte iónico. Otras muchas clases de proteínas que están integradas en las membranas celulares también actúan como enzimas. Las enzimas unidas a membranas son especialmente frecuentes en las células intestinales, que participan en los pasos finales de la digestión y absorción de nutrientes (v. págs. 916-918). Estas enzimas (localizadas en el lado de las células intestinales que se orienta hacia la luz del intestino) escinden los polisacáridos pequeños en azúcares individuales, o fragmentan los polipéptidos en polipéptidos más pequeños o en aminoácidos para que puedan introducirse en las células. Gracias a que estas enzimas están inmersas en la membrana plasmática, la célula puede generar los productos finales de la digestión cerca de las proteínas transportadoras que median la captación de estas moléculas nutrientes. Este modelo se repite en otros muchos tipos celulares. Por tanto, la membrana puede actuar como un centro de reacción bidimensional extremadamente eficiente para procesos en múltiples pasos que implican reacciones enzimáticas o transporte.

Muchas de las proteínas con enlace GPI son enzimas. Varias de las actividades enzimáticas que suelen considerarse marcadores extracelulares de la membrana plasmática, como la **fosfatasa alcalina,** la **5′-nucleotidasa** y la anhidrasa carbónica IV (v. pág. 828), están ancladas a la monocapa externa de la bicapa mediante la unión covalente a un GPI.

Las proteínas integrales de membrana pueden participar en la señalización intracelular

Algunas proteínas integrales se asocian con la superficie citoplásmica de la membrana plasmática mediante la unión covalente a ácidos grasos o a grupos prenilo que, a su vez, se intercalan en la bicapa lipídica (v. fig. 2-5*F*). Los ácidos grasos o grupos prenilo actúan como colas hidrófobas que anclan una proteína por lo demás soluble a la bicapa. Todas estas proteínas se localizan en la monocapa *intra*celular de la bicapa de membrana y suelen participar en las vías de señalización intracelular. La familia de proteínas unidas a lípidos incluye proteínas de unión a GTP, tanto pequeñas como heterotriméricas, y cinasas, y algunas son productos de protooncogenes (v. cap. 3). Muchas de estas proteínas participan en la transmisión de las señales que se reciben en la superficie celular a la maquinaria efectora situada en el interior de la célula. Por tanto, su asociación con la membrana acerca estas proteínas a los lados citoplásmicos de los receptores que transmiten señales desde el exterior de la célula a través de la bicapa. La relevancia médica de este tipo de asociación de la membrana se está empezando a dilucidar. Por ejemplo, si se impiden las modificaciones lipídicas de determinados productos de oncogenes (y, por tanto, su unión a la membrana) se elimina su capacidad para inducir la transformación cancerígena.

Las proteínas periféricas de membrana participan en la señalización intracelular y pueden formar un citoesqueleto submembranoso

Las proteínas periféricas de membrana se fijan laxamente a la bicapa lipídica pero no están integradas dentro de ella (v. págs. 12-13). Su asociación con la membrana puede adoptar dos formas. En primer lugar, algunas proteínas interactúan mediante **interacciones iónicas** con grupos de cabeza de los fosfolípidos. Muchos de estos grupos de cabeza tienen una carga positiva o negativa, por lo que pueden participar en puentes salinos con las proteínas a las que se adhieren.

En un segundo grupo de proteínas periféricas de membrana, la unión se basa en su enlace directo a las superficies citoplásmica o extracelular de las proteínas integrales de membrana (v. fig. 2-5*A*).

booksmedicos.org

booksmedicos.org

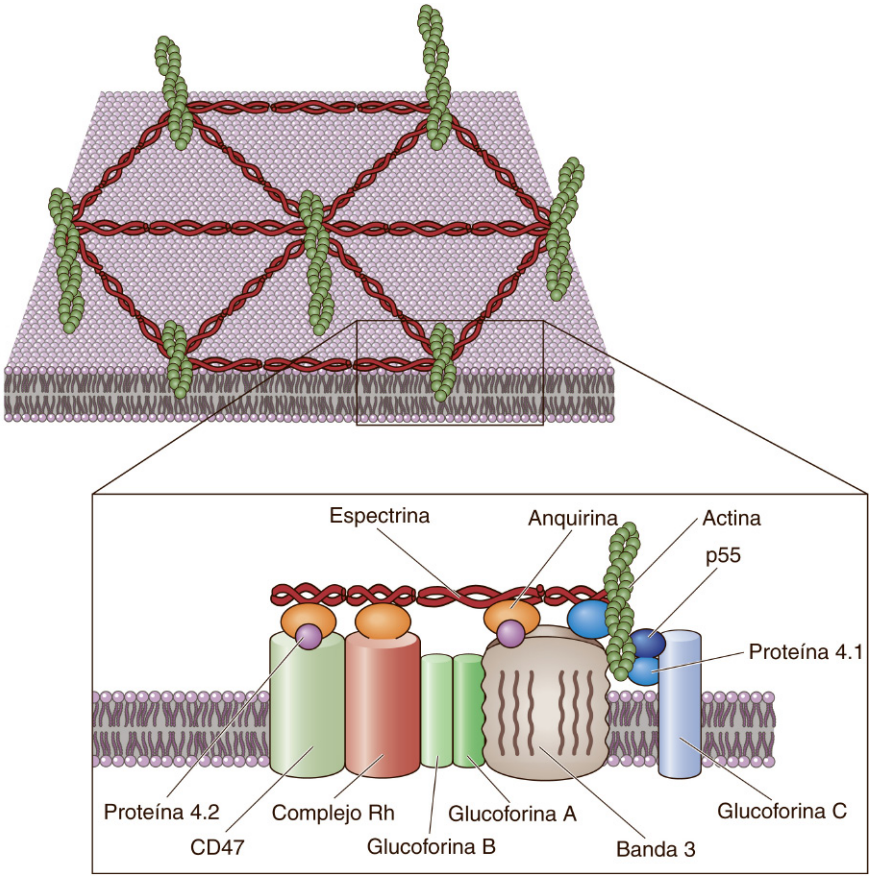


Figura 2-9 Uniones de la membrana celular al citoesqueleto submembranoso en los eritrocitos. Las proteínas integrales de membrana forman los puentes que unen la membrana celular al sistema imbricado de proteínas que constituyen el citoesqueleto subcortical.

El citoesqueleto es un ejemplo de esta forma de unión. Por ejemplo, la superficie citoplásmica de la membrana plasmática del eritrocito está en estrecha aposición con una densa malla de hebras proteicas entrelazadas denominada **citoesqueleto subcortical.** Consta de una larga molécula fibrilar denominada espectrina, polímeros cortos de actina (una proteína del citoesqueleto) y otras proteínas, como la anquirina y la banda 4.1 (fig. 2-9).

Dos isoformas estrechamente relacionadas de **espectrina** (α y β) constituyen dímeros y dos de estos dímeros se ensamblan cabeza con cabeza entre sí para formar heterotetrámeros de espectrina. Las regiones de cola de la espectrina unen la proteína globular **banda 4.1,** que a su vez se puede unir a las fibrillas de actina. Cada fibrilla de **actina** puede asociarse con más de una molécula de banda 4.1, de modo que la espectrina, la actina y la banda 4.1 se ensamblan juntas formando una amplia matriz imbricada. La proteína denominada **anquirina** se une a la espectrina, así como al dominio citoplásmico de la **banda 3,** la proteína integral de membrana encargada del transporte de iones Cl^- e iones HCO_3^- a través de la membrana del eritrocito. Por tanto, la anquirina es una proteína *periférica* de membrana que ancla la malla de espectrina-actina directamente a una proteína *integral* de membrana del eritrocito.

El citoesqueleto subcortical proporciona fuerza y resistencia a la membrana plasmática del eritrocito. Las personas portadoras de mutaciones en los genes que codifican los componentes del citoesqueleto tienen eritrocitos que carecen de la característica forma de disco bicóncavo. Estos eritrocitos son extremadamente frágiles y se rompen con facilidad por las tensiones de cizallamiento (v. pág. 415) asociadas con la circulación a través de los capilares. Por tanto, parece que el citoesqueleto subcortical forma un andamio de proteínas periféricas de membrana cuya unión directa a proteínas transmembrana aumenta la integridad estructural de la bicapa.

El citoesqueleto subcortical no es exclusivo de los eritrocitos. Muchos tipos celulares, como las neuronas y las células epiteliales, tienen redes submembranosas compuestas por proteínas muy similares a las descritas inicialmente en el eritrocito. Además de la banda 3, las proteínas transmembrana que se encuentran en una gran variedad de células (incluidas las bombas de iones, los canales iónicos y las moléculas de adhesión celular) se unen a la anquirina, por lo que pueden actuar como puntos focales de unión al citoesqueleto. En las células polarizadas (p. ej., las neuronas y las células epiteliales), el citoesqueleto subcortical parece desempeñar un papel importante en la organización de la membrana plasmática en dominios morfológica y funcionalmente distintos.

ORGÁNULOS CELULARES Y CITOESQUELETO

La célula se compone de orgánulos individuales que realizan distintas funciones

Cuando una célula eucariota se observa a través de un microscopio óptico pueden distinguirse varias estructuras intracelulares reconocibles. La matriz intracelular, o citoplasma, tiene un aspecto granuloso que sugiere la presencia de componentes que son

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

demasiado pequeños para ser identificados mediante esta técnica. Con los aumentos mucho mayores disponibles cuando se usa un microscopio electrónico, la granulosidad da paso a una claridad que revela un interior celular extraordinariamente complejo. Incluso la más simple célula animal nucleada posee una gran variedad de complicadas estructuras con tamaños y formas específicos. Estas estructuras son los **orgánulos recubiertos por membrana,** que constituyen los componentes funcionales de las células.

En la figura 2-10 se muestra el interior de una célula típica. El orgánulo más grande en esta fotografía es el **núcleo,** que alberga la dotación celular de información genética. Esta estructura, que es visible con el microscopio óptico, suele ser redonda u oblonga, aunque en algunas células tiene una forma lobulada compleja. Dependiendo del tipo celular, el núcleo puede tener un diámetro que oscila de 2 a 20 µm. Con algunas excepciones, como el músculo esquelético y ciertas células especializadas del sistema inmunitario, cada célula animal tiene un único núcleo.

Alrededor del núcleo se encuentra una red de túbulos o sáculos denominada **retículo endoplásmico (RE).** Este orgánulo puede presentar dos formas, rugoso o liso. En las superficies de los túbulos del RE rugoso se encuentran **ribosomas,** que son los sitios principales de la síntesis proteica. Los ribosomas también pueden estar libres en el citosol. Las superficies del RE liso, que participa en la síntesis de lípidos, no tienen ribosomas asociados. El RE también sirve como un gran reservorio de iones calcio. La membrana del RE está equipada con una bomba de Ca que utiliza la energía liberada por la hidrólisis de ATP para impulsar el transporte de Ca^{2+} desde el citoplasma a la luz del RE (v. pág. 118). Este Ca^{2+} puede liberarse rápidamente en respuesta a moléculas mensajeras y desempeña un papel importante en la señalización intracelular (v. pág. 60).

El **aparato de Golgi** se asemeja a una pila de tortitas. Cada tortita de la pila corresponde a un sáculo plano individual. El número y el tamaño de los sáculos presentes en la pila del aparato de Golgi varían entre los tipos de células. El aparato de Golgi es una estación de procesamiento que participa en la maduración de proteínas y dirige las proteínas recién sintetizadas a sus correspondientes destinos subcelulares.

Quizás la estructura con una morfología más peculiar es la **mitocondria,** que es esencialmente un globo dentro de otro globo. La membrana externa y la membrana interna definen dos

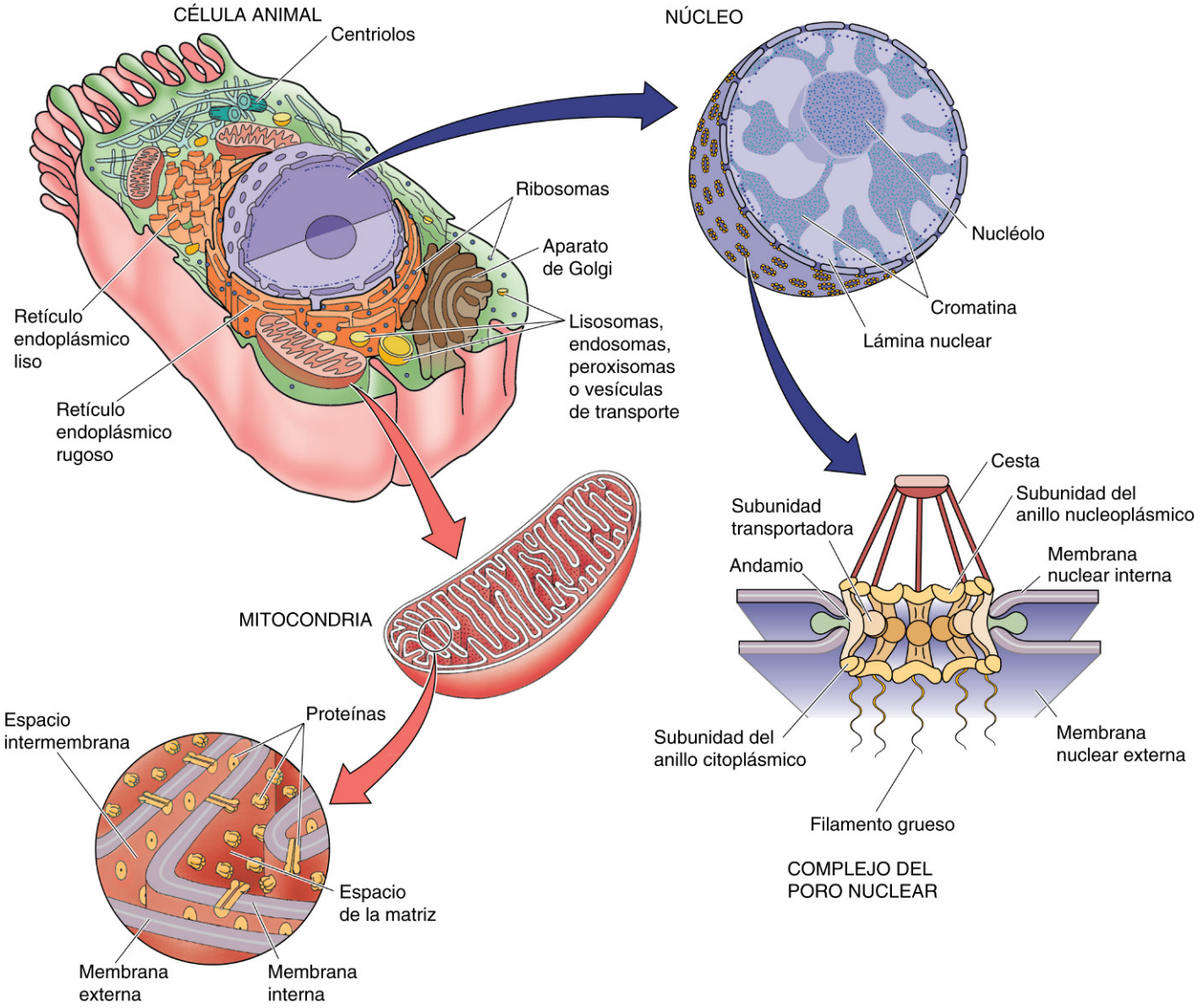


Figura 2-10 Ultraestructura de una célula animal típica.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

compartimentos internos distintos: el espacio intermembrana y el espacio de la matriz. La superficie de la membrana interna forma pliegues muy marcados denominados *crestas*. Este orgánulo tiene alrededor de 0,2 µm de diámetro, lo que está en el límite de resolución del microscopio óptico. La mitocondria es la planta de energía de la célula, un fabricante crucial de ATP. Muchas reacciones celulares también se catalizan dentro de la mitocondria.

El orgánulo digestivo de la célula es el **lisosoma.** Esta gran estructura suele contener varias vesículas redondeadas más pequeñas denominadas **exosomas** dentro de su espacio interno.

El citoplasma contiene otros muchos orgánulos cuyas formas no son tan distintivas, como los **endosomas, peroxisomas** y **vesículas de transporte.**

A pesar de su diversidad, todos los orgánulos celulares se elaboran a partir de los mismos elementos básicos. Cada uno de ellos está compuesto por una membrana que forma toda la extensión de su superficie. Las membranas de los orgánulos subcelulares son lo que se puede visualizar en las micrografías electrónicas. Las propiedades bioquímicas y físicas de la membrana que limita un orgánulo determinan muchas de sus propiedades funcionales.

El núcleo almacena, replica y lee la información genética de la célula

El núcleo actúa como un almacén celular para su dotación de ADN cromosómico. Sin embargo, la concepción del núcleo simplemente como una cámara acorazada herméticamente sellada para la información genética es una visión demasiado simplista. Toda la maquinaria necesaria para mantener, copiar y transcribir el ADN está en el núcleo, que es el centro de todas las vías celulares que regulan la expresión génica y la división celular. El control transcripcional se describe en el capítulo 4. El elemento central de este apartado es la estructura nuclear.

El núcleo está rodeado por una doble membrana (v. fig. 2-10). La **membrana externa** presenta numerosos ribosomas y se continúa con las membranas del RE rugoso. La **membrana interna** es lisa y está orientada hacia el espacio intranuclear o nucleoplasma. El espacio existente entre estas membranas concéntricas se continúa con la luz del RE rugoso. Las membranas nucleares interna y externa se juntan en estructuras especializadas denominadas **poros nucleares,** que penetran en la envoltura nuclear y proporcionan una vía de transporte entre el citoplasma y el interior nuclear (v. pág. 110). Todos los transcritos de ARN que se producen en el núcleo deben pasar a través de los poros nucleares para ser traducidos en el citoplasma. Igualmente, todas las moléculas de señalización que influyen en la función nuclear, así como todas las proteínas del interior nuclear (que se sintetizan en el citoplasma) entran en el núcleo a través de los poros nucleares.

Los poros nucleares son selectivos a la hora de escoger las moléculas que permiten pasar. Las proteínas citoplásmicas destinadas al interior nuclear deben poseer una **secuencia de localización nuclear** para poder entrar. Se han caracterizado varias secuencias de localización nuclear y todas parecen compartir elementos estructurales comunes. Por ejemplo, todas tienen tramos cortos de cuatro a ocho aminoácidos básicos que pueden estar situados en cualquier lugar de la secuencia proteica. La evidencia indica que la capacidad de estas señales para mediar la localización nuclear puede modularse por fosforilación, lo que sugiere que la entrada de las proteínas en el núcleo puede estar bajo el control de los sistemas de segundo mensajero de la célula.

La selectividad del poro nuclear es sorprendente, teniendo en cuenta su tamaño. El diámetro externo del poro nuclear completo es de unos 100 nm, considerablemente mayor que las proteínas cuyo paso controla. La especificidad del poro nuclear está proporcionada por el **complejo del poro nuclear (CPN),** una intrincada matriz proteica que se distribuye en una disposición octogonal altamente organizada. El CPN está compuesto por varios cientos de proteínas, de al menos 30 tipos distintos, que forman un poro cuyo diámetro interno es variable. En su estado de reposo, el CPN forma un canal acuoso que tiene unos 9 nm de diámetro, lo que restringe el movimiento de proteínas mayores de 60 kDa. Sin embargo, cuando llega una proteína que tiene una señal de localización nuclear o un transcrito de ARN mensajero (ARNm), el complejo del poro puede dilatarse hasta un tamaño muchas veces superior a ese. Las estructuras de las proteínas que revisten el poro parecen ser excepcionalmente flexibles, lo que tal vez permite que la célula regule la permeabilidad del poro. El CPN actúa como una barrera que impide la difusión aleatoria de proteínas integrales de membrana entre la parte interna y externa de las membranas de la envoltura nuclear. Sin embargo, las proteínas de membrana recién sintetizadas destinadas a permanecer en la membrana nuclear interna parecen transportar señales que les permiten difundirse desde sus lugares de síntesis en la membrana externa a la membrana interna a través de los CPN. Por tanto, aunque las membranas nucleares interna y externa se continúan entre sí en los poros nucleares, sus contenidos de proteínas permanecen estrechamente controlados y distintos.

Entre las mitosis, el ADN cromosómico está presente en el núcleo en forma de heterocromatina densamente empaquetada y eucromatina organizada de manera más laxa. La **cromatina** es un complejo formado por ADN y numerosas proteínas de unión al ADN, que organizan el cromosoma en una cadena de elementos de ADN-proteína estrechamente plegados denominados **nucleosomas** (v. págs. 75-76). Intercalados en el nucleoplasma se encuentran los **nucléolos,** densos y redondeados, donde parece producirse la transcripción de ARN ribosómico y el ensamblaje de las subunidades ribosómicas.

La superficie interior de la membrana nuclear interna se yuxtapone a un esqueleto proteico fibrilar denominado **lámina nuclear.** Esta malla, compuesta de proteínas denominadas **laminas,** parece proporcionar soporte estructural a la envoltura nuclear. Las mutaciones del gen que codifica la lamina A causan la **progeria,** una enfermedad genética asociada con un envejecimiento rápido y prematuro. La lámina nuclear también puede desempeñar un papel importante en la organización del **reensamblaje nuclear.** Durante la mitosis, la envoltura nuclear se descompone en pequeñas vesículas y el contenido del nucleoplasma se mezcla con el citoplasma. Después de la mitosis estas vesículas se fusionan entre sí para regenerar la membrana nuclear de doble pared. Los medios por los cuales estas vesículas se encuentran entre sí y se ensamblan correctamente son objeto de un estudio intenso. Asimismo, los mecanismos implicados en el mantenimiento de la continuidad de la composición de las membranas interna y externa durante la vesiculación y el reensamblaje aún no se han determinado. Después de la reconstitución de la envoltura nuclear las proteínas del nucleoplasma se reimportan desde el citoplasma a través de los poros nucleares gracias a sus secuencias de localización nuclear.

Los lisosomas digieren el material procedente del interior y el exterior de la célula

Durante la vida diaria normal las células acumulan residuos. Los orgánulos se dañan y se vuelven disfuncionales. Las proteínas se desnaturalizan y se agregan. Nuevos materiales se introducen

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

constantemente en las células desde el entorno extracelular mediante el proceso de endocitosis (v. más adelante). La función de algunas células especializadas del sistema inmunitario, como los macrófagos, es la captación de materiales extraños (en forma de patógenos) desde el medio extracelular. Si este material se acumulase indefinidamente acabaría por llenar la célula y esencialmente saturarla hasta su muerte. Es evidente que las células deben tener mecanismos para eliminar este material de desecho.

El lisosoma es el incinerador de la basura celular. Contiene una amplia variedad de enzimas degradativas que pueden escindir la mayoría de los desechos celulares. Las **bombas de protones** integradas en la membrana limitante del lisosoma hacen que este espacio sea un entorno extremadamente ácido, lo que ayuda en la hidrólisis de proteínas. Un raro grupo de trastornos hereditarios, denominados enfermedades de almacenamiento lisosómico (v. cuadro 2-2), se produce por la deficiencia de las enzimas lisosómicas que intervienen en la degradación de diversas sustancias.

La membrana lisosómica está especialmente adaptada para resistir la digestión por las enzimas y el ácido que encapsula, lo que garantiza que las duras condiciones necesarias para una degradación queden contenidas adecuadamente. La pérdida de la integridad de la membrana lisosómica puede ser la causa subyacente de algunas afecciones inflamatorias clínicamente importantes, como la gota.

El material que se ha internalizado desde el exterior de la célula por endocitosis está rodeado por la membrana de una **vesícula endocítica.** Para llevar este material al lisosoma, las membranas de las vesículas endocíticas se fusionan con la membrana lisosómica y liberan su contenido en el medio lisosómico.

Las estructuras intracelulares que están destinadas a ser degradadas, como los fragmentos de orgánulos, son fagocitadas por el lisosoma en un proceso denominado **autofagia.** La autofagia da lugar a la formación de estructuras englobadas por membrana dentro de la luz lisosómica, de forma que el lisosoma puede denominarse cuerpo multivesicular. La autofagia permite a la célula degradar los componentes dañados o viejos. El aumento de las necesidades metabólicas también puede estimular la autofagia, permitiendo que la célula recicle y «queme» sus propios componentes estructurales para generar energía.

La mitocondria es el sitio de producción de energía oxidativa

La producción de ATP dependiente de oxígeno (o fosforilación oxidativa) se produce en la mitocondria. Al igual que el núcleo, la mitocondria (v. fig. 2-10) es una estructura con doble membrana. La membrana mitocondrial interna contiene las proteínas que constituyen la cadena de transporte de electrones, que genera el pH y los gradientes de voltaje existentes a través de esta membrana. Según el modelo «quimioosmótico» (v. pág. 118), la membrana interna utiliza la energía de estos gradientes para generar ATP a partir de ADP y fosfato inorgánico.

La mitocondria mantiene y replica su propio genoma. Esta hebra de ADN circular codifica los **ARN de transferencia mitocondriales** y (en el ser humano) 13 **proteínas mitocondriales.** Varias copias del genoma mitocondrial están situadas en el interior de la matriz mitocondrial, que también dispone de toda la maquinaria necesaria para transcribir y traducir este ADN, incluidos los ribosomas. Aunque las proteínas codificadas en el ADN mitocondrial contribuyen a la estructura y la función de la mitocondria, constituyen una fracción relativamente pequeña del total de las proteínas mitocondriales. La mayoría de las proteínas *mitocondriales* están codificadas por el ADN nuclear y se sintetizan en los ribosomas *citoplásmicos*.

Las dos membranas mitocondriales rodean dos compartimentos diferenciados: el espacio intermembrana y el espacio de la matriz mitocondrial interna. El **espacio intermembrana** se encuentra entre las dos membranas; el **espacio de la matriz mitocondrial interna** está completamente rodeado por la membrana mitocondrial interna. Estos compartimentos tienen dotaciones completamente distintas de proteínas solubles y las dos membranas tienen proteínas muy diferentes.

Además de intervenir en el metabolismo energético, la mitocondria también actúa como depósito para el Ca^{2+} intracelular. El transportador mitocondrial de Ca^{2+} **MCU,** junto con la proteína reguladora **MICU,** media la captación del Ca^{2+} a través de la membrana mitocondrial interna y al interior de la matriz mediante difusión facilitada. El transportador MCU utiliza el potencial de membrana mitocondrial para acumular concentraciones muy elevadas de Ca^{2+}. Una $[Ca^{2+}]$ citosólica elevada puede causar la liberación del Ca^{2+} a partir de este reservorio, lo que amplifica los procesos de señalización. Los depósitos mitocondriales de Ca^{2+} también se liberan debido a una depleción de energía, lo que provoca lesión y muerte celulares. Por último, la mitocondria desempeña un papel central en el proceso denominado **apoptosis** o muerte celular programada (v. pág. 1241). Algunas señales externas o internas pueden inducir que la célula inicie una cascada de señalización que culmina en la activación de enzimas que provocan la muerte celular. Una de las vías que inicia este modo altamente ordenado de suicidio celular depende de la participación de la mitocondria. La apoptosis desempeña un papel fundamental durante el desarrollo tisular y también participa en los mecanismos corporales de identificación y destrucción de células cancerosas.

Las **mitocondriopatías** (enfermedades de la función mitocondrial) parecen estar implicadas en varias enfermedades degenerativas (p. ej., enfermedad de Huntington, miopatía mitocondrial disautonómica).

El citoplasma no es amorfo, sino que está organizado por el citoesqueleto

Hasta el momento, en este capítulo nos hemos centrado casi exclusivamente en los elementos membranosos de la célula. Se ha descrito el citoplasma como si fuese una solución homogénea en la que los orgánulos y las vesículas realizan sus funciones mientras están flotando libre y aleatoriamente. En lugar de ello, el citoplasma es muy complejo, con una estructura local intrincada y la capacidad de locomoción.

El **citoesqueleto** citoplásmico está compuesto por filamentos proteicos que irradian por toda la célula, actuando como vigas, puntales y soportes que determinan la forma y resiliencia de la célula. Estos filamentos se dividieron inicialmente en varias clases según su aspecto en microscopia electrónica (tabla 2-2): filamentos gruesos, finos e intermedios, así como microtúbulos. El análisis bioquímico posterior ha mostrado que cada una de estas variedades está compuesta de polipéptidos distintos y difiere respecto a su composición, estabilidad y función biológica.

Los filamentos intermedios proporcionan soporte estructural a las células

Los filamentos intermedios se denominan así porque tienen un diámetro de 8-10 nm, medido mediante microscopia electrónica, lo que los sitúa entre los filamentos *finos* de actina y los

booksmedicos.org

booksmedicos.org

TABLA 2-2 Componentes del citoesqueleto

	SUBUNIDADES	DIÁMETRO (nm)
Filamentos intermedios	Tetrámero de dos dímeros enrollados	8-10
Microtúbulos	Los heterodímeros de tubulina α y β forman protofilamentos largos de 5 nm de diámetro	25
Filamentos finos	Actina globular (actina G) de 5 nm de diámetro dispuesta en una doble hélice para formar actina fibrosa (actina F)	5-8
Filamentos gruesos	Ensamblaje de moléculas de miosina	10

filamentos *gruesos* de miosina. Al igual que sucede con todos los filamentos del citoesqueleto que se describirán aquí, los filamentos intermedios son polímeros que se ensamblan a partir de subunidades proteicas individuales. Existe una variedad muy grande de subunidades proteicas bioquímicamente distintas que tienen una relación estructural entre sí y que derivan de una única familia génica. La expresión de estas subunidades polipeptídicas puede ser específica de tipo celular o estar restringida a regiones específicas de una célula. Así por ejemplo, la **vimentina** se encuentra en células derivadas del mesénquima y la **proteína ácida fibrilar glial** (**GFAP,** de *glial fibrillary acidic protein*), estrechamente relacionada, se expresa solo en las células gliales (v. págs. 287-288). Las **proteínas de los neurofilamentos** están presentes en las prolongaciones neuronales. Las **queratinas** se encuentran en las células epiteliales y en algunas estructuras derivadas de los epitelios. Las **láminas nucleares** que forman el andamiaje estructural de la envoltura nuclear también pertenecen a la familia de los filamentos intermedios.

Los propios monómeros de los filamentos intermedios tienen una estructura fibrilar. Se ensamblan para formar largos dímeros trenzados que, a su vez, se ensamblan lado a lado para constituir las subunidades tetraméricas. Por último, estas subunidades tetraméricas se empaquetan juntas, contactando por sus extremos y sus lados, para formar los filamentos intermedios. La célula puede regular el ensamblaje de los filamentos y, en algunos casos, esto parece estar dirigido por la fosforilación de las subunidades proteicas. Los filamentos intermedios parecen irradiar desde las áreas celulares sometidas a estrés tensional y reforzarlas. Se originan de las **placas de adhesión** que fijan las células a sus sustratos. En las células epiteliales se insertan en las **uniones desmosómicas** que fijan las células contiguas entre sí. La resistencia y la resiliencia de las mallas formadas por estos filamentos se ilustra con claridad por las queratinas, que son los componentes principales de las uñas, el pelo y las capas externas de la piel.

Los microtúbulos proporcionan soporte estructural y constituyen la base para varios tipos de motilidad subcelular

Los microtúbulos son polímeros formados por heterodímeros de las proteínas **tubulinas** α y β (fig. 2-11*A*). Estos heterodímeros se ensamblan cabeza con cola, formando la pared circunferencial de un microtúbulo, que rodea una luz vacía. Debido a que los heterodímeros de tubulina se ensamblan con una orientación específica, los microtúbulos son estructuras polares y sus extremos presentan propiedades bioquímicas distintas. En un extremo del túbulo, denominado **extremo positivo,** los heterodímeros de tubulina pueden añadirse al polímero en crecimiento a una velocidad triple que en el **extremo negativo** opuesto. Las velocidades relativas de crecimiento y despolimerización de los microtúbulos están controladas por una actividad enzimática que es inherente al dímero de tubulina. Los dímeros de tubulina se unen al **GTP,** y en este estado de unión al GTP se asocian más estrechamente con los extremos en crecimiento de los microtúbulos. Cuando un dímero de tubulina se integra en el microtúbulo hidroliza el GTP en GDP, lo que disminuye la afinidad de unión del dímero por el túbulo y ayuda a acelerar la disgregación. Por consiguiente, los microtúbulos pueden experimentar ciclos rápidos de crecimiento y reducción, comportamiento que se denomina *inestabilidad dinámica*. Varias proteínas citosólicas pueden unirse a los extremos de los microtúbulos y actuar como caperuzas que evitan el ensamblaje y la disgregación, por lo que estabilizan las estructuras de los microtúbulos. Una familia amplia y diversa de **proteínas asociadas a microtúbulos** parece modular no solo la estabilidad de los túbulos, sino también su capacidad de interactuar con otros componentes intracelulares.

En la mayoría de las células todos los microtúbulos se originan a partir del centro organizador de microtúbulos, o **centrosoma.** Esta estructura suele consistir en dos **centriolos,** cada uno de los cuales es una estructura pequeña (~0,5 µm largo × 0,3 µm de diámetro) compuesta de nueve microtúbulos en triplete que se disponen oblicuamente a lo largo de la pared de un cilindro (parte superior de la fig. 2-11*B*). Los dos centriolos de un centrosoma se orientan en ángulos rectos entre sí. Los extremos negativos de todos los microtúbulos de una célula se asocian con proteínas que rodean el centrosoma, mientras que el extremo positivo de crecimiento rápido irradia por todo el citoplasma en una disposición similar a una estrella (microtúbulos «astrales»).

Los microtúbulos participan en numerosas funciones y estructuras celulares. Por ejemplo, los microtúbulos se proyectan distalmente por el axón de las neuronas. Los microtúbulos también constituyen el armazón de las complejas membranas del RE y del aparato de Golgi. El desensamblado de los microtúbulos hace que estos orgánulos experimenten remodelaciones morfológicas drásticas y vesiculación. Los microtúbulos también desempeñan un papel central en la división celular. Al principio de la mitosis los centriolos que constituyen los centrosomas se replican, formando dos centrosomas en los polos opuestos del núcleo en división. A partir de estos centrosomas irradian los microtúbulos que forman las **fibras del huso,** que a su vez alinean los cromosomas (parte inferior de la fig. 2-11*B*). Su polimerización y despolimerización coordinadas en cada extremo de los cromosomas pueden proporcionar la fuerza necesaria para separar el material genético durante la anafase de la mitosis. Un par de centriolos se queda con cada célula hija.

Es posible que el mejor ejemplo de las capacidades estructurales y mecánicas de los microtúbulos sea su papel en la motilidad. Una sección transversal de un cilio observada al microscopio electrónico muestra la elegancia, simetría y complejidad de esta estructura (v. fig. 2-11*C*). Cada cilio se origina a partir de su propio **cuerpo basal,** que es esencialmente un centriolo situado en la raíz ciliar. Existen dos variedades de cilios: con o sin motilidad. Mientras que los cilios con motilidad se mueven y desarrollan fuerza, provocando un flujo de líquido direccional en varios órganos, los cilios sin motilidad no se mueven por sí mismos y, en su lugar, llevan a cabo

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

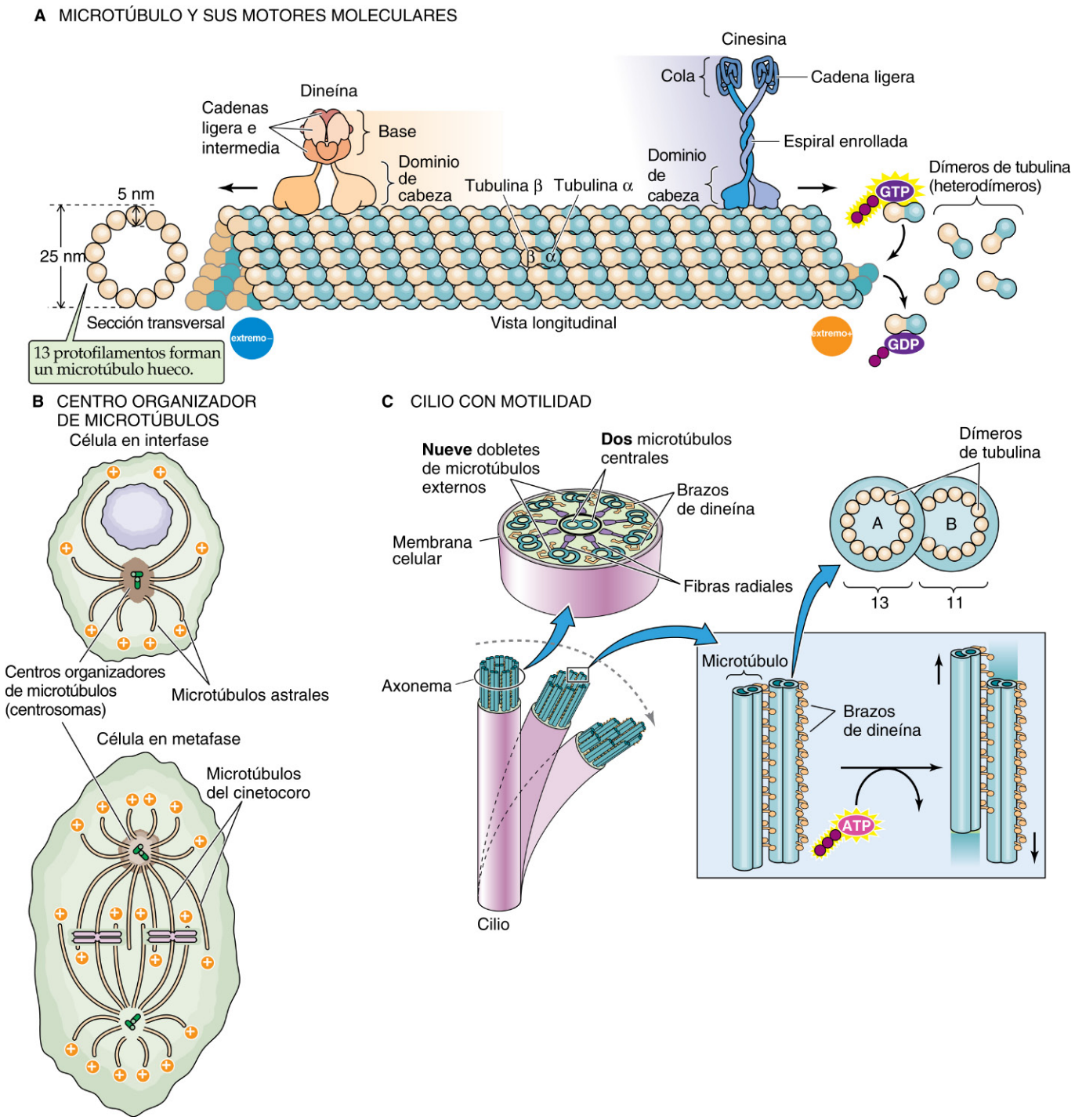


Figura 2-11 Microtúbulos. **A,** Los heterodímeros de tubulina α y β forman protofilamentos largos, 13 de los cuales rodean el centro hueco de un microtúbulo. El microtúbulo crece más deprisa en su extremo positivo. El motor molecular dineína se mueve a lo largo del microtúbulo en dirección positivo a negativo, mientras que el motor molecular cinesina se mueve en la dirección contraria. El ATP es la fuente de energía de todos estos motores. **B,** Los microtúbulos se originan a partir de un centro organizador de microtúbulos o centrosoma, que suele constar de dos centriolos *(cilindros verdes)*. **C,** Un cilio con motilidad puede doblarse activamente a medida que sus microtúbulos se deslizan entre sí. El motor molecular dineína produce este movimiento gracias a la energía del ATP.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

funciones sensoriales. Los cilios con motilidad se describen aquí y los que no tienen motilidad en la página 43.

Los **cilios** están presentes en las superficies de muchos tipos de células epiteliales, incluidas las que revisten las vías respiratorias pulmonares (v. pág. 597). En las células epiteliales de las vías respiratorias, sus movimientos de batido similar a un remo ayudan a propulsar los cuerpos extraños y los patógenos hacia su expulsión definitiva a la faringe. En el centro de un cilio se encuentra una estructura denominada **axonema,** que está compuesta por un conjunto «9 + 2» de microtúbulos definido con gran precisión. Cada uno de los 9 (también denominados túbulos externos) consta de un microtúbulo completo con 13 monómeros de tubulina en su sección transversal (el túbulo A) al que se fusiona un microtúbulo incompleto con 11 monómeros de tubulina en su sección transversal (el túbulo B). Cada uno de los 2, que se sitúan en el centro del cilio, es un microtúbulo completo. Esta estructura 9 + 2 completa ocupa toda la longitud del cilio. Esta misma disposición se encuentra en el centro de un flagelo, cuyos movimientos serpentiformes propulsan los espermatozoides (v. fig. 56-1).

Las **fibras radiales** conectan los túbulos externos con el par central y los túbulos externos se unen a sus vecinos mediante dos tipos de conexiones. Una está compuesta por la proteína dineína, que actúa como **motor molecular** para impulsar los movimientos ciliares y flagelares. N2-4 La **dineína** es una ATPasa que convierte la energía liberada por hidrólisis del ATP en un cambio conformacional que produce un movimiento de flexión. Debido a que la dineína unida a un túbulo externo interactúa con un túbulo externo contiguo, esta flexión de la molécula de dineína hace que los túbulos externos adyacentes se deslicen entre sí. Este movimiento de deslizamiento de los filamentos provoca los movimientos coordinados de toda la estructura. En cierta medida, esta coordinación se realiza mediante la acción de una segunda proteína de unión, denominada nexina. Los brazos de **nexina** restringen el grado en el que los túbulos externos pueden moverse entre sí y, por tanto, impiden que el motor de dineína provoque la disolución de todo el complejo.

La utilidad de la proteína motora dineína no se limita a esta función en los cilios y flagelos. La dineína citoplásmica, que está estrechamente emparentada con la molécula motora presente en los cilios, así como una segunda familia de proteínas motoras denominadas cinesinas, proporcionan la fuerza necesaria para mover los orgánulos unidos a membrana a través del citoplasma a lo largo de los trayectos microtubulares (v. fig. 2-11*A*). La capacidad de los orgánulos vesiculares de moverse con rapidez a lo largo de los microtúbulos se observó por primera vez en las neuronas, en las que las vesículas que llevan proteínas recién sintetizadas deben transportarse a lo largo de distancias extremadamente largas desde el cuerpo celular hasta el extremo del axón. En lugar de confiar este proceso crucial al azar de una difusión lenta y no dirigida, la neurona utiliza un motor de cinesina, que conecta una vesícula con un microtúbulo. Las **cinesinas** hidrolizan el ATP y, al igual que la dineína, convierten esta energía en transiciones mecánicas que hacen «caminar» a las cinesinas a lo largo del microtúbulo. Las cinesinas solo se moverán a lo largo de los microtúbulos, por lo que transportarán sus cargamentos de vesículas en dirección **negativo a positivo (ortógrada).** Por tanto, en las neuronas, las vesículas unidas a cinesina se mueven desde los extremos negativos microtubulares, originados en el centrosoma en el cuerpo celular, hacia los extremos positivos en los axones. Esta dirección de movimiento se denomina transporte axonal rápido anterógrado. La **dineína citoplásmica** se mueve en **dirección positivo a negativo (retrógrada).**

El movimiento dirigido por motor de los orgánulos celulares a lo largo de los trayectos microtubulares no es específico de las neuronas. Este proceso, en el que participan tanto las cinesinas como la dineína citoplásmica, parece producirse en casi todas las células y puede que controle la mayor parte del tráfico vesicular subcelular.

Los filamentos finos (actina) y los filamentos gruesos (miosina) están presentes en casi todos los tipos celulares

Los **filamentos finos,** denominados también microfilamentos, tienen un diámetro de 5-8 nm. Son polímeros helicoidales compuestos por un único polipéptido denominado actina globular o **actina G.** Los filamentos finos son funcionalmente similares a los microtúbulos en dos aspectos: 1) los polímeros de actina son polares y crecen a velocidades diferentes en sus dos extremos, y 2) la actina se une a un nucleótido y después lo hidroliza. Sin embargo, mientras que la tubulina se une al GTP y después lo hidroliza en GDP, la actina se une al ATP y luego lo hidroliza en ADP. Después de que la actina G se une al ATP puede interactuar con otro monómero unido a ATP para formar un dímero inestable (fig. 2-12*A*). Sin embargo, la adición de un tercer monómero unido a ATP crea un trímero estable que actúa como núcleo para el ensamblaje del polímero de actina fibrosa o **actina F.** Una vez que forma parte de la actina F, el monómero de actina hidroliza su ATP unido, conservando el ADP y liberando el fosfato inorgánico. El monómero de actina unido a ADP es más propenso a liberarse por sí mismo de sus vecinos, al igual que los dímeros de tubulina unidos a GDP son más propensos a disgregarse de la tubulina (v. pág. 23). Aunque la longitud del filamento de actina F puede mantenerse más o menos constante, el polímero puede *crecer* continuamente en su extremo positivo pero *disgregarse* en su extremo negativo (v. fig. 2-12*B*). Este efecto de «cinta transportadora» requiere el aporte continuo de energía (es decir, hidrólisis de ATP) e ilustra las propiedades dinámicas únicas de la elongación y disgregación de los filamentos de actina.

Los **filamentos gruesos** están compuestos de dímeros de una interesante proteína generadora de fuerza denominada miosina. Todas las moléculas de **miosina** tienen colas helicoidales y grupos de cabeza globulares que hidrolizan el ATP y actúan como motores para moverse a lo largo de un filamento de actina. La energía liberada por la hidrólisis del ATP se invierte en la flexión de la molécula de miosina alrededor de un punto de pivote denominado región bisagra o cuello, que marca la unión entre las regiones globular y de la cola. Mediante esta flexión, la miosina, al igual que la dineína y la cinesina que interactúan con los microtúbulos, actúa como un motor molecular que convierte la energía química en energía mecánica. N2-4

En el músculo, las moléculas de miosina pertenecen a la subfamilia de la **miosina II** y están presentes como dímeros con sus colas largas entrelazadas (fig. 2-13*A*). En el músculo, cada una de las dos cabezas de miosina II se une a dos subunidades proteicas adicionales, denominadas **cadenas ligeras.** Las células no musculares, además de miosina II, pueden tener varias moléculas adicionales de miosina más pequeñas. Estas otras miosinas, de las que la más estudiada es la **miosina I,** tienen colas más cortas y, al menos en algunos casos, actúan como motores moleculares que mueven vesículas a lo largo de los filamentos de actina.

En el músculo, los dímeros de miosina II se apilan en filas antiparalelas para formar una estructura bipolar con una región central que solo contiene colas (v. fig. 2-13*A*). Los extremos del filamento grueso contienen las cabezas que se doblan hacia la región

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N2-4 Motores moleculares

Colaboración de Alisha Bouzaher

Los motores moleculares son una clase de maquinaria molecular que convierte la energía química en la fuerza mecánica y el movimiento necesarios para llevar a cabo eventos importantes de translocación y organización dentro de la célula. Mediante el aprovechamiento de la energía química libre procedente de la hidrólisis del ATP, los motores moleculares se unen y translocan a un sustrato en un movimiento unidireccional a lo largo de un trayecto polarizado; un ejemplo de ello es el desplazamiento de la miosina a lo largo de los filamentos de actina. La direccionalidad del movimiento del motor molecular a lo largo de estos trayectos depende de la polaridad del trayecto y de la interacción de dicho trayecto con la cabeza de la proteína motora, que es el sitio de hidrólisis del ATP. Este movimiento suele ser lineal o rotatorio.

Las familias de motores moleculares presentan secuencias de aminoácidos, estructuras y propiedades de motilidad diversas.

Familia	Motor	Trayecto	Movimiento	Función fisiológica
Motores del citoesqueleto	Miosina **N2-14** (v. págs. 233-234)	Filamentos de actina **N2-6**	Lineal	Contracción muscular, locomoción celular, función ciliar
	Dineína (v. pág. 25)	Microtúbulos (v. págs. 23-25)	Transporte retrógrado	Cilios, movimiento de los flagelos
	Cinesina (v. pág. 25)	Microtúbulos	Transporte anterógrado	Transporte intracelular de orgánulos unidos a membrana, formación del huso mitótico/meiótico
Motores de ácidos nucleicos	ADN polimerasa	ADN	Lineal	Replicación del ADN
	ARN polimerasa (v. pág. 85)	ADN	Lineal	Transcripción del ADN
	Helicasa	ADN	Lineal	Transcripción del ADN
	Topoisomerasa	ADN	Lineal	Transcripción del ADN
		—		

BIBLIOGRAFÍA

Kolomeisky AB, Fisher ME. Molecular motors: A theorist's perspective. Annu Rev Phys Chem 2007;58:675-95.
Schliwa M, Woehlke G. Molecular motors. Nature 2003;422:759-65.

N2-14 Miosina muscular

Colaboración de Ed Moczydlowski

Por razones históricas, los componentes de la molécula de miosina II en el músculo suelen tener más de un nombre.

- Las **cadenas pesadas de la miosina** (**MHC,** de *myosin heavy chains*) constan de los siguientes elementos:
  - La cabeza N-terminal.
  - Un cuello, palanca, conector o bisagra.
  - El vástago o cola C-terminal.
- Las **cadenas ligeras esenciales de miosina** (ELC o MLC-1) también se denominan cadenas alcalinas.
- **Cadenas ligeras reguladoras de miosina** (RLC o MLC-2).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

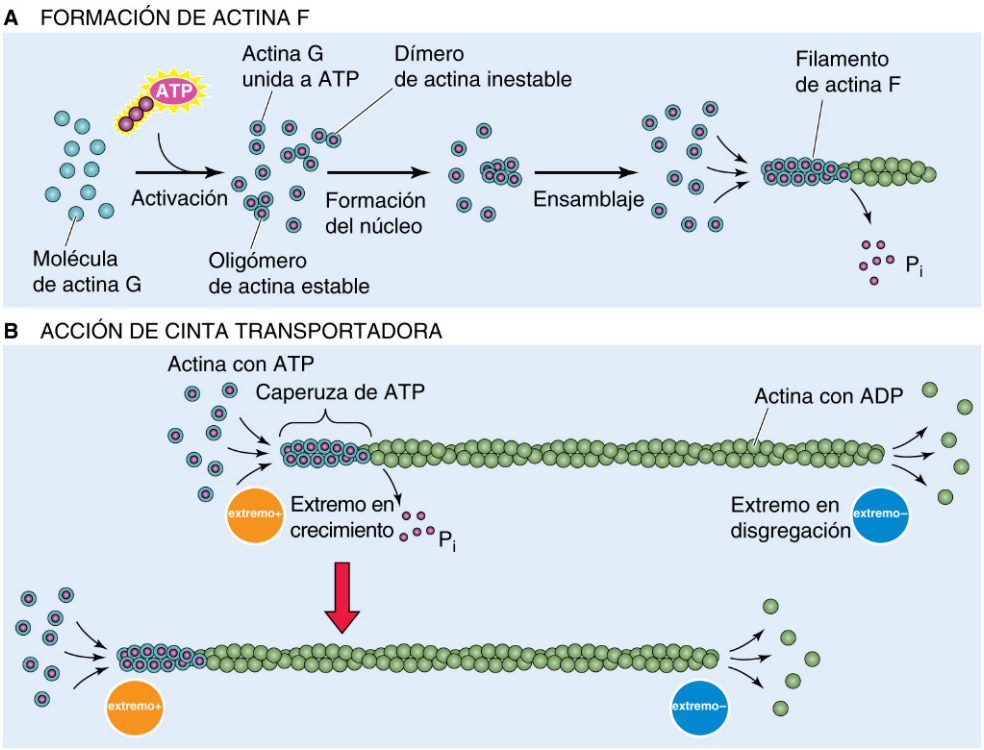


Figura 2-12 Filamentos finos **A,** Los filamentos de actina F están constituidos por moléculas individuales de actina G. **B,** La actina F puede crecer en el extremo positivo mientras que se acorta en el extremo negativo, sin cambiar de longitud. P_i, fosfato inorgánico.

central del filamento. La acción pivotante de las cabezas de miosina arrastra el filamento fino contiguo (v. fig. 2-13*B*), que consta de otras moléculas aparte de la actina. Este fenómeno de filamentos deslizantes subyace a la contracción muscular y la producción de fuerza (v. fig. 2-13*C*).

La actina, así como una lista que no cesa de crecer de isoformas de miosina, está presente en prácticamente todos los tipos celulares. Las funciones de estas proteínas son fáciles de imaginar en algunos casos y son menos evidentes en otros muchos. Muchas células, incluidas todas las que son similares a los fibroblastos, poseen filamentos de actina que se organizan en **fibras de estrés.** Estas agrupaciones lineales de fibras interconectan las placas de adhesión entre sí y con las estructuras del interior celular. Se orientan a lo largo de las líneas de tensión y pueden, a su vez, ejercer una fuerza contráctil sobre el sustrato subyacente a la célula. Las contracciones de las fibras de estrés pueden participar en las contracciones macroscópicas que se asocian con el proceso de cicatrización de las heridas. A menudo, los filamentos de actina de las células no musculares se mantienen juntos en haces mediante proteínas de enlaces cruzados. Se han identificado muchas clases de proteínas de enlaces cruzados, algunas de las cuales pueden responder a los cambios fisiológicos estabilizando o escindiendo los filamentos y los haces de filamentos.

En las células móviles, como los fibroblastos y los macrófagos, las agrupaciones de filamentos de actina-miosina son responsables de la **locomoción celular.** El ensamblaje de los filamentos de actina puede impulsar la extensión direccional de la membrana celular en su borde de avance, lo que crea estructuras denominadas lamelipodios. Una cinasa de cadena ligera de la miosina estimulada por Ca^{2+} regula el ensamblaje de filamentos de actina y de miosina, lo que produce fuerza contráctil y retracción del borde trasero de la célula. Para generar movimiento direccional, estos elementos del citoesqueleto deben ser capaces de formar conexiones transitorias generadoras de tracción con el sustrato de la célula. N2-5 Estas conexiones se establecen a través de las integrinas (v. pág. 17).

A diferencia de los fibroblastos y las células circulantes del sistema inmunitario, las células como las neuronas y las células epiteliales no suelen moverse mucho después de haber completado su diferenciación. Sin embargo, a pesar de esta falta de movimiento, estas células están equipadas con redes de filamentos de actina y de miosina muy intrincadas. En algunos casos, estos elementos del citoesqueleto permiten que la célula extienda prolongaciones a lugares lejanos. Esto es lo que sucede con las neuronas, en las que el crecimiento y la migración de los axones durante el desarrollo o la regeneración del sistema nervioso tienen una sorprendente similitud morfológica con la reptación de las amebas de vida libre. El extremo de un axón en crecimiento, denominado **cono de crecimiento,** tiene un contenido abundante de fibras contráctiles y es capaz de hacer los mismos tipos de movimientos de reptación que caracterizan a las células móviles.

En **las células epiteliales** la función del citoesqueleto de actina-miosina es algo menos obvia, pero sigue siendo importante para la función fisiológica normal. Las **microvellosidades** de las superficies apicales de muchos tipos de células epiteliales (p. ej., las que revisten el túbulo proximal renal y el intestino delgado) están sustentadas por un andamiaje intrincado de filamentos de actina que constituyen su esqueleto central (fig. 2-14). Este haz de fibras de actina se mantiene cohesionado y anclado a la membrana plasmática suprayacente por diversas proteínas de entrecruzamiento, incluidas varias isoformas de miosina. Las raíces de los haces de filamentos de actina microvellositarios emergen de las bases de las microvellosidades para formar una tupida malla de filamentos del citoesqueleto denominada **red terminal.** Entre los componentes de

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N2-5 Locomoción celular

Colaboración de Michael Caplan

Se debe señalar que, al menos en algunos casos, las interacciones que contribuyen a la motilidad celular son geométrica y bioquímicamente bastante distintas de las que subyacen a la contracción muscular. Por ejemplo, las células amébicas del moho del pan *Dictyostelium discoideum* pueden continuar su reptación a pesar de la eliminación (por deleción genética) de toda su miosina. Aunque la motilidad en estas células alteradas no es normal, que al menos persista proporciona amplias pruebas de que los paradigmas que se aplican a los músculos lisos y estriados no son en absoluto los únicos esquemas que la naturaleza ha ideado para generar movimiento basado en los filamentos de actina.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

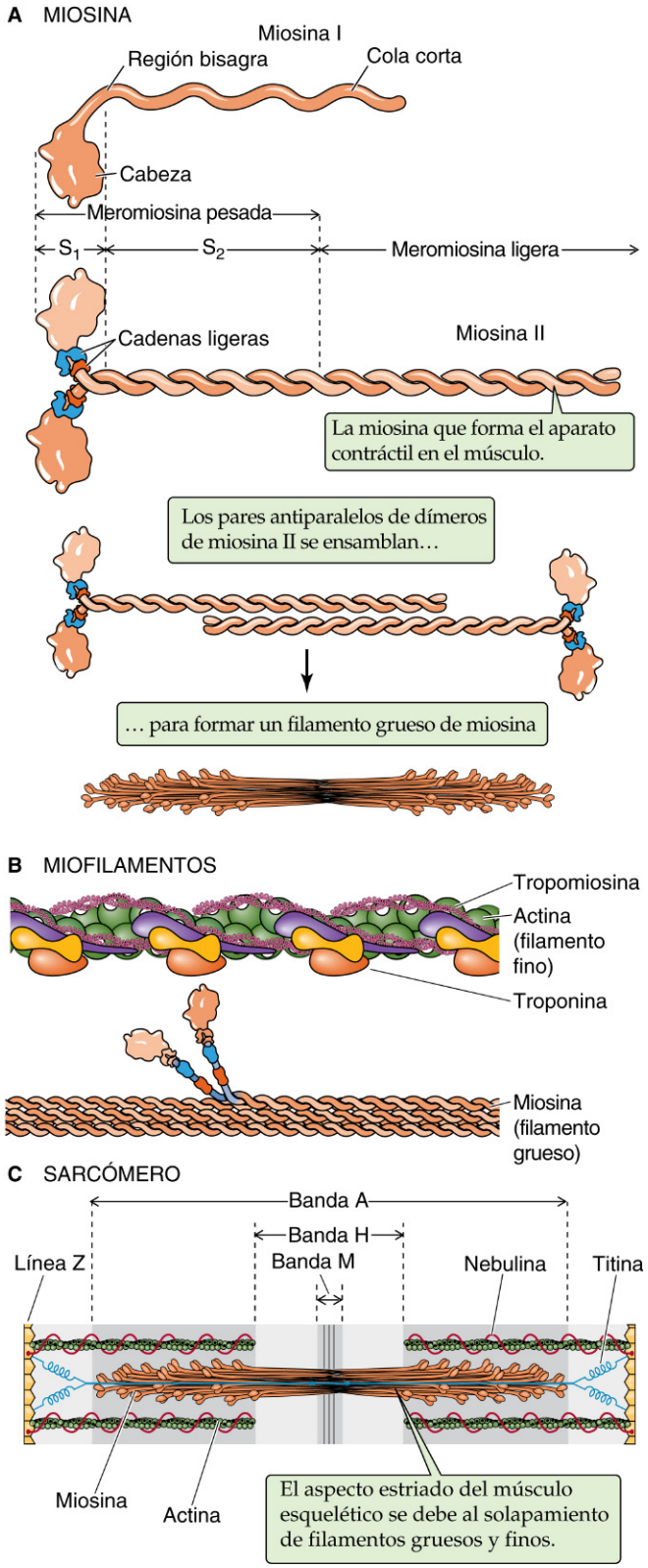


Figura 2-13 Filamentos gruesos. **A,** La miosina I pertenece a un grupo amplio de miosinas con una distribución generalizada dotadas de colas cortas. La miosina II es la miosina que interviene en la contracción muscular. **B,** La acción pivotante de la cabeza de miosina, gracias a la energía del ATP, desliza el filamento grueso respecto al filamento fino. **C,** En el músculo esquelético y cardíaco el sarcómero es la unidad contráctil fundamental. S_1 y S_2 son subfragmentos de meromiosina pesada.

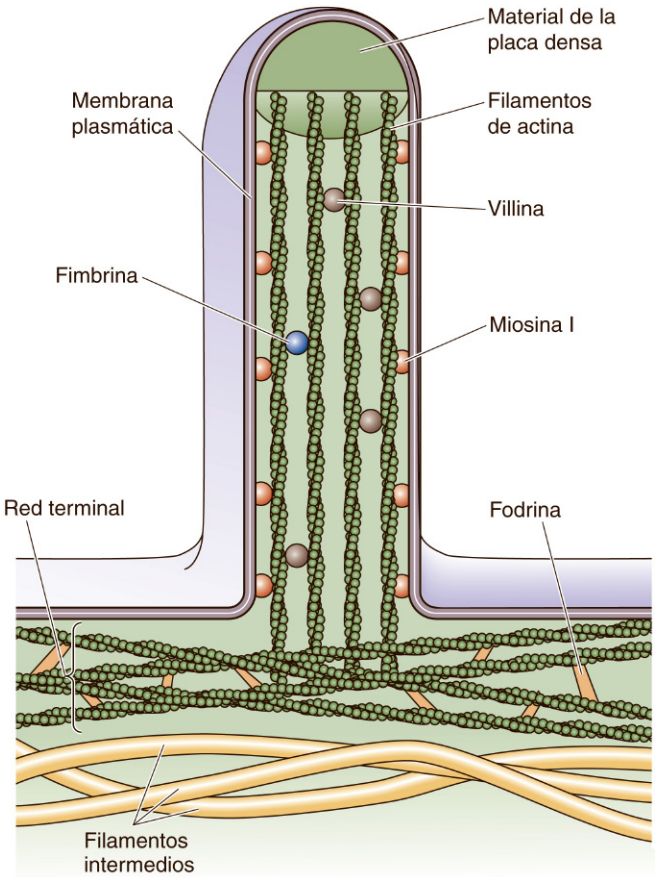


Figura 2-14 Filamentos de actina en el borde en cepillo de una célula epitelial.

dicha red se encuentran la **fodrina** (el homólogo no eritroide de la espectrina) y la miosina. La miosina en la red terminal interconecta los filamentos de actina de las microvellosidades contiguas. Además, este complejo actina-miosina puede generar movimientos contráctiles capaces de modificar las relaciones espaciales entre las microvellosidades.

Los filamentos de actina y de miosina también forman un **cinturón de adhesión** que rodea el citoplasma de la superficie epitelial de la membrana plasmática a nivel de las **uniones estrechas** que interconectan las células contiguas. Estos cinturones de adhesión parecen ser capaces de contraerse y, por tanto, de hacer que las células epiteliales que normalmente forman una lámina continua se separen entre sí, relajando temporalmente las uniones estrechas y creando conductos directos que conectan el espacio luminal con el compartimento del LEC.

La actina y la miosina también participan en procesos comunes a la mayoría (o a la totalidad) de los tipos de células. El proceso de citocinesis, en el cual el citoplasma de una célula en división se separa físicamente en dos células hijas, está dirigido por los filamentos de actina y de miosina. Debajo del surco de separación que se forma en la membrana de la célula en división se encuentra un anillo contráctil de filamentos de actina y de miosina. La contracción de este anillo profundiza el surco de separación; esta invaginación finalmente secciona la célula y da lugar a las dos células. N2-6

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

SÍNTESIS Y RECICLADO DE LAS PROTEÍNAS DE MEMBRANA

Las proteínas secretadas y de membrana se sintetizan en asociación con el RE rugoso

Las proteínas transmembrana están compuestas de dominios hidrófobos que están integrados en la bicapa fosfolipídica y de dominios hidrófilos que están expuestos a las superficies intracelular y extracelular (v. págs. 13-15). Estas proteínas no se translocan a través de la membrana. Por tanto, surge la duda de cómo las proteínas intrínsecas de membrana superan las enormes barreras energéticas que, lógicamente, deberían impedir que ni siquiera se inserten en la membrana.

La célula ha desarrollado varios métodos para solucionar este problema. Las células de mamífero tienen al menos tres vías de inserción en la membrana diferentes, cada una de ellas asociada con orgánulos específicos. Las dos primeras son mecanismos para la inserción de las proteínas de membrana en los peroxisomas y las mitocondrias (v. págs. 30-32). El tercer mecanismo inserta las proteínas de membrana destinadas a la membrana plasmática y las membranas de los orgánulos distintos al peroxisoma y la mitocondria (el sistema endomembranoso). Este mismo mecanismo interviene en la biogénesis de casi todas las proteínas que secretan las células de mamíferos y es el elemento central de la siguiente exposición.

El trabajo fundamental en este campo se centró en los estudios del RE rugoso. La membrana del **RE rugoso** (v. pág. 20) destaca por la presencia de numerosos ribosomas que están unidos a su superficie citosólica. Aunque todas las células nucleadas de mamífero tienen al menos una cierta cantidad de RE rugoso, las células que producen grandes cantidades de proteínas secretadas, como las células exocrinas del páncreas, que funcionan como fábricas de enzimas digestivas (v. págs. 879-881) cuentan con una gran cantidad de RE rugoso. Alrededor de la mitad del espacio citoplásmico en una célula acinar del páncreas exocrino está ocupada por RE rugoso.

En los primeros experimentos que estudiaron las técnicas de fraccionamiento celular, las membranas que derivaban del RE rugoso se separaron de los otros componentes membranosos y citoplásmicos de células acinares pancreáticas. Los ARNm asociados con las membranas del RE rugoso se aislaron y las proteínas que codificaban se sintetizaron mediante traducción *in vitro*. El análisis de los polipéptidos resultantes reveló que incluían todo el repertorio celular de proteínas *secretadas*. Ahora se sabe que el ARNm asociado con el RE también codifica todo el repertorio celular de proteínas de *membrana,* a excepción de las destinadas al peroxisoma o a la mitocondria. Cuando se realizó el mismo experimento con ARNm aislados de ribosomas que se distribuyen libremente por todo el citoplasma, los productos no eran proteínas *secretadas* si no proteínas *citosólicas* solubles. Los trabajos posteriores demostraron que los ribosomas unidos al RE son bioquímicamente idénticos y están en equilibrio con los que están libres en el citosol. Por tanto, la localización subcelular de un ribosoma, es decir, si está libre en el citosol o unido al RE rugoso, está en cierto modo determinada por el ARNm que está traduciendo el ribosoma. Un ribosoma que participa en la síntesis de una proteína secretada o de membrana se asociará con la membrana del RE rugoso, mientras que el mismo ribosoma estará libre en el citosol cuando esté sintetizando proteínas citosólicas. Es evidente que algunas **señales de localización** situadas en el ARNm o en la proteína que se está sintetizando deben indicar al ribosoma qué tipo de proteína se está produciendo y en qué lugar de la célula debería llevarse a cabo dicha síntesis.

El tipo de esta señal se descubrió en 1972 durante el estudio de la biosíntesis de las cadenas ligeras de inmunoglobulinas. Las cadenas ligeras sintetizadas *in vitro*, en ausencia de membranas de RE rugoso, tienen una extensión de 15 aminoácidos en su extremo amino terminal que está ausente en las mismas cadenas ligeras sintetizadas y secretadas *in vivo* por los linfocitos B. Unas **extensiones amino terminales** similares están presentes en la mayoría de las proteínas de membrana o secretadas, pero nunca en las proteínas solubles del citosol. Aunque varían en longitud y composición, estas extensiones suelen ser α-helicoidales y están compuestas de cadenas de aminoácidos hidrófobos que suelen estar precedidas por segmentos cortos de residuos básicos. Estas **secuencias señal,** que es la denominación que han recibido, son los elementos de localización mencionados anteriormente. A medida que emerge del ribosoma y queda flotando libremente en el citosol, la secuencia señal de una proteína naciente (fig. 2-15, etapa 1) dirige el complejo de ribosoma-ARNm a la superficie del RE rugoso, donde se completará la biogénesis de la proteína. Los complejos de ribosoma-ARNm que carecen de secuencia señal completan la traducción del ARNm (que no codifica ni proteínas secretadas ni de membrana) sin unirse al RE rugoso. Por su trabajo sobre las secuencias señal, Günter Blobel recibió en 1999 el Premio Nobel de Fisiología o Medicina. N2-7

¿Por qué la célula se encarga de separar la síntesis de diferentes poblaciones de proteínas en localizaciones celulares distintas? Las proteínas destinadas a estar en una membrana o a su secreción se insertan en o a través de la membrana del RE rugoso a la vez que se traducen; esto se denomina **translocación cotraduccional.** A medida que la cadena polipeptídica naciente emerge del ribosoma atraviesa la membrana del RE rugoso y finalmente aparece en la cara luminal del RE. Allí, una enzima escinde la secuencia señal amino-terminal, mientras que la proteína se sigue traduciendo. Esto explica por qué las proteínas que se sintetizan *in vitro* en ausencia de membranas son más largas que las mismas proteínas sintetizadas por células intactas.

La síntesis y la translocación simultáneas de proteínas a través de la membrana del RE rugoso requieren una maquinaria para el reconocimiento de la señal y la translocación de las proteínas

La información contenida en una secuencia señal explica el modo en el que una proteína naciente puede dirigir la célula para completar la traducción de dicha proteína en el momento de la translocación en el RE rugoso. Sin embargo, la secuencia señal por sí sola no es suficiente. Dos elementos cruciales del mecanismo de direccionamiento también son necesarios para dirigir el ribosoma y su péptido naciente unido hacia el RE. El primero es un complejo de ribonucleoproteína denominado **partícula de reconocimiento de señal** (**SRP,** de *signal recognition particle*), que se une a la secuencia señal del péptido naciente (v. fig. 2-15, etapa 2). La SRP consta de siete polipéptidos diferentes y una cadena corta de ARN. Cuando la SRP se une a una cadena naciente también se une a una molécula de GTP. El segundo elemento fundamental de la maquinaria de direccionamiento es un componente transmembrana del RE rugoso, el **receptor de SRP,** también denominado **proteína de acoplamiento.** La interacción entre una secuencia de señal y la SRP, y posteriormente entre el complejo SRP-péptido naciente-ribosoma y la proteína de acoplamiento, dirige la cadena naciente al aparato de translocación del RE rugoso.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N2-6 Otros papeles de la actina y la miosina

Colaboración de Michael Caplan

Además de las funciones descritas en el texto, la actina y la miosina podrían desempeñar papeles importantes en otros procesos. Los filamentos de actina y varias isoformas recién descubiertas de miosina pueden intervenir en el transporte de cargamentos intracelulares de un modo muy parecido al de los microtúbulos y sus proteínas motoras asociadas. Ciertos tipos de miosina parecen actuar como motores que impulsan los movimientos de vesículas y otros orgánulos a lo largo de trayectos constituidos por filamentos de actina. El papel exacto y la importancia relativa de estos movimientos en la fisiología de la célula aún no se han dilucidado por completo. A pesar de esta incertidumbre, es evidente que el citoesqueleto de actina y de miosina realiza una multitud de funciones, que van desde su clásico papel en las contracciones macroscópicas de los músculos esqueléticos a sus aportaciones a la motilidad a escalas subcelulares.

N2-7 Günter Blobel

Se puede consultar más información sobre Günter Blobel y los trabajos por los que recibió el Premio Nobel en http://www.nobel.se/medicine/laureates/1999/index.html (consultado en octubre de 2014).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

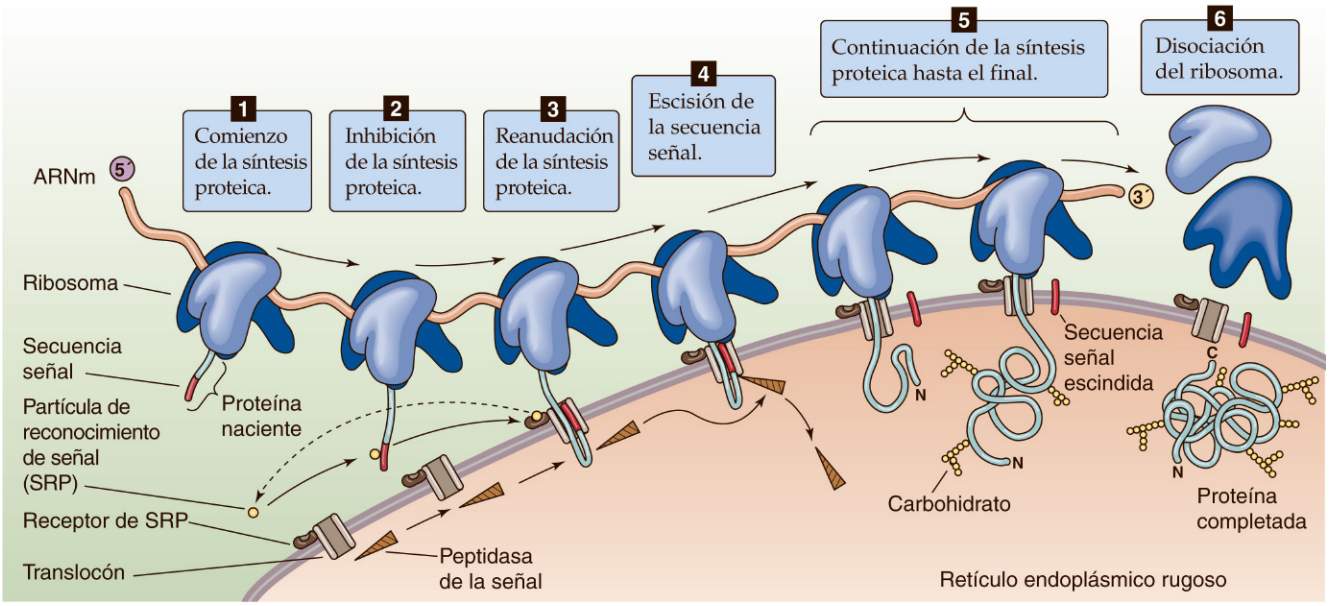


Figura 2-15 Síntesis y translocación de una proteína secretada.

Debido a que la membrana del RE rugoso tiene un número limitado de sitios de acoplamiento, la célula debe coordinar la síntesis de las proteínas secretoras y de membrana con la disponibilidad de dichos sitios. Si todos los sitios de acoplamiento estuviesen ocupados, y si la síntesis de proteínas nacientes de membrana y secretadas continuase sin impedimento, estos péptidos nacientes se sintetizarían por completo en los ribosomas libres del citoplasma. Como consecuencia de ello, estas proteínas recién sintetizadas nunca llegarían a su destino correcto. La SRP actúa como sistema regulador que hace coincidir la velocidad de síntesis de las proteínas secretadas y de membrana con el número de sitios de translocación no ocupados. Al asociarse con una secuencia señal naciente, la SRP hace que el ribosoma interrumpa la síntesis proteica subsiguiente (v. fig. 2-15, etapa 2). Este estado de **interrupción de la traducción** persiste hasta que el complejo SRP-péptido naciente-ribosoma encuentra una proteína de acoplamiento no ocupada con la que interactuar. Por tanto, la SRP evita que las proteínas secretadas y de membrana se traduzcan hasta que se pueda garantizar su translocación cotraduccional. Debido a que la SRP interactúa solo con cadenas nacientes que tienen secuencias señal, los ribosomas que sintetizan proteínas destinadas a su liberación en el citosol nunca se asocian con SRP y su traducción nunca se detiene. Por tanto, la SRP es una maquinaria altamente específica de ordenación espacial y temporal que garantiza un direccionamiento preciso y eficiente de las proteínas secretadas y de membrana.

¿Cómo finaliza la célula la interrupción de la traducción del complejo SRP-péptido naciente-ribosoma? Cuando este complejo interactúa con una proteína de acoplamiento (v. fig. 2-15, etapa 3), una de las subunidades de la SRP hidroliza el GTP unido previamente, lo que libera la SRP de un complejo péptido naciente-ribosoma direccionado adecuadamente. De esta manera, la proteína de acoplamiento informa a la SRP que su misión ha culminado y puede volver al citosol para encontrar otro ribosoma con un péptido señal. Un segundo paso de hidrólisis de GTP transfiere el péptido naciente desde la proteína de acoplamiento al verdadero complejo del túnel de translocación. La hidrólisis del GTP es un proceso frecuente y está involucrada en la transmisión de numerosos mensajes celulares (v. págs. 53-56). En este caso, los dos procesos independientes de hidrólisis del GTP ejercen una función de control de calidad, ya que la activación de la actividad GTPasa depende de que el péptido naciente llegue al componente apropiado en el aparato de translocación.

Adyacente a la proteína de acoplamiento en la membrana del RE rugoso se encuentra un translocador de proteínas denominado **translocón** (v. fig. 2-15, etapa 3), que contiene un túnel por el que la proteína naciente atravesará la membrana del RE rugoso. Parece que la llegada de una cadena naciente al translocón provoca la apertura de la entrada del túnel del translocador, que normalmente está cerrada. Esta apertura del translocón también permite el flujo de iones pequeños. La corriente eléctrica transportada por estos iones puede medirse con la técnica de fijación de membranas *(patch-clamp)* (v. pág. 154). Mediante la regulación del translocón de modo que solo se abra cuando está ocupado con una proteína naciente, la célula mantiene la entrada del túnel cerrada cuando no está en uso. Esta regulación evita que el Ca^{2+} almacenado en el RE escape hacia el citoplasma.

Dado que el túnel del translocón es un poro acuoso, la proteína naciente secretada o de membrana no contacta con el núcleo hidrófobo de la bicapa lipídica de la membrana del RE durante la translocación cotraduccional. Por tanto, este túnel permite que las proteínas hidrófilas atraviesen la membrana. A medida que la traducción y la translocación continúan y la proteína naciente entra en la luz de la del RE rugoso, una enzima denominada **peptidasa de la señal** escinde el péptido señal, que se queda en la membrana del RE rugoso (v. fig. 2-15, etapa 4). Mientras tanto, la traducción y la translocación de la proteína continúan (v. fig. 2-15, etapa 5). En el caso de las **proteínas secretadas** (es decir, las proteínas que *no* son de membrana) el péptido se transloca completamente a través de la membrana. El ribosoma libera la proteína completa a la luz del RE rugoso y luego se disocia de dicho RE rugoso (v. fig. 2-15, etapa 6).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

La inserción adecuada de las proteínas de membrana requiere unas secuencias de inicio y de finalización de la transferencia

A diferencia de las proteínas solubles, las *proteínas de membrana* nacientes no se translocan por completo a través de la membrana del RE rugoso (fig. 2-16*A,* etapa 1). Los residuos de aminoácidos hidrófobos que al final se convertirán en el segmento transmembrana de una proteína de membrana también actúan como **secuencia de finalización de la transferencia** (v. fig. 2-16*A,* etapa 2). Cuando una secuencia de finalización de la transferencia emerge de un ribosoma hace que el translocón se abra lateralmente, lo que libera el segmento transmembrana hidrófobo al ambiente favorable del centro hidrófobo de la membrana del RE rugoso (v. fig. 2-16*A,* etapa 3). Mientras, la maquinaria ribosómica continúa traduciendo el resto de la proteína naciente. Si la peptidasa de la señal escinde el extremo amino terminal en este momento, el resultado final es una proteína con un *único segmento transmembrana,* con el extremo amino terminal en la luz del RE rugoso y el extremo carboxilo terminal en el citoplasma (v. fig. 2-16*A,* etapa 4).

Hay otra forma de sintetizar una proteína con un único segmento transmembrana. En este caso, la proteína carece de una secuencia señal en el extremo amino terminal, pero a cambio tiene (en alguna zona intermedia del péptido naciente) una secuencia bifuncional que actúa como secuencia señal que se une a la SRP y también como segmento transmembrana hidrófobo. Esta secuencia especial se denomina **secuencia interna de inicio de la transferencia.** La SRP se une a la secuencia interna de inicio de la transferencia y lleva la proteína naciente al RE rugoso, donde dicha secuencia se une al translocón de tal modo que los residuos con más carga positiva que flanquean la secuencia de inicio de la transferencia se orientan hacia el citosol. Dado que estos residuos flanqueantes cargados positivamente pueden preceder o seguir a los residuos hidrófobos de la secuencia interna de inicio de la transferencia, tanto el extremo carboxilo (C) terminal como el amino (N) terminal pueden acabar en el citosol. Si los residuos flanqueantes con más carga positiva están en el extremo *carboxilo* terminal de la secuencia interna de inicio de la transferencia (v. fig. 2-16*B*), la proteína se orientará con su extremo *carboxilo* terminal en el citosol. Si los residuos flanqueantes con más carga positiva están en el extremo *amino* terminal de la secuencia interna de inicio de la transferencia (v. fig. 2-16*C*), la proteína se orientará con su extremo *amino* en el citosol.

Si se alternan las secuencias de *finalización de la transferencia* (v. fig. 2-16*A*) y las secuencias *internas de inicio de la transferencia* (v. fig. 2-16*B, C*), la célula puede fabricar proteínas de membrana que tienen más de un dominio transmembrana. En la figura 2-16*D* se muestra cómo la célula podría sintetizar una proteína con múltiples dominios transmembrana con su extremo N-terminal en el citosol. El proceso se inicia como en la figura 2-16*C,* cuando la maquinaria de traducción se une al RE rugoso (v. fig. 2-16*D,* etapa 1) y la primera secuencia interna de inicio de la transferencia se inserta en el translocón (v. fig. 2-16*D,* etapa 2). Sin embargo, cuando la primera secuencia de finalización de la transferencia alcanza el translocón (v. fig. 2-16*D,* etapa 3), este se desensambla, liberando los dos primeros segmentos transmembrana de la proteína en la membrana del RE rugoso. Hay que señalar que el primer segmento transmembrana es la secuencia interna de inicio de la transferencia y el segundo es la secuencia de finalización de la transferencia. Mientras, una SRP se une a la segunda secuencia interna de inicio de la transferencia (v. fig. 2-16*D,* etapa 4) y la dirige al RE rugoso (v. fig. 2-16*D,* etapa 5) de modo que la translocación cotraduccional puede continuar de nuevo (v fig. 2-16 *D*, etapa 6). Si no hay más secuencias de finalización de la transferencia, el resultado será una proteína con tres segmentos transmembrana.

Varios puntos de la exposición precedente merecen una atención especial. En primer lugar, la translocación a través de la membrana del RE solo puede producirse de forma cotraduccional. Si una proteína secretada o de membrana se sintetizara completamente en un ribosoma citoplásmico sería incapaz de interactuar con la maquinaria de translocación y por tanto no se insertaría a través o en la bicapa. Como se describe más adelante, esto no es válido para la inserción de las proteínas peroxisómicas o mitocondriales. En segundo lugar, cuando una secuencia señal surge de un ribosoma, solo hay un breve período durante el cual es competente para mediar la asociación del ribosoma con el RE y para iniciar la traducción. Esta limitación temporal se debe probablemente a la tendencia de las cadenas polipeptídicas nacientes a empezar a plegarse y adquirir la estructura terciaria muy pronto después de salir del ribosoma. Este plegamiento oculta rápidamente los residuos hidrófobos de una secuencia señal para que la maquinaria de translocación no pueda reconocerlos. En tercer lugar, dado que el canal de translocación parece ser bastante estrecho, la proteína naciente no puede comenzar a adquirir la estructura terciaria hasta después de que haya salido de la cara luminal del RE. Por tanto, el péptido debe entrar en el túnel de translocación como un delgado hilo inmediatamente después de salir del ribosoma. Estos hechos explican por qué la translocación es cotraduccional. En los sistemas en los que se produce una translocación postraduccional (p. ej., peroxisomas y mitocondrias), unas adaptaciones especiales mantienen las proteínas recién sintetizadas en un estado desplegado hasta que pueda finalizarse su translocación.

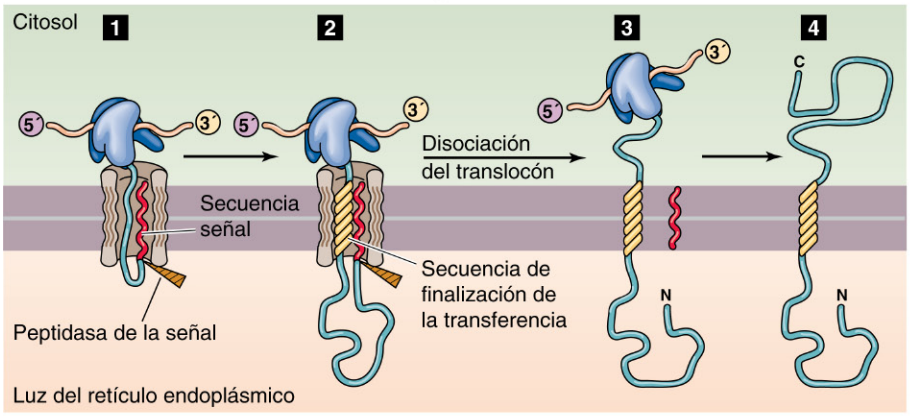
Por último, dado que la proteína no puede translocarse una vez que está en la membrana, el mecanismo que acaba de describirse da lugar a proteínas que se insertan en la membrana del RE rugoso en su topología final o «madura». El número y la localización de los segmentos transmembrana de una proteína de membrana, así como sus bucles citoplásmicos y extracitoplásmicos, se determinan completamente durante el transcurso de su inserción cotraduccional en la membrana del RE. El orden en el que las secuencias señal, interna de inicio de la transferencia, y de finalización de la transferencia

Figura 2-16 Síntesis de proteínas integrales de membrana. **A,** Al igual que una proteína secretada, la proteína de membrana puede tener una secuencia señal que puede escindirse. Además, tiene una secuencia de finalización de la transferencia que permanece en la membrana como un segmento transmembrana. **B,** La proteína emergente carece de secuencia señal, pero en su lugar tiene una *secuencia interna de inicio de la transferencia,* una secuencia bifuncional que actúa tanto como secuencia señal de unión a SRP como segmento transmembrana hidrófobo. En este ejemplo, la región con carga positiva que flanquea la secuencia interna de inicio de la transferencia está en el extremo *carboxilo* (C) terminal de la secuencia interna de inicio de la transferencia. Por tanto, el extremo C-terminal está en el citoplasma. **C,** El ejemplo es similar al de **B,** salvo porque la región con carga positiva que flanquea la secuencia interna de inicio de la transferencia está en el extremo *amino* (N) terminal de dicha secuencia. **D,** El péptido emergente tiene secuencias de inicio y de finalización de la transferencia alternantes.

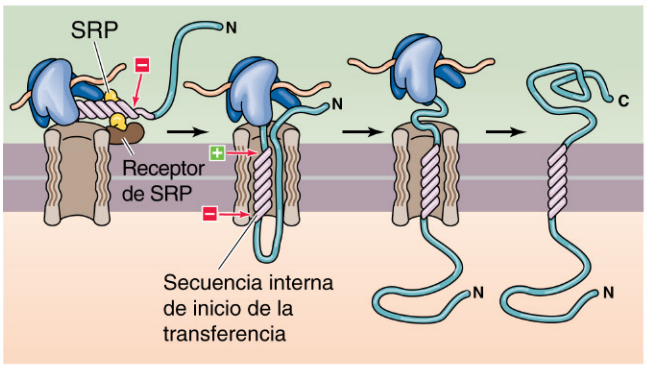
booksmedicos.org

booksmedicos.org

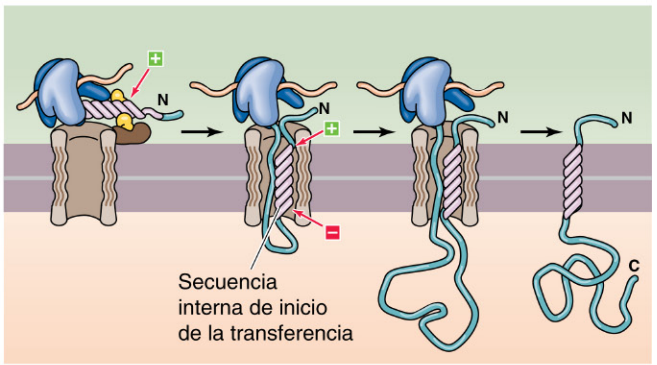
A SEGMENTO TRANSMEMBRANA ÚNICO, EXTREMO C-TERMINAL CITOPLÁSMICO



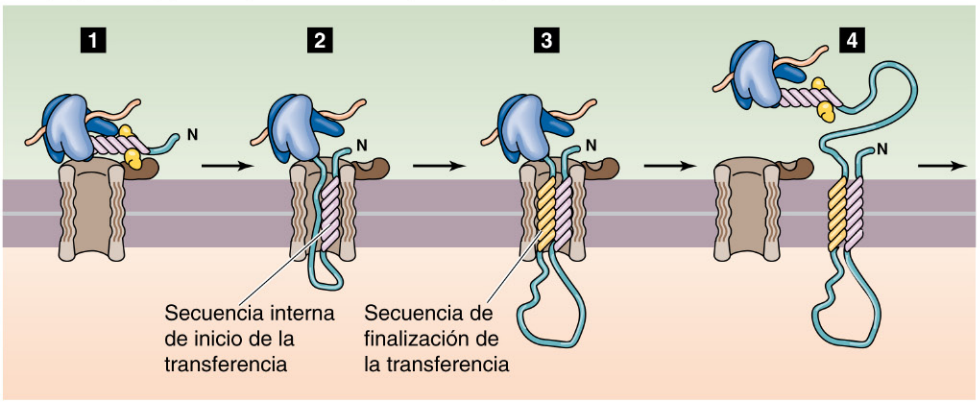
B SEGMENTO TRANSMEMBRANA ÚNICO, EXTREMO C-TERMINAL CITOPLÁSMICO (MECANISMO ALTERNATIVO)

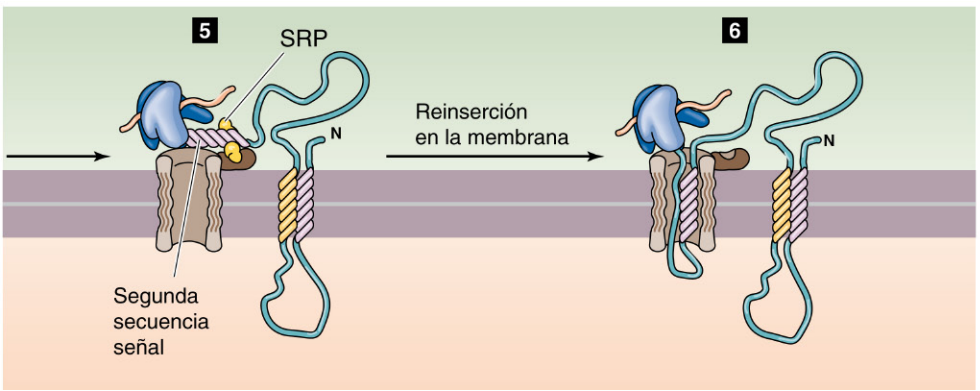


C SEGMENTO TRANSMEMBRANA ÚNICO, EXTREMO N-TERMINAL CITOPLÁSMICO



D SEGMENTOS TRANSMEMBRANA MÚLTIPLES





© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

aparecen en la estructura primaria de una proteína de membrana determina totalmente cómo se dispondrá la proteína en la membrana donde se sitúe finalmente.

Las proteínas secretadas y de membrana recién sintetizadas experimentan modificación postraduccional y plegado en la luz del RE rugoso

A medida que la proteína secretada o de membrana recién sintetizada sale del túnel del translocón y entra en la luz del RE rugoso puede ser objeto de varias **modificaciones postraduccionales** que la ayudan a adquirir su conformación madura. La primera modificación, como se comentó anteriormente, es la escisión de la secuencia señal (si está presente) y se realiza muy pronto, después de que la secuencia señal haya completado su translocación. Otras modificaciones covalentes que se producen a medida que continúa la translocación son la glucosilación y la formación de enlaces disulfuro intramoleculares. En este contexto, la **glucosilación** es el acoplamiento enzimático en bloque de cadenas de oligosacáridos ramificados preensambladas, que contienen 14 moléculas de azúcar (fig. 2-17*A*), a residuos asparagina que aparecen en la secuencia Asn-X-Ser o Asn-X-Thr (X puede ser cualquier aminoácido excepto la prolina). Estos **azúcares con enlace N** (N representa a la asparagina en el código de una sola letra de los aminoácidos) se modificarán aún más cuando la proteína pase a través de otros compartimentos de los orgánulos. La adición de grupos azúcar a las proteínas puede desempeñar numerosas funciones, como el aumento de la estabilidad de la proteína y proporcionarla propiedades específicas antigénicas, adhesivas o de receptor.

La formación de enlaces disulfuro está catalizada por la **proteína disulfuro isomerasa,** una enzima que está retenida en la luz del RE mediante interacciones no covalentes con proteínas de membrana del RE. Dado que el citoplasma es un entorno reductor, los enlaces disulfuro solo se pueden formar entre proteínas o dominios proteicos que se han sacado del compartimento citosólico mediante translocación al interior del RE. En la luz del RE rugoso también se producen otras modificaciones más especializadas. Por ejemplo, el RE contiene las enzimas responsables de la **hidroxilación** de los residuos de prolina que están presentes en las cadenas de colágeno recién sintetizadas.

El RE también cataliza la formación de **enlaces GPI** en las proteínas de membrana (v. fig. 2-17*B*). Las proteínas con enlace GPI se sintetizan como polipéptidos transmembrana, con una región transmembrana típica. Sin embargo, poco después de su traducción, sus dominios orientados hacia la luz se escinden de los segmentos transmembrana y se transfieren covalentemente al fosfolípido GPI. Conservan esta estructura y orientación durante el resto de su transporte hasta la superficie celular. Un defecto de la síntesis de proteínas con enlace GPI es la causa de la enfermedad humana denominada hemoglobinuria paroxística nocturna (cuadro 2-1).

Es probable que el proceso madurativo más importante de una cadena naciente que salga a la luz del RE sea la adquisición de la **estructura terciaria.** El plegamiento de una proteína de membrana o secretada se determina durante e inmediatamente después de su translocación cotraduccional. La progresión del plegado de una proteína influye en (y está influida por) la adición de los residuos de azúcar y en la formación de puentes disulfuro. Las proteínas se pliegan en conformaciones que minimizan sus energías libres globales. Sus superficies extramembranosas están compuestas por residuos hidrófilos que interactúan fácilmente con el disolvente acuoso. Los residuos hidrófobos están ocultos en dominios globulares internos donde pueden aislarse eficazmente del contacto con el agua o con moléculas cargadas. Si se deja a sus propios medios, una hebra lineal de una proteína desnaturalizada se plegará espontáneamente para formar una estructura que refleje estas consideraciones termodinámicas. Por tanto, el plegado proteico no requiere catálisis y se puede producir sin ayuda de ninguna maquinaria celular. Sin embargo, la célula no permite que el plegado de las proteínas se realice de forma aleatoria y, en su lugar, organiza el proceso mediante las acciones de las chaperonas moleculares.

Las **chaperonas** o **carabinas moleculares** constituyen una amplia clase de proteínas hidrolizadoras de ATP que parecen participar en una gran variedad de fenómenos de plegado de polipéptidos, como el plegado inicial de las proteínas recién sintetizadas, así como el replegado de las proteínas cuyas estructuras

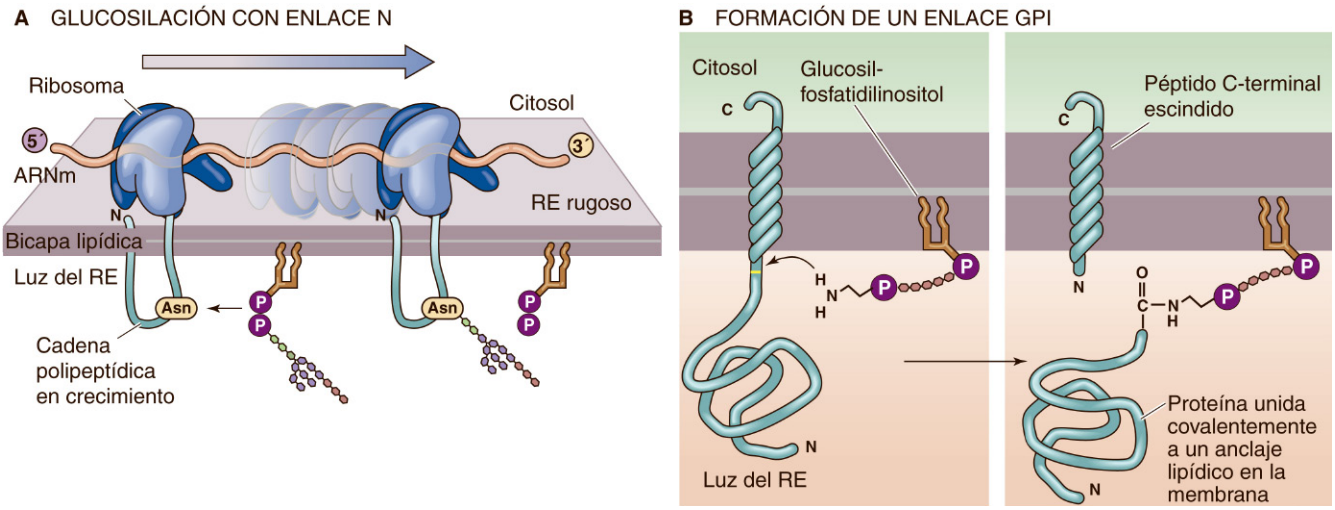


Figura 2-17 Modificaciones postraduccionales de las proteínas integrales de membrana. **A,** Una enzima de la luz del RE une una cadena de oligosacárido ramificada y preensamblada a un residuo de asparagina (Asn o N) en la proteína naciente. **B,** Una enzima de la luz del RE escinde la proteína y acopla el nuevo grupo carboxilo terminal de la proteína al grupo amino terminal de la molécula de GPI.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CUADRO 2-1 Hemoglobinuria paroxística nocturna

La lista de las proteínas integradas en la membrana plasmática mediante un enlace GPI es bastante larga y no cesa de aumentar. En los eritrocitos, el conjunto de proteínas con enlace GPI incluye dos polipéptidos, el factor acelerador de la degradación (DAF) y CD59, que ayudan a proteger a los eritrocitos de su daño accidental por los constituyentes del sistema inmunitario. Uno de los mecanismos que el sistema inmunitario utiliza para que el cuerpo elimine las bacterias invasoras implica la activación de la cascada del complemento. El complemento es un conjunto complejo de proteínas que circulan en el plasma sanguíneo. El sistema del complemento reconoce anticuerpos que están unidos a la superficie de una bacteria o polisacáridos de la membrana bacteriana. Este reconocimiento inicia una cascada de escisiones enzimáticas que provoca el ensamblaje de un subgrupo de proteínas del complemento para formar el complejo de ataque a la membrana, que se inserta en la membrana del microorganismo diana y forma un poro amplio que permite la entrada masiva de agua (v. págs. 109-110). La bacteria diana se hincha y sufre una lisis osmótica. Por desgracia, la eficacia letal del sistema del complemento es mucho mayor que su capacidad para discriminar entre los verdaderos objetivos y las células normales del huésped. Por consiguiente, casi todos los tipos de células del organismo cuentan con proteínas de superficie que protegen contra un ataque inadecuado del complemento.

DAF y CD59 son dos de estas proteínas que interfieren con distintas etapas de la vía de activación del complemento. Dado que los enlaces a GPI acoplan ambas a la membrana, cualquier disfunción de las enzimas que participan en la transferencia de proteínas unidas a GPI desde sus precursores transmembrana a sus colas de GPI en el RE interferiría con el transporte de DAF y CD59 a sus sitios de ubicación funcional en la superficie celular. Una de las proteínas que participa en la síntesis del anclaje GPI es una azúcar transferasa codificada por el gen del fosfatidilinositol glucano de clase A *(PIG-A)*. Este gen está localizado en el cromosoma X. Dado que cada célula tiene una única copia funcional del cromosoma X (aunque las células femeninas son genéticamente XX, uno de los dos cromosomas X se inactiva en cada célula), si se produce una mutación espontánea en el gen *PIG-A* en una célula particular, esa célula y toda su descendencia perderán la capacidad de sintetizar proteínas con enlace GPI.

En la **hemoglobinuria paroxística nocturna** (es decir, la aparición de hemoglobina en la orina durante la noche, de forma súbita) se produce una mutación espontánea en el gen *PIG-A* en una única de las muchas células precursoras que dan lugar a los eritrocitos. Por tanto, todos los eritrocitos que surgen de este precursor particular presentan una deficiencia de la síntesis de proteínas con enlace GPI. Por consiguiente, estas células no expresan DAF ni CD59 y son susceptibles al ataque y lisis por el complemento. Por razones que se desconocen en su mayor parte, el sistema del complemento es ligeramente más activo durante el sueño, por lo que la hemólisis (la lisis de los eritrocitos) es más frecuente durante la noche en estos pacientes. Parte de la hemoglobina liberada por esta lisis se excreta en la orina.

Debido a que el producto del gen *PIG-A* es necesario para la síntesis de *todas* las proteínas con enlace GPI, las membranas plasmáticas de los eritrocitos de los pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna carecen de varias proteínas diferentes que se encuentran en la superficie de las membranas de los eritrocitos de personas sanas. Sin embargo, la carencia de DAF y CD59 es lo que vuelve a las células vulnerables a la destrucción mediada por complemento y lo que provoca los síntomas de la enfermedad. La hemoglobinuria paroxística nocturna es una enfermedad poco común. Dado que se debe a una mutación adquirida, es mucho más probable que ocurra en personas de mediana edad que en niños. Los pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna son propensos a desarrollar anemia y pueden sufrir trastornos potencialmente mortales de la coagulación y de la función de la médula ósea. Sin embargo, se trata de una enfermedad crónica y más de la mitad de los pacientes sobreviven al menos 15 años después del diagnóstico.

terciarias se han dañado por la exposición a alta temperatura (shock térmico) o a otras condiciones desnaturalizantes. Las chaperonas se unen a cadenas proteicas no plegadas y las estabilizan en una conformación no plegada, lo que impide que se plieguen de forma espontánea en una disposición energéticamente favorable pero sin utilidad biológica. Utilizando la energía procedente de la hidrólisis del ATP, las chaperonas liberan secuencialmente los dominios de las proteínas no plegadas, por lo que las permiten plegarse de forma ordenada. Un exceso de proteínas no plegadas o mal plegadas provoca **estrés del RE,** lo que desencadena la respuesta a proteínas desplegadas. N2-8 Distintas subclases de chaperonas están presentes en varios compartimentos celulares, como el citoplasma, la mitocondria y la luz del RE rugoso. Las proteínas secretadas y de membrana recién sintetizadas interactúan con chaperonas del RE en cuanto salen del túnel del translocón y después se liberan de las chaperonas para adoptar su estructura terciaria madura.

La adquisición de la estructura terciaria se sigue con rapidez de la adquisición de la **estructura cuaternaria.** Como se ha indicado previamente en este capítulo, muchas proteínas de membrana se ensamblan en complejos oligoméricos en los que varios polipéptidos idénticos o distintos interactúan entre sí para formar una estructura macromolecular. El ensamblaje de estos multímeros suele producirse en el RE. Se desconoce si el proceso de ensamblaje oligomérico se produce de forma totalmente espontánea o si, como el plegado, está orquestado por mecanismos celulares especializados. Las células realizan un gran esfuerzo para garantizar que las proteínas insertadas en su RE o en sus membranas se plieguen y se oligomericen apropiadamente antes de permitirlas continuar con su procesamiento postsintético. Como se describe más adelante, las proteínas destinadas a su secreción por la célula o a permanecer en las membranas plasmáticas o de los orgánulos salen del RE para continuar su procesamiento en los acúmulos membranosos del **aparato de Golgi.** Esta salida depende totalmente de que culminen con éxito las operaciones de plegado y ensamblaje de la proteína.

Las proteínas mal plegadas o no ensambladas permanecen en el RE y acaban por degradarse. Las proteínas chaperonas del RE desempeñan un papel crucial a la hora de identificar las proteínas con estructuras terciarias o cuaternarias incorrectas y de evitar activamente su salida al aparato de Golgi. Las proteínas que no se han plegado o ensamblado correctamente se destruyen mediante un proceso denominado degradación asociada al retículo endoplásmico o **ERAD** (de *endoplasmic reticulum-associated degradation*). La adición covalente secuencial de monómeros de **ubicuitina** da lugar a la formación de un polímero de ubicuitina de cadena ramificada que marca estas proteínas para su destrucción. La ubicuitina es una proteína pequeña de 76 residuos de aminoácidos. El proceso

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N2-8 Respuesta a proteínas desplegadas

Colaboración de D. Narayan Rao

En respuesta al estrés del RE debido a la acumulación de proteínas desplegadas en su luz, la respuesta a proteínas desplegadas (URP, de *unfolded protein response*) actúa para restablecer la homeostasis del RE. La activación de la URP tiene tres mecanismos individuales que operan en paralelo:

1. **Control por retroalimentación:** regulación de la velocidad de síntesis de proteínas mediante la interrupción temporal de la traducción proteica.
2. **Regulación del destino celular:** reconociendo y eliminando las proteínas mal plegadas.
3. **Respuesta adaptativa:** aumentando la producción de chaperonas moleculares implicadas en el plegamiento de proteínas.

BIBLIOGRAFÍA

Oslowski CM, Urano F. Measuring ER stress and the unfolded protein response using mammalian tissue culture system. In: Conn PM, editor. Methods in Enzymology. San Diego: Academic Press; 2011. p. 71-92. http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123851147000040. Consultado el 24 de julio de 2014.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

denominado **retrotranslocación** elimina las proteínas marcadas por la ubicuitina de la membrana del RE y un gran complejo citoplásmico de enzimas proteolíticas (el **proteosoma**) degrada las proteínas ubicuitinadas.

Las proteínas secretadas y de membrana siguen la vía secretora a través de la célula

El RE rugoso es el punto de origen común para las proteínas secretadas y de membrana de la célula. La mayoría de estas proteínas no quedan retenidas en el RE rugoso, sino que salen para ser distribuidas a sus sitios de localización funcional definitiva en la célula. Al igual que sucede con su llegada al RE, la salida de estas proteínas es un proceso organizado de forma muy estricta. De hecho, el RE rugoso es la primera estación a lo largo de la **vía secretora,** que es la ruta seguida (al menos en parte) por todas las proteínas secretadas y de membrana al mismo tiempo que sufren sus modificaciones postraduccionales (fig. 2-18).

La vía secretada se dilucidó en la década de 1960, sobre todo en el laboratorio de George Palade. Por esta contribución, Palade recibió en 1975 el Premio Nobel de Fisiología o Medicina. **N2-9** Este trabajo también aprovechó las propiedades únicas de las células acinares pancreáticas para clarificar las características centrales de la biogénesis de las proteínas secretadas. Debido a que alrededor del 95% de las proteínas que se sintetizan por las células acinares pancreáticas son enzimas digestivas destinadas a la secreción (v. pág. 882), cuando se suministran aminoácidos marcados radiactivamente a estas células la mayoría de estas moléculas marcadoras se incorporan en polipéptidos secretados. En un plazo de pocos minutos después de la adición del marcador, la mayor parte de este se asocia con una subregión especializada del RE rugoso. Estos sáculos de membrana, denominados **zonas transicionales,** están repletos de ribosomas en una superficie y son lisos en la cara opuesta (v. fig. 2-18). La cara lisa se apoya directamente en un polo de las membranas apiladas (o cisternas) del **aparato de Golgi.** El estrecho espacio de citoplasma que separa esta zona transicional del Golgi en sí está repleto de vesículas de transporte de superficie lisa. Estas vesículas se desprenden de la zona transicional y se fusionan con una cisterna del Golgi. Desde esta primera cisterna del Golgi, denominada *cis,* las **vesículas de transporte** llevan las proteínas recién sintetizadas a través de cada cisterna del Golgi de forma secuencial y vectorial, de modo que al final llegan al sáculo en posición más *trans* del Golgi. Por último, las proteínas recién sintetizadas aparecen en **vesículas secretoras** (también denominadas gránulos secretores en muchos tejidos).

El transporte desde el RE rugoso hasta las vesículas secretoras tarda unos 45 minutos en las células acinares pancreáticas y requiere gasto de energía metabólica. Cada célula eucariótica nucleada posee una vía secretora que comparte este mismo esquema general, aunque las características específicas reflejan la función particular de la célula. La vía secretora de la célula acinar pancreática, por ejemplo, está adaptada específicamente para llevar a cabo la secreción controlada de proteínas a través de la denominada **vía regulada.** En lugar de liberarse de la célula continuamente a medida que se producen, las proteínas secretadas recién sintetizadas se mantienen en *vesículas secretoras especializadas* que actúan a modo de depósito de almacenamiento intracelular. Este tipo de almacenamiento se produce en varias células, incluidas las de los tejidos secretores endocrinos y exocrinos, y las neuronas. Cuando las células reciben el mensaje adecuado, las vesículas de almacenamiento se fusionan con la membrana plasmática, en ocasiones en una estructura especializada denominada **porosoma,** en un proceso que recibe el nombre de **exocitosis.**

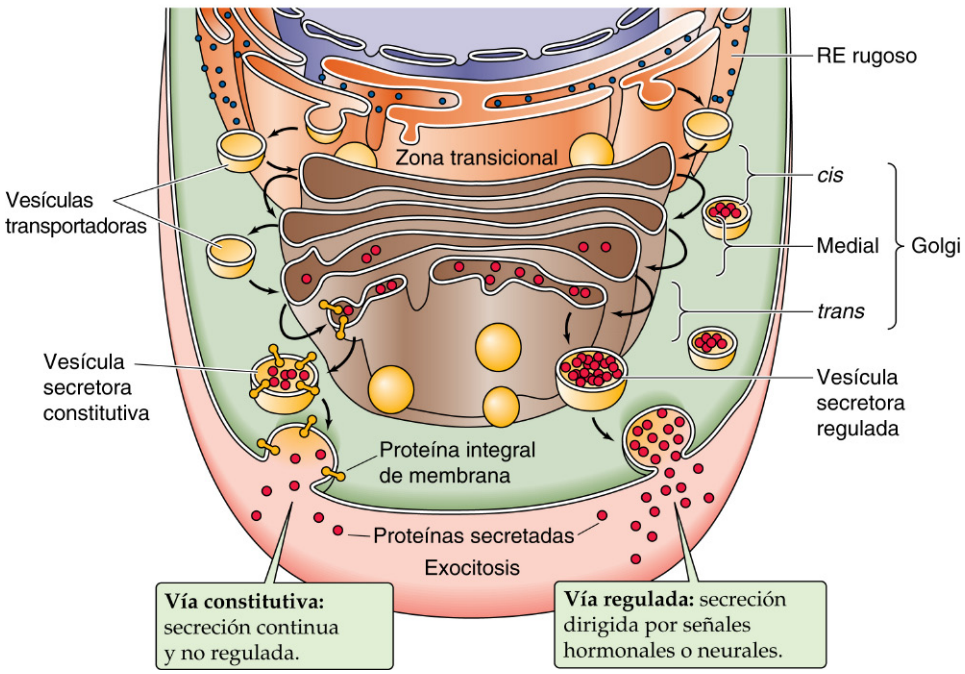


Figura 2-18 Vía secretora. Después de su síntesis en el RE rugoso, las proteínas secretadas y de membrana destinadas a la membrana plasmática pasan a través de las cisternas del Golgi y de las vesículas secretoras. En la vía constitutiva las vesículas se fusionan espontáneamente con la membrana plasmática. En la vía regulada las vesículas se fusionan solo cuando se activan por una señal, como una hormona.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N2-9 George Palade

Se puede consultar más información sobre George Palade y los trabajos por los que recibió el Premio Nobel en http://www.nobel.se/medicine/laureates/1974/index.html (consultado en octubre de 2014).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N2-10 Las vesículas a continuación vierten su contenido al espacio extracelular. En el caso de las células acinares pancreáticas, las enzimas se secretan a los conductillos pancreáticos y después viajan hasta el lugar donde se produce la digestión en el duodeno (v. pág. 881).

Sin embargo, la mayoría de los tipos celulares transportan las proteínas secretadas y de membrana recién sintetizadas a la superficie celular de un modo *continuo* y *no regulado,* denominado **vía constitutiva.** Las células especializadas que tienen la capacidad de un transporte regulado también envían un subgrupo de sus productos sintéticos proteicos secretados y de membrana a la superficie celular de forma constitutiva. Las vías secretoras regulada y constitutiva son idénticas, salvo por la etapa final del aparato de Golgi. En este punto, las proteínas «reguladas» se dirigen a las vesículas secretoras especializadas descritas en el apartado previo. Las proteínas «constitutivas», en la cisterna más *trans* del aparato de Golgi se disponen en otras vesículas secretoras, que se dirigen directamente a la superficie celular. Allí, las *proteínas de membrana* constitutivas pasan directamente a la membrana plasmática y las *proteínas secretadas* constitutivas salen inmediatamente por exocitosis.

En este apartado se han presentado las generalidades de la vía secretora. En los apartados siguientes se describen los detalles de cómo las proteínas recién sintetizadas discurren entre los compartimentos de los orgánulos de la vía secretora, cómo las proteínas se procesan durante este tránsito y cómo se distribuyen a su destino final.

Las vesículas de transporte controlan el tráfico entre los orgánulos de la vía secretora

Tal y como sugiere el apartado anterior, la vía secretora no es un único recorrido suave y continuo, sino una serie de translocaciones saltatorias de un compartimento de un orgánulo individual al siguiente. Cada uno de estos pasos requiere cierta planificación para asegurar que las proteínas recién sintetizadas llegan a su siguiente destino.

La célula soluciona el problema de transportar las proteínas recién sintetizadas entre orgánulos membranosos utilizando vesículas de transporte rodeadas por membrana (o transportadores vesiculares). Cada vez que las proteínas tienen que transportarse de un compartimento al siguiente se reúnen en o debajo de regiones especializadas de la membrana que posteriormente se evaginan o se desprenden para producir una vesícula de transporte (v. fig. 2-18). Las proteínas secretadas se sitúan en la luz de la vesícula de transporte, mientras que las proteínas de membrana se distribuyen en la propia bicapa que encapsula la vesícula. Cuando llega al destino apropiado, la vesícula de transporte se fusiona con la membrana del orgánulo receptor, de modo que entrega su contenido de proteínas *solubles* a la luz del orgánulo y su carga de proteínas *de membrana* a la propia membrana del orgánulo. Las vesículas de transporte median el transporte de proteínas secretadas y de membrana a través del espacio existente entre la zona de transición del RE y la cisterna *cis* del Golgi, y también entre los bordes de las propias cisternas del aparato de Golgi. A menudo hay elementos del citoesqueleto y motores moleculares que ayudan al desplazamiento entre un compartimento vesicular y el siguiente. N2-4

Hay que puntualizar algunos aspectos fundamentales. En primer lugar, durante la formación, el tránsito y la fusión de una vesícula de transporte, no se produce una mezcla entre la luz de la vesícula y el citosol. Este principio se aplica tanto a la membrana como a las proteínas contenidas en la vesícula de transporte, que se insertaron en la membrana del RE rugoso con una topología determinada. Los dominios de una proteína de membrana que están expuestos al citosol en el RE rugoso siguen expuestos al citosol a medida que la proteína completa su viaje a través de la vía secretora.

En segundo lugar, el flujo de las membranas vesiculares no es unidireccional. La velocidad de síntesis de nuevos lípidos y proteínas de membrana en el RE es menor que la velocidad a la que las vesículas de transporte se disgregan del RE al que están unidas para dirigirse al Golgi. Debido a que los tamaños del RE y del aparato de Golgi son relativamente constantes, la membrana que pasa al aparato de Golgi a través de vesículas de transporte debe regresar al RE. Este retorno se realiza de nuevo por vesículas de transporte. Cada paso individual de la vía secretora debe mantener un flujo retrógrado de membrana mediado por vesículas desde el compartimento receptor al donante de modo que cada compartimento pueda mantener un tamaño constante.

Por último, ya se ha señalado que cada orgánulo situado a lo largo de la vía secretora posee un conjunto específico de proteínas de membrana «residentes» que determina las propiedades del orgánulo. A pesar del rápido flujo anterógrado y retrógrado de las vesículas de transporte entre los destinos sucesivos de la vía secretora, las proteínas de membrana residentes no se ven arrastradas por la corriente. O bien se retienen activamente en las membranas de sus orgánulos originarios o se recuperan activamente por las vesículas de transporte «retrógradas» que regresan. Por tanto, el tamaño y la composición de cada uno de los orgánulos de la vía secretora permanecen esencialmente constantes a pesar del rápido flujo de proteínas recién sintetizadas que se produce continuamente.

Complejos de proteínas especializadas, como la clatrina y los coatómeros, median la formación y fusión de vesículas en la vía secretora

La formación de una vesícula por evaginación parece ser geométricamente indistinguible de su fusión con una membrana de destino. En ambos casos, una vista transversal de microscopia electrónica muestra un perfil en «omega», que se denomina así porque la vesícula mantiene una estrecha apertura hacia la luz del orgánulo parecida a la forma de la letra griega omega (Ω). Sin embargo, surgen varios problemas durante la formación y fusión de vesículas de membrana.

Formación de vesículas en la vía secretora Para formar una vesícula esférica a partir de una membrana plana, el mecanismo que extrae la vesícula desde la membrana más grande debe fijarse a la membrana en toda la superficie de la vesícula naciente. El mecanismo encargado de esto utiliza un andamio constituido por proteínas de revestimiento. La célula tiene al menos dos y probablemente más variedades de proteínas de revestimiento. La mejor caracterizada de ellas es la clatrina, que interviene en la formación de vesículas secretoras a partir del polo *trans* del Golgi. La clatrina también media la internalización de la membrana a partir de la superficie celular durante el proceso de endocitosis, que es el inverso de la exocitosis. Otra proteína de revestimiento principal que interviene en el transporte de vesículas entre el RE y el Golgi, y entre las cisternas del aparato de Golgi, es un complejo proteico denominado **coatómero.** Ambas proteínas (coatómero y clatrina) forman los bordes de un entramado parecido a una jaula.

En el caso de la **clatrina,** las proteínas de revestimiento se preensamblan en el citoplasma para formar «trisqueles» con tres

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N2-10 El porosoma

Colaboración de Bhanu P. Jena

Los **porosomas** *son la maquinaria secretora universal de las células.* En la última década, esta estructura celular recién descubierta en la membrana plasmática celular, que mide tan solo unos pocos nanómetros, ha proporcionado un conocimiento molecular del proceso secretor en las células. Los porosomas son estructuras lipoproteicas supramoleculares situadas en la membrana plasmática celular, donde las vesículas secretoras unidas a membrana se acoplan transitoriamente y se fusionan para liberar el contenido intravesicular al exterior durante la secreción celular. El tamaño del orificio de la apertura del porosoma hacia el exterior varía de 150 nm de diámetro en las células acinares del páncreas exocrino a 12 nm en las neuronas. El orificio se dilata durante la secreción celular, retornando a su tamaño de reposo tras la finalización del proceso (eFig. 2-2).

En la última década se ha dilucidado la composición del porosoma, así como su estructura y su dinámica con una resolución nanométrica y en tiempo real. Además, se ha logrado su reconstitución funcional en membranas lipídicas artificiales. Diversos experimentos también han demostrado el mecanismo molecular de la fusión de vesículas secretoras a la base del porosoma, así como la dilatación de la vesícula secretora que permite la expulsión del contenido intravesicular. Ha quedado claro que las vesículas secretoras se acoplan transitoriamente, se fusionan, expulsan parcialmente su contenido y se disocian (proceso que permite que se produzcan múltiples ciclos de acoplamiento-fusión-expulsión-disociación). Además, se ha determinado que la dilatación de las vesículas secretoras es necesaria para la expulsión del contenido intravesicular durante la secreción celular y el grado de dilatación es directamente proporcional a la cantidad de contenido vesicular expulsado. Estos hallazgos han motivado un cambio de paradigma en nuestra comprensión de la secreción celular, que ha permitido resolver el antiguo enigma que rodeaba la generación de vesículas parcialmente vacías que se observaban en las micrografías electrónicas después de la secreción celular.

BIBLIOGRAFÍA

Cho SJ, Jeftinija K, Glavaski A, et al. Structure and dynamics of the fusion pores in live GH-secreting cells revealed using atomic force microscopy. Endocrinology 2002;143:1144-8.

Jena BP. Functional organization of the porosome complex and associated structures facilitating cellular secretion. Physiology 2009;24:367-76.

Jena BP, Schneider SW, Geibel JP, et al. Gi regulation of secretory vesicle swelling examined by atomic force microscopy. Proc Natl Acad Sci U S A 1997;94:13317-22.

Jeremic A, Kelly M, Cho SJ, et al. Reconstituted fusion pore. Biophys J 2003;85:2035-43.

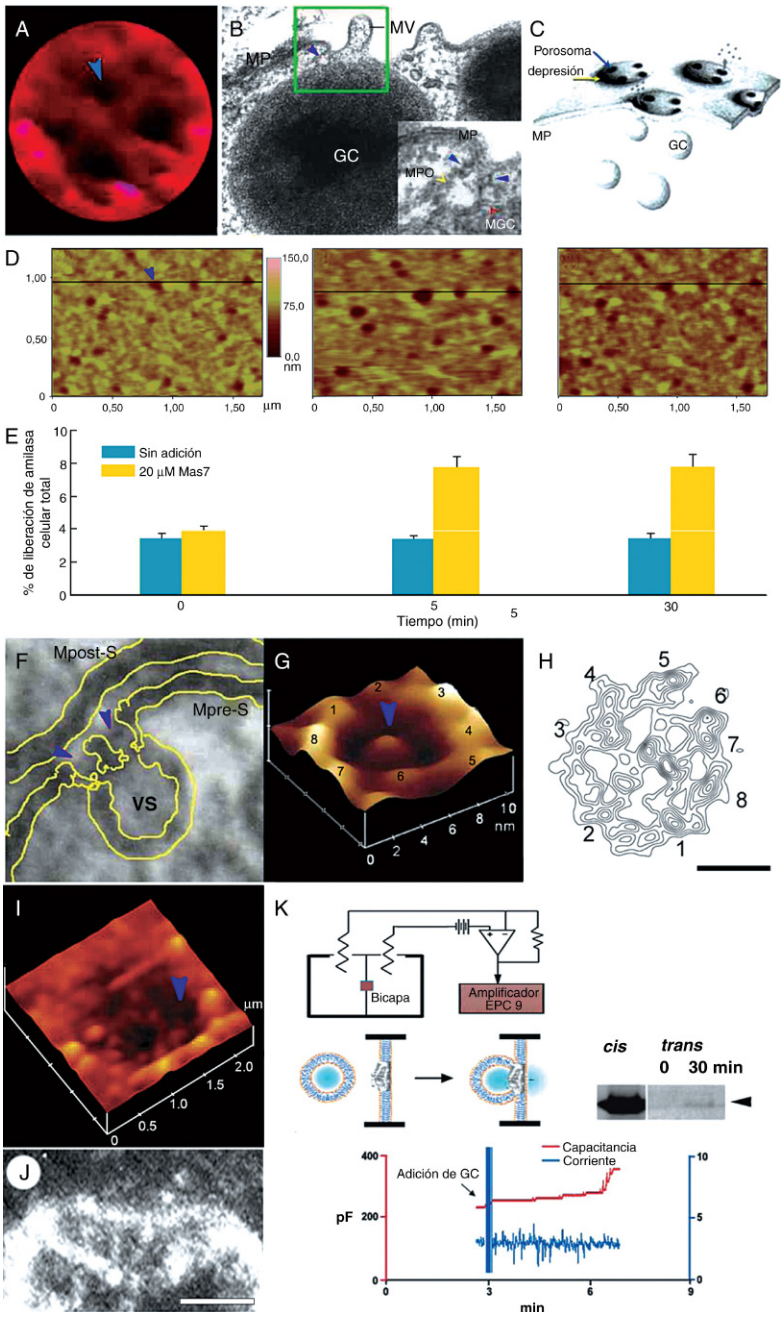
(Continúa)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N2-10 El porosoma *(cont.)*



booksmedicos.org

booksmedicos.org

N2-10 El porosoma *(cont.)*

eFigura 2-2 Porosoma: el portal secretor en las células de mamíferos. **A,** Fotografía de alta resolución de microscopia de fuerza atómica que muestra una depresión única con cuatro porosomas de 100-180 nm en su interior *(punta de flecha azul)* en la membrana plasmática apical en una célula acinar pancreática. **B,** Micrografía electrónica que muestra un porosoma *(punta de flecha azul)* cerca de una microvellosidad (MV) en la membrana plasmática (MP) apical de una célula acinar pancreática. Obsérvese la asociación de la membrana del porosoma *(punta de flecha amarilla)* y la membrana de un gránulo de cimógeno (MGC; *punta de flecha roja*) de un gránulo de cimógeno acoplado (GC; *recuadro*). Sección transversal de un complejo circular en el orificio del porosoma *(punta de flecha azul)*. MPO, membrana del porosoma. **C,** Esquema de las depresiones *(flecha amarilla)* y los porosomas *(flecha azul)* en la MP. Los GC son vesículas secretoras de las células acinares del páncreas exocrino que se acoplan y fusionan transitoriamente en la base del porosoma para expulsar los contenidos intravesiculares durante la secreción. **D,** Varios porosomas de una depresión mostrados a los 0, 5 y 30 minutos *(de izquierda a derecha)* tras la estimulación de la secreción. Análisis seccional a través de tres porosomas. La punta de flecha azul señala un porosoma. Obsérvese la dilatación del porosoma a los 5 minutos y su regreso casi al tamaño de reposo a los 30 minutos de la estimulación de la secreción. **E,** Porcentaje de la liberación de amilasa celular total en presencia *(barras amarillas)* y ausencia *(barras azules)* del secretagogo Mas7. Obsérvese el incremento del diámetro del porosoma en **D,** que se correlaciona con un aumento de la liberación de amilasa celular total a los 5 minutos después de la estimulación de la secreción. A los 30 minutos de un estímulo secretor se produce una disminución del diámetro **(D)** del porosoma y la secreción de amilasa no se incrementa más pasados 5 minutos. No se observó ningún cambio significativo de la secreción de amilasa ni del diámetro del porosoma en las células control ni en presencia ni en ausencia del análogo no estimulador mastoparán (Mas17). **F,** Micrografía electrónica de un porosoma *(puntas de flecha azules)* en la terminación nerviosa asociada con una vesícula sináptica (VS) en la membrana presináptica (Mpre-S). Obsérvese la estructura central similar a un tapón en la abertura del porosoma neuronal. Mpost-S, membrana postsináptica **G,** Fotografía de microscopia de fuerza atómica de un porosoma neuronal en un tampón fisiológico que también muestra el tapón central *(punta de flecha azul)* en su abertura. El tapón central en el complejo del porosoma neuronal podría regular con rapidez la conformación cerrado-abierto durante la liberación de neurotransmisor. El porosoma neuronal es un orden de magnitud menor (10-15 nm) que el porosoma del páncreas exocrino (100-180 nm). Obsérvense el tapón central y ocho crestas interconectadas en el complejo del porosoma. **H,** Mapas de densidad electrónica de micrografías electrónicas con tinción negativa de un complejo proteico del porosoma neuronal aislado. Obsérvese que el complejo tiene alrededor de 12 nm, presenta un perfil circular y tiene un tapón central, con ocho densidades proteicas interconectadas en el borde del complejo. Barra = 5 nm. **I,** Fotografía de microscopia de fuerza atómica de una depresión y tres porosomas en su interior (uno indicado por la *punta de flecha azul*) en una célula acinar pancreática y la inmunolocalización específica de amilasa marcada en oro *(puntos amarillos)* que demuestran la secreción de amilasa a través de la estructura. **J,** Micrografía electrónica de un complejo de porosoma aislado a partir de una célula acinar pancreática reconstituido en un liposoma. Obsérvese la morfología similar a una cesta en forma de copa del complejo del porosoma reconstituido en una vesícula lipídica de 500 nm. Barra = 100 nm. **K,** El complejo del porosoma reconstituido en una bicapa lipídica es funcional. La imagen superior muestra un esquema de la configuración EPC 9 para realizar mediciones electrofisiológicas. GC aislados añadidos al compartimento *cis* de la cámara con la bicapa se acoplan y se fusionan con los porosomas reconstituidos en la bicapa y se detectan como un incremento de la capacitancia y como una liberación concomitante dependiente del tiempo de amilasa al compartimento *trans* de la cámara bicapa, determinada mediante análisis de tipo Western blot. (De Jena BP: Functional organization of the porosome complex and associated structures facilitating cellular secretion. Physiology 24:367-376, 2009.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

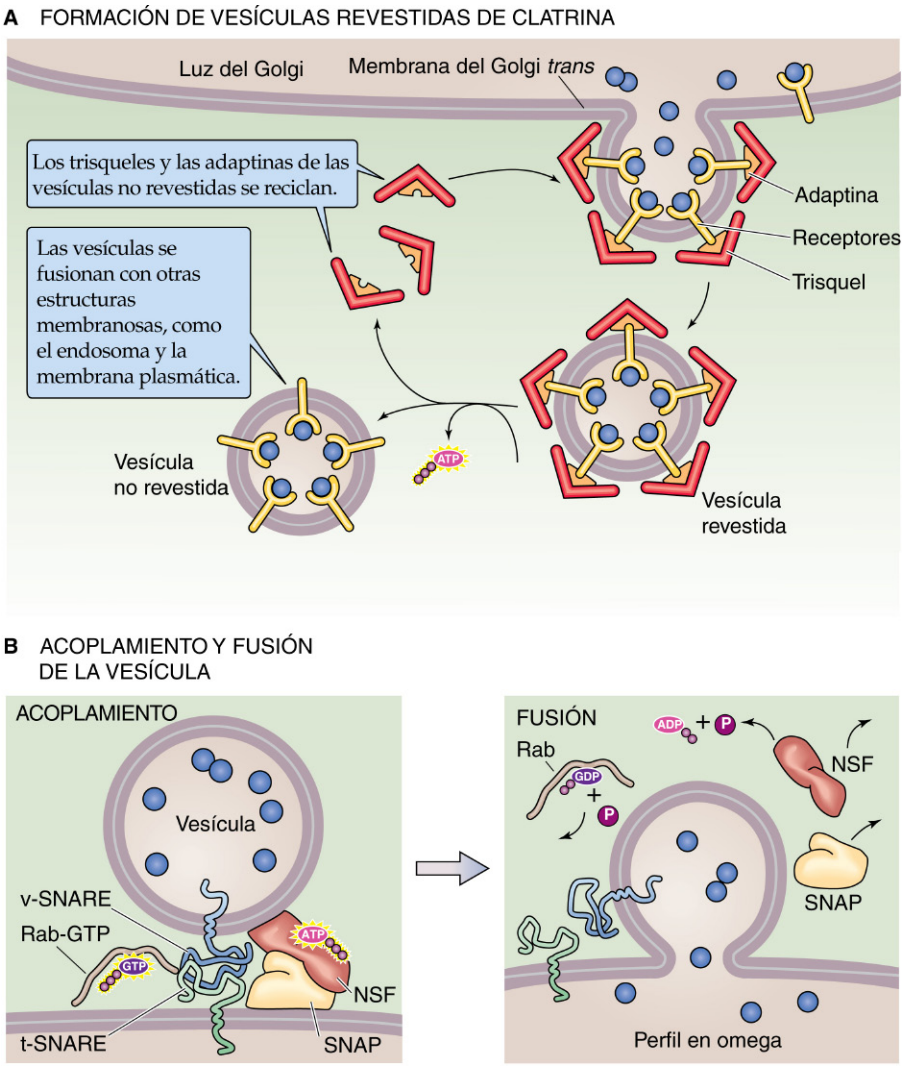


Figura 2-19 Formación y fusión de vesículas. **A,** La clatrina media la formación de las vesículas secretoras que se desprenden del extremo *trans* del Golgi, así como la internalización de la membrana a partir de la superficie celular durante el proceso de endocitosis. **B,** Un complejo de proteínas forma un puente entre la vesícula y las membranas de destino. El ATP proporciona la energía para la fusión. La proteína Rab parece ser un interruptor molecular.

brazos (fig. 2-19*A*). Un trisquel no es plano, sino que se parece a los tres bordes adyacentes de un tetraedro. Cuando los trisqueles se unen entre sí producen una estructura tridimensional parecida a una cúpula geodésica con una forma casi esférica. Un trisquel constituye cada vértice del entramado de hexágonos y pentágonos que forman la cúpula.

Los trisqueles de clatrina se fijan indirectamente a la superficie de la membrana que se va a escindir uniéndose a las colas citosólicas de las proteínas de membrana. Este enlace está mediado por proteínas adaptadoras, denominadas adaptinas, que unen las colas de la proteína de membrana al andamio de trisqueles. La especificidad para proteínas de membrana particulares parece deberse a adaptinas especializadas. Los trisqueles se ensamblan espontáneamente para formar una jaula que se une a la membrana subyacente y tracciona de ella en una configuración esférica. La finalización de la jaula se produce simultáneamente con la disgregación de la membrana evaginada desde la superficie plana, formando una esfera cerrada.

El proceso de disgregación, o fisión, implica la acción de una proteína de unión a GTP, denominada dinamina, que forma un collar alrededor del cuello de la vesícula en formación e interviene en la sección del cuello. El proceso de fisión debe incluir un elemento intermedio parecido a la estructura representada en la figura 2-19*A*. Según la opinión generalizada, cada una de las monocapas de lípidos de membrana orientadas hacia la luz se fusiona, dejando solo las monocapas citoplásmicas para formar un puente continuo desde la vesícula a la membrana donante. A continuación, este puente se rompe y la fisión se completa.

Una vez formada, la vesícula revestida de clatrina no se puede fusionar con su membrana de destino hasta que pierda su revestimiento, que impide que las dos membranas establezcan el estrecho contacto necesario para permitir la fusión. Dado que la formación de la jaula de clatrina es espontánea y energéticamente favorable, la disolución de la jaula requiere energía. La eliminación del revestimiento se realiza por una clase especial de enzimas citoplásmicas

booksmedicos.org

booksmedicos.org

que hidrolizan ATP y usan la energía liberada de este modo para desensamblar el andamio (v. fig. 2-19*A*).

La función de los **coatómeros** es similar a la de la clatrina porque dichos coatómeros forman una jaula alrededor de una membrana en gemación. Sin embargo los revestimientos de coatómeros difieren de las jaulas de clatrina en varios aspectos. En primer lugar, los revestimientos de coatómeros están compuestos por varias **proteínas coatómero** (**COP,** de *coatamer proteins*), una de las cuales está relacionada con las adaptinas. En segundo lugar, a diferencia del ensamblaje espontáneo de los trisqueles de clatrina, el ensamblaje de la cubierta de coatómeros alrededor de la vesícula en gemación requiere ATP. En tercer lugar, una vesícula recubierta de coatómero conserva su revestimiento hasta que se acopla con su membrana de destino.

Fusión de vesículas en la vía secretora La fusión de membranas se produce cuando los centros hidrófobos de dos bicapas contactan entre sí, proceso que requiere que las dos membranas contacten estrechamente. Dado que las monocapas citoplásmicas de la mayoría de las membranas celulares están compuestas predominantemente por fosfolípidos con carga negativa, la repulsión electroestática impide que este estrecho contacto ocurra de forma espontánea. Para superar esta barrera de carga y ayudar a dirigir las vesículas, un complejo proteico multicomponente actúa como un puente, uniendo las proteínas de la membrana vesicular a las proteínas de membrana en la bicapa de destino (v. fig. 2-19*B*). Los investigadores han determinado los componentes de este complejo utilizando tres métodos: estudios de las etapas de fusión de la membrana implicados en el transporte vesicular entre cisternas sucesivas del Golgi, análisis genético de la secreción de proteínas en levaduras y disección molecular de las proteínas constituyentes de las vesículas sinápticas de terminaciones nerviosas. En todos estos casos, las mismas proteínas son fundamentales para la unión de las membranas donante y de destino entre sí.

Los componentes centrales del puente son proteínas denominadas **SNARE** (llamadas así porque actúan como receptores de las proteínas SNAP que se describen en el apartado siguiente). Existen SNARE tanto en la membrana vesicular (v-SNARE) como en la membrana del orgánulo de destino (t-SNARE). Miembros típicos de la familia SNARE son los que participan en la fusión de las vesículas sinápticas que contienen neurotransmisores con la membrana plasmática de los axones de las neuronas (v. págs. 219-221). En ese ejemplo, la proteína v-SNARE se denomina sinaptobrevina y las proteínas denominadas sintaxina y SNAP-25 (proteína de 25 kDa asociada a sinaptosoma) actúan juntas como t-SNARE. Las proteínas t-SNARE y v-SNARE se unen entre sí muy estrechamente, ejerciendo una tracción que aproxima las membranas vesicular y de destino. Esta proximidad por sí sola puede ser suficiente para iniciar la fusión, aunque este aspecto sigue siendo controvertido. En las células que emplean una fusión de membranas rápida y estrictamente regulada, como las neuronas, la proteína sinaptotagmina, que se asocia con el complejo de fusión SNARE, detecta un aumento de la concentración citoplásmica de Ca^{2+} y desencadena la fusión (v. págs. 219-221). Aunque las características del propio proceso de fusión siguen sin conocerse con detalle, han surgido pistas sobre su regulación. La fusión requiere la participación de una clase de proteínas pequeñas de unión a GTP, denominadas **Rabs.** Las proteínas Rabs parecen actuar como interruptores moleculares que se unen al complejo de fusión SNARE cuando están unidas a GTP, pero se disocian del complejo después de hidrolizar el GTP a GDP. La proteína Rab-GTP parece desempeñar un papel crucial en la regulación de la actividad del complejo de fusión. Existen numerosas isoformas de Rab, cada una asociada con un compartimento vesicular diferente y con una etapa distinta de translocación entre membranas.

Una vez que se produce la fusión, la primera vesícula suele perder su forma esférica rápidamente a medida que se incorpora en la membrana de destino. Este «aplanamiento» se debe a la tensión superficial, ya que el estrecho radio de curvatura que requiere una vesícula esférica pequeña es energéticamente desfavorable. Tras la fusión, también es necesario desensamblar el complejo v-SNARE/t-SNARE para que sus componentes puedan reutilizarse en procesos de fusión posteriores. El paso de disociación implica la actividad de dos componentes adicionales que participan en el complejo SNARE. El primero es una enzima que hidroliza ATP; dado que se inhibe por el agente alquilante *N*-etilmaleimida (NEM) fue denominada factor sensible a NEM (NSF). Las proteínas de fijación al NSF soluble (las SNAP mencionadas previamente), que dirigen el NSF al complejo SNARE, son el segundo. La hidrólisis de ATP por el NSF provoca la disociación del complejo SNARE, lo que regenera la maquinaria de fusión. Se encuentran homólogos de las proteínas t-SNARE y v-SNARE neuronales en casi todos los tipos de células del organismo y se cree que participan en la mayoría o en todos los procesos de fusión de membranas.

Las proteínas secretadas y de membrana recién sintetizadas se procesan durante su paso por la vía secretora

Mientras están en el RE rugoso, las proteínas secretadas y de membrana recién sintetizadas son objeto de las primeras de una serie de modificaciones postraduccionales (v. págs. 32-34), como glucosilación, formación de enlaces disulfuro y adquisición de la estructura terciaria. Cuando pasan a la cisterna *cis* del aparato de Golgi, estas proteínas comienzan una nueva etapa de su maduración postsintética. Para muchas proteínas el subproducto más visible de esta segunda fase es la remodelación completa de sus cadenas de azúcar con enlace N, unidas originariamente en el RE rugoso.

De los 14 residuos de azúcar transferidos en bloque a las proteínas recién sintetizadas durante la glucosilación con enlace N (v. pág. 32), nueve son manosa y tres son glucosa (fig. 2-20*A*). Las enzimas denominadas glucosidasas y otra denominada manosidasa se asocian con la cara luminal del RE y eliminan los tres residuos de glucosa y uno de manosa. Este proceso de escisión es un paso crucial en el proceso de control de calidad mediante el cual la célula determina si una proteína está correctamente plegada y lista para pasar a etapas subsiguientes de la vía secretora. Una enzima denominada **uridina difosfato (UDP)-glucosa glucoproteína glucosiltransferasa (UGGT)** inspecciona las proteínas en la luz del RE. Si no están debidamente plegadas, la UGGT añade un único residuo de glucosa a la ramificación de azúcar escindida. Las proteínas que presentan este único residuo de glucosa se unen a la **calreticulina** o a la **calnexina,** proteínas chaperonas del RE que retienen las proteínas mal plegadas hasta que se pliegan correctamente o se destinan a su degradación.

A medida que las proteínas llegan desde el RE, las manosidasas del Golgi *cis* atacan las ramificaciones de azúcar con enlace N, escindiendo todos los residuos, excepto dos de *N*-acetilglucosamina y cinco de manosa. Cuando las proteínas pasan desde la cisterna *cis* del Golgi a la cisterna medial y al final a la cisterna *trans* del Golgi, otra manosidasa elimina dos residuos adicionales de manosa y otras enzimas añaden azúcares al tronco de la ramificación original de azúcar en un proceso denominado **glucosilación compleja.**

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

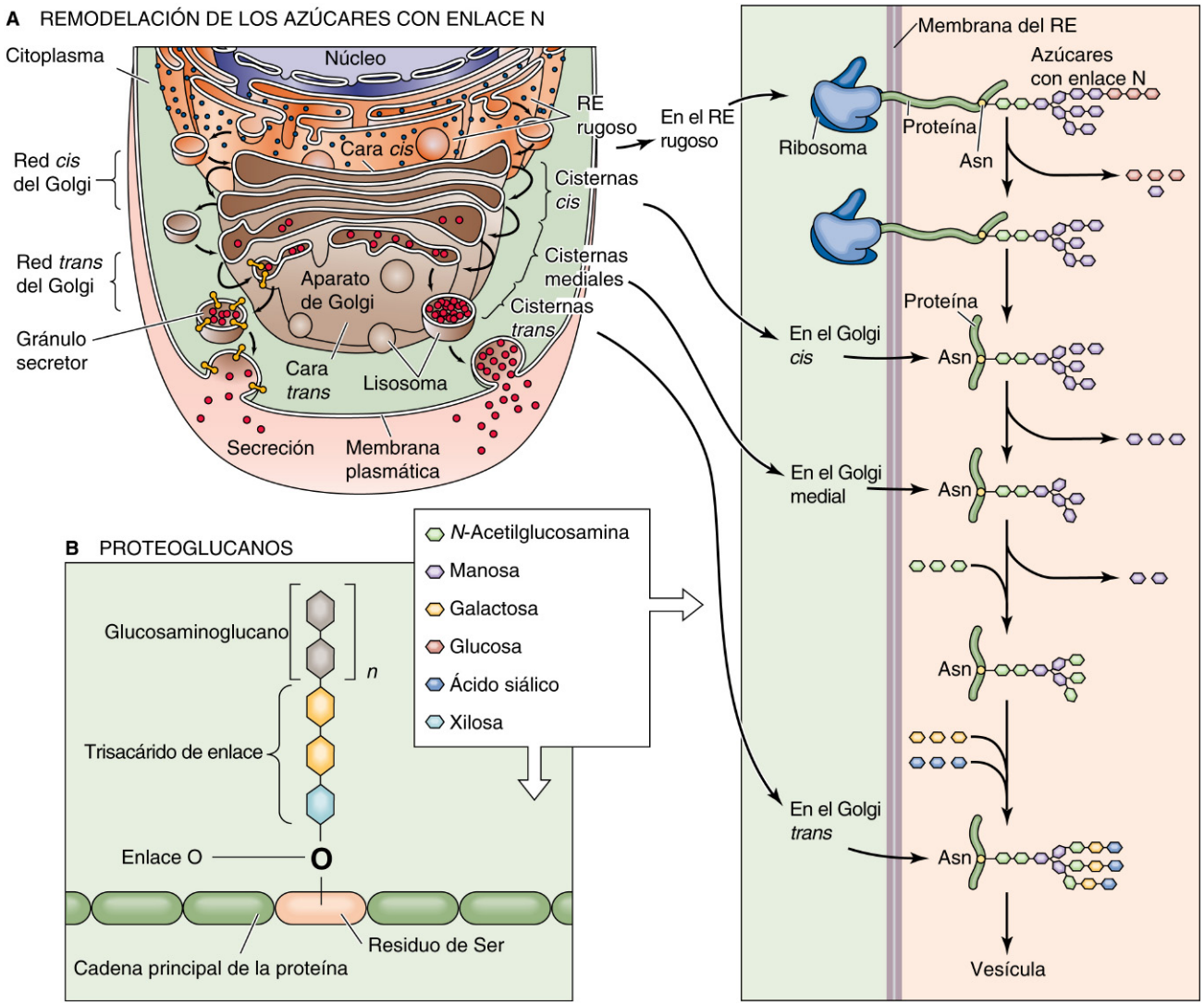


Figura 2-20 Modificación y ensamblaje de las cadenas de azúcar de las proteínas en el Golgi. **A,** Remodelación de los azúcares con enlace N. **B,** Proteoglucanos. Un trisacárido une las cadenas de glucosaminoglucano a la proteína mediante el grupo −OH de un residuo de serina. El glucosaminoglucano está constituido por *n* unidades repetitivas de disacárido, una de las cuales es un *amino*azúcar.

La adición de nuevos residuos de azúcar se produce de uno en uno y la realizan enzimas denominadas **azúcar transferasas** que están orientadas hacia la luz de las cisternas del aparato de Golgi. Cada azúcar se transporta desde el citoplasma a la luz del aparato de Golgi por una proteína transportadora que tiene una disposición transmembrana en el aparato de Golgi. A lo largo de todo el proceso de maduración, las cadenas de azúcar con enlace N están siempre expuestas solamente a la cara luminal del Golgi. N2-11

Cada cisterna del aparato de Golgi se caracteriza por un conjunto diferente de azúcar transferasas y de transportadores de azúcar. Por tanto, cada compartimento del Golgi cataliza un paso distinto en la maduración de las cadenas con enlace N. Por consiguiente, la glucosilación compleja continúa como una cadena de montaje de una etapa de modificación a la siguiente. Sin embargo, dado que las proteínas tienen diferentes formas y tamaños, el grado en el que una cadena de azúcar de cualquier polipéptido determinado accede a cada transferasa puede variar en gran medida. De este modo, cada proteína surge de la cadena de montaje con su propio patrón de glucosilación compleja. En la cisterna más *trans* del Golgi se encuentran las enzimas responsables de la adición de azúcares terminales, que constituyen el extremo de la cadena con enlace N. El último residuo de estos azúcares terminales suele ser el ácido *N*-acetilneuramínico, denominado también ácido siálico. A pH neutro, el ácido siálico tiene carga negativa. Por tanto, este residuo de azúcar ácido es responsable de la carga electrostática neta negativa que suelen tener las **glucoproteínas.**

La función del aparato de Golgi no se limita a la creación de las estructuras definitivas de las ramificaciones de azúcares con enlace N. También supervisa otras modificaciones postraduccionales, como el ensamblaje de azúcares con enlace O. Muchas proteínas poseen **cadenas de azúcar con enlace O,** que no se unen a residuos de asparagina sino a grupos hidroxilo (por eso el prefijo O) de residuos serina y treonina. Los azúcares con enlace O no se preensamblan para su transferencia en bloque del modo en el que la ramificación original de 14 azúcares se añade en el RE rugoso en el caso de sus homólogos con enlace N. En lugar de ello, las azúcar transferasas agregan los residuos de estos azúcares con

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N2-11 Captación de azúcares en el aparato de Golgi

Colaboración de Michael Caplan

La unión de una molécula de azúcar a la cadena de azúcares con enlace N en crecimiento se produce en una serie de cuatro pasos:

Paso 1: en el citosol, el azúcar se une covalentemente a un nucleósido difosfato (UDP o GDP, dependiendo del azúcar que se va a transportar). El resultado de esta reacción es un **azúcar nucleósido difosfato** (p. ej., UDP-galactosa). (Una excepción a esta regla es el ácido siálico, en el que el azúcar se acopla a citidina monofosfato [CMP], un nucleósido *mono*fosfato, en lugar de *di*fosfato).

Paso 2: una proteína transportadora de la membrana del aparato de Golgi transporta el azúcar nucleósido difosfato desde el citoplasma a la luz del aparato de Golgi.

Paso 3: las azúcar transferasas utilizan el **azúcar nucleósido difosfato** (p. ej., UDP-galactosa) como sustrato catalizando una reacción que acopla el residuo de azúcar (p. ej., galactosa) a la cadena con enlace N en crecimiento. Como subproducto, esta reacción genera un nucleósido difosfato (p. ej., UDP), que luego se convierte en nucleósido monofosfato (uridina monofosfato [UMP]) y fosfato inorgánico.

Paso 4: la misma proteína transportadora que importa el azúcar nucleósido difosfato (p. ej., UDP-galactosa) exporta el nucleósido monofosfato (p. ej., UMP) que es el subproducto de la reacción previa de la transferasa. Dado que la proteína transportadora importa simultáneamente el azúcar nucleósido difosfato y exporta el nucleósido monofosfato, esta proteína transportadora es un ejemplo de **intercambiador** (v. págs. 123-125).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

enlace O de uno en uno igual que hacen las enzimas que participan en la remodelación de la glucosilación compleja con enlace N. Las cadenas con enlace O suelen presentar una gran cantidad de residuos de ácido siálico con carga negativa.

Los **proteoglucanos** contienen un número muy grande de una clase especial de cadenas de azúcar con enlace O que son extremadamente largas (v. fig. 2-20*B*). A diferencia de otros azúcares con enlace O que se unen al núcleo proteico mediante una *N*-acetilglucosamina, la cadena de azúcar de un proteoglucano se une mediante un «conector» de tres azúcares que contiene xilosa a un residuo de serina del esqueleto proteico. Una o más cadenas laterales de **glucosaminoglucano** se añaden a este conector, agregando los azúcares de uno en uno, para formar el proteoglucano maduro.

A medida que las cadenas de azúcar crecen, las enzimas pueden añadir grupos sulfato y aumentar considerablemente la cantidad de carga negativa que presentan. Los **proteoglucanos sulfatados,** que son proteínas secretadas, son componentes importantes de la matriz extracelular y también son componentes del moco. En las proteínas de membrana destinadas a la membrana plasmática también se pueden añadir cadenas de proteoglucano. Los azúcares con carga negativa que se asocian con los grupos de glucosaminoglucanos, que están presentes tanto en el moco como en las glucoproteínas de la superficie celular, pueden ayudar a formar una barrera que protege las células de condiciones ambientales adversas, como las que se encuentran en el interior del estómago (v. pág. 874). En la parte superior del tracto respiratorio el moco ayuda a eliminar cuerpos extraños (v. pág. 597).

Las proteínas recién sintetizadas se clasifican en la red de cisternas *trans* del Golgi

Desde su punto de origen común en el RE rugoso, las proteínas de membrana y secretadas recién sintetizadas deben distribuirse a una gran variedad de destinos subcelulares diferentes. ¿Cómo puede la célula reconocer una proteína individual entre las múltiples que se insertan en el RE rugoso o en sus membranas y garantizar su transporte a su localización funcional definitiva? Esta operación de clasificación tiene dos prerrequisitos: 1) cada proteína que se va a clasificar debe contar con algún tipo de dirección o «señal de clasificación» que indica su destino, y 2) la célula debe poseer una maquinaria capaz de leer esta señal de clasificación y actuar en función de la información que contiene.

Para muchas proteínas la clasificación se produce en la red ***trans* del Golgi (RTG).** La cisterna más *trans* del aparato de Golgi es morfológica y bioquímicamente distinta de las demás cisternas del Golgi. Cuando se observa en sección transversal aparece como una red compleja de túbulos y vesículas membranosos (fig. 2-21). Esta estructura corresponde a la función aparente de la RTG como área de almacenamiento temporal de la que parten vesículas de transporte que llevan cargamentos de proteínas específicas a alguna de las numerosas localizaciones subcelulares diferentes.

La maquinaria de clasificación en la RTG parece separar las clases de proteínas (cada una con su destino específico) en pequeños acúmulos específicos. Cada acúmulo se incorpora después a una vesícula de transporte independiente, que se evagina de la membrana de la RTG y media la etapa final de transporte. En el

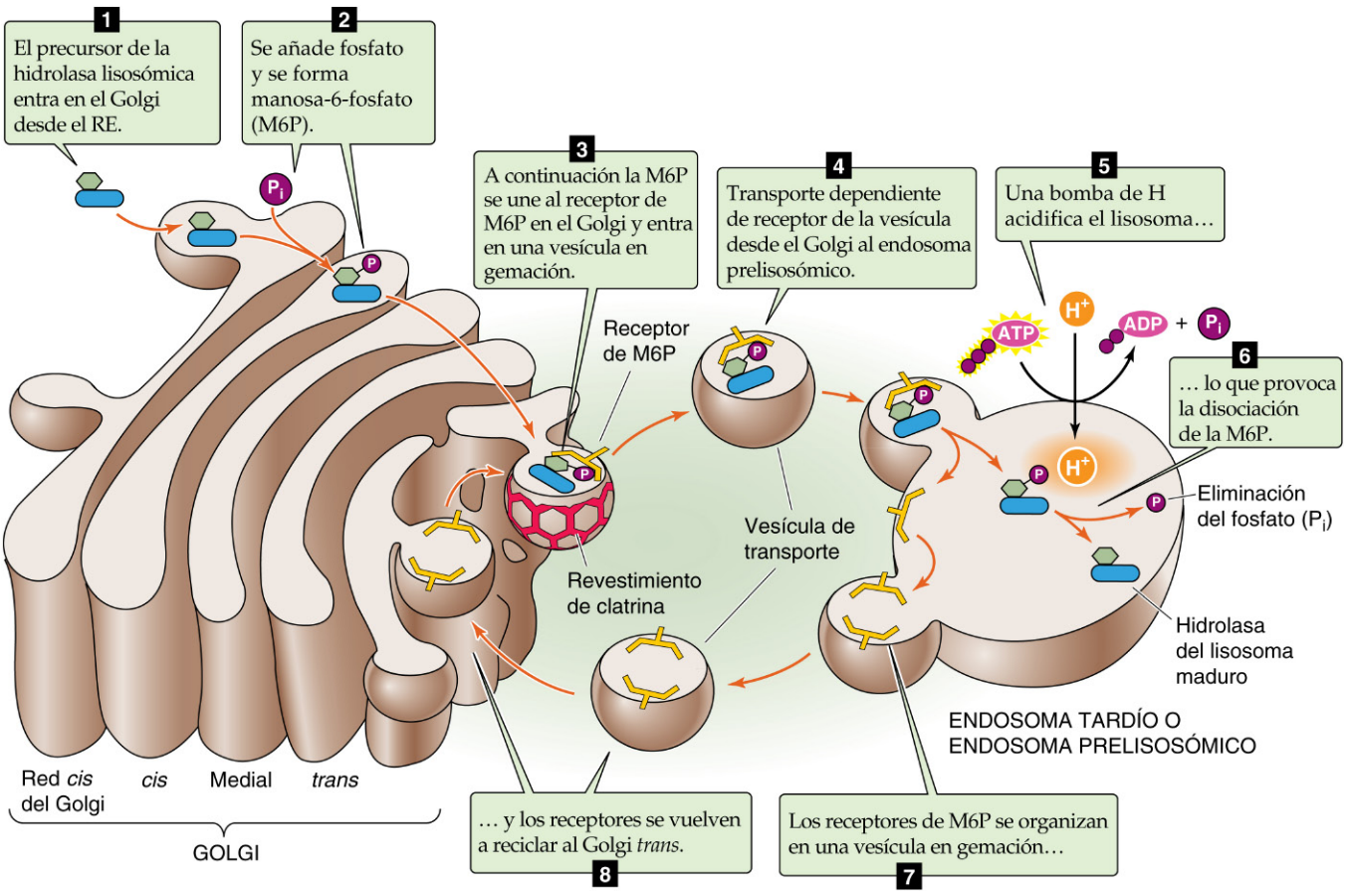


Figura 2-21 Clasificación de las enzimas lisosómicas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

caso de las *proteínas solubles* este agrupamiento se realiza dentro de la luz de la RTG. De hecho, esos grupos de proteínas solubles se pueden visualizar directamente mediante microscopia electrónica. Las *proteínas de membrana* se reúnen en grupos bidimensionales en el plano de la membrana de la RTG. Las vesículas de transporte incorporan estos grupos a sus propias bicapas. Las proteínas unidas para ser transportadas a diferentes destinos se coagrupan en subdominios diferentes de la RTG. Las proteínas solubles y de membrana que están asignadas al mismo destino pueden agruparse en el mismo subdominio de la RTG y pueden incorporarse en la misma vesícula de transporte. Por tanto, la RTG parece actuar como una terminal de transporte celular que es capaz de dirigir grupos de pasajeros que llevan los mismos billetes a una zona de espera común y, al final, cargarlos en una vesícula de transporte común. Los responsables de los billetes dirigen a los pasajeros que tienen billetes diferentes a salas de espera distintas.

Se requiere un marcador de reconocimiento manosa-6-fosfato para dirigir las enzimas hidrolíticas recién sintetizadas a los lisosomas

Uno de los paradigmas de clasificación establecidos más exhaustivamente es la vía para las enzimas lisosómicas recién sintetizadas. Al igual que las proteínas secretadas, las enzimas lisosómicas tienen secuencias señal amino-terminales que dirigen su translocación cotraduccional a través de la membrana del RE rugoso. Su glucosilación con enlace N y su plegamiento se realizan de la manera habitual, tras lo que pasan al aparato de Golgi junto con todas las demás proteínas sintetizadas simultáneamente (v. fig. 2-21, etapa 1).

Una azúcar transferasa especial presente en la cisterna *cis* del Golgi reconoce las enzimas lisosómicas recién sintetizadas y añade un azúcar específico. Esta enzima agrega *N*-acetilglucosamina fosfato a los residuos de manosa en el extremo de las ramificaciones de azúcares con enlace N lisosómicos. Además difiere de las azúcar transferasas habituales (v. pág. 38) porque agrega un grupo *fosfo*-azúcar al residuo manosa, en lugar de un simple azúcar. Esta enzima es también especial porque reconoce secuencias específicas de aminoácidos que se encuentran exclusivamente en estas enzimas lisosómicas. Una segunda enzima del polo *cis* del Golgi elimina el azúcar adicional *N*-acetilglucosamina, dejando su grupo fosfato. Como resultado, las ramificaciones de azúcares de las enzimas lisosómicas terminan en residuos de manosa-6-fosfato (v. fig. 2-21, etapa 2).

Una clase especial de receptores de manosa-6-fosfato, localizados principalmente en los elementos del Golgi *trans,* reconocen las proteínas que llevan grupos de manosa-6-fosfato (v. fig. 2-21, etapa 3). Este paso de reconocimiento constituye la primera etapa del proceso de cosegregación y agrupamiento explicado anteriormente. Los receptores de manosa-6-fosfato son proteínas transmembrana. Sus porciones luminales se unen a las enzimas lisosómicas recién sintetizadas, mientras que sus colas orientadas al citoplasma poseen una señal particular que les permite interactuar con adaptinas y, por tanto, incorporarse en vesículas revestidas de clatrina. El ensamblaje del entramado de clatrina provoca la agrupación de los receptores de manosa-6-fosfato, junto con sus enzimas lisosómicas asociadas, en el plano de la membrana de la RTG. La finalización de la jaula de clatrina provoca la formación de una vesícula cuya membrana contiene los receptores de manosa-6-fosfato que se unen a su cargamento de enzimas lisosómicas.

Después de salir de la RTG, estas vesículas de transporte pierden sus revestimientos de clatrina (v. fig. 2-21, etapa 4) y se fusionan con estructuras denominadas endosomas tardíos o **endosomas prelisosómicos.** Las bombas de protones presentes en las membranas de estos orgánulos se encargan de que su pH luminal sea ácido (v. fig. 2-21, etapa 5). Cuando los receptores de manosa-6-fosfato se exponen a este ambiente ácido experimentan un cambio conformacional y liberan las enzimas lisosómicas que contienen manosa-6-fosfato (v. fig. 2-21, etapa 6). Así, las enzimas recién sintetizadas se vierten a la luz del endosoma prelisosómico, que se fusionará con un lisosoma o madurará hasta convertirse en uno. Los receptores de manosa-6-fosfato vacíos se unen a vesículas que se disocian del lisosoma (v. fig. 2-21, etapa 7) y vuelven a la RTG (v. fig. 2-21, etapa 8). El ambiente luminal de la RTG permite que los receptores recuperen su afinidad por la manosa-6-fosfato, lo que les permite participar en ciclos sucesivos de clasificación.

La clasificación lisosómica puede interrumpirse de varias maneras. Por ejemplo, un fármaco denominado **tunicamicina** bloquea la adición de azúcares con enlace N a las proteínas recién sintetizadas, lo que impide la unión del marcador de reconocimiento manosa-6-fosfato. Los compuestos que elevan el pH luminal de los endosomas prelisosómicos impiden que las enzimas recién sintetizadas se disocien de los receptores de manosa-6-fosfato y, por tanto, bloquean el reciclaje del conjunto de receptores de vuelta a la RTG. La escasez resultante de receptores no ocupados permite que las proteínas que tienen manosa-6-fosfato pasen a través de la RTG sin ser reconocidas (cuadro 2-2). Por tanto, en lugar de dirigirse a los lisosomas, estas enzimas lisosómicas continúan a lo largo de la vía secretora y al final se liberan de la célula por secreción constitutiva.

Las células internalizan el material extracelular y la membrana plasmática mediante el proceso de endocitosis

Los mismos mecanismos fundamentales de la vía secretora que producen vesículas por evaginación de regiones de la membrana del Golgi también pueden transportar el material en la dirección opuesta induciendo la formación de vesículas a través de la invaginación de regiones de la membrana plasmática. Las vesículas creadas de esta manera están delimitadas por membrana que anteriormente formaba parte de la superficie celular y su contenido luminal procede del compartimento extracelular.

Este proceso de internalización, denominado **endocitosis,** realiza al menos cuatro funciones para la célula. En primer lugar, ciertos nutrientes son demasiado grandes para ser importados desde el LEC al citoplasma a través de proteínas transportadoras transmembrana; en su lugar se introducen en la célula por endocitosis. En segundo lugar, la endocitosis de complejos de hormona-receptor puede finalizar los procesos de señalización iniciados por muchas hormonas. En tercer lugar, la endocitosis es el primer paso de la remodelación o degradación de porciones de la membrana plasmática. La membrana que se aporta a la superficie durante la exocitosis debe recuperarse y, al final, devolverse a la RTG. En cuarto lugar, las proteínas o los patógenos que deben eliminarse del compartimento extracelular se introducen en la célula por endocitosis y después son destinados a su degradación en los lisosomas. Dado que el material introducido por endocitosis puede tener varios destinos diferentes, debe haber mecanismos de clasificación en la vía endocítica, al igual que en la vía secretora, que permitan a la célula dirigir dicho material a su destino apropiado.

La **endocitosis en fase líquida** es la captación de materiales que están disueltos en el LEC (fig. 2-22, etapa 1) y no unidos específicamente a receptores de la superficie celular. Este proceso empieza cuando una jaula de clatrina comienza a ensamblarse

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CUADRO 2-2 Enfermedades de almacenamiento lisosómico

En las enfermedades de almacenamiento lisosómico, la ausencia de una hidrolasa particular (o de un grupo de hidrolasas) del lisosoma impide que este degrade ciertas sustancias, lo que da lugar a la formación de lisosomas sobrecargados que abarrotan el citoplasma e impiden la función celular. De hecho, una enfermedad humana que se produce de forma natural (causada por un defecto genético de la maquinaria de clasificación) permitió esclarecer la clasificación de las enzimas lisosómicas.

En la **enfermedad de las células I** la mayoría de las hidrolasas está ausente de los lisosomas de muchos tipos celulares. Como consecuencia, los lisosomas se dilatan con cantidades masivas de sustratos no digeridos. Los lisosomas muy hinchados que caracterizan a esta enfermedad se denominaron cuerpos de inclusión y las células que los poseen células de inclusión o, de forma abreviada, células I. Mientras que las células I carecen de la mayoría de las enzimas lisosómicas, los genes que codifican todas las hidrolasas son completamente normales. La mutación responsable de las enfermedades de las células I se encuentra en el gen de la **fosfoazúcar transferasa** que crea el marcador de reconocimiento manosa-6-fosfato (v. fig. 2-21). Sin esta enzima la célula no puede clasificar ninguna de las hidrolasas para enviarlas a los lisosomas. En lugar de ello, las hidrolasas pasan a través de la RTG sin ser detectadas por los receptores manosa-6-fosfato y son secretadas constitutivamente por las células afectadas.

En otras enfermedades de almacenamiento lisosómico ciertas hidrolasas *específicas* no se clasifican mal, pero son genéticamente defectivas. Por ejemplo, los niños con **enfermedad de Tay-Sachs** son portadores de una mutación homocigota del gen que codifica la enzima lisosómica **hexosaminidasa A (HEX A).** Por tanto, sus lisosomas no pueden degradar sustancias que contienen ciertos enlaces azúcar específicos. Dado que estas sustancias no se pueden degradar, se acumulan en los lisosomas. Con el tiempo estas sustancias rellenan los lisosomas, que se hinchan y abarrotan el citoplasma. Las alteraciones resultantes de la función celular son tóxicas para varios tipos celulares y son la causa última de la mortalidad de esta enfermedad en los primeros años de vida. Los portadores del rasgo de Tay-Sachs pueden detectarse mediante un análisis enzimático de HEX A o por análisis del ADN del gen HEX A. En la población judía askenazí, en quienes 1 de cada 27 personas son portadoras, tres mutaciones distintas de HEX A suponen el 98% de todas las mutaciones en portadores.

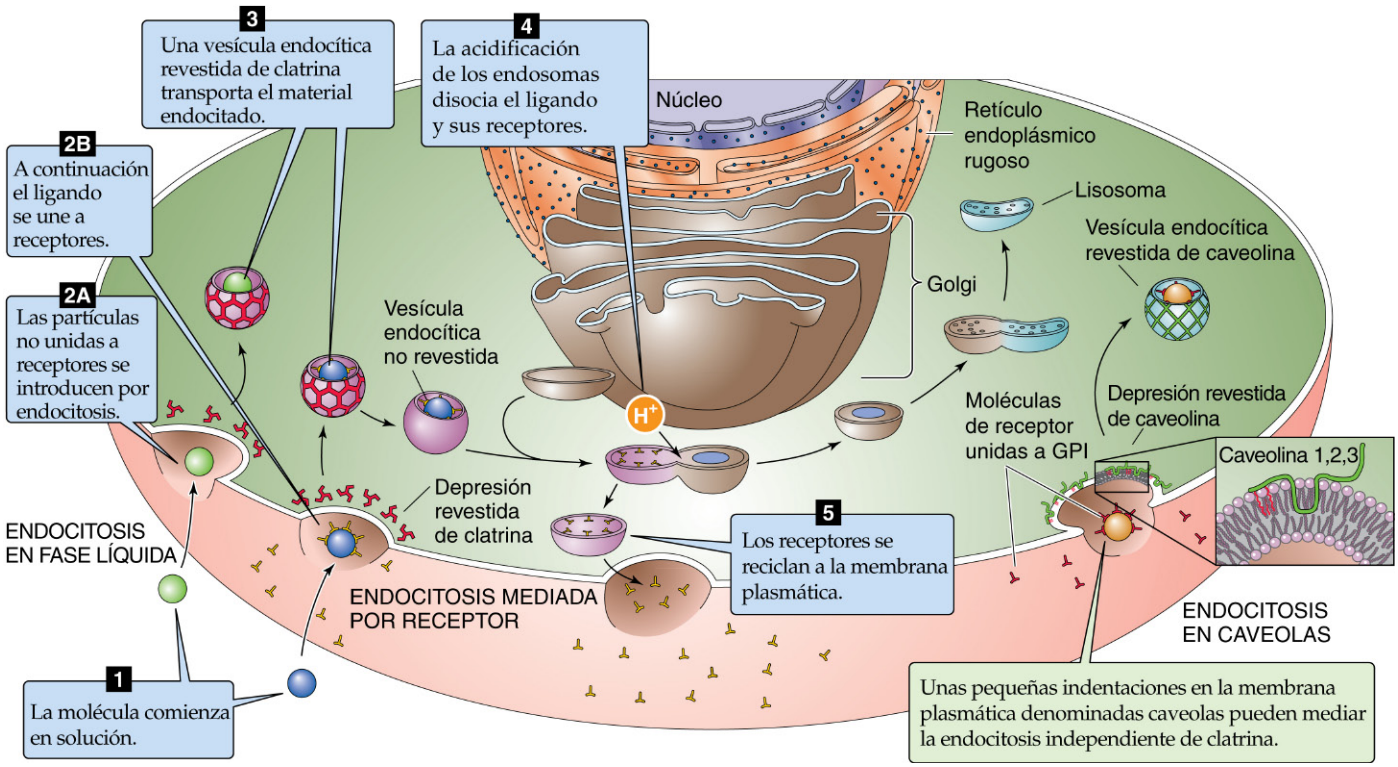


Figura 2-22 Endocitosis.

en la superficie citoplásmica de la membrana plasmática. Previamente se ha descrito la fisiología de las vesículas revestidas de clatrina en la vía *secretora* (v. fig. 2-19). La clatrina se une a la membrana mediante interacciones con proteínas adaptinas que, a su vez, se adhieren a los dominios de la cola citoplásmica de ciertos polipéptidos transmembrana. El ensamblado de la jaula hace que la membrana subyacente a la que está adherida se invagine y forme una depresión revestida (v. fig. 2-22, etapa 2A). La finalización de la jaula crea una vesícula cerrada, que se desprende de la superficie celular por el proceso de fisión de la membrana (v. fig. 2-22, etapa 3). La vesícula resultante pierde rápidamente su revestimiento de clatrina por la acción de una ATPasa específica para este fin y se fusiona con un orgánulo denominado **endosoma.**

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

La endocitosis mediada por receptor es responsable de la internalización de proteínas específicas

La mayoría de proteínas que la célula trata de importar por endocitosis está presente en el LEC en concentraciones muy bajas. Además, el volumen de LEC que se introduce por una vesícula revestida individual es muy escaso. Por consiguiente, la probabilidad de que cualquier molécula diana particular entre en la célula durante un ciclo determinado de endocitosis en fase líquida es baja. Para mejorar la eficacia de la endocitosis y para asegurar que los componentes extracelulares deseados se reúnen en cada ciclo endocítico, la célula ha diseñado un método para concentrar proteínas específicas en el lugar de endocitosis antes de iniciar su captación.

Esta concentración se logra en un proceso denominado **endocitosis mediada por receptor,** en el que las moléculas que se van a internalizar (v. fig. 2-22, etapa 1) se unen a receptores de la superficie celular con alta afinidad (v. fig. 2-22, etapa 2B). Mediante esta interacción los sustratos de la endocitosis se asocian físicamente con la membrana plasmática, lo que aumenta en gran medida la probabilidad de que se internalicen con éxito. Las células aumentan esta probabilidad aún más asegurándose de que los propios receptores se agrupen en regiones de la membrana destinadas a la endocitosis. Las colas citoplásmicas de estos receptores contienen secuencias de reconocimiento que les permiten actuar como sitios de unión de las adaptinas. Por consiguiente, estos receptores se congregan en regiones de la membrana celular donde las jaulas de clatrina se están ensamblando y se incorporan en depresiones revestidas *(coated pits)* a medida que se forman. La afinidad de estos receptores por la maquinaria endocítica asegura que sus ligandos se internalicen con una máxima eficiencia.

Muchos receptores endocíticos están asociados constitutivamente con depresiones revestidas y se introducen por endocitosis tanto si están unidos a sus ligandos específicos como si no. Sin embargo, las colas citoplásmicas de algunos receptores interactúan con las adaptinas solo cuando el receptor está en estado unido. Por ejemplo, en ausencia de factor de crecimiento epidérmico (EGF), el receptor de EGF se excluye de las regiones de la membrana en las que se están ensamblando las depresiones revestidas. Las modificaciones inducidas por la unión a ligando alteran estas colas de los receptores, lo que les permite participar en la formación de vesículas revestidas y, por tanto, en la endocitosis.

Después de que se forma la vesícula revestida de clatrina (v. fig. 2-22, estadio 3) pierde rápidamente su revestimiento de clatrina, como se ha descrito previamente para la endocitosis en fase líquida, y se fusiona con un endosoma. Aunque los endosomas pueden ser muy pleomorfos, suelen tener un aspecto similar a una sartén, en el que un cuerpo vesicular redondo está unido a un largo «mango» tubular (v. fig. 2-22, etapa 4). Las superficies citoplásmicas de los mangos suelen presentar entramados de clatrina en formación y son lugares donde se produce la gemación vesicular.

Las proteínas introducidas por endocitosis pueden dirigirse a los lisosomas o reciclarse a la superficie celular

En muchos tipos celulares la endocitosis es tan rápida que cada hora la célula internaliza una cantidad de membrana de un área equivalente a toda la superficie celular. Para mantener este tremendo flujo de membrana, la célula debe recuperar la mayor parte de los componentes de membrana introducidos por endocitosis y devolverlos a la membrana plasmática. Sin embargo, las sustancias que la célula va a degradar deben dirigirse a los lisosomas y evitar que vuelvan a la superficie. La sofisticada operación de clasificación necesaria para cumplir estas dos condiciones tiene lugar en el endosoma.

Las bombas de protones integradas en su membrana aseguran que, al igual que el lisosoma, el endosoma mantenga un pH luminal ácido (v. fig. 2-22, etapa 4). Este entorno ácido inicia la separación del material que está destinado a su destrucción lisosómica de las proteínas que se van a reciclar. La mayoría de los receptores endocíticos se unen fuertemente a sus ligandos a pH neutro, pero los liberan enseguida a valores de pH menores de 6,0. Por tanto, en cuanto una vesícula procedente de la superficie se fusiona con un endosoma, las proteínas que están unidas a receptores se desprenden y entran en la luz endosómica. Las proteínas receptoras se concentran en las membranas de los mangos de los endosomas en forma de sartén y al final salen del endosoma en vesículas que las devuelven a la superficie celular (v. fig. 2-22, etapa 5). Las proteínas solubles de la luz del endosoma, que incluyen los ligandos de los receptores, acaban siendo transportadas al lisosoma. Este esquema de clasificación permite que los receptores eviten el destino de su cargamento y garantiza que dichos receptores se utilicen en muchos ciclos de endocitosis.

El **receptor de lipoproteína de baja densidad (LDL)** N2-12 sigue este proceso con precisión. Cuando el receptor cargado de LDL llega al endosoma, el ambiente ácido de este induce la disociación entre la LDL y su receptor, que a continuación se recicla de inmediato a la superficie celular. La LDL llega al lisosoma, donde las enzimas la destruyen y liberan el colesterol que tiene unido.

Una variación de este proceso es responsable de la captación celular de hierro. El hierro circula en el plasma unido a una proteína denominada **transferrina.** Al pH levemente alcalino del LEC, el complejo hierro-transferrina se une con alta afinidad a un **receptor de transferrina** en las membranas plasmáticas de casi todos los tipos celulares. La transferrina unida se internaliza por endocitosis y se transporta a los endosomas. En lugar de inducir la separación entre la *transferrina* y su receptor, el entorno ácido de la luz del endosoma hace que el *hierro* se desprenda de la transferrina. La **apotransferrina** (es decir, la transferrina no unida a hierro) se mantiene fuertemente unida al receptor de la transferrina a un pH ácido. El hierro liberado se transporta a través de la membrana endosómica para ser usado en el citosol. El complejo de la apotransferrina y el receptor de transferrina se recicla a la superficie celular, donde vuelve a exponerse al LEC. El pH extracelular levemente alcalino hace que el receptor de la transferrina pierda su afinidad por la apotransferrina y la libere de inmediato. Por tanto, la célula utiliza el mecanismo de clasificación dependiente del pH dos veces para asegurarse de que tanto el receptor de la transferrina como la apotransferrina se reciclen para ciclos subsiguientes de captación del hierro.

Algunas moléculas se internalizan mediante un proceso alternativo en el que intervienen las caveolas

Las depresiones revestidas de clatrina no son las únicas estructuras celulares implicadas en la internalización mediada por receptor. El estudio mediante microscopia electrónica de las células endoteliales vasculares que revisten los vasos sanguíneos mostró hace mucho tiempo la presencia de grupos de pequeñas vesículas que tienen un aspecto característico, en estrecha asociación con la membrana plasmática. Se pensaba que estas **caveolas** estaban implicadas en la transferencia de grandes moléculas a través de las células endoteliales, desde el espacio vascular al compartimento tisular. En realidad, las caveolas están presentes en la mayoría de los tipos celulares. Las caveolas son ricas en

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N2-12 Hipercolesterolemia familiar: un defecto de la endocitosis mediada por receptor

Colaboración de Michael Caplan

El papel fisiológico fundamental desempeñado por los receptores endocíticos se pone de relieve por la patogenia molecular de una enfermedad genética humana relativamente común. El colesterol se transporta a través del torrente sanguíneo unido a proteínas, una de las cuales se denomina **lipoproteína de baja densidad** o LDL. Muchas células de todo el cuerpo expresan receptores de LDL en sus membranas plasmáticas. Estas células internalizan la LDL unida a receptor y utilizan su carga de colesterol para la síntesis de membranas y en diversas vías bioquímicas. El colesterol importado también inhibe la síntesis endógena *de novo* de colesterol por las células. La enfermedad denominada **hipercolesterolemia familiar (HCF)** se debe a un defecto del gen que codifica el receptor de LDL, lo que provoca la síntesis de receptores que no se unen a LDL o que no se internalizan.

En ausencia de receptores funcionales de LDL, las células no pueden importar el colesterol exógeno. Aunque las concentraciones séricas de colesterol aumentan a cifras extraordinariamente altas, las células son ajenas a su presencia, ya que carecen de la maquinaria que les permite la endocitosis de LDL. Por consiguiente, su síntesis de colesterol sigue sin inhibiciones. La síntesis excesiva de colesterol provoca la acumulación de gotas lipídicas repletas de colesterol en las células de todo el cuerpo. La acumulación de estas inclusiones de colesterol en las células que revisten las paredes arteriales produce placas ateroscleróticas, que pueden ocupar y ocluir la luz de los propios vasos sanguíneos. Cuando estas placas aparecen en las arterias coronarias, que irrigan el corazón (v. pág. 560), impiden el flujo sanguíneo coronario y de esta forma que el corazón reciba suficiente oxígeno. No es sorprendente que los pacientes con HCF a menudo fallezcan por cardiopatía a edades relativamente tempranas. Los pacientes homocigotos para los receptores de LDL defectivos suelen sufrir su primer infarto de miocardio («ataque cardíaco») al principio de su adolescencia, mientras que los heterocigotos (cuyas células expresan la mitad del complemento normal de receptores funcionales de LDL) suelen presentar síntomas cardíacos en la mediana edad. La forma heterocigota de HCF afecta a alrededor de 1 de cada 500 personas. Nuestros conocimientos actuales de la endocitosis mediada por receptor y de las interacciones moleculares de las que depende se han adquirido en gran parte gracias al estudio de la HCF por Brown y Goldstein, cuyo trabajo les hizo merecedores del Premio Nobel de Medicina o Fisiología en 1985. Se puede consultar más información sobre Brown y Goldstein y los trabajos por los que recibieron el Premio Nobel en http://www.nobel.se/medicine/laureates/1985/index.html (consultado en octubre de 2014).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

colesterol y esfingomielina. En lugar de tener un entramado de clatrina contienen proteínas de membrana intrínsecas denominadas **caveolinas,** que se orientan hacia el citosol (v. fig. 2-22). Además, las caveolas parecen tener una gran cantidad de polipéptidos asociados a membrana que intervienen en la señalización intracelular, como las proteínas similares a Ras (v. pág. 56), así como proteínas heterotriméricas de unión a GTP (v. pág. 52). Las caveolas parecen actuar como centros organizadores para grupos de moléculas de señalización, lo que quizá les permite coordinar sus actividades. Las caveolas también participan en la endocitosis de ciertas sustancias. En las células endoteliales vasculares, por ejemplo, las caveolas captan albúmina y la transportan a través de la célula hasta el lado contrario en un proceso denominado transcitosis (v. pág. 467). En la captación mediada por caveolas no interviene la clatrina ni las estructuras endocíticas acidificadas de la vía endocítica estándar.

Otra proteína muy abundante en las caveolas es el receptor de folato, una vitamina necesaria para varias vías metabólicas (v. págs. 933-934). A diferencia de los receptores de la membrana plasmática (v. págs. 17-18), el **receptor de folato** no tiene una cola citoplásmica que le podría permitir asociarse con las depresiones revestidas. En lugar de ello, pertenece a la clase de proteínas con enlace GPI (v. pág. 17) que están ancladas a la membrana mediante unión covalente a moléculas de fosfolípidos. Parece que las caveolas median la internalización del folato. De hecho, un gran número de proteínas con enlace GPI muy diversas están integradas en la monocapa de la membrana caveolar orientada hacia su luz.

TIPOS CELULARES ESPECIALIZADOS

Todas las células están constituidas por los mismos elementos básicos y comparten la misma maquinaria metabólica y biosintética básica. ¿Qué distingue un tipo celular de otro? Es indudable que las células tienen distintas formas y estructuras moleculares. Además del repertorio extenso de moléculas que las células son capaces de sintetizar, cada tipo celular escoge qué moléculas va a expresar, cómo organizar estas moléculas y cómo regularlas. Esta combinación de elecciones es lo que confiere a las células sus funciones fisiológicas específicas. Estas especializaciones se deben a la diferenciación celular. Cada uno de estos tipos celulares se origina a partir de una **célula madre.** Las células madre tienen actividad mitótica y pueden dar origen a varias estirpes celulares que pueden oscilar de múltiples a limitadas. Por tanto, pueden ser *pluri*potentes, *multi*potentes, *oligo*potentes o *uni*potentes. Evidentemente, el cigoto es la célula madre por excelencia, porque a través de sus divisiones da origen a todas las estirpes celulares presentes en el organismo completo y, por tanto, es *toti*potente. Los tipos de células específicos se originan a partir de las células madre activando un programa específico de diferenciación de expresión génica. La interrelación de señales ambientales, pistas temporales y factores de transcripción que controlan los procesos de diferenciación celular constituyen uno de los grandes misterios por resolver de la biología moderna.

Las células epiteliales forman una barrera entre el medio interno y externo

¿Cómo puede un organismo regular estrechamente su entorno líquido interno (es decir, el medio interno) sin permitir que este entorno entre en contacto directo y desastroso con el mundo exterior (es decir, el medio externo)? El organismo ha solucionado estos problemas situando una lámina de células (un **epitelio**) entre estos dos entornos tan dispares. Gracias a sus diseños subcelulares específicos y a sus relaciones intercelulares, las células epiteliales forman una barrera dinámica que puede introducir o expulsar sustancias, en ocasiones contra gradientes de concentración muy marcados.

Dos características estructurales de los epitelios les permiten ejercer una función de barrera eficaz (fig. 2-23). En primer lugar, las células epiteliales se conectan entre sí mediante uniones estrechas que limitan la difusión libre de solutos y fluidos alrededor de las células epiteliales, entre los compartimentos interno y externo. En segundo lugar, las uniones estrechas definen un límite entre un dominio apical y basolateral de la membrana plasmática. Cada uno de estos dos dominios consta de unos componentes proteicos y lipídicos distintos y cada uno desempeña una función diferente. Por tanto, las membranas de superficie de las células epiteliales están polarizadas. A partir de la página 136 se describen los mecanismos por los que las células epiteliales polarizadas aprovechan su geometría especial para transportar las sales y el agua de un compartimento al otro. Sin embargo, merece la pena dedicar unas líneas a algunas de las especializaciones celulares que caracterizan a los epitelios polarizados y que les permiten realizar sus funciones fundamentales.

Las **membranas apicales** de las células epiteliales (v. fig. 2-23) se orientan hacia la luz de un compartimento que muchas veces presenta una continuidad topológica con el mundo exterior. Por ejemplo, en el estómago y el intestino, las membranas apicales constituyen la superficie interna de los órganos que contactan con el material ingerido. Las membranas apicales de muchas células epiteliales, incluidas las que revisten los túbulos renales, constan de un único cilio carente de motilidad. Esta estructura, denominada **cilio central,** puede detectar la deformación mecánica asociada con el flujo de líquido. Las mutaciones que afectan a los componentes individuales del cilio central se asocian con poliquistosis renal, en la que la arquitectura del riñón se sustituye por un conjunto de grandes quistes rellenos de líquido.

Las **membranas basolaterales** de las células epiteliales se orientan hacia el compartimento del LEC, que contacta indirectamente con la sangre, y se apoyan sobre una membrana basal. La **membrana basal** está compuesta por proteínas de la matriz extracelular que las propias células epiteliales secretan, entre las que se encuentran varios tipos de colágeno, laminina y proteoglucanos. La membrana basal proporciona al epitelio soporte estructural y, lo más importante, actúa como un soporte organizador que ayuda a las células epiteliales a establecer su notable arquitectura.

Cada célula epitelial está interconectada con sus vecinas por varias **uniones intercelulares** (v. fig. 2-23). Las superficies laterales de las células epiteliales participan en muchos tipos de contactos intercelulares, como las uniones estrechas, uniones adherentes, uniones comunicantes y desmosomas.

Uniones estrechas Una **unión estrecha** (*tight junction* o *zonula occludens*) es una estructura compleja que obstaculiza el paso de moléculas e iones *entre* las células de la monocapa epitelial. Esta vía entre las células se denomina **vía paracelular.** Las propiedades funcionales de las uniones estrechas se relacionan con su interesante estructura (v. fig. 2-23). Cuando se observan mediante microscopia electrónica, las uniones estrechas presentan regiones de fusión aparente entre las monocapas lipídicas externas de las células epiteliales contiguas. La microscopia electrónica de criofractura muestra que la unión estrecha consta de bandas paralelas de partículas estrechamente empaquetadas correspondientes a las proteínas transmembrana que participan en la formación de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

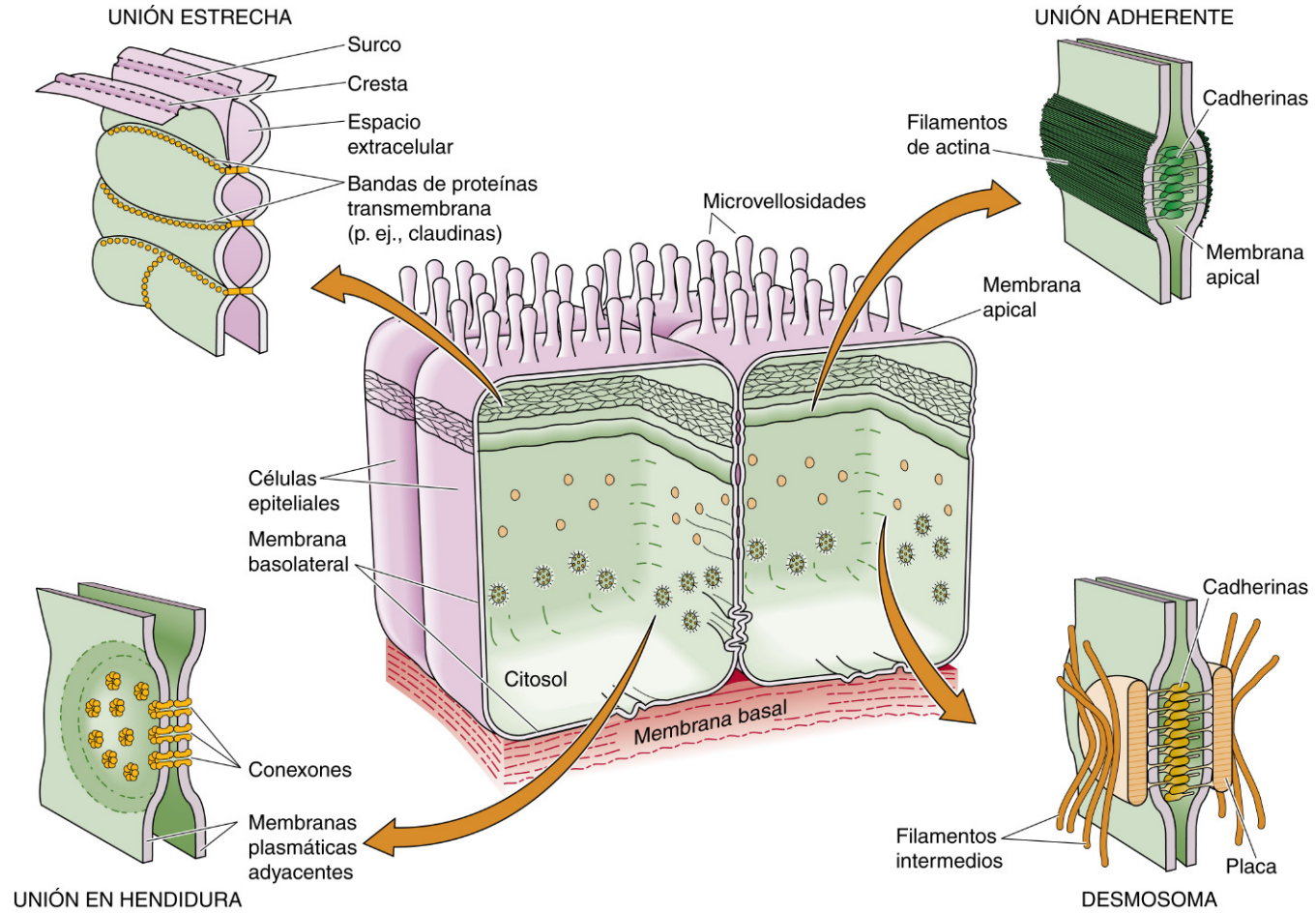


Figura 2-23 Células epiteliales. En una célula epitelial las uniones estrechas separan la membrana celular en los dominios apical y basolateral, que tienen propiedades funcionales muy diferentes.

la unión. El grado de impermeabilidad de un epitelio (o hermeticidad) es aproximadamente proporcional al número de estas bandas paralelas. Las **claudinas** constituyen una gran familia de proteínas y son los principales elementos estructurales de la unión estrecha. Las interacciones entre las claudinas presentes en las membranas enfrentadas de células contiguas forman la barrera de permeabilidad (v. pág. 137).

Las uniones estrechas desempeñan varias funciones. En primer lugar, son **barreras,** pues separan un compartimento de otro. En algunas células epiteliales, como las de la rama gruesa ascendente renal, las uniones estrechas constituyen un límite que bloquea el flujo de la mayoría de los iones y el agua entre las células. En cambio, las uniones estrechas del túbulo proximal renal son permeables, lo que permite un movimiento transepitelial significativo de líquido y solutos.

En segundo lugar, las uniones estrechas pueden actuar como **compuertas** selectivas al permitir que ciertos solutos fluyan más fácilmente que otros. Algunos ejemplos son las uniones estrechas permeables de tejidos como el túbulo proximal. La permeabilidad y selectividad de las uniones estrechas de un epitelio son variables cruciales para determinar las características de transporte de ese epitelio (v. págs. 136-137). Además, las propiedades de permeabilidad de la función de compuerta de las uniones estrechas pueden modularse en respuesta a varios estímulos fisiológicos. El conjunto de claudinas que expresa un epitelio determina en gran medida las propiedades de permeabilidad de sus uniones estrechas.

En tercer lugar, las uniones estrechas actúan como **vallas** que separan las superficies polarizadas de la membrana plasmática epitelial en los dominios apical y basolateral. En presencia de poblaciones distintas de proteínas y lípidos en cada dominio de la membrana plasmática es absolutamente esencial que un epitelio medie el transporte transepitelial de líquido y solutos (v. págs. 137-139).

Uniones adherentes Una unión adherente (*adhering junction* o *zonula adherens*) es un cinturón que rodea a toda la célula epitelial justo por debajo del nivel de la unión estrecha. Las células epiteliales necesitan dos elementos de información para constituir por sí mismas un epitelio coherente. En primer lugar, las células deben saber cuál es su extremo apical. La matriz extracelular (v. anteriormente) proporciona esta información al definir cuál será el lado basolateral. En segundo lugar, las células deben saber que hay células contiguas similares con las que establecer contactos intercelulares. Las uniones adherentes proporcionan a las células epiteliales pistas sobre las características y la proximidad de sus vecinas. Estos contactos intercelulares están mediados por los dominios extracelulares de los miembros de la familia **cadherina,** unas proteínas transmembrana descritas anteriormente. Las células epiteliales se organizarán en un epitelio

booksmedicos.org

booksmedicos.org

polarizado correctamente (con membranas plasmáticas apical y basolateral diferenciadas) únicamente si las cadherinas de las células contiguas han establecido un contacto lo bastante estrecho como para formar una unión adherente. La formación de estas uniones inicia el ensamblaje de un citoesqueleto subcortical, en el que las **proteínas de anclaje** (p. ej., vinculina, cateninas, α actinina) conectan los dominios citosólicos de las cadherinas a una red de **filamentos de actina** que está asociada con las superficies citosólicas de las membranas laterales. Por el contrario, la interrupción de las uniones adherentes puede causar una pérdida de la organización epitelial. En los tumores epiteliales, por ejemplo, la pérdida de expresión de las cadherinas de unión adherente tiende a correlacionarse con la pérdida de crecimiento controlado de la célula tumoral y con su capacidad para **metastatizar,** es decir, de abandonar la monocapa epitelial y formar un nuevo tumor en una localización corporal distante. N2-13

Uniones comunicantes Los canales que interconectan los citosoles de células vecinas se denominan uniones en hendidura *(gap junctions)* (v. pág. 158-159). Permiten la difusión libre de pequeñas moléculas (menos de ~1 kDa) entre las células. En algunos órganos las células epiteliales están interconectadas por un gran número de uniones en hendidura, que se organizan en disposiciones hexagonales paracristalinas. Debido a que los iones pueden fluir a través de las uniones en hendidura, las células que se comunican a través de ellas están acopladas eléctricamente. La permeabilidad de las uniones en hendidura, y por tanto el grado en el que los compartimentos citoplásmicos de las células vecinas están acoplados, pueden regularse en respuesta a diversos estímulos fisiológicos.

Desmosomas Un desmosoma (o *macula adherens*) mantiene a las células adyacentes estrechamente juntas en un único punto redondeado. Los desmosomas se reconocen con facilidad en micrografías electrónicas de sección fina por las placas densas características de filamentos intermedios (v. págs. 22-23). Los dominios extracelulares de desmogleína o desmocolina, que son proteínas transmembrana de la familia de la **cadherina** (v. pág. 17) median la interacción de las células adyacentes. Las **proteínas de anclaje** unen los dominios citosólicos de las cadherinas a **filamentos intermedios** que irradian hacia el citoplasma desde el punto de contacto intercelular (v. fig. 2-23). Estos filamentos interactúan con los filamentos intermedios citoplásmicos y los organizan, lo que acopla los elementos estructuralmente estabilizadores de las células contiguas entre sí. Las células epiteliales suelen estar acopladas a las células adyacentes por numerosos desmosomas, sobre todo en regiones donde el epitelio está sometido al estrés físico.

Las células epiteliales están polarizadas

En muchos epitelios el área de la superficie apical se aumenta por la presencia de un **borde en cepillo,** que está compuesto por cientos de proyecciones microvellositarias digitiformes (v. fig. 2-23). En el intestino delgado y el túbulo proximal renal, la membrana que cubre cada microvellosidad tiene una gran cantidad de enzimas que digieren los azúcares y proteínas, así como transportadores que transportan los productos de estas digestiones a las células. La presencia de un borde en cepillo microvellositario puede aumentar la superficie apical de las células epiteliales polarizadas hasta 20 veces, lo que incrementa en gran medida su capacidad para interactuar, modificar y transportar las sustancias presentes en el líquido luminal.

La superficie basolateral de ciertas células epiteliales se aumenta por la presencia de **interdigitaciones laterales** e **invaginaciones basales** (v. fig. 2-23). Aunque su arquitectura no es tan elegante como la de las microvellosidades, estas estructuras pueden aumentar considerablemente la superficie basolateral. En las células epiteliales que intervienen en el transporte de grandes volúmenes (o en el transporte contra gradientes pronunciados), la amplificación de la membrana basolateral puede aumentar en gran medida el número de bombas Na-K que una sola célula puede tener en su membrana basolateral.

Aunque las diferencias morfológicas entre las membranas apical y basolateral pueden ser muy marcadas, la distinción más importante entre estas superficies es su composición proteica. Como se señaló anteriormente, la función de «valla» de la unión estrecha separa por completo distintos grupos de proteínas de membrana entre las membranas apical y basolateral. Por ejemplo, la bomba Na-K está restringida a la membrana basolateral en casi todas las células epiteliales, y las enzimas unidas a membrana que hidrolizan los azúcares complejos y péptidos están restringidas a las membranas apicales en las células epiteliales intestinales. La distribución polarizada de las proteínas de transporte es absolutamente necesaria para el movimiento dirigido de solutos y agua a través de los epitelios. Además, la restricción de ciertas enzimas al dominio apical limita sus acciones a la luz del epitelio y, por tanto, ofrece la ventaja de no malgastar energía poniendo las enzimas donde no son necesarias. La polaridad de las proteínas de la membrana epitelial también desempeña un papel crucial en la detección de antígenos presentes en el medio externo y en la transmisión de señales entre los compartimentos externo e interno.

El mantenimiento de la polaridad epitelial implica interacciones intermoleculares complejas. Cuando las uniones estrechas se interrumpen, la difusión en el plano de la membrana provoca una mezcla de los componentes de la membrana apical y basolateral y, por tanto, una pérdida de la polaridad. El citoesqueleto subcortical situado bajo la superficie basolateral puede desempeñar un papel similar en el mantenimiento de la polaridad restringiendo físicamente un subgrupo de proteínas de membrana en la superficie basolateral.

Sin embargo, estos mecanismos para estabilizar la distribución polarizada de proteínas de membrana no explican cómo las proteínas recién sintetizadas se distribuyen en la membrana plasmática apropiada. A continuación se presentan dos ejemplos de mecanismos que las células pueden utilizar para dirigir las proteínas de membrana a la membrana basolateral o apical. El primer ejemplo se centra en las interacciones proteína-proteína. Como se señaló al describir la vía de las proteínas secretadas, la operación de clasificación que separa las proteínas dirigidas apicalmente de las dirigidas basolateralmente parece producirse en la RTG (v. pág. 39). Algunas proteínas destinadas a la membrana basolateral tienen motivos de aminoácidos especiales que actúan como señales de clasificación. Algunos de estos motivos son similares a los que permiten que las proteínas de membrana participen en la endocitosis. Los miembros de la familia adaptina reconocen estos motivos durante la formación de vesículas recubiertas de clatrina en la RTG y concentran las proteínas basolaterales en una vesícula destinada a la membrana basolateral.

Otro ejemplo de los mecanismos que las células utilizan para generar una distribución polarizada de proteínas de membrana se centra en las interacciones lípido-lípido. En muchos epitelios las proteínas con enlace GPI se concentran exclusivamente en la superficie apical. Parece que los componentes fosfolipídicos de las proteínas con enlace GPI son inusuales porque se agrupan en

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N2-13 Papel de las moléculas de adhesión intercelular en el desarrollo

Colaboración de Michael Caplan

La formación de las primeras células epiteliales polarizadas en embriones de mamíferos en desarrollo se produce cuando se sintetizan las proteínas de adhesión y se forman las uniones adherentes. Si estas interacciones intercelulares se interrumpen durante las fases tempranas de la embriogénesis, las células embrionarias se separan entre sí, lo que impide continuar el desarrollo.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

complejos de lípidos en fase de gel bastante inmóviles durante su paso por el aparato de Golgi. Ya se ha visto anteriormente cómo los lagos de fosfolípidos con diferentes propiedades físicas pueden segregarse en una membrana (v. pág. 10). Las «balsas glucolipídicas» de proteínas con enlace GPI se incorporan a vesículas dirigidas apicalmente, de modo que la clasificación puede producirse a través de interacciones lípido-lípido en el plano de la membrana en lugar de mediante interacciones proteína-proteína en la superficie citoplasmática de la membrana del Golgi. Estos dos ejemplos deberían dejar claro que varios mecanismos diferentes pueden contribuir a la clasificación de proteínas y al mantenimiento de la polaridad epitelial.

BIBLIOGRAFÍA

La lista de referencias está disponible en www.StudentConsult.com.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

BIBLIOGRAFÍA

Libros y revisiones

De Matteis MA, Luini A. Mendelian disorders of membrane trafficking. N Engl J Med 2011;365:927-38.

Goldstein JL, Brown MS, Anderson RGW, et al. Receptor-mediated endocytosis: Concepts emerging from the LDL receptor system. Annu Rev Cell Dev Biol 1985;1:1-39.

Hirokawa N, Noda Y. Intracellular transport and kinesin superfamily proteins, KIFs: Structure, function, and dynamics. Physiol Rev 2008;88:1089-118.

Nelson WJ, Yeaman C. Protein trafficking in the exocytic pathway of polarized epithelial cells. Trends Cell Biol 2001;11:483-6.

Niessen CM, Leckband D, Yap AS. Tissue organization by cadherin adhesion molecules: Dynamic molecular and cellular mechanisms of morphogenetic regulation. Physiol Rev 2011;91:691-731.

Palade GE. Intracellular aspects of the process of protein synthesis. Science 1985;189:347-58.

Saarikangas J, Zhao H, Lappalainen P. Regulation of the actin cytoskeleton-plasma membrane interplay by phosphoinositides. Physiol Rev 2010;90:259-89.

Shao S, Hegde RS. Membrane protein insertion at the endoplasmic reticulum. Annu Rev Cell Dev Biol 2011;27:25-56.

Sigismund S, Confalonieri S, Ciliberto A, et al. Endocytosis and signaling: Cell logistics shape the eukaryotic cell plan. Physiol Rev 2012;92:273-366.

Südhof TC, Rothman JE. Membrane fusion: Grappling with SNARE and SM proteins. Science 2009;323:474-7.

Trombetta ES, Parodi AJ. Quality control and protein folding in the secretory pathway. Annu Rev Cell Dev Biol 2003;19:649-76.

Vale RD. The molecular motor toolbox for intracellular transport. Cell 2003;112:467-80.

Artículos de revista

Baughman JM, Perocchi F, Girgis HS, et al. Integrative genomics identifies MCU as an essential component of the mitochondrial calcium uniporter. Nature 2011;476:341-5.

De Stefani D, Raffaello A, Teardo E, et al. A forty-kilodalton protein of the inner membrane is the mitochondrial calcium uniporter. Nature 2011;476:336-40.

Frye LD, Edidin M. The rapid intermixing of cell surface antigens after formation of mouse-human heterokaryons. J Cell Sci 1970;7:319-35.

Griffiths G, Hoflack B, Simons K, et al. The mannose 6-phosphate receptor and the biogenesis of lysosomes. Cell 1988;52:329-41.

Hamman BD, Hendershot LM, Johnson AE. BiP maintains the permeability barrier of the ER membrane by sealing the luminal end of the translocon pore before and early in translocation. Cell 1998;92:747-58.

Jena BP. Functional organization of the porosome complex and associated structures facilitating cellular secretion. Physiology 2009;24:367-76.

Kyte J, Doolittle RF. A simple method for displaying the hydropathic character of a protein. J Mol Biol 1982;157:105-32.

Roux A, Uyhazi K, Frost A, De Camilli P. GTP-dependent twisting of dynamin implicates constriction and tension in membrane fission. Nature 2006;441:528-31.

Sardiello M, Palmieri M, di Ronza A, et al. A gene network regulating lysosomal biogenesis and function. Science 2009;325:473-7.

Scaffidi P, Misteli T. Lamin A-dependent nuclear defects in human aging. Science 2006;312:1059-63.

Walter P, Ibrahimi I, Blobel G. Translocation of proteins across the endoplasmic reticulum. I. Signal recognition protein (SRP) binds to in vitro assembled polysomes synthesizing secretory protein. J Cell Biol 1981;91:545-50.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CAPÍTULO 3

TRANSDUCCIÓN DE SEÑALES

Lloyd Cantley

Incluso los organismos unicelulares deben responder a retos ambientales, lo que requiere el desarrollo de mecanismos de transducción de señales. La evolución de los organismos pluricelulares requirió la evolución de la **comunicación intercelular** dentro del organismo para coordinar las actividades entre las células, que van desde la inducción del desarrollo embrionario a la integración de las respuestas fisiológicas.

Todas las células reciben y procesan información. Varias **señales** externas, tales como olores, metabolitos, iones, hormonas, factores de crecimiento y neurotransmisores, pueden servir como **mensajeros químicos** que relacionan las células vecinas o distantes. Incluso las señales externas que no se consideran de naturaleza química (p. ej., luz y estímulos térmicos o mecánicos) pueden transducirse en última instancia en un mensajero químico. La mayoría de los mensajeros químicos interactúa con **receptores de la superficie celular** y desencadena una cascada de eventos secundarios, como la activación de los **sistemas de segundo mensajero** intracelulares que median la respuesta de la célula a ese estímulo. Sin embargo, los mensajeros hidrófobos, como las hormonas esteroideas y algunas vitaminas, pueden difundirse a través de la membrana plasmática e interactuar con **receptores citosólicos o nucleares.** De hecho, las células utilizan varias vías de señalización intracelulares interconectadas para asegurar que la respuesta de la célula a un estímulo está rigurosamente controlada.

MECANISMOS DE COMUNICACIÓN CELULAR

Las células pueden comunicarse entre sí a través de señales químicas

Las células secretan señales químicas que pueden inducir una respuesta fisiológica de tres maneras (fig. 3-1): entrando en la circulación y actuando sobre tejidos distantes **(endocrina),** actuando sobre una célula vecina en el mismo tejido **(paracrina),** o mediante la estimulación de la misma célula que libera el químico **(autocrina).** Los factores secretados producidos por las células de un órgano y que entran en la circulación para inducir una respuesta en un órgano distinto se denominan **hormonas** y los órganos que los secretan (como la hipófisis, la glándula suprarrenal y la glándula tiroides) forman parte del **sistema endocrino.** Sin embargo, otras muchas células y tejidos que no suelen considerarse de tipo endocrino también producen hormonas. Por ejemplo, el riñón produce 1,25-dihidroxivitamina D_3 y la glándula salival sintetiza factor de crecimiento neural. Por último, el contacto físico entre células, o entre una célula y la matriz secretada por otra célula, puede transmitir una señal **(yuxtacrina).**

Para que las señales autocrina y paracrina lleguen solo a donde tengan que hacer su función su difusión debe ser limitada. Esta restricción puede realizarse por la endocitosis rápida de la señal química por las células vecinas, su destrucción por enzimas extracelulares, o su inmovilización por la matriz extracelular. Los eventos que tienen lugar en la unión neuromuscular son ejemplos excelentes de señalización paracrina. Cuando un impulso eléctrico viaja por un axón y alcanza la terminación nerviosa (fig. 3-2) estimula la liberación del neurotransmisor acetilcolina (ACh). A su vez, la ACh activa transitoriamente un canal catiónico regulado por ligando en la membrana de las células musculares. La consiguiente entrada transitoria de Na^+ hace que el potencial de membrana (V_m) se modifique localmente en sentido positivo (es decir, despolarización), lo que pone en marcha eventos que dan lugar a la propagación de un potencial de acción a lo largo de la célula muscular. La señal de ACh se termina rápidamente por la acción de la acetilcolinesterasa, que está presente en la hendidura sináptica. Esta enzima degrada la ACh que es liberada por la neurona.

Las señales químicas solubles interactúan con las células diana uniéndose a receptores de superficie o intracelulares

Cuatro tipos de sustancias químicas pueden actuar como moléculas de señalización extracelular:

1. **Aminas,** como la adrenalina (epinefrina).
2. **Péptidos y proteínas,** como la angiotensina II y la insulina.
3. **Esteroides,** como la aldosterona, los estrógenos y el ácido retinoico.
4. **Otras moléculas pequeñas,** como los aminoácidos, nucleótidos, iones (p. ej., Ca^{2+}) y gases (p. ej., óxido nítrico).

Para que una molécula actúe como señal se debe unir a un **receptor.** La mayoría de los receptores son proteínas situadas en la superficie celular o dentro de la célula que se unen específicamente a una molécula de señalización (el ligando) e inducen una respuesta celular al interactuar con un efector. En ocasiones, el propio receptor es el efector, como en los canales iónicos regulados por ligando que modifican la conductancia iónica transmembrana en respuesta a una señal extracelular. Sin embargo, en la mayoría de los casos, la interacción del ligando con su receptor da lugar a la asociación del receptor con una o varias moléculas efectoras intracelulares lo que, a su vez, inicia la respuesta celular. Entre los efectores se incluyen enzimas, canales, proteínas transportadoras, elementos contráctiles y factores de transcripción. La capacidad de una célula o tejido para responder a una señal

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

booksmedicos.org

booksmedicos.org

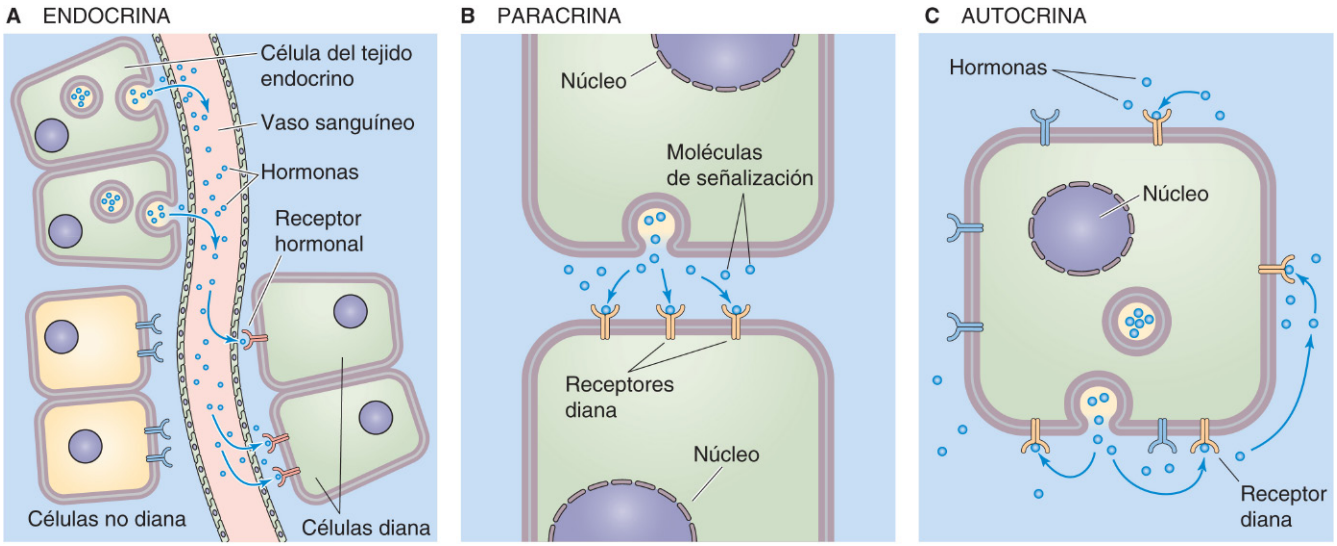


Figura 3-1 Modos de comunicación intercelular.

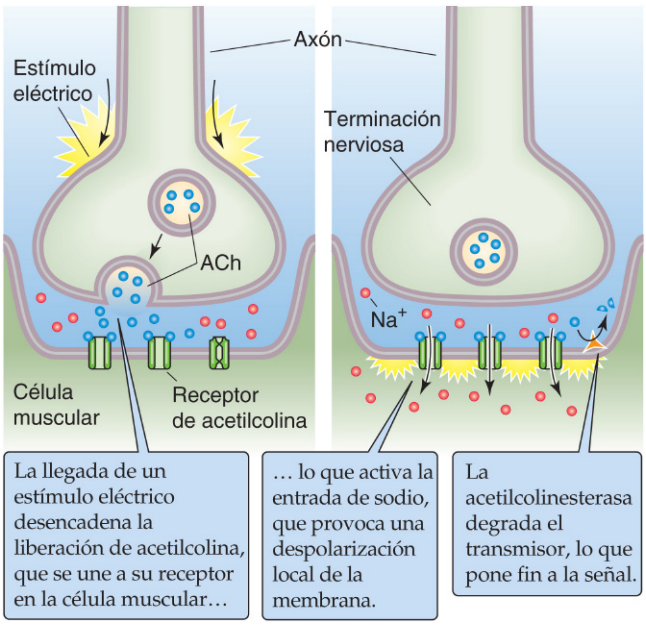


Figura 3-2 Ejemplo de señalización paracrina. La liberación de ACh en la unión neuromuscular es una forma de señalización paracrina porque la terminación nerviosa libera una sustancia química (ACh) que actúa sobre una célula vecina (el músculo).

específica depende de la dotación de receptores que posee y de la cadena de reacciones intracelulares que se inician por la unión de cualquier ligando a su receptor. Los receptores pueden dividirse en cinco categorías en función de sus mecanismos de transducción de señales (tabla 3-1).

1. **Canales iónicos regulados por ligando.** Estos híbridos de receptor/canal son proteínas integrales de membrana que intervienen en la señalización entre células excitables eléctricamente. La unión de un neurotransmisor como la ACh a su receptor (que en realidad es solo una parte del canal) produce la apertura transitoria del canal, lo que modifica la permeabilidad iónica de la célula.
2. **Receptores acoplados a proteínas G.** Estas proteínas integrales de la membrana plasmática actúan indirectamente (a través de varios intermediarios) para activar o desactivar efectores posteriores, como enzimas asociadas a la membrana o canales. Este grupo de receptores recibe su nombre por el intermediario inicial, que es un complejo heterotrimérico de unión a GTP denominado proteína G.
3. **Receptores catalíticos.** Cuando se activan por un ligando, estas proteínas integrales de la membrana plasmática son enzimas por sí mismas o forman parte de un complejo enzimático. En muchos casos, estos receptores son **cinasas** que añaden grupos fosfato a sus sustratos, o **fosfatasas** que quitan grupos fosfato del sustrato.
4. **Receptores nucleares.** Estas proteínas, localizadas en el citosol o el núcleo, son factores de transcripción activados por ligando. Estos receptores se unen a señales extracelulares que activan la transcripción génica.
5. **Receptores que sufren escisión.** En respuesta a la unión al ligando, algunas proteínas transmembrana sufren una **proteólisis intramembrana regulada** (**RIP,** por su acrónimo en inglés; v. págs. 87-88), N3-1 que libera uno o más fragmentos de su dominio citosólico que actúan como señal para una respuesta celular al entrar en el núcleo para modular la expresión génica.

Los eventos de señalización iniciados por los receptores asociados a membrana suelen poder dividirse en seis pasos:

Paso 1: **reconocimiento** de la señal por su receptor. La misma molécula de señalización a veces puede unirse a más de un tipo de receptor. Por ejemplo, la ACh puede unirse tanto a canales regulados por ligando como a receptores acoplados a proteínas G. La unión de un ligando a su receptor implica los mismos tres tipos de interacciones débiles, no covalentes, que caracterizan las interacciones sustrato-enzima. Se forman *enlaces iónicos* entre grupos de carga opuesta. En las interacciones de *van der Waals,* un dipolo transitorio en un átomo genera el dipolo opuesto en un átomo adyacente, lo que crea una interacción electrostática. Se producen *interacciones hidrófobas* entre grupos no polares.

Paso 2: **transducción** del mensaje extracelular en una señal intracelular o segundo mensajero. La unión del ligando provoca un cambio conformacional en el receptor que desencadena

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N3-1 Ejemplos de RIP

Colaboración de Peter Igarashi

Además de la proteína de unión al elemento regulador de esteroles (SREBP) descrita en el texto en las páginas 87-88, otras proteínas que son sometidas a RIP son Notch y APP, que tienen al menos un segmento transmembrana.

Notch es un receptor de la membrana plasmática cuyo dominio citoplásmico se libera en respuesta a Delta, un ligando unido a la membrana que regula el destino celular durante el desarrollo.

La **proteína precursora de amiloide (APP)** es una proteína de función desconocida que se escinde en la membrana para producir el péptido β-amiloide extracelular implicado en la **enfermedad de Alzheimer.** Para Notch y APP, la escisión intramembrana no se produce hasta que un evento de escisión primario elimina la mayor parte de la proteína en la cara extracitoplásmica. Aunque los sitios escindidos difieren en estas proteínas, el efecto neto del primer paso es acortar el dominio extracitoplásmico a <30 aminoácidos, lo que permite que la segunda escisión libere una parte del dominio citoplásmico.

El **canal de Na^+ epitelial ENaC** (un heterotrímero que consta de subunidades α, β y γ) también es objeto de proteólisis intramembrana. Mientras que el ENaC está todavía en el subcompartimento vesicular de la vía secretora, la proteasa **furina** escinde el dominio extracelular de la subunidad α dos veces (después de motivos consenso RXXR), liberando un péptido de 26 aminoácidos. Por sí sola, esta modificación aumenta la probabilidad de que ENaC esté abierto a ~0,30. La furina también escinde la subunidad γ, pero solo una vez. Varias proteasas extracelulares, entre las que se encuentran la prostasina, la elastasa y la plasmina, pueden realizar una segunda escisión después de que la proteína haya alcanzado la membrana plasmática. El resultado de la escisión de la subunidad γ es aumentar la probabilidad a casi 1,0. Por tanto, ambos ejemplos de proteólisis aumentan en gran medida la actividad del canal.

BIBLIOGRAFÍA

Hughey RP, Carattino MD, Kleyman TR. Role of proteolysis in the activation of epithelial sodium channels. Curr Opin Nephrol Hypertens 2007;16:444-50.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

TABLA 3-1 Clasificación de los receptores y de las vías de transducción de señales asociadas

CLASE DE RECEPTOR	COMPOSICIÓN DE SUBUNIDADES DEL RECEPTOR	LIGANDO	VÍA DE TRANSDUCCIÓN DE SEÑALES ACTIVADA POR EL RECEPTOR
Canales iónicos regulados por ligando (receptores ionotrópicos)	Oligómeros heteroméricos u homoméricos	*Extracelular* GABA Glicina ACh: músculo ACh: nervio 5-HT Glutamato: no-NMDA Glutamato: NMDA ATP (apertura) *Intracelular* GMPc (visión) AMPc (olfato) ATP (cierra el canal) IP_3 Ca^{2+} o rianodina	*Corriente de iones* $Cl^- > HCO_3^-$ $Cl^- > HCO_3^-$ Na^+, K^+, Ca^{2+} Na^+, K^+, Ca^{2+} Na^+, K^+ Na^+, K^+, Ca^{2+} Na^+, K^+, Ca^{2+} Ca^{2+}, Na^+, Mg^{2+} Na^+, K^+ Na^+, K^+ K^+ Ca^{2+} Ca^{2+}
Receptores acoplados a proteínas G heterotriméricas ($\alpha\beta\gamma$)	Polipéptido único con 7 segmentos transmembrana	*Pequeñas moléculas transmisoras* ACh Noradrenalina *Péptidos* Oxitocina PTH NPY Gastrina CCK *Sustancias odoríferas* *Ciertas citocinas, lípidos y moléculas relacionadas*	*$\beta\gamma$ activa directamente un efector* El AChR muscarínico activa el canal de K^+ auricular *α activa una enzima* Ciclasas que sintetizan nucleótidos cíclicos (AMPc, GMPc) Fosfolipasas que producen IP_3 y diacilgliceroles Fosfolipasas que producen AA y sus metabolitos
Receptores catalíticos	Polipéptido único con un segmento transmembrana Puede ser dimérico o dimerizarse tras la activación	ANP TGF-β NGF, EGF, PDGF, FGF, insulina, IGF-1 IL-3, IL-5, IL-6, EPO, LIF, CNTF, GH, IFN-α, IFN-β, IFN-γ, GM-CSF CD45	Receptor guanilato-ciclasa Receptores serina/treonina-cinasa Receptor tirosina-cinasa Receptor asociado a tirosina-cinasa Receptor tirosina-fosfatasa
Receptores intracelulares (o nucleares)	Homodímeros de polipéptidos, cada uno con múltiples dominios funcionales Heterodímeros de polipéptidos, cada uno con múltiples dominios funcionales	*Hormonas esteroideas* Mineralocorticoides Glucocorticoides Andrógenos Estrógenos Progestágenos *Otros* Hormonas tiroideas Ácido retinoico Vitamina D Prostaglandina	Se unen a secuencias reguladoras de ADN y aumentan o disminuyen directa o indirectamente la transcripción de genes específicos
Receptores activados por escisión	Polipéptido único con un segmento transmembrana	Jagged Delta	Tras la escisión del receptor su dominio citosólico se transloca al núcleo y regula la transcripción génica

CCK, colecistocinina; NMDA, *N*-metil-D-aspartato; NPY, neuropéptido Y; PTH, hormona paratiroidea.

las actividades catalíticas intrínsecas del receptor o hace que dicho receptor interactúe con enzimas citoplásmicas o de membrana. La consecuencia final es la producción de un **segundo mensajero** o la activación de una cascada catalítica.

Paso 3: **transmisión** de la señal del segundo mensajero a los efectores apropiados. El segundo mensajero puede amplificarse y transmitirse a regiones distantes dentro de la célula por multitud de eventos, tales como la activación de cinasas y fosfatasas intracelulares que modifican la actividad de otras enzimas y proteínas, la liberación o secuestro de iones intracelulares, o la regulación de las vías metabólicas que generan ATP.

Paso 4: **modulación** de los efectores. Estos efectores constituyen un conjunto diverso de moléculas, como enzimas, canales iónicos, componentes del citoesqueleto y factores de transcripción. El segundo mensajero puede modular su expresión o

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

actividad, así como modificar su ubicación o la disponibilidad de sustrato.

Paso 5: **respuesta** de la célula al estímulo inicial. Este conjunto de acciones representa la sumación y la integración de informaciones procedentes de múltiples vías de señalización.

Paso 6: **finalización** de la respuesta por parte de los mecanismos de retroalimentación en alguno o todos los niveles de la vía de señalización.

Las células también pueden comunicarse por interacciones directas: señalización yuxtacrina

Uniones en hendidura Las células vecinas pueden estar acopladas eléctrica y metabólicamente mediante uniones en hendidura *(gap junctions)* formadas por la interacción de conexinas en dos membranas celulares estrechamente yuxtapuestas (v. págs. 158-159). Estos canales llenos de agua facilitan el paso de iones inorgánicos y pequeñas moléculas, como Ca^{2+} y adenosina-monofosfato cíclico 3′,5′ (AMPc), desde el citoplasma de una célula al citoplasma de una célula adyacente. Las uniones en hendidura de los mamíferos permiten el paso de moléculas menores de ~1.200 Da, pero restringen el movimiento de las moléculas mayores de ~2.000 Da. Las uniones en hendidura son también unas vías excelentes para el flujo de corriente eléctrica entre las células adyacentes y desempeñan un papel crucial en el músculo cardíaco y liso.

La permeabilidad de las uniones en hendidura puede regularse con rapidez por cambios de las concentraciones citosólicas de Ca^{2+}, AMPc y H^+ así como por el voltaje a través de la membrana celular o V_m. Este tipo de modulación tiene importancia fisiológica para la comunicación intercelular. Por ejemplo, si la membrana plasmática de una célula está dañada, el Ca^{2+} entra pasivamente a la célula y eleva la $[Ca^{2+}]_i$ a niveles tóxicos. La elevación de la $[Ca^{2+}]$ *intra*celular en la célula dañada provoca el cierre de las uniones en hendidura, lo que impide el flujo de cantidades excesivas de Ca^{2+} a la célula adyacente.

Uniones adherentes y estrechas Las **uniones adherentes** se forman como consecuencia de las interacciones dependientes de Ca^{2+} de los dominios extracelulares de proteínas transmembrana denominadas **cadherinas** (v. pág. 17). El agrupamiento de cadherinas en el sitio de interacción con una célula adyacente provoca el agrupamiento secundario de proteínas intracelulares denominadas **cateninas,** que a su vez actúan como lugares de anclaje para el **citoesqueleto de actina** intracelular. Por tanto, las uniones adherentes proporcionan pistas importantes para el mantenimiento de la arquitectura normal de la célula, así como para la organización de grupos de células en tejidos.

Además de desempeñar un papel homeostático, las uniones adherentes pueden desempeñar una función de señalización durante el desarrollo y la remodelación de los órganos. En una célula que presenta una asociación estable con sus vecinas, una catenina denominada **β-catenina** está secuestrada principalmente en las uniones adherentes, lo que minimiza la concentración de β-catenina libre. Sin embargo, la alteración de las uniones adherentes tras la estimulación por determinados factores de crecimiento, por ejemplo, provoca que la β-catenina se disocie de la cadherina. El aumento resultante de la concentración de β-catenina libre favorece la translocación de β-catenina al núcleo. Allí, la β-catenina regula la transcripción de varios genes, incluidos los que favorecen la proliferación y la migración celulares. N3-2

A semejanza de las uniones adherentes, las **uniones estrechas** (v. págs. 43-44) comprenden proteínas transmembrana que se unen con sus homólogas de las células adyacentes, así como proteínas intracelulares que estabilizan el complejo y además tienen una función de señalización. Las proteínas transmembrana (incluidas las claudinas, la ocludina y la molécula de adhesión de la unión [*junctional adhesion molecule,* JAM]) y sus dominios extracelulares crean la barrera de difusión de la unión estrecha. Una de las proteínas integrales citoplásmicas de las uniones estrechas, la proteína de zonula occludens 1 (ZO-1), se colocaliza con una serina/treonina cinasa denominada WNK1, N3-3 que se encuentra en ciertas células epiteliales del túbulo renal que reabsorben Na^+ y Cl^- desde la luz tubular. Mediante la fosforilación de claudinas específicas en el complejo de la unión estrecha, WNK1 determina la permeabilidad paracelular al Cl^-, lo que ayuda a regular la captación de NaCl desde el filtrado glomerular. Las mutaciones de WNK1 que aumentan el movimiento de Cl^- a través de las uniones estrechas (v. págs. 754-755) incrementan la reabsorción de sal por el riñón y causan hipertensión.

Ligandos asociados a membrana Otro mecanismo por el que las células pueden comunicarse directamente es la interacción de un receptor de la membrana plasmática con un ligando que es una proteína de membrana de una célula adyacente. Dichos ligandos asociados a membrana pueden proporcionar pistas espaciales en la migración celular. Por ejemplo, un ligando **efrina** expresado en la superficie de una célula puede interactuar con un receptor Eph en una célula cercana. La activación resultante del receptor Eph puede, a su vez, proporcionar señales para regular acontecimientos del desarrollo como el guiado axónico en el sistema nervioso y el guiado de las células endoteliales en la vasculatura.

Ligandos de la matriz extracelular Las células también reciben información de su entorno extracelular a través de receptores de la superficie celular que interactúan con la matriz extracelular. Estos receptores, denominados **integrinas** (v. pág. 17), tienen un dominio extracelular que interactúa con secuencias de aminoácidos que son específicas de determinados componentes de la matriz, como el colágeno, la fibronectina y la laminina. Esta interacción ligando-receptor produce un cambio conformacional en la integrina que favorece la acumulación de un grupo de moléculas de señalización (lo que se denomina **disco de adhesión** o **adhesión focal**) en el lado citosólico de la membrana. La adhesión focal incluye proteínas pequeñas de unión a GTP (v. pág. 56), como Rac y Rho, que regulan el anclaje y el recambio del citoesqueleto de actina, así como cinasas intracelulares como la cinasa de adhesión focal (FAK) y Src, que controlan procesos tan diversos como la proliferación, la migración y la diferenciación celulares. Por tanto, mediante la detección de un cambio en la composición de la matriz, las células pueden activar respuestas migratorias necesarias para la reparación de órganos o pueden experimentar una diferenciación terminal durante el desarrollo de los órganos.

Los sistemas de segundo mensajero amplifican las señales e integran las respuestas entre los tipos celulares

Una vez que la señal se ha recibido en la superficie de la célula suele amplificarse y transmitirse a sitios específicos dentro de la célula mediante segundos mensajeros. Para que una molécula actúe como segundo mensajero, su concentración, activación y localización deben estar finamente reguladas. La célula logra este control produciendo o activando rápidamente el segundo

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N3-2 β-cateninas

Colaboración de Lloyd Cantley

La concentración de β-catenina libre en el citoplasma está regulada por un grupo de proteínas citosólicas (incluida la proteína de la poliposis adenomatosa del colon [APC] que está mutada en algunos cánceres de colon) que se unen y fosforilan a la β-catenina, lo que la dirige a su degradación. Por tanto, la inhibición de esta vía reguladora, como ocurre tras la activación de la señalización Wnt durante el desarrollo, aumentará los niveles de β-catenina y favorecerá su localización nuclear y la regulación transcripcional.

N3-3 WNK cinasas

Colaboración de Lloyd Cantley

Las WNK cinasas son serina/treonina-cinasas que presentan la característica única de carecer de un residuo de lisina altamente conservado en el dominio catalítico (específicamente, subdominio II) de la enzima. Por tanto, son cinasas «*sin K*», es decir, sin residuo lisina (el código de una sola letra para la lisina es *K*). Estas cinasas han surgido como reguladores muy importantes del transporte iónico epitelial en el riñón, principalmente a través de cambios dependientes de fosforilación de la localización superficial del canal iónico y de su actividad.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

mensajero y luego inactivándolo o degradándolo. Para garantizar que el sistema vuelva al estado de reposo cuando el estímulo se elimina existen actividades compensadoras que intervienen en cada paso de la cascada.

La participación de los segundos mensajeros en cascadas catalíticas proporciona numerosas posibilidades para **amplificar** una señal. Por ejemplo, la unión de un ligando a su receptor puede generar cientos de moléculas de segundo mensajero, que, a su vez, pueden modificar la actividad de miles de efectores en pasos subsiguientes. Esta modulación suele implicar la conversión de una especie inactiva en una molécula activa o viceversa. Un ejemplo de *creación* de una especie activa sería las proteínas G que provocan la formación del segundo mensajero **AMPc** (v. págs. 56-57), mientras que un ejemplo de *destrucción* de una especie activa sería las proteínas G que provocan la degradación de un segundo mensajero relacionado, el GMPc (v. pág. 58).

Los sistemas de segundo mensajero también permiten tanto la **especificidad** como la **diversidad.** Distintas combinaciones de ligando-receptor que activan las mismas vías de señalización intracelular suelen producir la misma respuesta celular. Por ejemplo, la adrenalina, la corticotropina (ACTH), el glucagón y la tirotropina (TSH) señalizan a través del AMPc para inducir la degradación del triacilglicerol. En cambio, una misma molécula de señalización puede producir distintas respuestas en células diferentes, dependiendo del complemento de receptores y de las vías de transducción de señales que estén disponibles en la célula, así como de la función especializada que la célula lleve a cabo en el organismo. Por ejemplo, la ACh estimula la contracción de las células del músculo esquelético, inhibe la contracción de las células miocárdicas y facilita la exocitosis de gránulos secretores de las células de los acinos pancreáticos. Esta molécula de señalización logra estos diferentes resultados finales mediante la interacción con receptores diferentes en cada célula. Por último, incluso en una misma célula, un segundo mensajero como el AMPc puede actuar en microdominios para dirigirse a un conjunto específico de moléculas efectoras, lo que confiere especificidad espacial. N3-4

La diversidad y la especialización de los sistemas de segundo mensajero son importantes para un organismo pluricelular, como puede observarse en la respuesta coordinada de un organismo a una situación estresante. En estas condiciones, la glándula suprarrenal libera adrenalina. Los diferentes sistemas de órganos responden a la adrenalina de manera distinta, como la activación de la degradación del glucógeno en el hígado, la constricción de los vasos sanguíneos de la piel, la dilatación de los vasos sanguíneos en el músculo esquelético, la dilatación de las vías respiratorias en los pulmones y el aumento de la frecuencia y la fuerza de contracción cardíacas. El efecto global es una **respuesta integrada** que prepara al organismo para el ataque, la defensa o la huida. En cambio, los comportamientos celulares complejos, como la proliferación y la diferenciación, suelen estimularse por combinaciones de señales en lugar de por una única señal. La integración de estos estímulos requiere una **interrelación** entre las diversas cascadas de señalización.

Como se analiza más adelante, la mayoría de las vías de transducción de señales utilizan cascadas complejas de proteínas de señalización para transmitir información desde la superficie celular a efectores de la membrana celular, el citoplasma o el núcleo. En el capítulo 4 se describe cómo las vías de transducción de señales que conducen al núcleo pueden afectar a la célula mediante la modulación de la transcripción génica. Estos son efectos **genómicos.** Los sistemas de transducción de señales que se proyectan a la membrana celular o al citoplasma producen efectos **no genómicos,** lo que constituye el tema central de este capítulo.

RECEPTORES QUE SON CANALES IÓNICOS

Los canales iónicos regulados por ligando transducen una señal química en una señal eléctrica

La propiedad que define a los canales iónicos regulados por ligando dentro de los receptores transmembrana con múltiples subunidades es que la propia molécula de señalización controla la apertura y el cierre de un canal iónico mediante su unión a un sitio en el receptor. Estos receptores se denominan también **receptores ionotrópicos** para distinguirlos de los receptores metabotrópicos, que actúan a través de «vías metabólicas». Una superfamilia de canales regulados por ligando engloba los receptores ionotrópicos de ACh, serotonina, ácido gammaaminobutírico (GABA) y glicina. La mayor parte de la información estructural y funcional sobre los receptores ionotrópicos proviene de los receptores de ACh (AChR) *nicotínicos* presentes en el músculo esquelético (v. fig. 8-7). El AChR *nicotínico* es un canal catiónico que consta de cuatro subunidades transmembrana, α, β, γ o ε y δ, según una estequiometría de 2:1:1:1. Este receptor se denomina *nicotínico* porque la nicotina contenida en el tabaco puede activar o abrir el canal y, por tanto, modificar la V_m. Hay que señalar que el AChR nicotínico es muy diferente al AChR *muscarínico* que se describe más adelante y que no es un canal regulado por ligando. Otros ejemplos de canales regulados por ligando son el de inositol 1,4,5-trisfosfato (IP_3) y el canal de liberación de Ca^{2+} (también denominado receptor de rianodina). Ambos receptores son canales de Ca^{2+} tetraméricos situados en las membranas de los orgánulos intracelulares.

RECEPTORES ACOPLADOS A PROTEÍNAS G

Los **receptores acoplados a proteínas G (RAPG)** constituyen la familia más grande de receptores de la superficie celular, con más de 1.000 miembros conocidos o predichos a partir de secuencias genómicas. Los RAPG median las respuestas celulares a un conjunto diverso de moléculas de señalización, como hormonas, neurotransmisores, péptidos vasoactivos, sustancias odoríferas y gustativas y otros mediadores locales. A pesar de la diversidad química de sus ligandos, la mayoría de los receptores de esta clase tienen una estructura similar (fig. 3-3). Constan de una única cadena polipeptídica con siete segmentos α-helicoidales transmembrana, un extremo N-terminal extracelular que está glucosilado, un gran bucle citoplásmico que se compone principalmente de aminoácidos hidrófilos entre las hélices 5 y 6 y un dominio hidrófilo en el extremo C-terminal citoplásmico. La mayoría de los ligandos pequeños (p. ej., la adrenalina) se unen en el plano de la membrana en un sitio que abarca varios segmentos transmembrana. En el caso de ligandos proteicos más grandes, una porción del extremo N-terminal extracelular también participa en la unión al ligando. El bucle citoplásmico 5,6 parece ser el principal sitio de interacción con la proteína G intracelular, aunque el bucle citoplásmico 3,4 y el extremo C-terminal contribuyen también a la unión en algunos casos. La unión del RAPG a su ligando extracelular regula esta interacción entre el receptor y las proteínas G, lo que transmite una señal a efectores posteriores. En los cuatro apartados siguientes se exponen los principios generales de cómo funcionan las

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N3-4 Compartimentación de los efectos de los segundos mensajeros

Colaboración de Laurie Roman

En el libro de texto solo se ha hecho referencia a la concentración celular total de los segundos mensajeros intracelulares (p. ej., el AMPc), como si estos mensajeros se distribuyeran uniformemente a lo largo de la célula. Sin embargo, algunos fisiólogos celulares y biólogos celulares creen que los *efectos locales* de los segundos mensajeros intracelulares pueden ser extremadamente importantes a la hora de dirigir el funcionamiento de los procesos de transducción de señales. Un elemento de evidencia para tales efectos locales es que los receptores de hormonas y otros agonistas extracelulares a menudo forman parte de conglomerados macromoleculares de proteínas que comparten un papel fisiológico común. Por ejemplo, un receptor hormonal, su proteína G heterotrimérica asociada, una enzima amplificadora (p. ej., adenilato-ciclasa) que produce el segundo mensajero intracelular (p. ej., AMPc), otras proteínas (p. ej., la proteína de anclaje de la cinasa A [AKAP]) y la molécula efectora (p. ej., proteína-cinasa A) pueden residir en un microdominio en la membrana celular. Por tanto, es posible que una hormona concreta pueda actuar incrementando localmente la $[AMPc]_i$ a niveles mucho mayores que en las zonas vecinas, de modo que de todas las proteínas celulares potencialmente sensibles al AMPc, solo un subgrupo local de estos objetivos puede activarse por el AMPc recién sintetizado.

Un segundo elemento de evidencia de los efectos locales del AMPc es la amplia distribución de las fosfodiesterasas, que sería previsible que degradasen el AMPc y limitasen su capacidad de propagarse por toda la célula.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

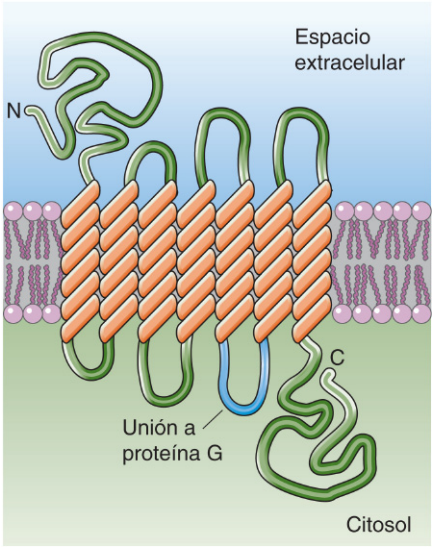


Figura 3-3 Receptor acoplado a proteína G.

proteínas G y luego se describen tres grandes sistemas de segundo mensajero activados por las proteínas G.

PROPIEDADES GENERALES DE LAS PROTEÍNAS G

Las proteínas G son heterotrímeros que existen en muchas combinaciones de subunidades α, β y γ diferentes

Las proteínas G son miembros de una superfamilia de **proteínas de unión a GTP.** Esta superfamilia comprende las proteínas G heterotriméricas clásicas que se unen al RAPG, así como las denominadas proteínas pequeñas de unión a GTP, como Ras. Tanto las proteínas G heterotriméricas como las pequeñas pueden hidrolizar el GTP y alternar entre un estado activo unido a GTP y un estado inactivo unido a GDP.

Las proteínas G heterotriméricas están compuestas de tres subunidades, α, β y γ. En los tejidos de mamíferos existen por lo menos 16 subunidades α diferentes (~42-50 kDa), 5 subunidades β (~33-35 kDa) y 11 subunidades γ (~8-10 kDa). La subunidad α se une al GTP y lo hidroliza y también interactúa con proteínas efectoras posteriores, como la adenilato-ciclasa. Históricamente se pensaba que las subunidades α proporcionaban la especificidad principal de cada tipo de proteína G y que el complejo βγ servía de anclaje del complejo trimérico a la membrana. Sin embargo, ahora se sabe que el complejo βγ también interviene en la transducción de señales al interactuar con moléculas efectoras distintas de las reguladas por las subunidades α. Además, tanto la subunidad α como la γ participan en el anclaje del complejo a la membrana. La subunidad α se mantiene unida a la membrana por un grupo miristil o palmitoil, mientras que la subunidad γ se mantiene unida mediante un grupo prenil.

Las distintas subunidades α, β y γ presentan una distribución tisular característica e interactúan con distintos receptores y efectores (tabla 3-2). Dada la existencia de varios cientos de combinaciones potenciales de las subunidades α, β y γ conocidas, las proteínas G son idóneas para intervenir en la unión de varios receptores a una diversidad de efectores. Las numerosas clases de proteínas G, junto con la presencia de varios tipos de receptores para un único ligando, proporcionan un mecanismo por el cual una señal común puede causar la respuesta fisiológica adecuada en diferentes tejidos. Por ejemplo, cuando la adrenalina se une a receptores β_1-adrenérgicos en el corazón *estimula* la adenilato-ciclasa, lo que incrementa la frecuencia cardíaca y la fuerza de contracción. Sin embargo, en la periferia la adrenalina actúa sobre receptores α_2-adrenérgicos acoplados a una proteína G que *inhibe* la adenilato-ciclasa, lo que aumenta la resistencia vascular periférica y, por tanto, aumenta el retorno venoso y la presión arterial.

La enzima adenilato-ciclasa fue uno de los primeros efectores en los que se descubrió que respondían a las proteínas G. La proteína G heterotrimérica denominada $\mathbf{G_s}$ se denominó así porque estimula la adenilato-ciclasa. Una clase distinta de proteínas G se bautizó $\mathbf{G_i}$ porque es responsable de la inhibición dependiente de ligando de la adenilato-ciclasa. La identificación de estas clases de proteínas G se facilitó en gran medida por la observación de que las subunidades α de las proteínas G concretas son sustratos para la ADP-ribosilación catalizada por toxinas bacterianas. La toxina de *Vibrio cholerae* activa la proteína G_s, mientras que la toxina de *Bordetella pertussis* inactiva la G_i inhibidora de la ciclasa (v. cuadro 3-1).

Por su trabajo en la identificación de las proteínas G y el esclarecimiento del papel fisiológico de estas proteínas, Alfred Gilman y Martin Rodbell recibieron el Premio Nobel de Fisiología o Medicina de 1994. N3-5

La activación de las proteínas G sigue un ciclo

En su estado inactivo las proteínas G heterotriméricas son un complejo de subunidades α, β y γ en el cual el GDP ocupa el sitio de unión al nucleótido de guanina de la subunidad α. Después

CUADRO 3-1 Acción de toxinas sobre proteína G heterotriméricas

La enfermedad diarreica infecciosa tiene múltiples causas. La **toxina del cólera,** un producto secretor de la bacteria *Vibrio cholerae,* es responsable en parte de las devastadoras características del cólera. La toxina es una proteína oligomérica compuesta por una subunidad A y cinco subunidades B (AB_5). Después de la entrada de la toxina del cólera en las células epiteliales intestinales, la subunidad A se separa de las subunidades B y se activa por escisión proteolítica. El fragmento A1 activo resultante cataliza la ADP-ribosilación de $G\alpha_s$. Esta ribosilación, que implica la transferencia del residuo ADP-ribosa desde la forma oxidada del dinucleótido de nicotinamida y adenina (NAD^+) a la subunidad α, inhibe la actividad GTPasa de $G\alpha_s$. Como resultado de esta modificación permanece en su forma activada, unida a GTP, y puede activar la adenilato-ciclasa. En las células epiteliales intestinales la $G\alpha_s$ activada constitutivamente eleva la concentración de AMPc, lo que provoca un aumento de la conductancia al Cl^- y del flujo de agua, lo que contribuye a la gran pérdida de líquido característica de esta enfermedad.

Un producto bacteriano relacionado es la **toxina pertussis,** que también es una proteína AB_5. Se sintetiza por *Bordetella pertussis,* el agente causante de la tos ferina. La toxina pertussis ADP-ribosila la $G\alpha_i$. Esta $G\alpha_i$ ADP-ribosilada no puede intercambiar su GDP (estado inactivo) por GTP. Por tanto, α_i permanece en su estado inactivo unida a GDP. Como resultado, la ocupación del receptor ya no puede liberar la α_i-GTP activa, por lo que la adenilato-ciclasa no se puede inhibir. Por consiguiente, la toxina del cólera y la toxina pertussis aumentan la producción de AMPc.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N3-5 Alfred Gilman y Martin Rodbell

Se puede consultar más información sobre Alfred Gilman y Martin Rodbell y sobre los trabajos por los que recibieron el Premio Nobel en http://www.nobel.se/medicine/laureates/1994/index.html (consultado en octubre de 2014).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

TABLA 3-2 Familias de proteínas G

FAMILIA/ SUBUNIDAD	% DE IDENTIDAD	TOXINA	DISTRIBUCIÓN	RECEPTOR	EFECTOR/PAPEL
G_s (α_s)					
$\alpha_{s(s)}$	100	CTX	Ubicua	β-adrenérgico, TSH, glucagón, otros	↑ Adenilato-ciclasa
$\alpha_{s(l)}$					↑ Canal de Ca^{2+}
α_{olf}	88	CTX	Epitelio olfatorio	Sustancias odoríferas	↑ Adenilato-ciclasa Abre el canal de K^+
G_i (α_i)					
α_{i1}	100	PTX	~Ubicua	M_2, α_2-adrenérgico, otros	↑ IP_3, DAG, Ca^{2+} y AA, ↓ adenilato-ciclasa
α_{i2}	88	PTX	Ubicua		
α_{i3}		PTX	~Ubicua		
α_{O1A}	73	PTX	Cerebro, otros	Metencefalina, α_2-adrenérgico, otros	
α_{O1B}	73	PTX	Cerebro, otros		
α_{t1}	68	PTX, CTX	Bastones de la retina	Rodopsina	↑ GMPc-fosfodiesterasa
α_{t2}	68	PTX, CTX	Conos de la retina	Opsina del cono	
α_g	67	PTX, CTX	Botones gustativos	Gusto	
α_z	60		Cerebro, suprarrenal, plaqueta	?	↓ Adenilato-ciclasa
G_q					
α_q	100		~Ubicua	M_1, α_1-adrenérgico, otros	↑ PLCβ1, PLC β2, PLC β3
α_{11}	88		~Ubicua		
α_{14}	79		Pulmón, riñón, hígado		
α_{15}	57		Linfocito B, mieloide		
α_{16}	58		Linfocito T, mieloide	Varios receptores	↑ PLCβ1, PLC β2, PLC β3
G_{12}					
α_{12}	100		Ubicua		
α_{13}	67		Ubicua		

CTX, toxina del cólera; PTX, toxina pertussis.

de la unión del ligando al RAPG (fig. 3-4, paso 1), un cambio conformacional en el complejo receptor-proteína G facilita la liberación del GDP unido y la unión simultánea del GTP a la subunidad α (v. fig. 3-4, paso 2). Este intercambio GDP-GTP estimula la disociación entre el complejo y el receptor (v. fig. 3-4, paso 3) y provoca la disgregación del trímero en una subunidad α libre unida a GTP y un complejo βγ separado (v. fig. 3-4, paso 4). La subunidad α unida a GTP interactúa en el plano de la membrana con efectores posteriores, como la adenilato-ciclasa y fosfolipasas (v. fig. 3-4, paso 5), o la escisión de su grupo miristoil o palmitoil puede liberar la subunidad α de la membrana. De forma similar, la subunidad βγ puede activar canales iónicos u otros efectores.

La subunidad α es además una enzima que cataliza la hidrólisis del GTP a GDP y fosfato inorgánico (P_i). El resultado es un complejo α-GDP *inactivo* que se disocia de sus efectores posteriores y se reasocia con una subunidad βγ (v. fig. 3-4, paso 6); esta reasociación termina la señalización y devuelve el sistema al estado de reposo (v. fig. 3-4, paso 1). La subunidad βγ estabiliza el complejo α-GTP y, por tanto, disminuye sustancialmente la velocidad de intercambio GDP-GTP (v. fig. 3-4, paso 2) y atenúa la transmisión de la señal en el estado de reposo.

La familia de proteínas **RGS** (acrónimo en inglés de «regulación de la señalización de proteínas G») parece potenciar la actividad **GTPasa** intrínseca de algunas subunidades α. Los investigadores han identificado al menos 19 proteínas RGS en mamíferos y han demostrado que estas interactúan con subunidades α específicas. Las proteínas RGS estimulan la hidrólisis del GTP y, por tanto, la finalización de la señalización.

Las subunidades α activadas se acoplan a diversos efectores, como enzimas y canales iónicos

Las subunidades α activadas pueden acoplarse a diversas enzimas. Una enzima importante que actúa como efector de las subunidades α activadas es la **adenilato-ciclasa** (fig. 3-5*A*), que cataliza la conversión de ATP a AMPc. Esta enzima puede activarse o inhibirse por la señalización de proteínas G, dependiendo de si se asocia con la forma unida a GTP de $G\alpha_s$ (estimuladora) o de $G\alpha_i$ (inhibidora). Por tanto, diferentes ligandos (actuando mediante distintas combinaciones de RAPG y proteínas G) pueden tener efectos opuestos sobre la misma vía de señalización intracelular. N3-4

Las proteínas G también pueden activar enzimas que degradan los nucleótidos cíclicos. Por ejemplo, la proteína G denominada **transducina** contiene una subunidad α_t que activa la **GMPc fosfodiesterasa,** lo que a su vez cataliza la degradación del GMPc a GMP (v. fig. 3-5*B*). Esta vía desempeña un papel clave en fototransducción en la retina (v. pág. 368).

Las proteínas G también pueden acoplarse a **fosfolipasas.** Estas enzimas catabolizan fosfolípidos, como se explica en detalle más adelante en el apartado sobre segundos mensajeros de proteínas G. Esta superfamilia de fosfolipasas puede subdividirse en

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

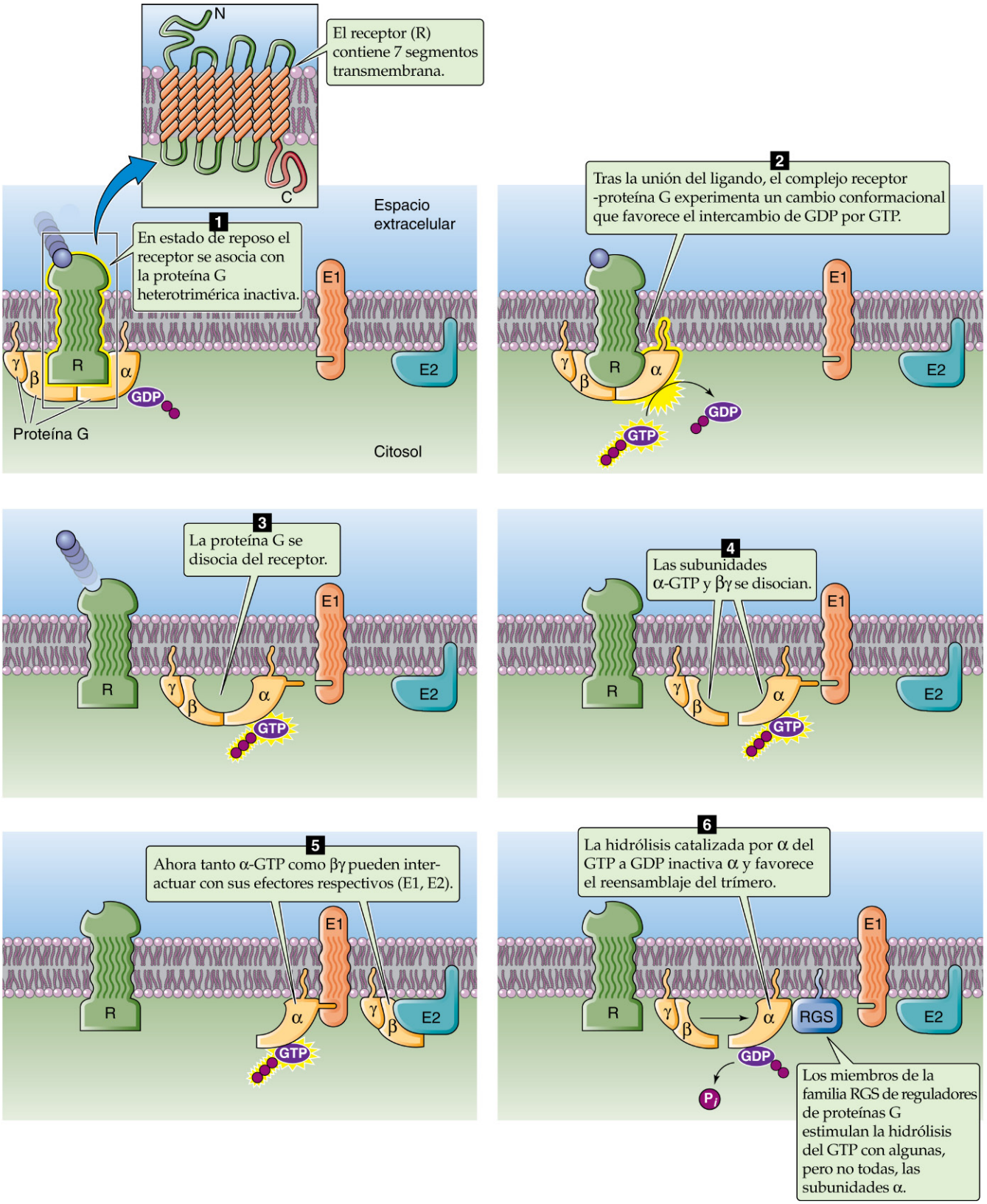


Figura 3-4 Ciclo enzimático de proteínas G heterotriméricas.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

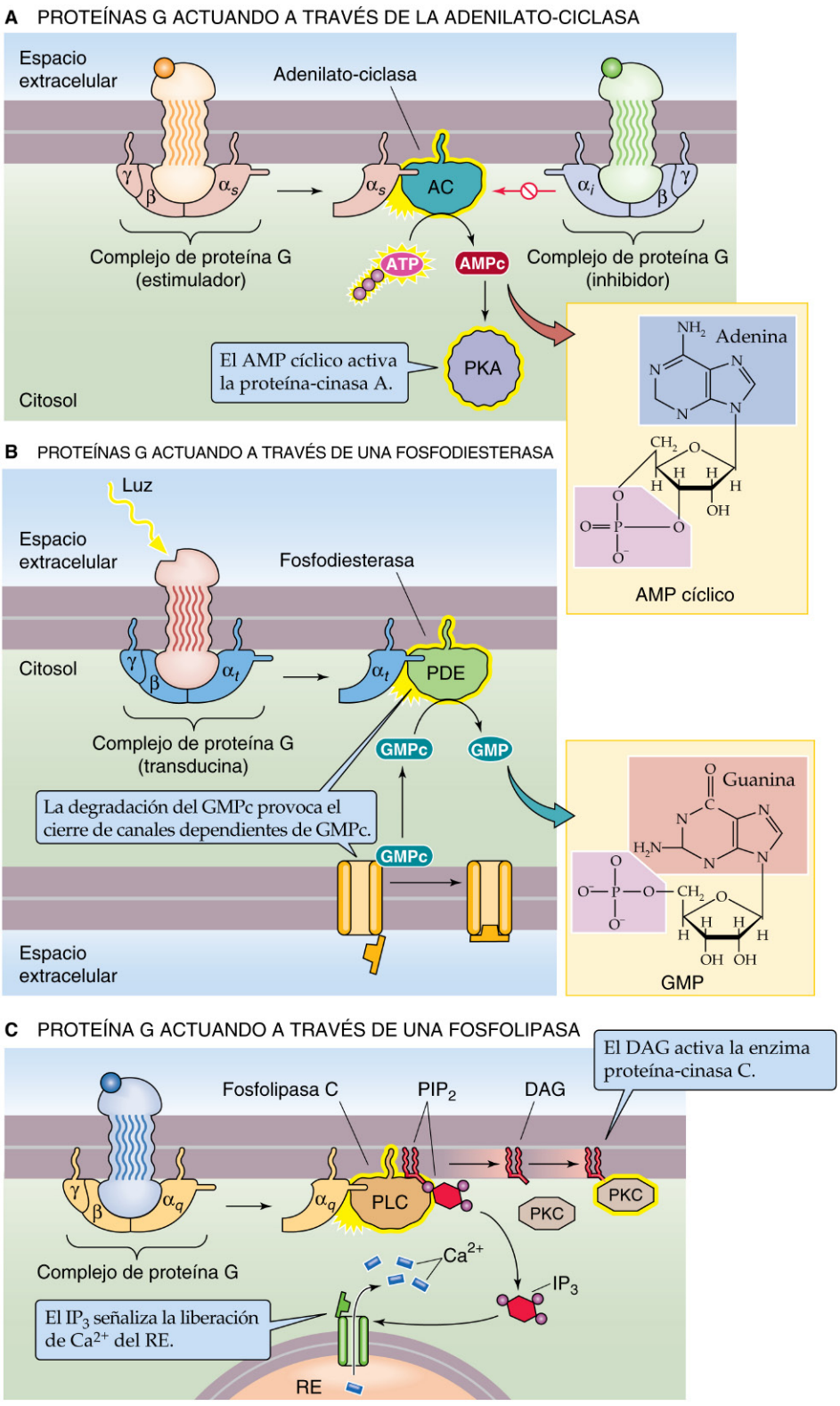


Figura 3-5 Efectos de las subunidades α activadas. **A,** Cuando un ligando se une a un receptor acoplado a α_s la adenilato-ciclasa (AC) se activa, mientras que cuando un ligando se une a un receptor acoplado a α_i la enzima se inhibe. La enzima activada convierte el ATP en AMPc, que luego puede activar la PKA. **B,** En la fototransducción, un fotón interactúa con el receptor y activa la proteína G transducina. La α_t activa la fosfodiesterasa (PDE), que a su vez hidroliza el GMPc; esto reduce las concentraciones intracelulares de GMPc y, por tanto, cierra los canales activados por el GMPc. **C,** En este ejemplo el ligando se une a un receptor que está acoplado a α_q, que activa la PLC. Esta enzima convierte el PIP_2 en IP_3 y DAG. El IP_3 produce la liberación de Ca^{2+} de sus depósitos intracelulares, mientras que el DAG activa la PKC.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

fosfolipasa A_2, C o D, basándose en el punto en el que la enzima escinde los fosfolípidos. Las proteínas G que tienen una subunidad α_q activan la **fosfolipasa C,** que escinde el fosfatidilinositol 4,5-bifosfato en dos mensajeros intracelulares, el diacilglicerol asociado a membrana y el IP_3 citosólico (v. fig. 3-5*C*). El diacilglicerol estimula la proteína cinasa C, mientras que el IP_3 se une a un receptor en el retículo endoplásmico (RE) de la membrana y desencadena la liberación de Ca^{2+} a partir de sus depósitos intracelulares.

Algunas proteínas G interactúan con **canales iónicos.** Los agonistas que se unen a los receptores β-adrenérgicos activan el canal de Ca^{2+} tipo L (v. págs. 190-191) en el corazón y el músculo esquelético. La subunidad α de la proteína G G_s se une y estimula directamente los canales de Ca^{2+} de tipo L e, indirectamente, también estimula este canal a través de una cascada de transducción de señales que implica la fosforilación dependiente de AMPc del canal.

Las subunidades βγ pueden activar efectores

Tras la activación y la disociación de la proteína G heterotrimérica, las subunidades βγ también pueden interactuar con efectores. El neurotransmisor ACh liberado a partir del nervio vago reduce la frecuencia y la fuerza de contracción cardíacas. Esta acción en las aurículas del corazón está mediada por AChR *muscarínicos* M_2, pertenecientes a la familia de RAPG (v. pág. 341). Estos receptores pueden activarse por la muscarina, un alcaloide que se encuentra en ciertos hongos venenosos. Los AChR *muscarínicos* son muy diferentes de los AChR *nicotínicos* mencionados antes, que son canales iónicos regulados por ligando. La unión de ACh a los receptores muscarínicos M_2 en las aurículas activa una proteína G heterotrimérica, lo que da lugar a la producción de $G\alpha_i$ activada así como de un complejo libre de subunidades βγ. El complejo βγ interactúa a continuación con una clase particular de canales de K^+ y aumenta su permeabilidad. Este aumento de permeabilidad al K^+ mantiene el potencial de membrana relativamente negativo y, por tanto, hace que la célula sea más resistente a la excitación. El complejo de subunidades βγ también modula la actividad de la adenilato-ciclasa y de la fosfolipasa C y estimula la fosfolipasa A_2. Estos efectos de βγ pueden ser independientes, sinérgicos o antagónicos de la acción de la subunidad α. Por ejemplo, los estudios en los que se utilizan diferentes isoformas de adenilato-ciclasa han demostrado que el complejo βγ purificado estimula algunas isoformas, inhibe otras y en algunas no tiene ningún efecto. Diferentes combinaciones de isoformas βγ pueden tener actividades distintas. Por ejemplo, la eficacia de $\beta_1\gamma_1$ a la hora de estimular la adenilato-ciclasa tipo II es la décima parte que la de $\beta_1\gamma_2$.

Algunos complejos βγ pueden unirse a una proteína-cinasa especial denominada **receptor β-adrenérgico cinasa (βARK).** Como resultado de esta interacción la βARK se transloca a la membrana plasmática, donde fosforila el complejo ligando-receptor (pero no el receptor no unido). Esta fosforilación provoca el reclutamiento de **β-arrestina** al RAPG, que a su vez interviene en la disociación del complejo receptor-ligando y, por tanto, atenúa la actividad de los mismos receptores β-adrenérgicos que originaron el complejo βγ para empezar. Esta acción es un ejemplo de **desensibilización del receptor.** Estos receptores fosforilados al final son endocitados, lo que reduce transitoriamente el número de receptores que están disponibles en la superficie celular. Esta endocitosis es un paso importante para la **resensibilización** del sistema receptor.

Las proteínas pequeñas de unión a GTP intervienen en un gran número de procesos celulares

Un grupo distinto de proteínas que tienen relación estructural con la subunidad α de las proteínas G heterotriméricas son las **proteínas pequeñas de unión a GTP.** Se han identificado más de 100 de ellas hasta la fecha y se han dividido en cinco grupos: familias Ras, Rho, Rab, Arf y Ran. Estas proteínas de 21 kDa pueden estar asociadas a la membrana (p. ej., Ras) o pueden translocarse entre la membrana y el citosol (p. ej., Rho).

Las tres isoformas de Ras (NRas, HRas y KRas) transmiten señales desde la membrana plasmática al núcleo a través de una compleja cascada de cinasas (v. págs. 89-90), regulando así la transcripción génica. En algunos tumores la mutación de los genes que codifican las proteínas Ras da lugar a Ras constitutivamente activas. Estos genes mutados se denominan **oncogenes,** porque el producto génico Ras alterado promueve la transformación maligna de una célula y puede contribuir al desarrollo de cáncer (oncogénesis). En cambio, los miembros de la familia Rho intervienen principalmente en el reordenamiento del citoesqueleto de actina. Rab y Arf regulan el tráfico vesicular, mientras que Ran regula el transporte nucleocitoplásmico.

De forma similar a la subunidad α de las proteínas G heterotriméricas, las pequeñas proteínas de unión a GTP alternan entre una forma inactiva unida a GDP y una forma activa unida a GTP. Dos clases de proteínas reguladoras modulan la actividad de estas proteínas pequeñas de unión a GTP. La primera de ellas incluye las **proteínas activadoras de GTPasa (GAP, de *GTPase-activating proteins*)** y la neurofibromina (producto del gen de la neurofibromatosis tipo 1). Las GAP aumentan el ritmo al que las proteínas pequeñas de unión a GTP hidrolizan el GTP unido y, por tanto, producen una inactivación más rápida. La actividad de las GAP se ve contrarrestada por los **factores de intercambio de nucleótidos de guanina (GEF, de *guanine nucleotide exchange factors*)** como «*son of sevenless*» o SOS (v. pág. 69), que promueven la conversión de Ras-GDP inactiva a Ras-GTP activa. Curiosamente, el AMPc activa directamente varios GEF, como Epac (proteína de intercambio activada por AMPc); esto demuestra una interrelación entre una vía de señalización clásica de proteína G heterotrimérica y las proteínas G pequeñas similares a Ras.

SEGUNDOS MENSAJEROS DE PROTEÍNAS G: NUCLEÓTIDOS CÍCLICOS

El AMPc normalmente ejerce su efecto aumentando la actividad de la proteína-cinasa A

La activación de receptores acoplados a G_s estimula la **adenilato-ciclasa,** lo que puede hacer que la $[AMPc]_i$ aumente 5 veces en alrededor de 5 segundos (v. fig. 3-5*A*). Este aumento repentino se contrarresta por la degradación del AMPc a AMP por la **AMPc fosfodiesterasa.** Los efectos de este aumento de la $[AMPc]_i$ dependen de los microdominios celulares concretos en los que se produce dicho aumento, así como de las funciones especializadas que lleva a cabo la célula diana en el organismo. Por ejemplo, en la corteza suprarrenal, la estimulación por ACTH de la producción de AMPc da lugar a la secreción de aldosterona y cortisol (v. pág. 1023); en el riñón, un aumento de los niveles de AMPc inducida por vasopresina facilita la reabsorción de agua (v. pág. 818). El exceso de AMPc también es responsable de ciertas afecciones patológicas, como el **cólera** (v. cuadro 3-1). Otro proceso patológico asociado con un exceso de AMPc es el **síndrome de McCune-Albright,**

booksmedicos.org

booksmedicos.org

caracterizado por una tríada de: 1) hiperfunción variable de varias glándulas endocrinas, incluida pubertad precoz en las niñas; 2) lesiones óseas, y 3) lesiones cutáneas pigmentadas (manchas café con leche). Este trastorno se debe a una mutación somática durante el desarrollo que activa constitutivamente la subunidad α_s de la proteína G en un patrón de mosaico.

El AMPc ejerce muchos de sus efectos a través de la **proteína cinasa A (PKA) dependiente de AMPc.** Esta enzima cataliza la transferencia del fosfato terminal del ATP a **residuos serina o treonina** específicos en las proteínas sustrato. Los sitios de fosforilación de la PKA están presentes en muchas proteínas intracelulares, como canales iónicos, receptores, enzimas metabólicas y proteínas de vías de señalización. La fosforilación de estos sitios puede influir en la localización o la actividad del sustrato. Por ejemplo, la fosforilación de los receptores β_2-adrenérgicos por la PKA provoca la desensibilización del receptor en las neuronas, mientras que la fosforilación del regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) aumenta su actividad como canal de Cl^-.

Para mejorar la regulación de los eventos de fosforilación la célula controla estrechamente la actividad de la PKA, de modo que la enzima pueda responder a variaciones sutiles (y locales) de los niveles de AMPc. Un mecanismo de control importante es el uso de **subunidades reguladoras** que inhiben constitutivamente la PKA. En ausencia de AMPc, dos subunidades catalíticas de la PKA se asocian con dos de estas subunidades reguladoras; el resultado es un complejo proteico heterotetramérico que tiene un bajo nivel de actividad catalítica (fig. 3-6). La unión del AMPc a las subunidades reguladoras induce un cambio conformacional que disminuye su afinidad por las subunidades catalíticas, y la posterior disociación del complejo provoca la activación de la actividad cinasa. Los efectos a corto plazo señalados anteriormente no son los únicos que puede tener la activación de la PKA, sino que la subunidad catalítica libre de la PKA también puede entrar en el núcleo, donde la fosforilación de sustratos puede activar la transcripción de genes específicos dependientes de PKA (v. pág. 89). Aunque la mayoría de las células utilizan la misma subunidad catalítica existen diferentes subunidades reguladoras en distintos tipos celulares.

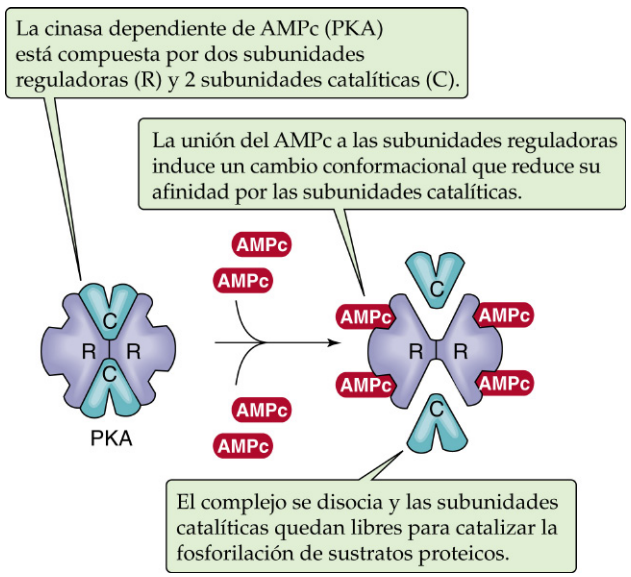


Figura 3-6 Activación de la PKA por AMPc.

Otro mecanismo que contribuye a la regulación de la PKA es el direccionamiento de la enzima a determinadas localizaciones subcelulares. Este direccionamiento favorece la fosforilación preferente de sustratos que están confinados en ubicaciones concretas dentro de la célula. El direccionamiento de la PKA se logra mediante la asociación de una subunidad reguladora de la PKA con una **proteína de anclaje de la cinasa A (AKAP),** que a su vez se une a elementos del citoesqueleto o a componentes de subcompartimentos celulares. Se conocen más de 35 AKAP. La especificidad del direccionamiento de la PKA se pone de relieve por la observación de que, en las neuronas, la PKA se localiza en densidades postsinápticas mediante su asociación con AKAP79. Esta proteína de anclaje también dirige la calcineurina (una proteína-fosfatasa) al mismo sitio. Este direccionamiento de la PKA y de la calcineurina al mismo sitio postsináptico permite que la célula regule con precisión el estado de fosforilación de sustratos neuronales importantes.

El AMPc generado por la adenilato-ciclasa puede interactuar con efectores distintos a la PKA. Por ejemplo, los receptores olfativos (v. págs. 358-359) activan un miembro de la familia G_s denominado G_{olf}. El aumento subsiguiente de $[AMPc]_i$ activa un **canal iónico regulado por nucleótido cíclico (CNG)** (v. tabla 6-2, familia n.° 4). La entrada de Na^+ a través de este canal provoca una despolarización de la membrana y la iniciación de un impulso nervioso.

Por su trabajo en el esclarecimiento del papel desempeñado por el AMPc como segundo mensajero en la regulación del metabolismo del glucógeno (v. fig. 58-9), Earl Sutherland recibió el Premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1971. N3-6 En 1992, Edmond Fischer y Edwin Krebs compartieron el premio por sus trabajos de demostración del papel de la fosforilación de proteínas en el proceso de transducción de señales. N3-7

Este conjunto coordinado de reacciones de fosforilación y desfosforilación tiene varias ventajas fisiológicas. En primer lugar, permite que una sola molécula (p. ej., el AMPc) regule una serie de reacciones enzimáticas. En segundo lugar, permite una gran amplificación de una señal pequeña. La concentración de adrenalina necesaria para estimular la glucogenólisis en músculo es $\sim 10^{-10}$ M. Este nivel subnanomolar de hormona puede elevar la $[AMPc]_i$ a $\sim 10^{-6}$ M. Por tanto, las cascadas catalíticas amplifican la señal hormonal 10.000 veces, lo que se traduce en la liberación de suficiente glucosa para aumentar la concentración sanguínea de glucosa de ~5 a ~8 mM. Aunque los efectos del AMPc en la síntesis y degradación del glucógeno están confinados a los músculos y el hígado, una amplia variedad de células utilizan cascadas de activación mediadas por AMPc en respuesta a una amplia variedad de hormonas.

Las proteína fosfatasas revierten la acción de las cinasas

Como se describió anteriormente, un modo por el que la célula puede terminar una señal de AMPc es el uso de una fosfodiesterasa para degradar el AMPc. De esta manera, también se pueden finalizar los pasos subsiguientes a lo largo de la vía de señalización. Sin embargo, debido a que los efectos del AMPc a menudo implican la fosforilación de proteínas efectoras en residuos de serina y treonina por cinasas como la PKA, otra manera efectiva de terminar la acción del AMPc es desfosforilar estas proteínas efectoras. Estos eventos de desfosforilación están mediados por enzimas denominadas serina/treonina fosfoproteína fosfatasas.

Se conocen cuatro grupos de **serina/treonina fosfoproteína fosfatasas (PP)**: 1, 2a, 2b y 2c. Estas enzimas están reguladas a su vez por la fosforilación de sus residuos serina, treonina y tirosina. El

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N3-6 Earl W. Sutherland, Jr.

Se puede consultar más información sobre Earl W. Sutherland, Jr. y los trabajos por los que recibió el Premio Nobel en http://www.nobel.se/medicine/laureates/1971/index.html (consultado en octubre de 2014).

N3-7 Edmond H. Fischer y Edwin S. Krebs

Se puede consultar más información sobre Edmond H. Fischer y Edwin S. Krebs y sobre los trabajos por los que recibieron el Premio Nobel en http://www.nobel.se/medicine/laureates/1992/index.html (consultado en octubre de 2014).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

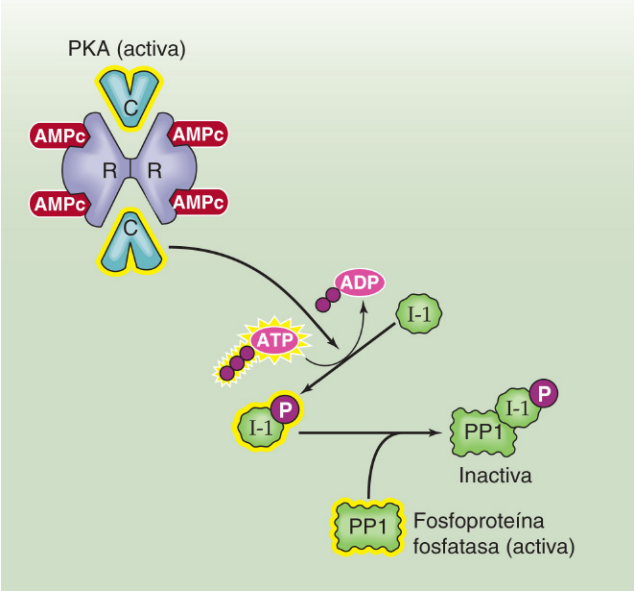


Figura 3-7 Inactivación de PP1 por la PKA.

equilibrio entre la actividad cinasa y fosfatasa desempeña un papel importante en el control de los eventos de señalización.

La **PP1** desfosforila muchas proteínas fosforiladas por la PKA, incluidas las que se fosforilan en respuesta a la adrenalina (v. fig. 58-9). Otra proteína, el **inhibidor de la fosfoproteína fosfatasa 1 (I-1),** puede unirse a la PP1 e inhibirla. Curiosamente, la PKA fosforila el I-1 e induce su unión a la PP1 (fig. 3-7), lo que inhibe la PP1 y preserva los grupos fosfato añadidos por la PKA.

La **PP2a,** que es menos específica que la PP1, parece ser la principal fosfatasa responsable de revertir la acción de otras serina/treonina proteína cinasas. La **PP2b** dependiente de Ca^{2+}, también denominada **calcineurina,** es prevalente en el cerebro, los músculos y las células inmunitarias, y también es la diana farmacológica de los fármacos inmunosupresores FK-506 (tacrolimús) y ciclosporina.

Los sustratos de la **PP2c** son los reguladores del punto de control del ADN Chk1 y Chk2, que normalmente detectan el daño del ADN en el contexto de lesiones orgánicas y detienen temporalmente la proliferación celular. La desfosforilación de estas cinasas por PP2c las inactiva y permite que la célula vuelva a entrar en el ciclo celular durante el proceso de reparación.

Además de serina/treonina cinasas como la PKA, un segundo grupo de cinasas implicadas en la regulación de las vías de señalización (descritas en las págs. 68-70) son las **tirosina-cinasas** que fosforilan sus proteínas sustrato en residuos tirosina. Las enzimas que eliminan fosfatos de estos residuos tirosina **(fosfotirosina-fosfatasas [PTP])** son mucho más variables que la serina/treonina fosfatasas. La primera PTP que se caracterizó fue la enzima *citosólica* **PTP1B** de la placenta humana. La PTP1B tiene un alto grado de homología con **CD45,** una *proteína de membrana* que es a la vez receptor y tirosina fosfatasa. La gran familia de PTP puede dividirse en dos clases: proteínas transmembrana similares a receptor como CD45 y tirosina fosfatasas citosólicas como PTP1B. Varias PTP intracelulares contienen **dominios de homología Src 2 (SH2),** una secuencia o motivo peptídico que interactúa con grupos tirosina fosforilados y, por tanto, actúa para dirigir la fosfatasa a su sustrato diana. Muchas de las PTP están reguladas por fosforilación.

El GMPc ejerce su efecto estimulando un canal catiónico no selectivo en la retina

El GMPc es otro nucleótido cíclico que participa en los eventos de señalización de las proteínas G. En los segmentos exteriores de los conos y bastones del sistema visual, la proteína G no se acopla con una enzima que *sintetiza* GMPc, sino que, como se señaló anteriormente, se acopla con una enzima que lo degrada. Como se describe en la página 367, la luz activa un RAPG denominado **rodopsina,** que activa la proteína G **transducina** (v. pág. 368), que a su vez activa la **GMPc fosfodiesterasa** (v. pág. 368) que disminuye la $[GMPc]_i$. La reducción de la $[GMPc]_i$ cierra canales catiónicos regulados por GMPc no selectivos que pertenecen a la misma familia de canales iónicos CNG que el AMPc activa en la señalización olfativa (v. págs. 358-359).

SEGUNDOS MENSAJEROS DE PROTEÍNAS G: PRODUCTOS DE LA DEGRADACIÓN DE FOSFOINOSÍTIDOS

Muchos mensajeros se unen a los receptores que activan la degradación de fosfoinosítidos

Aunque los **fosfatidilinositoles (PI)** son constituyentes menores de las membranas celulares, están distribuidos sobre todo en la monocapa interna de la membrana y desempeñan un papel importante en la transducción de señales. El residuo azúcar inositol de las moléculas de PI (v. fig. 2-2*A*) puede fosforilarse para producir dos fosfoinosítidos principales implicados en la transducción de señales: **fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato** (**$PI(4,5)P_2$** o **PIP_2**) y **fosfatidilinositol 3,4,5-trisfosfato** (**$PI(3,4,5)P_3$** o **PIP_3;** v. pág. 69).

N3-8

Algunos receptores asociados a membrana actúan a través de proteínas G (p. ej., G_q) que estimulan la fosfolipasa C (PLC) para escindir el PIP_2 en inositol 1,4,5-trisfosfato (o IP_3) y diacilglicerol (DAG), como se muestra en la figura 3-8*A*. Las PLC se clasifican en tres familias (β, γ, δ) que difieren en sus propiedades catalíticas, su expresión específica de tipo celular y sus modos de activación. La PLCβ suele activarse tras la acción de ciertas proteínas G (p. ej., G_q), mientras que la PLCγ contiene un dominio SH2 y se activa después de la acción de ciertas tirosina cinasas. La estimulación de la PLCβ produce un aumento rápido de la concentración citosólica de IP_3, así como un pico *inicial* de la concentración de DAG (v. fig. 3-8*B*). Ambos productos son segundos mensajeros. El IP_3 hidrosoluble viaja a través del citosol para estimular la liberación de Ca^{2+} desde sus depósitos intracelulares (v. apartado siguiente). El DAG permanece en el plano de la membrana para activar la proteína-cinasa C, que migra desde el citosol y se une al DAG en la membrana (v. págs. 60-61).

Las **fosfatidilcolinas (PC),** que, a diferencia del PI, son fosfolípidos abundantes en la membrana celular, también son una fuente de DAG. La célula puede producir DAG a partir de PC mediante dos mecanismos (v. fig. 3-8*C*). En primer lugar, la PLC puede convertir la PC directamente en fosfocolina y DAG. En segundo lugar, la **fosfolipasa D (PLD),** mediante la escisión del enlace fosfoéster en el otro lado del fosfato, puede convertir la PC en colina y ácido fosfatídico (PA; también denominado fosfo-DAG). Este PA puede convertirse a continuación en DAG por la PA-fosfohidrolasa. La producción de DAG a partir de PC, o bien directamente (por la PLC) o indirectamente (por la PLD), produce el aumento *lento* de DAG citosólico que se muestra en la figura 3-8*B*. Por tanto, en algunos sistemas, la formación de DAG es bifásica y consta de un pico inicial que es transitorio y paralelo a la formación de IP_3,

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N3-8 Grupos acilo

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

Como se señala en el texto, los fosfatidilinositoles (PI) (v. pág. 10) y las fosfatidilcolinas (PC) (v. pág. 10) pueden contener diversos grupos acilo. Por tanto, los fosfoinosítidos derivados de ellos también pueden contener una gran variedad de grupos acilo.

Un **fosfoinosítido** es un derivado de PI que contiene uno, dos o tres grupos fosfato adicionales. Dado que hay tres posibles sitios de fosforilación (en los sitios 3, 4 o 5), hay un total de siete combinaciones posibles.

Siete combinaciones

- Tres monofosfatos
  - PI3P
  - PI4P
  - PI5P
- Tres bifosfatos denominados PIP_2
  - $PI(3,4)P_2$
  - $PI(4,5)P_2$
  - $PI(3,5)P_2$
- Un trifosfato denominado PIP_3
  - $PI(3,4,5)P_3$

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

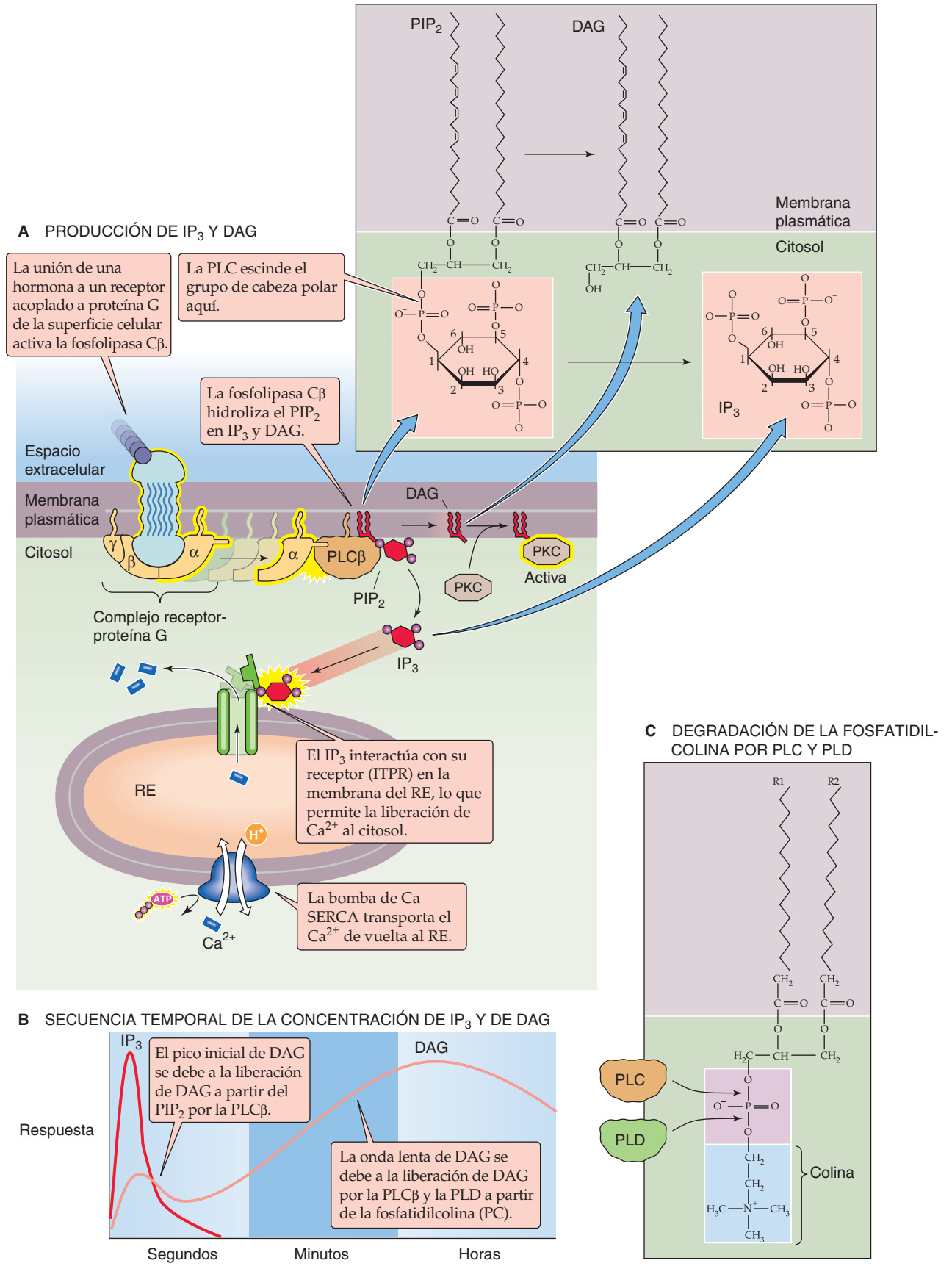


Figura 3-8 Segundos mensajeros en la vía del DAG/IP_3. RE, retículo endoplásmico; SERCA, Ca-ATPasa del retículo sarcoplásmico y endoplásmico.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

seguido por una fase tardía que es lenta al comienzo pero que se mantiene durante varios minutos.

El IP_3 libera Ca^{2+} desde sus depósitos intracelulares

Como se explica en la página 126, tres de los principales mecanismos de transporte mantienen la concentración de Ca^{2+} intracelular libre ($[Ca^{2+}]_i$) por debajo de ~100 nM. Los aumentos de la $[Ca^{2+}]_i$ a partir de este valor basal extremadamente bajo permiten que el Ca^{2+} actúe como un segundo mensajero importante. El IP_3 generado por el metabolismo de los fosfolípidos de la membrana recorre el citosol y se une al receptor de IP_3, un canal de Ca^{2+} regulado por ligando localizado en la membrana del retículo *endoplásmico* (v. fig. 3-8*A*). El resultado es una liberación de Ca^{2+} a partir de sus depósitos intracelulares y un aumento de la $[Ca^{2+}]_i$. De hecho, es en este sistema donde el Ca^{2+} se identificó por primera vez como un mensajero que mediaba el acoplamiento estímulo-respuesta de las células endocrinas. El **receptor de IP_3 (ITPR)** es un tetrámero compuesto por subunidades de ~260 kDa. Al menos tres genes codifican las subunidades del receptor. Estos genes están sujetos a un *splicing* alternativo, lo cual aumenta aún más la diversidad del receptor. El receptor es un sustrato para la fosforilación por proteína-cinasas A y C, así como por proteína-cinasas dependientes de calcio-calmodulina (Ca^{2+}-CaM). N3-9

La interacción del IP_3 con su receptor da lugar a la salida pasiva de Ca^{2+} desde el RE y, por tanto, a un aumento rápido de la concentración citosólica de Ca^{2+} libre. Los cambios de la $[Ca^{2+}]_i$ inducidos por IP_3 muestran unos patrones temporales y espaciales complejos. El aumento de la $[Ca^{2+}]_i$, que puede ser breve o persistente, puede oscilar de forma repetitiva o difundirse a través de grupos de células acopladas por uniones en hendidura. Al menos en algunos sistemas, la frecuencia de las oscilaciones de la $[Ca^{2+}]_i$ parece tener importancia fisiológica. Por ejemplo, en células acinares pancreáticas aisladas, incrementos escalonados de la concentración de ACh producen aumentos escalonados de la *frecuencia* (pero no de la *magnitud*) de picos repetitivos de $[Ca^{2+}]_i$. Los mecanismos responsables de las oscilaciones y ondas de la $[Ca^{2+}]_i$ son complejos. Parece que tanto la propagación como la oscilación dependen de mecanismos de retroalimentación *positiva,* en los que una $[Ca^{2+}]_i$ elevada facilita la liberación de Ca^{2+}, así como de mecanismos de retroalimentación *negativa,* en los que una $[Ca^{2+}]_i$ elevada inhibe una mayor liberación de Ca^{2+}.

Unos receptores que tiene una relación estructural con los ITPR son los canales de salida de Ca^{2+} denominados **receptores de rianodina** (**RYR;** v. pág. 230). Dado que el Ca^{2+} citosólico activa el RYR, estos canales desempeñan un papel importante a la hora de elevar la $[Ca^{2+}]_i$ en ciertas células mediante un proceso denominado **liberación de Ca^{2+} inducida por calcio** (**CICR;** v. págs. 242-243), que constituye un ejemplo de la retroalimentación positiva citada anteriormente. Por ejemplo, los RYR son responsables de la liberación de Ca^{2+} a partir del retículo *sarcoplásmico* del músculo y, por tanto, de activar la contracción muscular (v. págs. 229-230). Además, la **ADP cíclico-ribosa (ADPcR),** que es el producto de ADP-ribosilciclasas, aumenta la sensibilidad del RYR al Ca^{2+} citosólico, lo que incrementa la CICR.

La $[Ca^{2+}]_i$ puede aumentar debido no solo a la liberación de Ca^{2+} a partir de sus depósitos intracelulares, sino también a la mayor entrada a través de canales de Ca^{2+} de la membrana plasmática. Por cualquiera de estos mecanismos, el aumento de la $[Ca^{2+}]_i$ ejerce sus efectos mediante unión a proteínas celulares y modificación de su actividad, como se explica en los dos apartados siguientes. Algunos eventos de señalización dependientes de Ca^{2+} son tan sensibles al Ca^{2+} que un aumento de la $[Ca^{2+}]_i$ de tan solo 100 nM puede desencadenar una amplia variedad de respuestas celulares. Estas respuestas incluyen la secreción de enzimas digestivas por las células acinares pancreáticas, la liberación de insulina por las células β, la contracción del músculo liso vascular, la conversión de glucógeno en glucosa en el hígado, la liberación de histamina por los mastocitos, la agregación de plaquetas, así como la síntesis de ADN y la división celular en los fibroblastos.

Los mismos mecanismos que suelen mantener la $[Ca^{2+}]_i$ en niveles extremadamente bajos (v. pág. 126) son también responsables de revertir el aumento de la $[Ca^{2+}]_i$ que se produce durante los eventos de señalización. El aumento de la $[Ca^{2+}]_i$ activa una bomba de Ca impulsada por ATP (SERCA; v. pág. 118) que inicia el bombeo de Ca^{2+} de vuelta al RE. Además, una bomba de Ca (v. pág. 118) y un intercambiador de Na-Ca (v. págs. 123-124) en la membrana plasmática expulsan el exceso de Ca^{2+} desde la célula. Estos procesos son mucho más lentos que la liberación de Ca^{2+}, de modo que la $[Ca^{2+}]_i$ permanece elevada hasta que el IP_3 se desfosforila, lo que finaliza la liberación de Ca^{2+} mediante el ITPR y permite que los transportadores restauren la $[Ca^{2+}]_i$ a los niveles basales.

El calcio activa las proteína-cinasas dependientes de calmodulina

¿Cómo puede un aumento de la $[Ca^{2+}]_i$ dar lugar a respuestas posteriores en la cascada de transducción de señales? Los efectos de las variaciones de la $[Ca^{2+}]_i$ están mediados por proteínas de unión al Ca^{2+}, de las que la más importante es la **calmodulina (CaM).** La CaM es una proteína citoplásmica de unión al Ca^{2+} de alta afinidad, de 148 aminoácidos. Cada molécula de CaM se une cooperativamente a cuatro iones de calcio. La unión al Ca^{2+} induce un cambio conformacional importante en la CaM que la permite unirse a otras proteínas (fig. 3-9). Aunque la CaM no tiene actividad enzimática intrínseca, forma un complejo con varias enzimas y, por tanto, confiere una dependencia del Ca^{2+} a su actividad. Por ejemplo, la unión del complejo Ca^{2+}-CaM activa la enzima que degrada el AMPc, la AMPc fosfodiesterasa.

Muchos de los efectos de la CaM se producen cuando el complejo Ca^{2+}-CaM se une y activa a una familia de cinasas dependientes de Ca^{2+}-CaM denominadas **CaM cinasas (CaMK).** Estas cinasas fosforilan residuos serina y treonina específicos de diversas proteínas. Una CaMK importante de las células del músculo liso es la cinasa de la cadena ligera de miosina (MLCK) (v. pág. 247). Otra CaMK es la glucógeno-fosforilasa-cinasa (PK), que interviene en la degradación del glucógeno (v. pág. 1182).

La MLCK, PK y otras CaMK tienen una especificidad de sustrato bastante alta. Por otra parte, la CaM cinasa II (CaMKII) tiene una baja especificidad de sustrato. Esta enzima multifuncional se encuentra en una concentración especialmente elevada en las terminaciones sinápticas de las neuronas. Una de las acciones de la CaMKII es fosforilar y, por tanto, activar la enzima limitante de la velocidad (tirosina hidroxilasa; v. fig. 13-8) de la síntesis de neurotransmisores catecolaminérgicos. La CaMKII también puede autofosforilarse, lo que le permite permanecer activa en ausencia de Ca^{2+}.

El DAG y el Ca^{2+} activan la proteína-cinasa C

Como se señaló anteriormente, la hidrólisis del PIP_2 por la PLC produce no solo el IP_3 que da lugar a la liberación de Ca^{2+} a partir de los depósitos internos sino también DAG (v. fig. 3-8*A*). La función principal del DAG es activar la **proteína-cinasa C (PKC),** una

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N3-9 Diversidad del receptor de IP_3

Colaboración de Laurie Roman

Como se señala en el texto, el receptor de IP_3 (IPTR) es un tetrámero compuesto por subunidades de ~260 kDa y al menos cuatro genes diferentes codifican las subunidades del receptor. Estos genes están sujetos a un *splicing* alternativo, lo que aumenta aún más la diversidad del receptor. Los receptores de IP_3 se unen a sus ligandos con alta afinidad (constante de disociación K_D = 2-10 nM) o baja afinidad (K_D = 40 nM). Sin embargo, no se ha establecido en qué medida esas afinidades diferentes se correlacionan con formas particulares del receptor.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

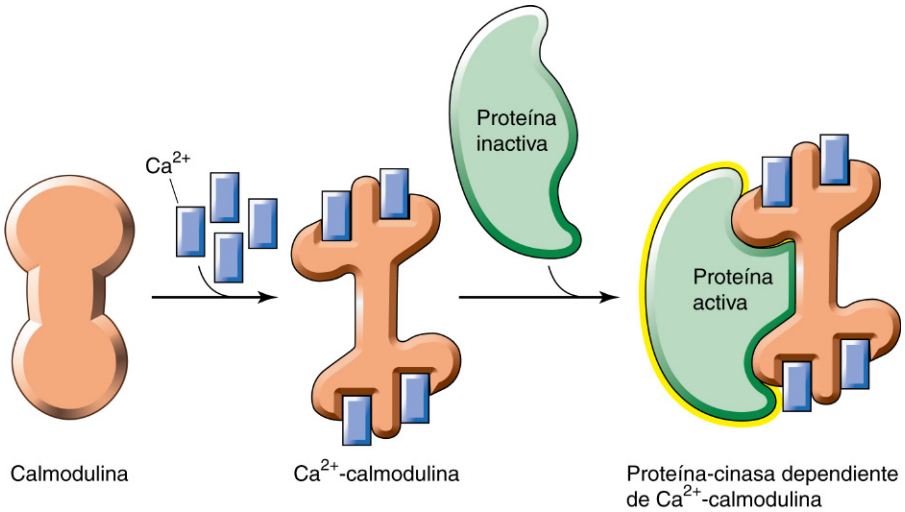


Figura 3-9 CaM. Después de la unión de cuatro iones Ca^{2+} intracelulares a la CaM, el complejo Ca^{2+}-CaM puede unirse a otra proteína y activarla. En este ejemplo la proteína activada es una cinasa dependiente de Ca^{2+}.

serina/treonina-cinasa intracelular. En los mamíferos, la familia PKC comprende por lo menos 10 miembros que difieren en su localización tisular y celular. Esta familia se subdivide en tres grupos que requieren fosfatidilserina asociada a la membrana, pero tienen diferentes requisitos de Ca^{2+} y DAG. Los miembros *clásicos* de la familia PKC, PKCα, PKCβ y PKCγ requieren tanto DAG como Ca^{2+} para su activación, mientras que las PKC *nuevas* (como PKCδ, PKCε y PKCη) requieren DAG pero son independientes de Ca^{2+}, y las PKC *atípicas* (PKCζ y PKCλ) parecen ser independientes tanto de DAG como de Ca^{2+}. Por consiguiente, las señales generadas por la vía PKC dependen de las isoformas de la enzima que expresa la célula, así como de los niveles de Ca^{2+} y DAG en localizaciones específicas de la membrana celular. Además, ciertas proteínas como el receptor de la cinasa C activada (RACK) y el receptor de la cinasa C inactivada (RICK) pueden dirigir isoformas específicas de PKC a compartimentos celulares concretos.

En su estado basal la PKCα es una proteína citosólica soluble inactiva. Cuando un RAPG activa la PLC, tanto el DAG (generado en la monocapa interna de la membrana plasmática) como el Ca^{2+} (liberado en respuesta al IP_3) se unen al dominio regulador de la PKC; esto provoca la translocación de la PKCα a la membrana y la activación del dominio cinasa de la PKC. Aunque la señal inicial del Ca^{2+} es transitoria, la activación de la PKCα puede mantenerse, lo que produce la activación de respuestas fisiológicas, como la proliferación y la diferenciación. Las concentraciones elevadas de PKCα activa se mantienen por una onda lenta de DAG elevado (v. fig. 3-8*B*), que se debe a la hidrólisis de PC por la PLC y la PLD.

La estimulación fisiológica de las PKC clásicas y nuevas por el DAG puede imitarse por la aplicación exógena de una clase de promotores tumorales denominados **ésteres de forbol.** Estos productos vegetales se unen al dominio regulador de las PKC, por lo que las activan específicamente incluso en ausencia de DAG.

Entre los principales sustratos de la PKC se encuentran las proteínas sustrato de la cinasa C ricas en alanina y miristoiladas, denominadas **proteínas MARCKS.** Estas proteínas ácidas contienen sitios consenso para la fosforilación de la PKC así como sitios de unión para CaM y actina. Las proteínas MARCKS forman enlaces cruzados con los filamentos de actina, por lo que parecen desempeñar un papel importante en la traducción de las señales extracelulares en plasticidad de la actina y cambios de la forma celular. Las proteínas MARCKS no fosforiladas están asociadas a la membrana plasmática y establecen enlaces cruzados con la actina. La fosforilación de las proteínas MARCKS provoca su translocación al citosol, donde ya no son capaces de establecer enlaces cruzados con la actina. Por tanto, los factores de crecimiento mitogénicos que activan la PKC pueden producir cambios morfológicos y proliferación celular independiente de anclaje, en parte mediante la modificación de la actividad de las proteínas MARCKS.

Las PKC también pueden modular directa o indirectamente factores de transcripción y aumentar así la transcripción de genes específicos (v. pág. 86). Estas acciones genómicas de la PKC explican por qué los ésteres de forbol son promotores tumorales.

SEGUNDOS MENSAJEROS DE PROTEÍNAS G: METABOLITOS DEL ÁCIDO ARAQUIDÓNICO

Además del DAG, otros productos de la hidrólisis de los fosfolípidos de membrana pueden actuar como moléculas de señalización. N3-10 El mejor caracterizado de estos productos de hidrólisis es el **ácido araquidónico (AA),** que está unido por un enlace éster al segundo carbono del esqueleto de glicerol de los fosfolípidos de membrana (fig. 3-10). La fosfolipasa A_2 inicia las acciones celulares del AA liberando este ácido graso de los fosfolípidos basados en glicerol. N3-11 Varias enzimas convierten después el AA en una familia de metabolitos con actividad biológica que se denominan colectivamente **eicosanoides** (del griego *eikosi* [20]) porque, al igual que el AA, todos tienen 20 átomos de carbono. Tres vías principales pueden convertir el AA en estos eicosanoides (fig. 3-11). En la primera vía, las enzimas ciclooxigenasas (COX) producen *tromboxanos (TX), prostaglandinas (PG)* y *prostaciclinas.* En la segunda vía, las enzimas 5-lipoxigenasas producen *leucotrienos (LT)* y algunos compuestos del *ácido hidroxieicosatetraenoico (HETE).* En la tercera vía, las enzimas epoxigenasas, que pertenecen a la clase del citocromo P-450, producen otros compuestos *HETE* así como *ácido cis-epoxieicosatrienoico (EET).* Estas tres enzimas catalizan la inserción estereoespecífica de O_2 molecular en diversas posiciones en el AA. Las ciclooxigenasas, lipoxigenasas y epoxigenasas se distribuyen de manera selectiva en diferentes tipos celulares, lo que aumenta aún más la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N3-10 Factor activador plaquetario

Colaboración de Ed Moczydlowski

Aunque no es un miembro de la familia del ácido araquidónico (AA), el factor de activación plaquetario (PAF) es una importante molécula lipídica de señalización. El PAF es un lípido *éter* que la célula sintetiza bien de novo o bien por la remodelación de un precursor unido a membrana. El PAF está presente en una amplia variedad de organismos y media muchas actividades biológicas. En los mamíferos el PAF es un potente inductor de la agregación plaquetaria y estimula la quimiotaxis y la desgranulación de neutrófilos, lo que facilita así la liberación de LTB_4 y 5-HETE. El PAF interviene en varios aspectos de las reacciones alérgicas; por ejemplo, estimula la liberación de histamina y aumenta la secreción de inmunoglobulina E, inmunoglobulina A y factor de necrosis tumoral. Las células endoteliales son también un objetivo importante del PAF. Este provoca un cambio negativo del V_M en estas células activando canales de K^+ dependientes de Ca^{2+}. El PAF también aumenta la permeabilidad vascular y la adhesión de los neutrófilos y las plaquetas a las células endoteliales.

El PAF ejerce sus efectos mediante la unión a un receptor específico en la membrana plasmática. Una consecuencia importante de la unión del PAF a la RAPG es la formación de IP_3 y la estimulación de varias MAPK. La PAF acetilhidrolasa finaliza la acción de este lípido de señalización.

N3-11 Fosfolipasa A_2

Colaboración de Laurie Roman

La fosfolipasa A_2 (PLA_2) cataliza la escisión hidrolítica de los fosfolípidos basados en glicerol (v. fig. 2-2*A-C*) en el segundo carbono del esqueleto de glicerol, produciendo AA y un lisofosfolípido (v. fig. 3-10). Algunas de las enzimas PLA_2 citosólicas requieren Ca^{2+} para su actividad. Además, la elevación de la $[Ca^{2+}]_i$ a partir del nivel fisiológico de ~100 nM a ~300 nM facilita la asociación de la PLA_2 citoplásmica con las membranas celulares, donde la PLA_2 se puede activar por proteínas G específicas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

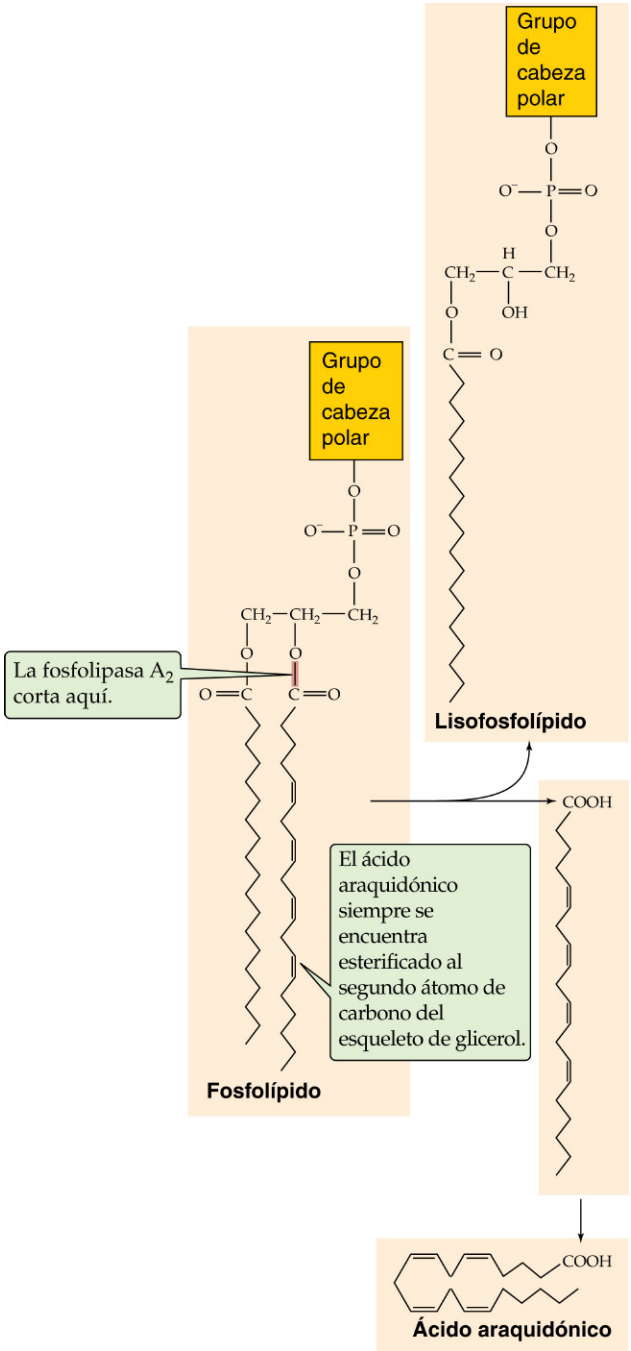


Figura 3-10 Liberación de AA a partir de los fosfolípidos de membrana por la PLA_2. El AA está esterificado a fosfolípidos de membrana en el segundo carbono del esqueleto de glicerol. La PLA_2 escinde el fosfolípido en la posición indicada y libera AA, así como un lisofosfolípido.

complejidad de la biología de los eicosanoides. Estos tienen potentes actividades biológicas, como efectos sobre los procesos alérgicos e inflamatorios, la agregación plaquetaria, el músculo liso vascular y la secreción de ácido gástrico.

La fosfolipasa A_2 es la principal enzima responsable de liberar AA

El primer paso en la cascada de transducción de señales de la **fosfolipasa A_2 (PLA_2)** es la unión de un agonista extracelular a un receptor de membrana (v. fig. 3-11). Entre estos receptores se incluyen los de serotonina (receptores 5-HT_2), glutamato (receptores mGLUR1), factor de crecimiento fibroblástico-β, interferón-α (IFN-α), IFN-β e IFN-γ. Cuando el receptor está ocupado por su agonista puede activar una proteína G que pertenece a la familia G_i/G_o. El mecanismo por el que esta proteína G activada estimula la PLA_2 no se conoce bien. No parece que intervenga una subunidad α de la proteína G. El dímero βγ de la proteína G podría estimular la PLA_2 directamente o bien a través de las **proteína-cinasas activadas por mitógenos (MAPK)** (v. pág. 69), que fosforilan la PLA_2 en un residuo serina. El resultado es una hidrólisis rápida de fosfolípidos que contienen AA.

A diferencia de la vía *directa* que se acaba de mencionar, los agonistas que actúan sobre otros receptores pueden estimular la liberación indirecta de AA. En primer lugar, un ligando puede unirse a un receptor acoplado a PLC, lo que provocaría la liberación de DAG (v. fig. 3-11). Como se señaló anteriormente, la DAG lipasa puede escindir el DAG para producir AA y un monoacilglicerol (MAG). Los agonistas que actúan a través de esta vía son la dopamina (receptores D2), la adenosina (receptores A_1), la noradrenalina (receptores α_2-adrenérgicos) y la serotonina (receptores 5-HT_1). En segundo lugar, cualquier agonista que eleve la $[Ca^{2+}]_i$ puede favorecer la formación de AA porque el Ca^{2+} puede estimular algunas formas citosólicas de PLA_2. En tercer lugar, cualquier vía de transducción de señales que active las MAPK también puede estimular la liberación de AA porque las MAPK fosforilan la PLA_2.

Las ciclooxigenasas, lipoxigenasas y epoxigenasas median la formación de eicosanoides biológicamente activos

Cuando se libera de la membrana el AA puede difundirse fuera de la célula, reincorporarse a los fosfolípidos de membrana o metabolizarse (v. fig. 3-11).

En la primera vía del metabolismo del AA (v. fig. 3-11), las **ciclooxigenasas** N3-12 catalizan la conversión gradual de AA en los intermediarios prostaglandina G_2 (PGG_2) y prostaglandina H_2 (PGH_2). La PGH_2 es el precursor de las otras **prostaglandinas,**

CUADRO 3-2 Nomenclatura de los eicosanoides

La nomenclatura de los eicosanoides no es tan misteriosa como podría parecer a primera vista. El subíndice numérico 2 (como en la PGH_2) o 4 (como en el LTA_4) se refiere al número de enlaces dobles en el esqueleto eicosanoide. Por ejemplo, el AA tiene cuatro enlaces dobles, como los leucotrienos.

Para los metabolitos de la ciclooxigenasa, la letra (de la A a la I) inmediatamente anterior al 2 hace referencia a la estructura del anillo de 5 carbonos que se forma aproximadamente en el punto medio de la cadena de 20 carbonos del eicosanoide. Para los leucotrienos, las letras A y B que preceden inmediatamente al 4 corresponden a las diferencias en el esqueleto eicosanoide. Para los cisteinil leucotrienos, la letra C corresponde al conjugado glutatión completo (v. fig. 46-8). La eliminación del glutamato del LTC_4 da lugar a LTD_4 y la eliminación de glicina del LTD_4 produce LTE_4, dejando solo la cisteína.

Para el 5-HPETE y el 5-HETE el quinto átomo de carbono (contando el grupo carboxilo como número 1) se derivatiza con un grupo hidroperoxi o hidroxi, respectivamente.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N3-12 Ciclooxigenasa

Colaboración de Laurie Roman

La **ciclooxigenasa** cataliza la conversión secuencial de AA en los intermediarios PGG_2 y PGH_2. Por tanto, esta enzima también se denomina prostaglandina H sintetasa (PGHS). Como se indica en el cuadro 3-3, esta misma enzima cataliza ambas reacciones. Existen tres formas de ciclooxigenasa, COX-1 (un transcrito de 2,8 kilobases [kb], COX-2 (un transcrito de 4,1 kb) y COX-3 (una variante de *splicing* de la COX-1 que también se denomina COX-1b).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

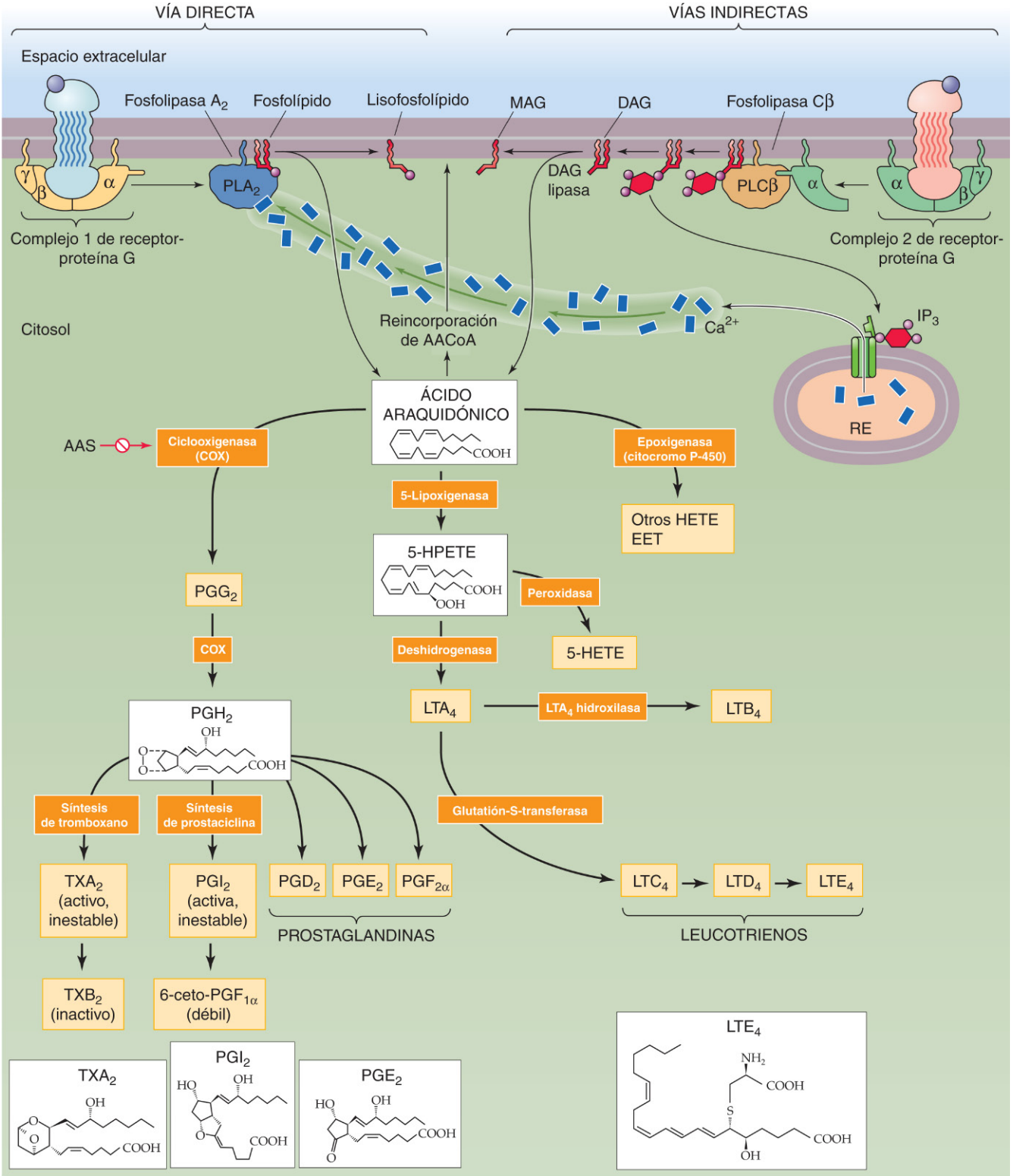


Figura 3-11 Vías de señalización del AA. En la vía directa un agonista se une a un receptor que activa la PLA_2. Esta libera AA a partir de un fosfolípido de membrana (v. fig. 3-10). En una de las tres vías indirectas un agonista se une a un receptor diferente que activa la PLC y, por tanto, da lugar a la formación de DAG e IP_3, como en la figura 3-8; a continuación la DAG lipasa libera AA a partir del DAG. En una segunda vía indirecta el IP_3 libera Ca^{2+} de los depósitos internos, lo que provoca la activación de la PLA_2 (v. la vía directa). En la tercera vía indirecta (no mostrada) la MAPK estimula la PLA_2. Con independencia de su origen, el AA puede seguir una de las tres vías posibles para producir una amplia gama de eicosanoides. La vía de la ciclooxigenasa produce tromboxanos (TXA_2 y TXB_2), prostaciclina (es decir, PGI_2) y prostaglandinas. La vía de la 5-lipoxigenasa produce 5-HETE y leucotrienos. La vía de la epoxigenasa da lugar a la producción de otros HETE y EET. AACoA, ácido araquidónico-coenzima A; AAS, ácido acetilsalicílico.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CUADRO 3-3 Inhibición terapéutica de isoformas de ciclooxigenasa

La ciclooxigenasa es una enzima bifuncional que primero oxida el AA para producir PGG_2 mediante su actividad *ciclooxigenasa* y después *peroxida* este compuesto para producir PGH_2. Los estudios mediante cristalografía de rayos-X de la **COX-1** muestran que los sitios de las dos actividades enzimáticas (es decir, ciclooxigenasa y peroxidasa) están adyacentes, pero son espacialmente distintos. El sitio ciclooxigenasa es un canal hidrófobo largo. La **aspirina** (ácido acetilsalicílico) inhibe irreversiblemente la COX-1 al acetilar un residuo serina en la parte alta de este canal. Varios de los otros **AINE** interactúan, a través de sus grupos carboxilo, con otros aminoácidos en la misma región.

La activación de la COX-1 desempeña un papel importante en la trombosis intravascular porque provoca la síntesis de **TXA_2** por las plaquetas. La inhibición de este proceso por dosis bajas de aspirina es un pilar fundamental para la prevención de la trombosis coronaria en pacientes con enfermedad coronaria aterosclerótica. Sin embargo, la activación de la COX-1 también es importante para producir los prostanoides citoprotectores PGE_2 (una prostaglandina) y PGI_2 (una prostaciclina) en la mucosa gástrica. La pérdida de estos compuestos puede producir el efecto secundario no deseado de hemorragia digestiva después de usar aspirina a largo plazo. N3-15

Los estímulos inflamatorios inducen la **COX-2** en varios tipos celulares, y la inhibición de la COX-2 es la causa de las acciones antiinflamatorias de las dosis altas de aspirina (un inhibidor débil de la COX-2) y de otros inhibidores no selectivos de la ciclooxigenasa como el **ibuprofeno.** Dado que las dos enzimas solo tienen un 60% de homología, las compañías farmacéuticas han producido ahora compuestos que inhiben específicamente la COX-2, como el **celecoxib.** Los inhibidores de la COX-2 actúan bien como agentes antiinflamatorios y tienen pocas probabilidades de causar hemorragia digestiva, porque no inhiben la producción de prostaciclina dependiente de la COX-1. Se ha descrito que los inhibidores de la COX-2 aumentan el riesgo de eventos trombóticos cardiovasculares cuando se toman durante períodos prolongados.

prostaciclinas y **tromboxanos.** Como se señala en el cuadro 3-3, la ciclooxigenasa está presente en dos isoformas predominantes, ciclooxigenasa 1 (COX-1) y COX-2, así como en la variante de *splicing* COX-1b de la COX-1. En muchas células la COX-1 se expresa en una forma constitutiva, mientras que los niveles de COX-2 pueden inducirse por estímulos específicos. Por ejemplo, en monocitos estimulados por agentes inflamatorios como la interleucina-1β (IL-1β) solo aumentan los niveles de COX-2. Estas observaciones han dado origen al concepto de que la expresión de COX-1 es importante para las funciones homeostáticas de las prostaglandinas, como la agregación plaquetaria y la regulación del tono vascular, mientras que la mayor expresión de COX-2 es importante sobre todo para mediar las respuestas inflamatorias dependientes de prostaglandinas. Sin embargo, cuando han aparecido los inhibidores selectivos de la COX-2 ha quedado claro que esta es una simplificación excesiva.

En la segunda vía del metabolismo del AA, la **5-lipoxigenasa** inicia la conversión del AA en **leucotrienos** biológicamente activos. Por ejemplo, en las células mieloides la 5-lipoxigenasa convierte el AA en ácido 5-hidroperoxieicosatetraenoico (5-HPETE), N3-13 que tiene una vida corta y se degrada rápidamente por una peroxidasa para producir el alcohol correspondiente 5-HETE. De forma alternativa, una deshidrogenasa puede convertir el 5-HPETE en un epóxido inestable, el leucotrieno A_4 (LTA_4), que puede metabolizarse aún más por la LTA_4 hidrolasa a LTB_4, o acoplarse (conjugarse) por obra de la LTC_4 sintasa al tripéptido glutatión (v. pág. 955). Esta conjugación (a través del residuo cisteína del glutatión) da lugar a LTC_4. Varias enzimas eliminan secuencialmente porciones del residuo glutatión para producir LTD_4 y LTE_4. El LTC_4, LTD_4 y LTE_4 son los «cisteinil» leucotrienos; participan en las respuestas alérgicas e inflamatorias y constituyen la mezcla denominada previamente **sustancia de reacción lenta de la anafilaxia.**

La tercera vía del metabolismo del AA comienza con la transformación de AA por la **epoxigenasa** (una citocromo P-450 oxidasa). N3-14 El O_2 molecular es un sustrato en esta reacción. La vía de la epoxigenasa convierte el AA en dos productos principales, **HETE** y **EET.** Los miembros de ambos grupos muestran una gama diversa de actividades biológicas. Además, las células de distintos tejidos (p. ej., el hígado, los riñones, el ojo y la hipófisis) utilizan diferentes vías biosintéticas para producir distintos productos de la epoxigenasa.

Las prostaglandinas, prostaciclinas y tromboxanos (productos de la ciclooxigenasa) son vasoactivos, regulan la acción de las plaquetas y modulan el transporte de iones N3-16

El metabolismo de la PGH_2 para generar derivados prostanoides concretos es específico de cada célula. Por ejemplo, las plaquetas convierten la PGH_2 en **tromboxano A_2 (TXA_2),** un compuesto de vida corta que puede agregar las plaquetas, provocar la reacción de liberación plaquetaria y constreñir los vasos sanguíneos de pequeño calibre. En cambio, las células endoteliales convierten la PGH_2 en **prostaciclina I_2 (PGI_2),** que *inhibe* la agregación plaquetaria y *dilata* los vasos sanguíneos. Muchos tipos celulares convierten la PGH_2 en prostaglandinas. Las **prostaglandinas,** mediante una acción paracrina o autocrina local, participan en procesos tales como la agregación plaquetaria, la constricción de las vías respiratorias, la liberación de renina y la inflamación. N3-16 La síntesis de prostaglandinas también se ha implicado en el mecanismo fisiopatológico de las enfermedades cardiovasculares, el cáncer y las enfermedades inflamatorias. Los **antiinflamatorios no esteroideos (AINE),** como la aspirina, paracetamol, ibuprofeno, indometacina y naproxeno, actúan directamente sobre la ciclooxigenasa. La inhibición de la ciclooxigenasa por los AINE es una herramienta útil en el tratamiento de la inflamación y la fiebre y, al menos en el caso de la aspirina, en la prevención de las cardiopatías.

Las diversas respuestas celulares a los prostanoides están mediadas por una familia de **receptores de prostanoides** acoplados a proteínas G. Esta familia tiene actualmente nueve miembros propuestos, los receptores de tromboxano/PGH_2 (TP), PGI_2 (IP), PGE_2 (PE_1 a PE_4), PGD_2 (DP y CRTH 2) y $PGF_{2\alpha}$ (FP). Estos receptores de prostanoides transmiten señales a través de G_q, G_i, o G_s, dependiendo del tipo celular. Estas, a su vez, regulan la adenilato-ciclasa intracelular (v. pág. 53) y las fosfolipasas (v. pág. 58).

Los leucotrienos (productos de la 5-lipoxigenasa) desempeñan un papel importante en las respuestas inflamatorias

Muchos metabolitos del AA producidos por la lipoxigenasa tienen un papel importante en enfermedades alérgicas e inflamatorias (tabla 3-3). N3-17 El LTB_4 se produce por células inflamatorias como los neutrófilos y macrófagos. Los cisteinil leucotrienos, incluidos el **LTC_4** y el **LTE_4,** son sintetizados por los mastocitos,

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N3-13 Nombres de los metabolitos del ácido araquidónico

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

5-HPETE = ácido 5-*S*-hidroperoxi-6-8-*trans*-11,14-*cis*-eicosatetraenoico.
5-HETE = ácido 5-hidroxieicosatetraenoico.
EET = ácido *cis*-epoxieicosatrienoico.

N3-14 Epoxigenasa

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

Como se muestra en la figura 3-11, una vía del metabolismo del ácido araquidónico comienza con la transformación del AA por la **epoxigenasa** (una oxidasa del citocromo P-450) en dos productos principales: **HETE** y **EET.** La epoxigenasa requiere oxígeno molecular (es decir, es una oxidasa) y tiene varios cofactores necesarios, incluida la citocromo P-450 reductasa, NADPH/$NADP^+$ (formas reducida/oxidada de dinucleótido de nicotinamida y adenina fosfato) o NADH/NAD^+ (formas reducida/oxidada de dinucleótido de nicotinamida y adenina).

N3-15 Efectos secundarios de los inhibidores de la ciclooxigenasa

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

Tanto la COX-1 como la COX-2 parecen ser necesarias para la producción de PGE_2 en el glomérulo renal, un proceso que es importante en el mantenimiento de la perfusión glomerular normal cuando se produce una disminución del flujo sanguíneo renal. Por tanto, otro riesgo de los inhibidores de la ciclooxigenasa es la disminución de la función renal en pacientes con insuficiencia cardíaca o depleción de volumen.

De forma similar a los inhibidores no selectivos de la ciclooxigenasa, se ha demostrado que los inhibidores de la COX-2 disminuyen la perfusión renal y aumentan el riesgo de insuficiencia renal aguda hemodinámica en individuos susceptibles.

BIBLIOGRAFÍA

Schnermann J, Chou C-L, Ma T, et al. Defective proximal tubular fluid reabsorption in transgenic aquaporin-1 null mice. Proc Natl Acad Sci U S A 1998;95:9660-4.

N3-16 Acciones de los prostanoides

Colaboración de Laurie Roman

Los prostanoides pueden participar en la regulación de la bomba de Na-K, que desempeña un papel central en el transporte de sal y agua en el riñón y en el mantenimiento de gradientes iónicos en todos los tipos celulares. Por ejemplo, la inhibición de la bomba de Na-K producida por la IL-1 parece estar mediada por la formación de PGE_2. De hecho, la IL-1 estimula la formación de PGE_2 y la aplicación de PGE_2 inhibe directamente la actividad de la bomba de Na-K. Además, los bloqueantes de la ciclooxigenasa evitan la inhibición de la bomba de Na-K inducida por la IL-1. Esta acción sobre la bomba de Na-K no se limita al riñón; los metabolitos del AA también inhiben la bomba en el cerebro.

Las prostaglandinas también son vasoactivas y tienen un papel importante en la regulación del flujo sanguíneo renal.

N3-17 Acciones de los leucotrienos

Colaboración de Laurie Roman

El LTC_4, LTD_4, LTE_4 y LTF_4 suelen denominarse «cisteinil-leucotrienos» o, en ocasiones, «peptidil-leucotrienos». Como se resume en la figura 3-11, la enzima **glutatión-*S*-transferasa** (GST) conjuga el LTA_4, que es inestable, con el grupo sulfhidrilo de la cisteína en el glutatión (el glutatión, también abreviado como GSH, es el tripéptido ramificado Glu-Cys-Gly) para producir LTC_4. (En la pág. 955 se describe cómo el hígado emplea el GSH para reacciones de conjugación.) La enzima **γ-glutamiltransferasa** elimina el residuo glutamato del LTC_4 para producir LTD_4 (que está conjugado con -Cys-Gly). Una **dipeptidasa** escinde el enlace dipéptido entre Cys y Gly para liberar la Gly terminal, así como el LTE_4 (que está conjugado solo con -Cys).

Los leucotrienos tienen múltiples efectos sobre el endotelio vascular durante la inflamación. Varios procesos reguladores pueden interactuar a nivel de los vasos sanguíneos de pequeño calibre para aumentar la marginación (es decir, la adhesión a la pared vascular) de subgrupos de leucocitos, aumentar la permeabilidad en la vénula poscapilar y estimular la diapédesis (es decir, la migración de la célula a través del endotelio) de los leucocitos adheridos para crear un foco de inflamación intersticial. Cada uno de estos pasos puede afectarse por los leucotrienos y por otros agentes.

La infiltración de leucocitos comienza cuando las células se adhieren al endotelio de la vénula poscapilar. Entre los mediadores que pueden aumentar la adhesividad de los leucocitos se encuentran el LTB_4 y varios de los cisteinil-leucotrienos. El aumento de la permeabilidad vascular, controlada por la tracción ejercida por las células endoteliales adyacentes, puede producirse en respuesta al LTC_4, LTD_4 y LTE_4. Después de la acumulación de los leucocitos adheridos (y del aumento del tamaño de los poros celulares interendoteliales) la estimulación de la diapédesis provoca una llegada de leucocitos al espacio intersticial. Una vez que los leucocitos están en dicho espacio se ven sometidos a la influencia del LTB_4, un potente factor quimiotáctico (es decir, sustancia de atracción química) para los neutrófilos (un tipo de leucocitos que fagocitan microorganismos invasores) y algo menos para los eosinófilos (otro tipo de leucocitos). El LTB_4 también es quimiocinético (es decir, acelera la quimiotaxis) para los eosinófilos.

En los pulmones, los cisteinil-leucotrienos parecen estimular la secreción de moco por la mucosa bronquial. Concentraciones nanomolares de LTC_4 y LTD_4 estimulan la contracción del músculo liso bronquial y de las vías respiratorias de menor calibre.

Tanto el LTB_4 (producido por una hidrolasa a partir del LTA_4 inestable) como los cisteinil-leucotrienos (es decir, LTC_4, LTD_4 y el LTE_4) actúan como factores de crecimiento o de diferenciación para varios tipos celulares *in vitro*. El LTB_4 estimula la mielopoyesis (formación de leucocitos) en la médula ósea del ser humano, mientras que el LTC_4 y el LTD_4 estimulan la proliferación de las células epiteliales glomerulares en el riñón. Concentraciones picomolares del LTB_4 estimulan la diferenciación de un tipo particular de linfocitos T denominados supresores competentes o linfocitos $CD8^+$. Otras funciones reguladoras inmunológicas que puede realizar el LTB_4 son la estimulación de la producción de IFN-γ e IL-2 por los linfocitos T.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

TABLA 3-3 Implicación de los leucotrienos en enfermedades humanas

ENFERMEDAD	EVIDENCIA
Asma	Broncoconstricción por inhalación de LTE_4; identificación de LTC_4, LTD_4 y LTE_4 en suero, orina o ambos
Psoriasis	Detección de LTB_4 y LTE_2 en los fluidos de las lesiones psoriásicas
Síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA)	Niveles elevados de LTB_4 en plasma
Rinitis alérgica	Niveles elevados de LTB_4 en secreciones nasales
Gota	Detección de LTB_4 en el líquido articular
Artritis reumatoide	Niveles elevados de LTB_4 en el líquido articular y el suero
Enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn)	Identificación de LTB_4 en líquidos gastrointestinales y LTE_4 en orina

CUADRO 3-4 Papel de los leucotrienos en la enfermedad

Desde la descripción original de la sustancia de reacción lenta de la anafilaxia, que se produce durante la exposición antigénica de un pulmón sensibilizado, se ha atribuido a los leucotrienos un papel en la enfermedad alérgica de las vías respiratorias (v. tabla 3-3). La implicación de células (mastocitos, basófilos y eosinófilos) que producen cisteinil-leucotrienos (LTC_4 a LTF_4) en estos procesos patobiológicos respalda este concepto. Además, las concentraciones de LTC_4, LTD_4 y LTE_4 están aumentadas en el líquido de lavado nasal de los pacientes con rinitis alérgica después de la aplicación de antígenos específicos en las vías respiratorias nasales. La introducción de LTC_4 o LTD_4 en las vías respiratorias en forma de aerosol (concentración del nebulizador de solo 10 μM) provoca una disminución de un 30% del flujo espiratorio máximo (una medida aproximada de la resistencia de la vía respiratoria, v. pág. 602). Este efecto broncoconstrictor es 1.000 veces más potente que el de la histamina, que es el «agonista» de referencia. Los leucotrienos afectan a las vías respiratorias tanto de pequeño como de gran calibre, mientras que la histamina afecta a las vías respiratorias relativamente menores. La activación del receptor cysLT1 en los mastocitos y eosinófilos provoca la quimiotaxis de estas células a los focos de inflamación. Debido a que los antagonistas del receptor cysLT1 (p. ej., **montelukast sódico**) pueden bloquear parcialmente estos efectos broncoconstrictores y proinflamatorios, estos agentes son útiles en el tratamiento del asma y la rinitis inducidas por alérgenos.

Además de participar en la enfermedad alérgica, varios de los leucotrienos se asocian a otros trastornos inflamatorios. El líquido sinovial de pacientes con **artritis reumatoide** contiene productos de la 5-lipoxigenasa. Otro ejemplo es la **psoriasis,** una enfermedad cutánea. En pacientes con psoriasis activa se han recuperado LTB_4, LTC_4 y LTD_4 de las cavidades cutáneas que quedan después de la abrasión de las lesiones. Los leucotrienos también parecen estar implicados en la enfermedad inflamatoria intestinal. El LTB_4 y otros leucotrienos se producen y se liberan *in vitro* a partir de la mucosa intestinal obtenida de pacientes con **colitis ulcerosa** o **enfermedad de Crohn.**

basófilos y eosinófilos, células que suelen asociarse con reacciones inflamatorias alérgicas como el **asma** y la **urticaria.**

Los **receptores de cisteinil-leucotrienos** cysLT1 y cysLT2 son RAPG presentes en las células del músculo liso de las vías respiratorias, así como en los eosinófilos, mastocitos y linfocitos. El CysLT1, que se acopla a proteínas G tanto sensibles como insensibles a la toxina pertussis, media los aumentos de $[Ca^{2+}]_i$ dependientes de fosfolipasa. En las vías respiratorias estos eventos producen una broncoconstricción potente, mientras que la activación del receptor en los mastocitos y eosinófilos provoca la liberación de las citocinas proinflamatorias, histamina y factor de necrosis tumoral-alfa (TNF-α).

Además de intervenir en la respuesta inflamatoria, los metabolitos de la lipoxigenasa también pueden influir en la actividad de muchos canales iónicos, directamente o mediante la regulación de proteína-cinasas. Por ejemplo, en las terminaciones nerviosas sinápticas, los metabolitos de la lipoxigenasa disminuyen la excitabilidad de las células mediante la activación de canales de K^+. Los productos de la lipoxigenasa también pueden regular la secreción. En las células de los islotes pancreáticos, el AA libre producido en respuesta a la glucosa parece formar parte de un bucle de retroalimentación negativa que evita el exceso de secreción de insulina mediante la inhibición de la CaM cinasa II.

Los HETE y EET (productos de la epoxigenasa) tienden a aumentar la liberación de Ca^{2+} a partir de los depósitos intracelulares y a aumentar la proliferación celular

La vía de la epoxigenasa da lugar a la producción de HETE distintos al 5-HETE así como a EET. Los EET y HETE se han implicado en una gran variedad de procesos, algunos de los cuales se resumen en la tabla 3-4. Por ejemplo, en los leucocitos mononucleares estimulados, los **HETE** favorecen la liberación de Ca^{2+} a partir de los depósitos intracelulares y promueven la proliferación celular. En las células del músculo liso, los HETE aumentan la proliferación y migración; estos metabolitos del AA pueden ser unos de los principales factores implicados en la formación de la placa aterosclerótica. En los vasos sanguíneos, los HETE pueden ser potentes vasoconstrictores. Los **EET** incrementan la liberación de Ca^{2+} a partir de los depósitos intracelulares, aumentan el intercambio Na-H y estimulan la proliferación celular. En los vasos sanguíneos, los EET inducen sobre todo vasodilatación y angiogénesis, aunque tienen propiedades vasoconstrictoras en los vasos sanguíneos pulmonares de pequeño calibre.

La degradación de los eicosanoides finaliza su actividad

La inactivación de los productos de eicosanoides es un mecanismo importante para terminar su acción biológica. En el caso de los productos de la COX, la enzima 15-hidroxiprostaglandina

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

TABLA 3-4 Acciones de los productos de la epoxigenasa

	CÉLULA/TEJIDO	ACCIÓN
HETE	Leucocitos mononucleares estimulados	↑ Proliferación celular ↑ Liberación de Ca^{2+} de los depósitos intracelulares ↓ Producción de TNF-α
	Células β de los islotes pancreáticos	Implicados en la destrucción de estas células en la diabetes mellitus tipo 1 (de inicio juvenil)
	Células endoteliales	↓ Liberación de factores fibrinolíticos ↓ Unión de antitrombina
	Células del músculo liso vascular	↑ Proliferación celular ↑ Migración ¿Formación de placa aterosclerótica?
	Vasos sanguíneos	Vasoconstrictores potentes Respuesta vasoconstrictora «miógena» de las arterias renales y cerebrales
EET	Células, general	↑ Liberación de Ca^{2+} de depósitos intracelulares ↑ Intercambio Na-H ↑ Proliferación celular ↓ Actividad de la ciclooxigenasa
	Células endocrinas	↓ Liberación de somatostatina, insulina, glucagón
	Vejiga de sapo	↓ Permeabilidad al H_2O estimulada por vasopresina ↓ Liberación de renina
	Vasos sanguíneos	Vasodilatación Angiogénesis
	Endotelio Plaquetas	↑ Adhesión de células tumorales ↓ Agregación

deshidrogenasa cataliza las reacciones iniciales que convierten las prostaglandinas biológicamente activas en sus metabolitos 15-ceto inactivos. Esta enzima también parece ser activa en el catabolismo de los tromboxanos.

En lo que respecta a los productos de la 5-lipoxigenasa, la especificidad y la distribución celular de las enzimas que metabolizan los leucotrienos son comparables a la diversidad de las enzimas implicadas en su síntesis. Por ejemplo, la 20-hidroxilasa-LTB_4, un miembro de la familia P-450, cataliza la ω-oxidación del LTB_4, lo que finaliza su actividad biológica. El LTC_4 se metaboliza a través de dos vías. Una oxida el LTC_4. La otra vía primero elimina el residuo de ácido glutámico del glutatión conjugado, lo que da lugar a LTD_4, y a continuación elimina el residuo glicina, lo cual produce LTE_4; este se excreta fácilmente en la orina.

La degradación metabólica de los productos HETE y EET de la epoxigenasa (citocromo P-450) es rápida y compleja. La vía predominante de inactivación parece ser la hidrólisis a través de la epóxido hidrolasa soluble para formar ácidos dihidroxieicosatrienoicos (DHET), que a su vez pueden inducir respuestas biológicas, como la vasodilatación. Una vez formados, los DHET pueden excretarse intactos en la orina o pueden formar conjugados con el glutatión reducido (GSH). Además, tanto los EET como los DHET pueden sufrir β-oxidación para formar ácidos grasos epoxi o metabolizarse por la ciclooxigenasa para generar varios análogos de prostaglandina.

RECEPTORES QUE SON CATALÍTICOS

Diversas hormonas y factores de crecimiento se unen a proteínas de la superficie celular que tienen (o que se asocian con) actividad enzimática en el lado citoplásmico de la membrana. A continuación se analizan cinco clases de dichos receptores catalíticos (fig. 3-12):

1. Los **receptores guanilato-ciclasa** catalizan la producción de GMPc a partir de GTP.
2. Los **receptores serina/treonina-cinasa** fosforilan residuos serina o treonina en las proteínas celulares.
3. Los **receptores tirosina-cinasa (RTK)** fosforilan residuos tirosina en sí mismos y en otras proteínas.
4. Los **receptores asociados a tirosina-cinasa** interactúan con tirosina-cinasas citosólicas (es decir, no unidas a membrana).
5. Los **receptores tirosina fosfatasa** escinden los grupos fosfato en tirosina de las proteínas celulares.

El receptor guanilato-ciclasa transduce la actividad del péptido natriurético auricular, mientras que una guanilato-ciclasa soluble transduce la actividad del óxido nítrico

Receptor guanilato-ciclasa (unido a membrana) Algunos de los ejemplos mejor caracterizados de una proteína transmembrana con actividad guanilato-ciclasa (v. fig. 3-12*A*) son los receptores de los péptidos natriuréticos. N3-18 Estos ligandos son una familia de proteínas pequeñas (~28 aminoácidos) relacionadas que incluye el **péptido natriurético auricular (ANP),** el péptido natriurético tipo B o cerebral (BNP) y el péptido natriurético tipo C (CNP). Por ejemplo, en respuesta al estiramiento auricular y ventricular que ocurre con la expansión del volumen intravascular, los miocitos cardíacos liberan ANP y BNP, que actúan a través de receptores guanilato ciclasa. Su acción es relajar el músculo liso vascular y dilatar los vasos sanguíneos (v. ANP en la tabla 20-7, y pág. 553), así como aumentar la excreción de Na^+ en la orina (natriuresis; v. pág. 843). Ambas actividades contribuyen a reducir el volumen sanguíneo circulante efectivo y, por tanto, la presión arterial (v. págs. 554-555).

Los receptores de péptido natriurético NPRA y NPRB son proteínas de membrana con un dominio extracelular de unión a ligando y un único segmento transmembrana (v. fig. 3-12*A*). El dominio intracelular tiene dos dominios catalíticos consenso para actividad guanilato ciclasa. La unión de un péptido natriurético induce un cambio conformacional del receptor que causa su dimerización y activación. Por tanto, la unión del ANP a su receptor provoca la conversión del GTP en GMPc y eleva los niveles intracelulares de GMPc. A su vez, el GMPc activa una **cinasa dependiente de GMPc** (PKG o cGK) que fosforila las proteínas en determinados residuos serina y treonina. En el tubo colector medular renal, el GMPc generado en respuesta al ANP puede actuar no solo a través de la PKG, sino también modulando directamente canales iónicos (v. pág. 768).

Guanilato-ciclasa soluble A diferencia del receptor guanilato-ciclasa que se activa por el ANP, la guanilato-ciclasa soluble (sGC) citosólica se activa por el **óxido nítrico (NO).** Esta sGC no tiene homología con la guanilato-ciclasa receptora y contiene un residuo hemo que se une al NO.

El NO es un radical libre altamente reactivo, de vida corta. Este gas disuelto se sintetiza por una familia de enzimas **NO sintasa (NOS)** que catalizan la reacción

$$\text{L-arginina} + 1{,}5\,\text{NADPH} + \text{H}^+ + 2\text{O}_2 \rightarrow \text{NO} + \text{citrulina} + 1{,}5\,\text{NADP}^+ \quad \textbf{(3-1)}$$

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N3-18 Péptido natriurético auricular

Colaboración de Emile Boulpaep

Las inclusiones granulares de los miocitos auriculares, denominadas cuerpos de Palade, contienen pro-ANP, el precursor del **péptido natriurético auricular** (**ANP;** también denominado factor natriurético auricular, ANF). El pro-ANP consta de 126 aminoácidos y procede del precursor denominado prepro-ANP (151 residuos en el ser humano). La enzima convertidora **corina** (una serina-proteasa transmembrana cardíaca) escinde el pro-ANP durante o después de su liberación de las aurículas, lo que da lugar a un fragmento N-terminal inactivo de 98 residuos y al péptido C-terminal de 28 aminoácidos denominado **ANP.** La liberación se produce sobre todo por el estiramiento de los miocitos auriculares. Las hormonas como la angiotensina, las endotelinas, la arginina-vasopresina y los glucocorticoides modulan la expresión y liberación del ANP. Hay que señalar que la expresión de la corina está disminuida en la insuficiencia cardíaca, lo que reduce la liberación de ANP en el corazón con insuficiencia. Esta disminución podría contribuir al incremento inapropiado del volumen del líquido extracelular en la insuficiencia cardíaca.

El ANP pertenece a la familia NP (péptido natriurético) de péptidos. Sus efectos biológicos son una potente vasodilatación, diuresis, natriuresis y kaliuresis, así como la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Existen al menos tres tipos de **receptores de péptidos natriuréticos (NPR):** NPRA (también denominado GC-A [GC de guanilato-ciclasa], NPRB (o GC-B) y NPRC. El **NPRA** y el **NPRB** son receptores con un único dominio transmembrana acoplado a una guanilato-ciclasa citosólica (v. pág. 66). La activación del NPRA o del NPRB da lugar a la producción intracelular de GMPc. En el músculo liso, el GMPc activa la proteína-cinasa dependiente de GMPc que fosforila la MLCK. La fosforilación de la MLCK la inactiva, lo que da lugar a la desfosforilación de las cadenas ligeras de miosina, lo que permite la relajación muscular.

El receptor de tipo C del ANP **(NPRC)** no se acopla a un sistema de mensajeros, sino que su función principal es eliminar los péptidos natriuréticos de la circulación.

El corazón, el cerebro, la hipófisis y el pulmón sintetizan un compuesto similar al ANP denominado **BNP** denominado inicialmente **péptido natriurético cerebral** (32 residuos en el ser humano). Las acciones biológicas del BNP son similares a las del ANP.

El hipotálamo, la hipófisis y el riñón sintetizan **péptido natriurético tipo C** o **CNP,** que presenta una gran homología con el ANP y BNP. El CNP se une solo al NPRB y es un natriurético débil, pero un vasodilatador potente.

El riñón también sintetiza un compuesto natriurético similar al ANP denominado **urodilatina** o **URO.** La URO tiene cuatro aminoácidos adicionales en comparación con el ANP y también se une al receptor tipo A del ANP. Su efecto biológico en el tejido diana se transduce por el GMPc.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

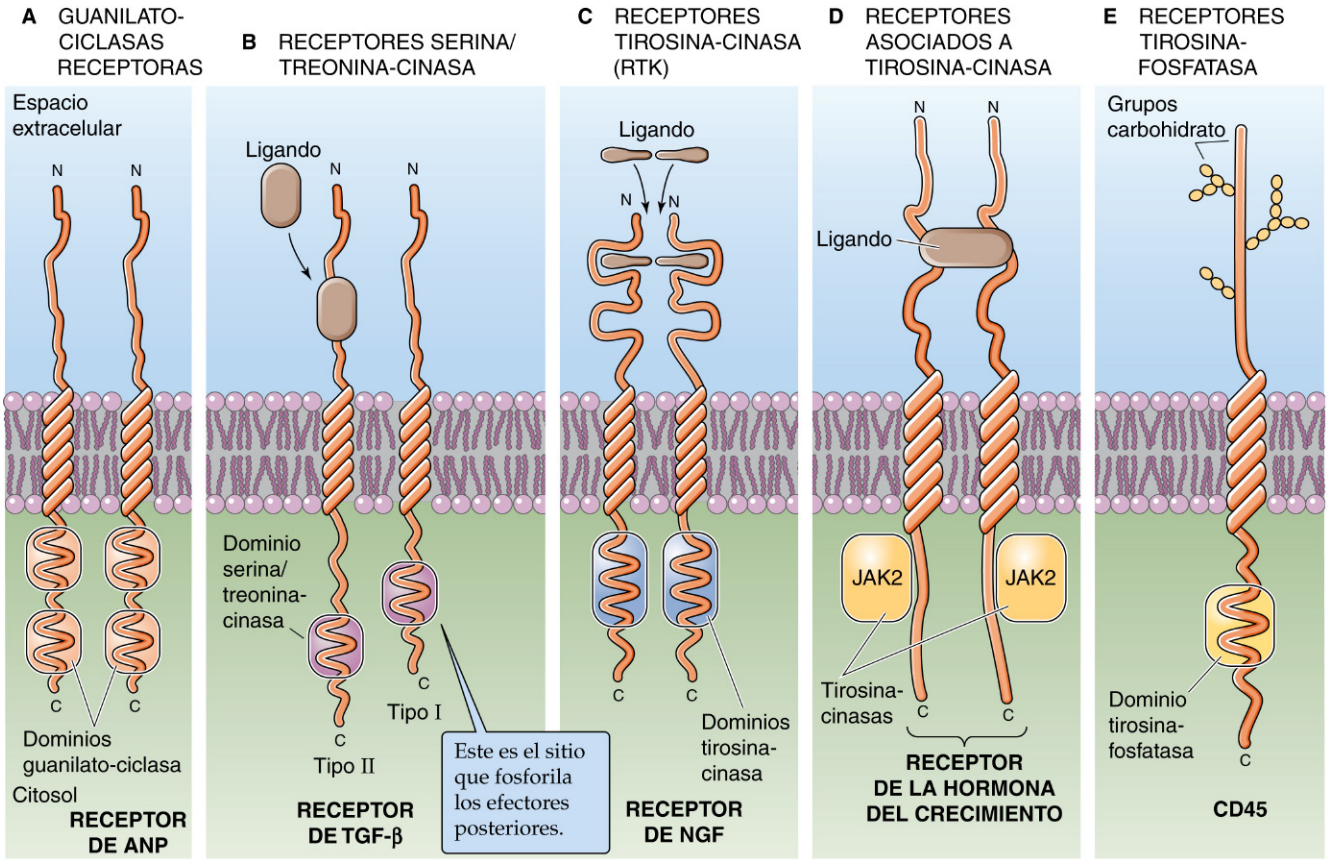


Figura 3-12 Receptores catalíticos. **A,** Los receptores guanilato-ciclasa tienen un dominio extracelular de unión a ligando. **B,** Los receptores serina/treonina-cinasa tienen dos subunidades. El ligando se une solo a la subunidad de tipo II. **C,** Los RTK similares al receptor de NGF se dimerizan al unirse a un ligando. **D,** Los receptores asociados a tirosina-cinasas *no* tienen actividad enzimática intrínseca, sino que se asocian de forma no covalente con tirosina-cinasas no receptoras solubles. **E,** Los receptores tirosina-fosfatasa tienen actividad tirosina-fosfatasa intrínseca.

En esta reacción, el NADPH y el $NADP^+$ son las formas reducida y oxidada del dinucleótido de nicotinamida y adenina fosfato, respectivamente. La tetrahidrobiopterina es un cofactor. La familia NOS incluye la forma neuronal o nNOS (NOS1), la forma inducible o iNOS (NOS2) y la forma endotelial o eNOS (NOS3). La nNOS y la iNOS son enzimas solubles, mientras que eNOS está unida a la membrana plasmática. La activación de la NOS comienza cuando un agonista extracelular (p. ej., ACh) se une a un receptor de la membrana plasmática, lo que provoca la entrada de Ca^{2+}, que se une a la CaM citosólica y, a continuación, estimula la NOS. En el músculo liso el NO estimula la sGC, que a continuación convierte el GTP en GMPc, lo que activa la PKG, que provoca la relajación del músculo liso.

No se sabe por qué el NO es tan ubicuo ni cuándo su liberación es importante. Sin embargo, las anomalías del sistema NO intervienen en los procesos fisiopatológicos del síndrome de dificultad respiratoria del adulto, el edema pulmonar de las alturas, el accidente cerebrovascular y otras enfermedades. Por ejemplo, la importancia del NO en el control del flujo sanguíneo se ha usado inadvertidamente durante mucho tiempo para tratar la **angina de pecho.** La angina es el clásico dolor torácico provocado por un flujo sanguíneo inadecuado al miocardio, debido generalmente a aterosclerosis coronaria. La nitroglicerina alivia el dolor al degradarse espontáneamente y liberar NO, que relaja los músculos lisos de las arteriolas periféricas, lo que reduce el trabajo del corazón y alivia el dolor asociado. La comprensión de los papeles fisiológicos y fisiopatológicos del NO ha permitido la aparición de tratamientos clínicos que modulan el sistema de NO. Además de la utilización de generadores de NO para el tratamiento de la angina de pecho, otros ejemplos son el uso de NO gaseoso para el tratamiento del edema pulmonar y los inhibidores de la GMPc fosfodiesterasa (v. pág. 53) como el sildenafilo para el tratamiento de la disfunción eréctil.

Además de actuar como una señal química en los vasos sanguíneos, el NO generado por la iNOS parece desempeñar un papel importante en la destrucción de organismos invasores por los macrófagos y neutrófilos. El NO producido por la nNOS también actúa como neurotransmisor (v. págs. 315-317) y puede intervenir en el aprendizaje y la memoria.

La importancia de la vía de señalización del NO fue reconocida con la concesión del Premio Nobel de Fisiología o Medicina de 1998 a R.F. Furchgott, L.J. Ignarro y F. Murad por sus descubrimientos sobre el NO como molécula de señalización en el sistema cardiovascular. N3-18A

Algunos receptores catalíticos son serina/treonina-cinasas

Ya se ha explicado cómo la activación de varios receptores unidos a proteínas G puede iniciar una cascada que al final activa cinasas (p. ej., PKA, PKC) que fosforilan proteínas en residuos serina y treonina. Además, algunos receptores son *ellos mismos* serina/treonina-cinasas, como el del factor de crecimiento transformante-β (TGF- β), por lo que son receptores catalíticos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N3-18A Robert F. Furchgott, Louis J. Ignarro y Ferid Murad

Se puede consultar más información sobre Robert F. Furchgott, Louis J. Ignarro y Ferid Murad y sobre los trabajos por los que recibieron el Premio Nobel en http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1998/ (consultado en marzo de 2015).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

La superfamilia del TGF-β incluye un gran grupo de citocinas, entre ellas cinco TGF-β, la hormona antimülleriana (v. pág. 1080), así como las inhibinas y activinas (v. pág. 1113), proteínas morfogénicas óseas y otras glucoproteínas, todas las cuales controlan el crecimiento y la diferenciación celular. Los miembros de esta familia participan en la embriogénesis, inhiben el crecimiento de las células epiteliales, estimulan la cicatrización de las heridas e influyen en las funciones inmunitarias y endocrinas. La señalización descontrolada del TGF-β es importante en trastornos fibrosantes progresivos (p. ej., cirrosis hepática, fibrosis pulmonar idiopática) que provocan la sustitución del tejido normal del órgano por depósitos de colágeno y otros componentes de la matriz.

Los receptores del TGF-β y factores relacionados son glucoproteínas de membrana con un único segmento transmembrana y actividad serina/treonina-cinasa intrínseca. Los receptores de tipo I y II (v. fig. 3-12*B*) son necesarios para la unión del ligando y la actividad catalítica. El **receptor de tipo II** se une en primer lugar al ligando, y a continuación se forma un complejo ternario estable de ligando, receptor tipo II y receptor tipo I. Tras el reclutamiento del **receptor tipo I** en el complejo, el receptor tipo II fosforila al receptor tipo I, lo que activa la actividad serina/treonina-cinasa del receptor tipo I. Los principales sustratos de esta actividad cinasa son las proteínas SMAD, que se dividen en tres grupos. N3-19 El grupo más numeroso es el de SMAD activadas por receptor (SMAD 1, 2, 3, 5 y 8), que, tras la fosforilación por receptores tipo I activados, se asocian con SMAD4, el único miembro del segundo grupo. Este complejo heterodimérico se transloca al núcleo, donde regula la transcripción de genes diana. El tercer grupo (SMAD6, SMAD7) corresponde a las SMAD inhibidoras, que pueden unirse a receptores tipo I y evitar la fosforilación de las SMAD activadas por receptor.

Las RTK producen motivos fosfotirosina reconocidos por dominios SH2 y dominios de unión a fosfotirosina de efectores

Además de las clases de receptores con actividad *serina/treonina*-cinasa intrínseca, otros receptores de la membrana plasmática tienen una actividad *tirosina* cinasa intrínseca. Todos los **RTK** descubiertos hasta la fecha se fosforilan a sí mismos, además de a otras proteínas celulares. El factor de crecimiento epidérmico (EGF), el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), la insulina, el factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1), el factor de crecimiento fibroblástico (FGF) y el factor de crecimiento nervioso (NGF) pueden unirse a receptores que poseen actividad tirosina cinasa intrínseca.

Creación de motivos fosfotirosina La mayoría de los RTK son proteínas con un único segmento transmembrana que tienen un dominio extracelular de unión a ligando y un único dominio cinasa intracelular (v. fig. 3-12*C*). La unión de un ligando, como el NGF, facilita la formación de dímeros de receptor que, a su vez, favorecen la asociación directa y la trans-fosforilación de los dominios cinasa adyacentes; el resultado es la activación del complejo receptor. A continuación, los receptores activados catalizan la adición de fosfato a residuos tirosina (Y) en el propio receptor, así como en proteínas específicas asociadas a la membrana celular y citoplásmicas. Los **motivos fosfotirosina (pY)** resultantes actúan como lugares de unión de alta afinidad para el reclutamiento de varias moléculas de señalización intracelular, que se describen en el apartado siguiente. Estas interacciones dan lugar a la formación de un complejo de señalización y a la activación de efectores. Algunos RTK, como los receptores de **insulina** y de **IGF-1,** N3-20 están presentes como dímeros incluso antes de la unión al ligando, pero experimentan un cambio conformacional que favorece la autofosforilación y la activación de los dominios cinasa (v. págs. 1041-1042).

TABLA 3-5 Fosfopéptidos tirosina del receptor de PDGF que son reconocidos por dominios SH2 en varias proteínas

TIROSINA (Y) QUE ES FOSFORILADA EN EL RECEPTOR DE PDGF	MOTIVO PY RECONOCIDO POR PROTEÍNA QUE CONTIENE SH2	PROTEÍNA QUE CONTIENE SH2
Y579	pYIYVD	Cinasas de la familia Src
Y708	pYMDMS	p85
Y719	pYVPML	p85
Y739	pYNAPY	Proteína activadora de GTPasa
Y1021	pYIIPY	PLCγ

Reconocimiento de motivos pY por dominios SH2 y dominios de unión a fosfotirosina Los motivos pY creados por las tirosina-cinasas actúan como lugares de unión de alta afinidad para el reclutamiento de proteínas citoplásmicas o asociadas a membrana que contienen un **dominio SH2** o un **dominio PTB (de unión a fosfotirosina).** Los dominios SH2 tienen unos 100 aminoácidos de longitud. Están compuestos por residuos relativamente bien conservados que forman el bolsillo de unión a los motivos pY, así como por residuos más variables que intervienen en la especificidad de unión. Estos residuos que confieren especificidad de unión reconocen principalmente los tres aminoácidos situados en el lado C-terminal de la fosfotirosina. Por ejemplo, el receptor de PDGF activado tiene cinco motivos pY (tabla 3-5), cada uno de los cuales interactúa con una proteína específica que contiene SH2.

A diferencia de los dominios SH2 y PTB, que interactúan con motivos pY altamente regulados, los dominios de **homología Src 3 (SH3)** interactúan constitutivamente con regiones ricas en prolina de otras proteínas de un modo que no requiere la fosforilación del motivo. Sin embargo, la fosforilación en lugares distantes puede cambiar la conformación cerca de la región rica en prolina y, por tanto, regular la interacción. Al igual que las interacciones con SH2, las interacciones con SH3 parecen ser responsables del direccionamiento de moléculas de señalización a determinadas localizaciones subcelulares. Entre las proteínas que contienen SH2 o SH3 pueden citarse la proteína 2 unida al receptor del factor de crecimiento (GRB2), PLCγ y la subunidad p85 de la fosfatidilinositol-3-cinasa.

Vía de la MAPK Una vía común por la que los RTK activados transducen su señal al citosol e incluso al núcleo es una cascada de eventos que aumentan la actividad de las proteínas pequeñas de unión a GTP, Ras. Esta **vía de señalización dependiente de Ras** consta de los siguientes pasos (fig. 3-13):

Paso 1: un ligando se une al dominio extracelular de un **RTK** específico, lo que provoca la dimerización del receptor.
Paso 2: el RTK activado se fosforila a sí mismo en residuos tirosina en el dominio citoplásmico (autofosforilación).

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N3-19 Las SMAD

Colaboración de Ed Moczydlowski

El grupo más amplio de proteínas SMAD es el de las SMAD activadas por receptor (SMAD 1, 2, 3, 5 y 8), que tienen un dominio de interacción con el receptor tipo I que se fosforila por el receptor tipo I activado; esta fosforilación provoca su separación del receptor y la asociación subsiguiente con la SMAD reguladora, la SMAD4. Este complejo heterodimérico se transloca al núcleo, donde puede regular la transcripción de genes diana mediante mecanismos directos e indirectos.

La especificidad de señalización de este sistema procede de dos mecanismos. En primer lugar, distintos miembros del grupo de SMAD activadas por receptor interactúan con receptores tipo I específicos. Por ejemplo, la SMAD2 y SMAD3 se asocian con el receptor tipo I del TGF-β (ALK-5), mientras que la SMAD1 se asocia con los receptores tipo I de la proteína morfogénica ósea (BMP) como ALK-2 y ALK-3. En segundo lugar, el heterodímero SMAD/SMAD4 activado por receptor regula no solo la expresión de genes efectores posteriores, sino también la expresión de un tercer grupo de SMAD, las SMAD inhibidoras. Estas proteínas (SMAD6, SMAD7), una vez expresadas, pueden unirse a los receptores tipo I y evitan la asociación y la activación de las SMAD activadas por receptor.

N3-20 Receptores de insulina y de IGF-1

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

Los receptores de **insulina** (v. fig. 51-5) y de **IGF-1** se activan por mecanismos algo diferentes, como se describe en las páginas 1041-1042 para el receptor de insulina y en la página 996 para el de IGF-1. En resumen, estos receptores son tetraméricos y están compuestos por dos subunidades α y dos subunidades β. La subunidad α contiene una región rica en cisteína e interviene en la unión al ligando. La subunidad β es una proteína con un único segmento transmembrana y un dominio tirosina cinasa citoplásmico. Las subunidades α y β se mantienen juntas por enlaces disulfuro (al igual que las dos subunidades α), formando un heterotetrámero. La unión del ligando produce cambios conformacionales que parecen provocar interacciones alostéricas entre los dos pares α y β, a diferencia de la dimerización característica de la primera clase de RTK (v. fig. 3-12*C*). Por tanto, la unión de la insulina provoca la autofosforilación de residuos tirosina en los dominios catalíticos de las subunidades β. El receptor de insulina activado también fosforila sustratos citoplásmicos, como **IRS-1** (sustrato del receptor de insulina 1; v. fig. 51-6), que una vez fosforilado actúa como sitio de acoplamiento para proteínas de señalización adicionales.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

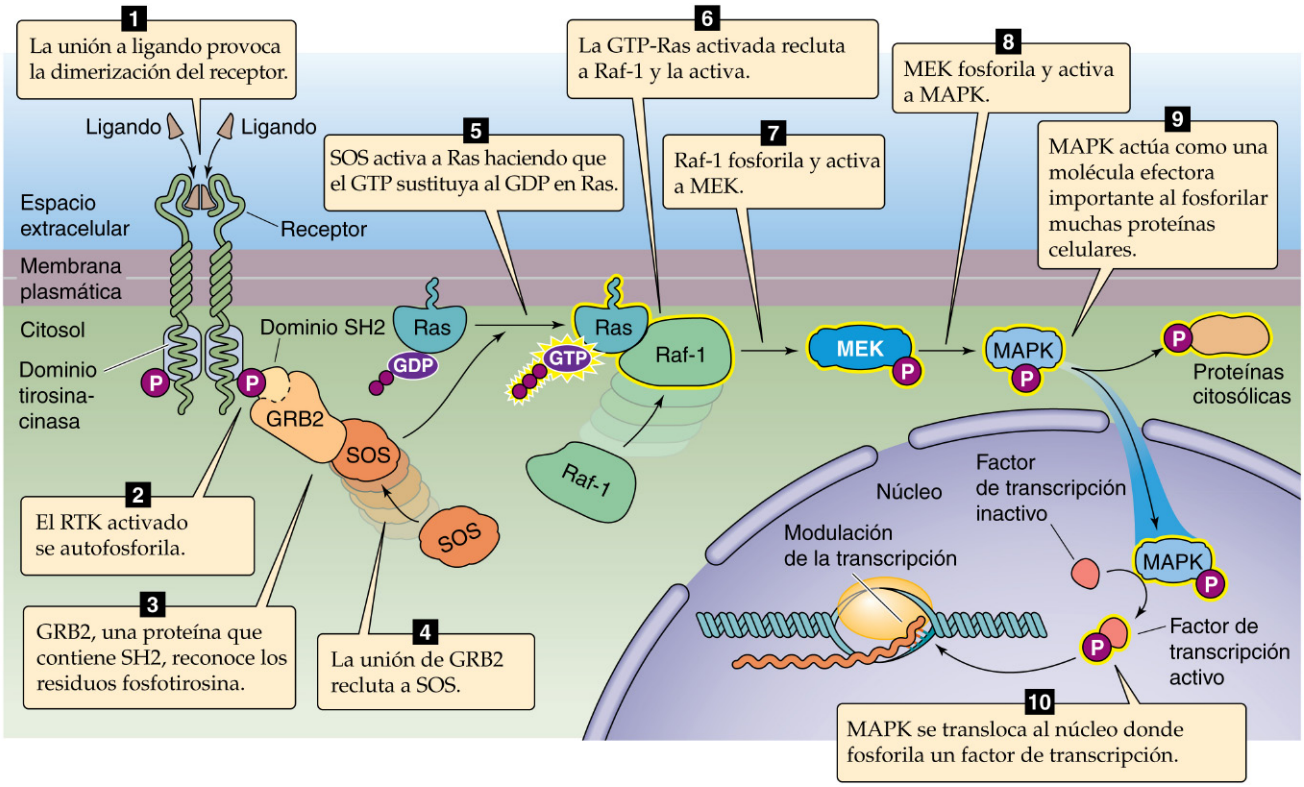


Figura 3-13 Regulación de la transcripción por la vía de Ras. Un ligando, como el factor de crecimiento, se une a un RTK específico, lo que produce un aumento de la transcripción génica en un proceso de 10 pasos.

Paso 3: **GRB2,** una proteína que contiene SH2, reconoce los residuos pY en el receptor activado.

Paso 4: dado que GRB2 se asocia constitutivamente con el factor de intercambio de nucleótido de guanina **SOS** *(son of sevenless),* a través de una interacción SH3-prolina, el reclutamiento de GRB2 provoca automáticamente también el reclutamiento de SOS.

Paso 5: el factor SOS activa la proteína G pequeña **Ras** catalizando la sustitución del GDP por GTP.

Paso 6: el complejo GTP-Ras activado activa otras proteínas reclutándolas físicamente a la membrana plasmática. En particular, el GTP-Ras activo interactúa con la porción N-terminal de la serina/treonina-cinasa citosólica **Raf-1** (también denominada **MAP cinasa cinasa cinasa,** MAPKKK o MAP3K), que es la primera de una serie de proteína-cinasas activadas secuencialmente que al final transmiten la señal de activación.

Paso 7: Raf-1 fosforila y activa una proteína cinasa denominada **MEK** (también denominada **MAP cinasa cinasa** o MAPKK). MEK es una proteína-cinasa multifuncional que fosforila sustratos en residuos *tanto* tirosina como serina/treonina.

Paso 8: MEK fosforila unas **MAPK,** unas serina/treonina-cinasas citosólicas, concretamente las denominadas cinasas reguladas por señales extracelulares (ERK1 y ERK2). La activación de las MAPK requiere la fosforilación dual en residuos serina y tirosina contiguos. Raf, MEK y MAPK suelen ensamblarse sobre una proteína de andamiaje situada en la cara interna de la membrana celular para facilitar la interacción/fosforilación durante el proceso de activación.

Paso 9: estas MAPK son unas moléculas efectoras importantes en la señalización de Ras al citoesqueleto. Las MAPK fosforilan varias proteínas implicadas en el ensamblaje del citoesqueleto de actina y en las interacciones célula-matriz; esta fosforilación da lugar a cambios dependientes de Ras en la morfología y la migración celulares.

Paso 10: una vez activadas, las MAPK se disocian del complejo de la cara interna de la membrana y se translocan principalmente al núcleo donde fosforilan varias proteínas nucleares que son factores de transcripción. Esto estimula o reprime la unión al ADN y la actividad transcripcional de estas proteínas nucleares. N3-21

Otras dos vías de transducción de señales (AMPc y Ca^{2+}) pueden modular la actividad de algunos de los intermediarios proteicos en esta cascada de MAPK, lo que sugiere la existencia de múltiples puntos de integración para los distintos sistemas de señalización.

Vía de la fosfatidilinositol-3-cinasa La **fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K)** es una proteína con un dominio SH2 que suele intervenir en la señalización en respuesta a los RTK. La PI3K es un heterodímero formado por una subunidad reguladora p85 y una subunidad catalítica p110. La subunidad p85 tiene un dominio SH2 que dirige el complejo a receptores activados y un dominio SH3 que media su asociación constitutiva con p110. Esta última es una lípido cinasa que fosforila PIP_2 (v. pág. 58) en la posición 3 del anillo inositol para producir **PIP_3.** El PIP_2 es un lípido relativamente abundante en la monocapa interna de la membrana celular, mientras que el PIP_3 constituye menos del 1% de los lípidos de membrana en una célula quiescente.

Tras la activación de RTK, la PI3K recién reclutada produce PIP_3 localmente en la membrana, donde actúa como sitio de unión para proteínas como la cinasa dependiente de 3-fosfoinosítido 1 (PDK1), PKC (v. págs. 60-61) y el factor intercambiador de nucleótido de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N3-21 Factores de transcripción fosforilados por MAPK

Colaboración de Peter Igarashi

La siguiente tabla recoge algunos factores de transcripción fosforilados por la MAPK, junto con el sitio de fosforilación en el factor de transcripción y el efecto.

Factor de transcripción	Sitio	Efecto
c-Myc	Ser-62	Estabiliza la proteína
c-Jun	Ser-243 (Ser-63/Ser-73 en el dominio de activación se fosforilan por una cinasa de la familia de MAPK distinta, JNK MAPK)	Inhibe la unión a ADN
c-Fos	Ser-374 (directa) Ser-362 (indirecta a través de la S6 cinasa ribosómica, que se activa por la MAPK)	Estimula la transrepresión
p62TCF = Elk-1	Múltiple	Estimula la transactivación y posiblemente también la unión a ADN
C/EBPβ = LAP o NF–IL-6	Thr-235	Estimula la transactivación
ATF-2	Thr-69 y Thr-71 (mediante p38 y JNK MAPK)	Estimula la transactivación

ATF-2, factor de transcripción activador 2; C/EBPβ, proteína β de unión a potenciador CCAAT; JNK, cinasas c-Jun N-terminal.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

guanina Vav. N3-22 Los eventos posteriores a la activación del receptor de insulina son un buen ejemplo de señalización por PDK1 (v. fig. 51-6). Cuando la PDK1 se une al PIP_3, su actividad cinasa produce la fosforilación y activación del sustrato Akt (también denominado proteína-cinasa B o PKB). La propia proteína Akt es una serina/treonina-cinasa que regula a su vez varias proteínas, inhibiendo la glucógeno-sintasa cinasa 3-β (GSK-3β), activando la vía de mTOR mediante la fosforilación e inhibición de la tuberina N3-23 e inhibiendo las proteínas proapoptóticas BAD y caspasa-9 (v. fig. 62-6).

Los receptores asociados a tirosina-cinasa activan tirosina-cinasas citosólicas como Src y JAK

Algunos de los receptores de citocinas y de factores de crecimiento que regulan la proliferación y diferenciación celulares no tienen en sí mismos actividad tirosina-cinasa *intrínseca,* pero pueden asociarse con tirosina-cinasas no receptoras (v. fig. 3-12*D*). Entre los receptores de esta clase se incluyen los de varias citocinas, como IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, factor inhibidor de leucemia (LIF), factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) y eritropoyetina (EPO). La familia también incluye los receptores de hormona de crecimiento (GH), prolactina (PRL), leptina, factor neurotrófico ciliar (CNTF) y oncostatina M, así como los de IFN-α, IFN- β e IFN-γ.

Los **receptores asociados a tirosina-cinasa** suelen constar de varias subunidades que forman homodímeros (αα), heterodímeros (αβ) o heterotrímeros (αβγ). Por ejemplo, los receptores de IL-3 y de GM-CSF son heterodímeros (αβ) que comparten subunidades β comunes con actividad de transducción. N3-24 Sin embargo, ninguna de las porciones citoplásmicas de las subunidades del receptor contiene dominios cinasa u otras secuencias de función catalítica reconocida. En su lugar, las tirosina-cinasas de las familias Src y Janus (JAK o Janus cinasas) se asocian de forma no covalente con los dominios citoplásmicos de estos receptores. Por tanto, son **tirosina-cinasas asociadas a receptor.** La unión del ligando a estos receptores provoca la dimerización del receptor y la activación de la tirosina cinasa asociada. La cinasa activada fosforila a continuación tirosinas tanto en sí misma como en el receptor. Por tanto, los receptores asociados a tirosina cinasa, junto con sus tirosina cinasas, funcionan de forma muy parecida a los RTK descritos en el apartado previo. Una diferencia clave es que en el caso de los receptores *asociados* a tirosina-cinasa, los receptores y las cinasas están codificados por genes distintos y las proteínas solo están débilmente asociadas entre sí.

La **familia Src** de tirosina-cinasas asociadas a receptor consta de al menos nueve miembros. Los codones de iniciación alternativos y el *splicing* con especificidad tisular dan lugar al menos a 14 productos génicos relacionados.

Las regiones conservadas de proteínas de la familia de Src pueden dividirse en cinco dominios: 1) un sitio de miristilación N-terminal, mediante el que la cinasa se ancla a la membrana; 2) un dominio SH3, que se une a las regiones ricas en prolina de la propia cinasa o a otras proteínas citosólicas; 3) un dominio SH2, que se une a tirosinas fosforiladas; 4) el dominio catalítico, que tiene una actividad tirosina-cinasa, y 5) un extremo C-terminal no catalítico. Los miembros de esta familia se mantienen en estado inactivo por fosforilación de tirosina en un residuo conservado en el extremo C-terminal que provoca la unión de la pY así generada con el dominio SH2 N-terminal de la misma molécula. Esto provoca que el dominio cinasa intermedio quede oculto. La desfosforilación del residuo pY después de la activación de fosfatasas tales como el receptor proteína tirosina-fosfatasa α (RPTPα) o la SHP2 citosólica, libera esta inhibición y el dominio cinasa puede fosforilar a continuación sus sustratos intracelulares.

Muchos de los miembros de la familia Src se identificaron por primera vez en células transformadas o tumores debido a mutaciones que les hacían ser constitutivamente activos. Cuando estas mutaciones provocan la transformación maligna de la célula, el gen implicado se denomina **oncogén;** la contrapartida fisiológica normal inalterada de un oncogén se denomina **protooncogén.**

La **familia Janus** de tirosina-cinasas asociadas a receptor en mamíferos incluye **JAK1, JAK2 y Tyk2.** El acrónimo JAK corresponde a *just another kinase* («simplemente otra cinasa»). Los principales sustratos de las JAK incluyen miembros de la familia STAT (transductores de señal y activadores de la transcripción). Cuando se fosforilan, las STAT interactúan con otros miembros de la familia STAT para formar un complejo que se transloca al núcleo (v. pág. 90). Allí, el complejo facilita la transcripción de genes específicos, como los que son característicos por la **respuesta de fase aguda** de la inflamación (v. pág. 1202). Por ejemplo, la unión de la IL-6 al receptor heterodimérico IL6R/GP130 en los hepatocitos activa a JAK/STAT, que estimula la transcripción de las **proteínas de fase aguda.** Durante la inflamación, estas proteínas de fase aguda actúan para limitar el daño tisular mediante la inhibición de proteasas por células inflamatorias que atacan tanto a las células sanas como a las enfermas. El *patrón* de activación de las STAT proporciona especificidad en la respuesta a las citocinas. Por ejemplo, la EPO activa a STAT5a y STAT5b como parte de los eventos tempranos de la eritropoyesis, mientras que la IL-4 o la IL-12 activan a STAT4 y STAT6.

La atenuación de la cascada de señalización de citocinas implica la producción de **inhibidores** que suprimen la fosforilación de tirosina y la activación de las STAT. Por ejemplo, la IL-6 y el LIF inducen la expresión del inhibidor SST-1, que contiene un dominio SH2 y evita que la JAK2 o la Tyk2 activen a STAT3 en células de leucemia mieloide M1.

CUADRO 3-5 Oncogenes

La capacidad de ciertas proteínas virales **(oncogenes)** para transformar una célula de un fenotipo normal a uno maligno se atribuyó inicialmente a que estas proteínas virales actuaban como activadores o represores transcripcionales. Sin embargo, durante los últimos 20 años se ha descubierto que solo algunas de estas proteínas virales actúan de esta manera. La mayoría de los oncogenes presenta mutaciones que los transforman en formas constitutivamente activas de proteínas de señalización celular normales denominadas **protooncogenes.** La mayoría de estas proteínas aberrantes (es decir, los oncogenes) codifica proteínas importantes en una vía clave de transducción de señales. Por ejemplo, la expresión de la proteína viral v-erb B interviene en los fibrosarcomas y tanto la v-erb A como la v-erb B se asocian con leucemias. La proteína **v-erb B** se asemeja a un receptor RTK (receptor de EGF) constitutivamente activado y la **v-erb A** retroviral procede de un gen celular que codifica un receptor de hormona tiroidea. Otros receptores y moléculas de señalización implicados en la transformación celular son Src, Ras y el receptor de PDGF. Una mutación en la proteína tirosina-fosfatasa 1C produce una hematopoyesis anormal y aumenta la incidencia de tumores linforreticulares.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N3-22 Dominios de unión a PIP_3

Colaboración de Ed Moczydlowski

Las proteínas que se unen a PIP_3 contienen un dominio de homología con la pleckstrina, un dominio PTB o un dominio FYVE que se une al PIP_3 asociado a la membrana.

N3-23 Esclerosis tuberosa

Colaboración de Ed Moczydlowski

La esclerosis tuberosa se debe a la mutación del gen *TSC1* o *TSC2*.

N3-24 Composición multimérica de los receptores asociados a tirosina cinasa

Colaboración de Laurie Roman

En el texto se ha señalado que los receptores de IL-3 y de GM-CSF son heterodímeros ($\alpha\beta$) que comparten una subunidad β común dotada de actividad de transducción. Un ejemplo similar es el grupo de tres receptores de la **IL-6, oncostatina M** (OncM) e **IL-11.** Estos tres receptores utilizan una subunidad transductora común denominada gp130, así como una subunidad específica para la unión a ligando.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Los receptores tirosina-fosfatasa son necesarios para la activación de linfocitos

Los residuos de tirosina que son fosforilados por las tirosina-cinasas descritas en los dos apartados anteriores son *des*fosforiladas por PTP, que pueden ser citosólicas o transmembrana (es decir, receptores tirosina-fosfatasa). Las PTP citosólicas se han descrito anteriormente. Ambas clases de *tirosina*-fosfatasas tienen estructuras muy diferentes a las fosfatasas de *serina* y *treonina*. Dado que las tirosina-fosfatasas son muy activas, los grupos pY tienden a tener una semivida corta y son relativamente escasos en las células no estimuladas.

La proteína **CD45,** que se encuentra en la superficie celular de los linfocitos T y B, es un ejemplo de un receptor tirosina-fosfatasa. CD45 solo tiene un segmento transmembrana. Su dominio extracelular glucosilado actúa como un receptor de anticuerpos, mientras que su dominio citoplásmico tiene actividad tirosina-fosfatasa (v. fig. 3-12*E*). Durante su maduración, los linfocitos expresan diversas variantes de CD45 que se caracterizan por diferentes patrones de *splicing* alternativo y de glucosilación. CD45 desempeña un papel crucial en la transducción de señales en los linfocitos. Por ejemplo, CD45 desfosforila y, por tanto, activa Lck y Fyn (dos tirosina-cinasas de la familia Src asociadas a receptores) y desencadena la fosforilación de otras proteínas distales en la cascada de transducción de señales. Esta interacción entre los receptores tirosina-fosfatasa y los receptores asociados a tirosina-cinasa es otro ejemplo de interrelación entre vías de señalización.

RECEPTORES NUCLEARES

Los esteroides y las hormonas tiroideas entran en la célula y se unen a los miembros de la superfamilia de receptores nucleares en el citoplasma o el núcleo

Muchas moléculas de señalización no producen sus efectos mediante su unión a receptores en la membrana celular, sino mediante su unión a **receptores nucleares (NR, de *nuclear receptor*),** también denominados receptores intracelulares, que pueden actuar como reguladores de la transcripción, un concepto que se abordará más en profundidad en la página 81. Esta familia incluye los receptores de hormonas esteroideas, prostaglandinas, vitamina D, hormonas tiroideas y ácido retinoico (tabla 3-6). Además, esta familia incluye receptores relacionados, denominados receptores huérfanos, cuyos ligandos aún no se han identificado. Las hormonas esteroideas, la vitamina D y el ácido retinoico parecen entrar en la célula por difusión a través de la fase lipídica de la membrana celular. Las hormonas tiroideas, que son derivados de aminoácidos con carga, pueden atravesar la membrana celular por difusión o por transporte mediado por transportador. Una vez dentro de la célula, estas sustancias se unen a receptores intracelulares. Los receptores unidos al ligando son **factores de transcripción** activados que regulan la expresión de genes diana mediante la unión a secuencias específicas del ADN. Además, las hormonas esteroideas pueden tener efectos no genómicos (v. pág. 989). N3-25

La familia de receptores nucleares contiene al menos 48 genes y se ha dividido habitualmente en dos subfamilias basadas en su homología estructural. Una subfamilia consta de los receptores de **hormonas esteroideas,** incluidos los glucocorticoides (v. págs. 1018-1026) y mineralocorticoides (v. págs. 1026-1030) y andrógenos (v. págs. 1097-1100), así como los estrógenos y la progesterona (v. págs. 1116-1120). Estos receptores actúan principalmente como *homodímeros* (v. tabla 3-6). El otro grupo incluye receptores para el **ácido retinoico,** la **hormona tiroidea** (v. págs. 1006-1010) y la **vitamina D** (v. págs. 1063-1067). Estos receptores parecen actuar como *heterodímeros* (v. tabla 3-6). Como se verá en la página 956, otros receptores nucleares reconocen una amplia variedad de **xenobióticos** y metabolitos, de modo que modulan la expresión de genes que codifican transportadores y enzimas que intervienen en el metabolismo de fármacos.

La localización intracelular de los diferentes receptores no ocupados es variable. Los receptores de glucocorticoides (GR) y mineralocorticoides (MR) son principalmente citoplásmicos, los de estrógenos (ER) y de progesterona (PR) son sobre todo nucleares, y los de la hormona tiroidea (TR) y el ácido retinoico (RAR) están unidos al ADN en el núcleo. Los receptores citoplásmicos aparecen frecuentemente formando complejos con proteínas chaperonas (o de «choque térmico»). La unión a la hormona induce un cambio conformacional en estos receptores que provoca la disociación de la chaperona citoplásmica y expone una señal de transporte nuclear que permite al complejo hormona-receptor translocarse al núcleo.

Los receptores nucleares contienen 5-6 dominios funcionalmente distintos (fig. 3-14) que están conservados de forma diferente entre los diversos miembros de la familia. La región A/B N-terminal es la que difiere más ampliamente entre los receptores y contiene el primero de dos dominios de transactivación. La **transactivación** es el proceso por el que un cambio conformacional del receptor inducido por ligando provoca una modificación de la conformación del ADN y, por tanto, inicia la transcripción. La región C, la más conservada entre los tipos de receptores, contiene el dominio de unión al ADN y también participa en la **dimerización** (v. tabla 3-6).

TABLA 3-6 Receptores nucleares

RECEPTOR	NOMBRE COMPLETO	DISPOSICIÓN DIMÉRICA
GR	Receptor de glucocorticoides	GR/GR
MR	Receptor de mineralocorticoides	MR/MR
PR	Receptor de progesterona	PR/PR
ERα, ERβ	Receptores de estrógenos	ER/ER
AR	Receptor de andrógenos	AR/AR
VDR	Receptor de vitamina D	VDR/RXR
TR	Receptor de hormona tiroidea	TR/RXR
RAR	Receptor de ácido retinoico	RAR/RXR
PPARα, PPARγ, PPARδ	Receptores activados por la proliferación de peroxisoma α, γ, δ	PPAR/RXR
FXR	Receptor de ácidos biliares	FXR/RXR
LXR	Receptor X hepático	LXR/RXR
SXR (o PXR)	Receptor de esteroides y xenobióticos (receptor X de pregnano)	SXR/RXR
CAR	Receptor constitutivo de androstano	CAR/RXR

RXR, receptor X de retinoide.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N3-25 Efectos no genómicos de las hormonas esteroideas

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

Un tema activo en la literatura es que ciertas hormonas esteroideas, cuando se aplican a células en cultivo, producen efectos biológicos que son demasiado rápidos para estar mediados por alteraciones de la expresión génica. Un ejemplo es la aldosterona, que (en varias líneas celulares) puede disminuir la $[Ca^{2+}]_i$ tan rápidamente que el efecto simplemente no podría deberse a la alteración de la síntesis proteica. Además, los tratamientos que bloquean la síntesis de proteínas no inhiben la capacidad de la aldosterona para disminuir la $[Ca^{2+}]_i$. No está claro cómo pueden producirse estos efectos no genómicos tan rápidos de las hormonas esteroideas. Una posibilidad es que la aldosterona interactúe con un receptor alternativo (es decir, no con el receptor de mineralocorticoides al que normalmente debería unirse en el citoplasma). Otra posibilidad es que la aldosterona se uniera al receptor de mineralocorticoides, que podría tener un efecto rápido, además del efecto genómico tradicional más lento. Por último, es posible que la aldosterona interactúe de forma inespecífica con elementos de otra cascada de señalización. Con independencia del mecanismo, la rápida acción de la aldosterona es una excepción a la norma general de que todas las acciones de las hormonas de tipo esteroideo ocurren por la modulación de la transcripción.

BIBLIOGRAFÍA

Ngarmukos C, Grekin RJ. Nontraditional aspects of aldosterone physiology. Am J Physiol Endocrinol Metab 2001;281:E1122-7.

Zhou ZH, Bubien JK. Nongenomic regulation of ENaC by aldosterone. Am J Physiol Cell Physiol 2001;281:C1118-30.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

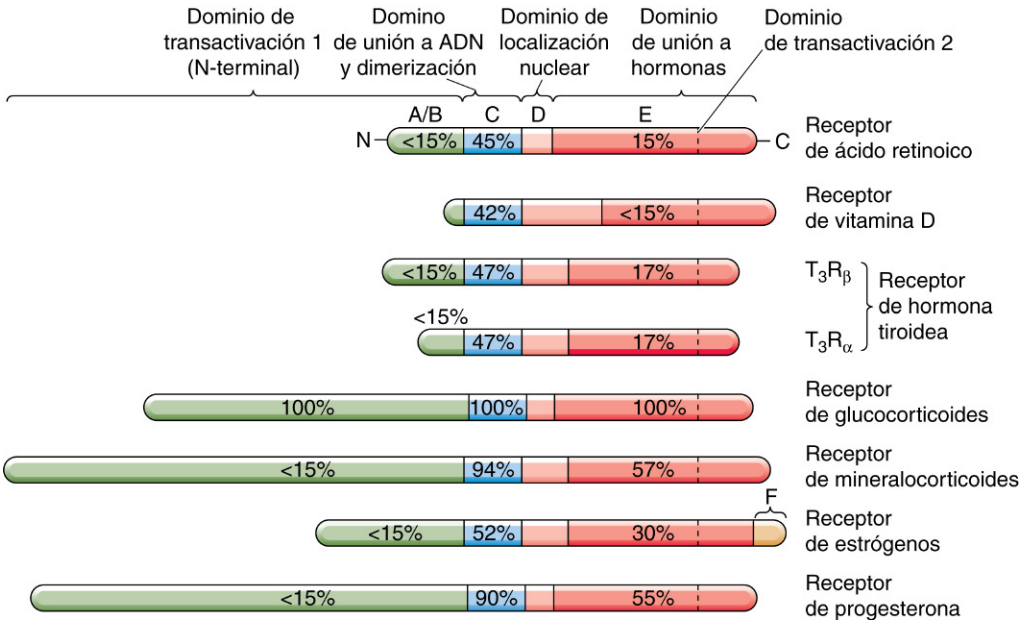


Figura 3-14 Constitución modular de receptores intracelulares (o nucleares). Los miembros de esta familia están presentes en el citoplasma o el núcleo e incluyen receptores para varios ligandos, como el ácido retinoico, vitamina D, hormonas tiroideas y hormonas esteroideas. Estos receptores tienen una constitución modular, con hasta seis elementos. Los porcentajes mostrados en los dominios A/B, C y E se refieren a los grados de identidad de aminoácidos respecto al receptor de glucocorticoides. Por ejemplo, el 45% de los aminoácidos del dominio de unión a ADN o C del receptor de ácido retinoico son idénticos al dominio correspondiente del receptor de glucocorticoides.

Se compone de dos estructuras en «dedo de zinc» (v. pág. 82). La región D, o bisagra, contiene la «señal de localización nuclear» y también puede contener secuencias de transactivación. El dominio E es responsable de la unión a la hormona. Al igual que la zona C, interviene en la dimerización a través de su región en «cremallera básica» (v. pág. 83). Por último, al igual que la región A/B, la región E contiene un dominio de transactivación. El pequeño dominio F C-terminal solo está presente en algunos receptores nucleares y su función se desconoce.

Los receptores nucleares activados se unen a elementos de secuencia en la región reguladora de los genes de respuesta y activan o reprimen la transcripción del ADN

Una de las características notables de los receptores nucleares es que se unen de forma muy específica a secuencias cortas de ADN, denominadas **elementos de respuesta a hormonas,** en la región reguladora de los genes de respuesta. Los distintos receptores nucleares muestran distribuciones celulares y tisulares específicas. Por tanto, la batería de genes afectados por un determinado ligando depende del complemento de receptores en la célula, de la capacidad de estos receptores para formar homodímeros o heterodímeros y de la afinidad de estos complejos receptor-ligando por un determinado elemento de respuesta en el ADN.

Además de afectar a la transcripción uniéndose directamente a elementos reguladores específicos, varios receptores nucleares modulan la expresión génica actuando como represores de la transcripción (v. pág. 92). Por ejemplo, los glucocorticoides, actuando a través de su receptor, pueden atenuar los componentes de la respuesta inflamatoria suprimiendo la actividad transcripcional de otros factores de transcripción, como la proteína activadora 1 (AP-1; v. tabla 4-1) y el factor nuclear κB (NF-κB; v. págs. 86-87).

BIBLIOGRAFÍA

La lista de referencias está disponible en www.StudentConsult.com.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

BIBLIOGRAFÍA

Libros y revisiones

Attisano L, Wrana JL. Signal transduction by the TGF-β superfamily. Science 2002;296:1646-7.

Blumberg B, Sabbagh W Jr, Juguilon H, et al. SXR, a novel steroid and xenobiotic-sensing nuclear receptor. Genes Dev 1998;12(20):3195-205.

Clapham DE, Neer EJ. New roles of G protein βγ dimers in transmembrane signalling. Nature 1993;365:403-6.

Edwards DP. Regulation of signal transduction pathways by estrogen and progesterone. Annu Rev Physiol 2005;67:335-76.

Exton JH. Phosphoinositide phospholipases and G proteins in hormone action. Annu Rev Physiol 1994;56:349-69.

Gilman AG. Gproteins: Transducers of receptor-generated signals. Annu Rev Biochem 1987;56:615-49.

Lefkowitz RJ. Gprotein–coupled receptor kinases. Cell 1993;74:409-12.

Nakamura S, Nishizuka Y. Lipid mediators and protein kinase C activation for the intracellular signaling network. J Biochem 1994;115:1029-34.

Neves SR, Ram PT, Iyengar R. Gprotein pathways. Science 2002; 296:1636-9.

Vane JR, Botting RM. Mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Am J Med 1998;104(Suppl):S2-8.

Artículos de revista

Conklin BR, Bourne HR. Structural elements of Gα subunits that interact with Gβγ, receptors, and effectors. Cell 1993;73:631-41.

Fraser ID, Tavalin SJ, Lester LB, et al. A novel lipid-anchored A-kinase anchoring protein facilitates cAMP-responsive membrane events. EMBO J 1998;17:2261-72.

Hildebrandt JD. Role of subunit diversity in signaling by heterotrimeric G proteins. Biochem Pharmacol 1997;54:325-39.

Mochly-Rosen D, Gordon AS. Anchoring proteins for protein kinase C: A means for isozyme selectivity. FASEB J 1998;12:35-42.

Rodig SJ, Meraz MA, White JM, et al. Disruption of the Jak1 gene demonstrates obligatory and nonredundant roles of the Jaks in cytokine-induced biological responses. Cell 1998;93:373-83.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CAPÍTULO 4

REGULACIÓN DE LA EXPRESIÓN GÉNICA

Peter Igarashi

En este capítulo se describen los principios generales de la estructura y la expresión de los genes, así como los mecanismos subyacentes a la regulación de la expresión génica específica de tejidos e inducible. Se verá que determinadas proteínas (factores de transcripción) controlan la transcripción génica al interactuar con elementos reguladores en el ADN (promotores y potenciadores). Dado que muchos de los factores de transcripción son moléculas efectoras en las vías de transducción de señales, estos factores de transcripción pueden regular coordinadamente la expresión génica en respuesta a estímulos fisiológicos. Por último, se describen los importantes papeles de la regulación epigenética y postranscripcional de la expresión génica. Debido a que muchas de las proteínas y secuencias de ADN se conocen por sus abreviaturas, estas se recogen en el glosario incluido al final de este capítulo.

DE LOS GENES A LAS PROTEÍNAS

La expresión génica difiere entre los tejidos y (en cualquier tejido) puede variar en respuesta a estímulos externos

El genoma humano haploide contiene 20.000-30.000 genes diferentes, pero solo alrededor de una tercera parte de ellos se traduce activamente en proteínas en cualquier célula individual. Las células de los distintos tejidos tienen aspectos morfológicos y funciones diferentes, y responden de forma distinta a los estímulos externos, aunque su contenido de ADN es idéntico. Por ejemplo, aunque todas las células del cuerpo contienen un gen de la albúmina, solo las células hepáticas (hepatocitos) pueden sintetizar y secretar albúmina al torrente sanguíneo. Por el contrario, los hepatocitos no pueden sintetizar insulina, que sí producen las células β pancreáticas. La explicación para estas observaciones es que la expresión de los genes está regulada, de modo que algunos genes están activos en los hepatocitos y otros están silentes. En las células β pancreáticas está activo un conjunto diferente de genes; otros, como los que se expresan solo en el hígado, están silentes. ¿Cómo programa el organismo a un tipo de células para expresar genes específicos del hígado y a otro para expresar un conjunto de genes apropiados para el páncreas? Este fenómeno se denomina **expresión génica específica de tejido.**

Una segunda cuestión es que los genes en células individuales no suelen expresarse en niveles constantes e inmutables (expresión constitutiva). Por el contrario, sus niveles de expresión a menudo varían ampliamente en respuesta a estímulos ambientales. Por ejemplo, cuando la concentración sanguínea de glucosa disminuye, las células α del páncreas secretan la hormona glucagón (v. págs. 1050-1053). El glucagón circula en la sangre hasta llegar al hígado, donde aumenta 15 veces la expresión del gen que codifica la fosfoenolpiruvato-carboxicinasa (PEPCK), una enzima que cataliza el paso limitante de la velocidad en la gluconeogénesis (v. pág.1051). A continuación, el aumento de la gluconeogénesis contribuye a normalizar la concentración sanguínea de glucosa. Este bucle regulador simple, que requiere que las células del hígado perciban la presencia de glucagón y estimulen la expresión del gen de la PEPCK, ilustra el fenómeno de la **expresión de genes inducible.**

La información genética fluye del ADN a las proteínas

El «dogma central de la biología molecular» afirma que la información genética fluye unidireccionalmente del ADN a las proteínas. El ADN es un polímero de nucleótidos, cada uno de los cuáles contiene una base nitrogenada (adenina, A; guanina, G; citosina, C; o timina, T) unida a la desoxirribosa 5′-fosfato. Los nucleótidos polimerizados forman una cadena polinucleotídica en la que la secuencia de las bases nitrogenadas constituye la información genética. Con pocas excepciones, todas las células del cuerpo comparten la misma información genética. La formación de puentes de hidrógeno entre bases (A y T, o G y C) en las dos cadenas complementarias de ADN produce una estructura helicoidal doble.

El ADN tiene dos funciones. La primera es actuar como un almacén autorrenovable de datos que mantiene una fuente constante de información genética para la célula. Esta función se consigue mediante la replicación del ADN, que asegura que cuando las células se dividen, las células hijas reciben copias exactas de ADN. La segunda finalidad del ADN es la de actuar como una plantilla para la traducción de la información genética en proteínas, que son las unidades funcionales de la célula. Este segundo objetivo se define en términos generales como la **expresión génica.**

La expresión génica implica dos procesos principales (fig. 4-1). El primer proceso, la **transcripción,** es la síntesis de ARN a partir de una plantilla de ADN, mediada por una enzima denominada ARN polimerasa II. La molécula de ARN resultante tiene una secuencia idéntica a una de las cadenas del ADN, salvo porque la base uracilo (U) sustituye a la timina (T). El segundo proceso, la **traducción,** es la síntesis de las proteínas a partir del ARN. Durante la traducción, el código genético en la secuencia de ARN es «leído» por el ARN de transferencia (ARNt) y, a continuación, los aminoácidos transportados por el ARNt se unen covalentemente para formar una cadena polipeptídica. En las células eucariotas la transcripción se produce en el núcleo, mientras que la traducción se realiza en los ribosomas situados en el citoplasma. Por tanto, es necesario un intermediario de ARN, denominado **ARN mensajero**

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

booksmedicos.org

booksmedicos.org

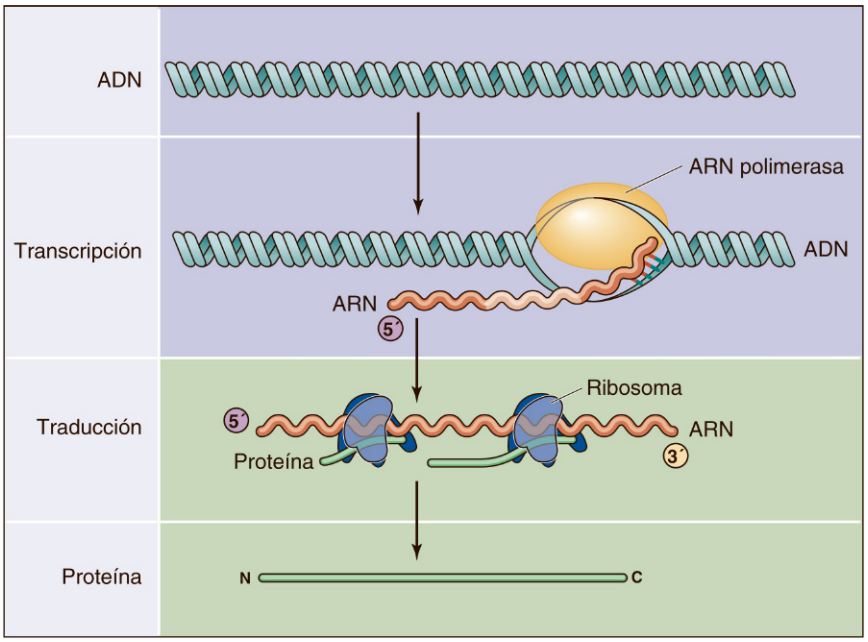


Figura 4-1 Desde los genes a las proteínas. La expresión génica implica dos procesos principales. En primer lugar, el ADN se transcribe en ARN por la ARN polimerasa. En segundo lugar, el ARNm se traduce en proteínas en los ribosomas.

(ARNm), para transportar la información genética desde el núcleo hasta el citoplasma. El proceso completo, comenzando desde el ADN en el núcleo hasta las proteínas en el citoplasma, constituye la expresión génica.

Aunque el **dogma central de la biología molecular** se aplica a la mayoría de los genes codificantes de proteínas, existen excepciones. Por ejemplo, los virus de ARN (como el virus de la inmunodeficiencia humana [VIH] que causa el síndrome de inmunodeficiencia adquirida) contienen su información genética en la secuencia de un genoma de ARN. El virus del VIH es además un retrovirus. Tras la infección por el VIH, la célula «transcribe de forma inversa» el genoma de ARN en ADN bicatenario, que luego se integra en el genoma de ADN del huésped. La transcripción del ADN codificado por el virus por parte de la maquinaria transcripcional del huésped produce moléculas de ARN que pasan a formar parte de nuevas partículas de VIH. Por otro lado, las células transcriben algunos genes en ARN que no codifican proteínas. Los ARN denominados no codificantes incluyen los ARN ribosómicos (ARNr) y los ARN de transferencia (ARNt) que participan en la traducción proteica, los ARN pequeños nucleares (ARNsn) que intervienen en el *splicing* (corte y empalme) del ARN y los microARN (miARN) que regulan la abundancia y traducción de ARNm (v. págs. 99-100).

El gen consta de una unidad de transcripción

En la figura 4-2 se muestra la estructura típica de un gen eucariótico codificante de proteínas típico. El **gen** consta de un segmento de ADN que se transcribe a ARN. Se extiende desde el sitio de inicio de la transcripción al sitio de finalización de la transcripción. La región de ADN que está inmediatamente adyacente y en dirección 5′ *(upstream)* desde el sitio de inicio de la transcripción se denomina **región flanqueante 5′.** El dominio correspondiente que está en dirección 3′ *(downstream)* respecto al sitio de terminación de la transcripción se denomina **región flanqueante 3′.** (Hay que recodar que las cadenas de ADN tienen direccionalidad debido a la orientación 5′ a 3′ de los enlaces fosfodiéster del esqueleto de azúcar-fosfato del ADN. Por convención, la cadena de ADN que tiene la misma secuencia que el ARN se denomina cadena codificante y la complementaria se denomina cadena no codificante. La orientación 5′ a 3′ se refiere a la cadena codificante.) Aunque las regiones flanqueantes 5′ y 3′ no se transcriben en ARN, con frecuencia contienen secuencias de ADN, denominadas **elementos reguladores,** que controlan la transcripción génica. El sitio donde comienza la transcripción del gen, a veces denominado sitio de la caperuza *(cap),* puede tener una variante de la secuencia de nucleótidos 5′-ACTT(T/C)TG-3′ (denominada secuencia de caperuza o *cap*), donde T/C significa T *o* C. La A es el **sitio de inicio de la transcripción.** La transcripción se realiza hasta el **sitio de terminación de la transcripción,** que tiene una secuencia y localización menos definidas en los genes eucarióticos. Situada al final del gen, pero 5′ respecto al sitio de terminación, se encuentra otra secuencia denominada **señal de poliadenilación,** que a menudo tiene la secuencia 5′-AATAAA-3′.

El ARN que se transcribe inicialmente a partir de un gen se denomina **transcrito primario** (v. fig. 4-2) o ARNm precursor (pre-ARNm). Antes de que pueda traducirse en una proteína, el transcrito primario debe transformarse en un ARNm maduro en el núcleo. La mayoría de los genes eucarióticos contiene **exones,** secuencias de ADN que están presentes en el ARNm maduro, alternando con **intrones,** que no están presentes en el ARNm. El transcrito primario es una copia completa de la cadena codificante del gen y contiene las secuencias tanto de los exones como de los intrones. Para producir un ARNm maduro que pueda traducirse a proteínas, la célula debe procesar el transcrito primario en cuatro pasos.

En primer lugar, la célula agrega una base guanosina inusual, que está metilada en la posición 7, mediante un enlace 5′-5′ fosfodiéster en el extremo 5′ del transcrito. El resultado es una 5′ metil **caperuza.** La presencia de la 5′ metil caperuza es necesaria para la exportación de los ARNm desde el núcleo hasta el citoplasma, así como para la traducción de los ARNm.

En segundo lugar, la célula elimina las secuencias de los intrones del transcrito primario a través de un proceso denominado ***splicing* del pre-ARNm.** El *splicing* implica la unión de las secuencias de los exones en el transcrito de ARN y la eliminación de los intrones

booksmedicos.org

booksmedicos.org

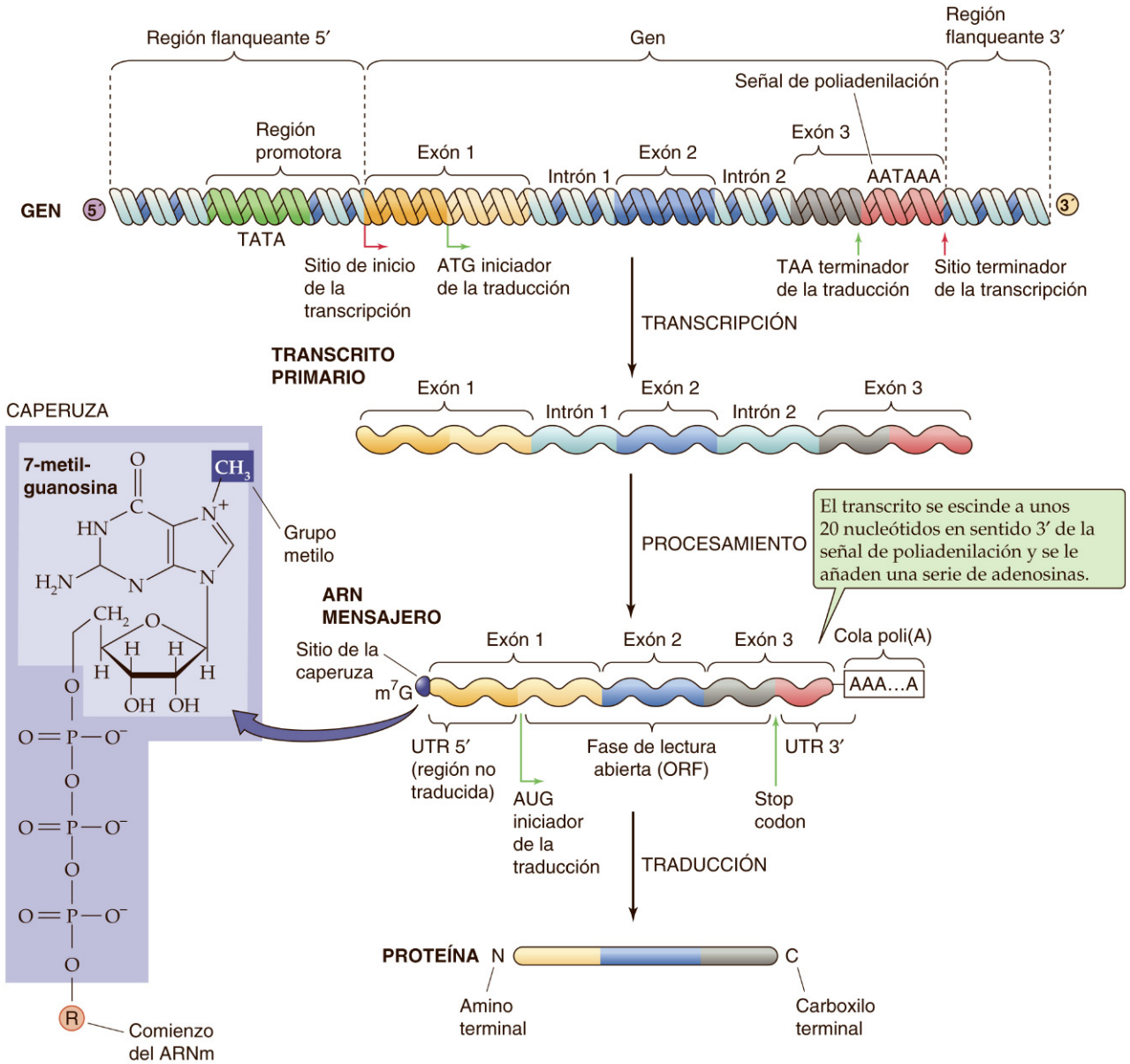


Figura 4-2 Estructura de un gen eucariótico y sus productos. La figura muestra un gen, un transcrito primario de ARN, el ARNm maduro y la proteína resultante. La numeración 5′ y 3′ del gen se refiere a la cadena codificante. ATG, AATAAA y similares son secuencias de nucleótidos. m^7G, 7-metil-guanosina.

interpuestos. Como resultado, el **ARNm maduro** (v. fig. 4-2) es más corto y no contiene todas las secuencias de la cadena codificante de ADN.

El tercer paso del procesamiento es la escisión del transcrito de ARN a unos 20 nucleótidos de la señal de poliadenilación en sentido 3′, cerca del extremo 3′ del transcrito.

El cuarto paso es la adición de una cadena de 100-200 bases adenina en el sitio de la escisión para formar una **cola poli(A).** Esta cola contribuye la estabilidad del ARNm.

El ARNm maduro producido por procesamiento del ARN no solo contiene una región codificante (una fase de lectura abierta) que codifica una proteína, sino también secuencias 5′ y 3′ que no se traducen a proteína, las regiones no traducidas (UTR, de *untranslated regions*) 5′ y 3′, respectivamente. La traducción de los ARNm en los ribosomas siempre empieza en el codón AUG, que codifica la metionina, y continúa hasta que el ribosoma se encuentra con uno de los tres codones de terminación (UAG, UAA o UGA). El extremo 5′ del ARNm se traduce primero y proporciona el extremo N-terminal de la proteína; el extremo 3′ se traduce al final y da lugar al extremo C-terminal.

El ADN está empaquetado en la cromatina

Aunque el ADN suele representarse como lineal, el ADN cromosómico en el núcleo está realmente organizado en una estructura de orden superior denominada cromatina. Este empaquetamiento es necesario para que el ADN, cuya longitud total es de ~1 m, pueda caber en un núcleo con un diámetro de 10^{-5} m. La **cromatina** consta de ADN asociado a **histonas** y a otras proteínas nucleares. El componente básico de la cromatina es el **nucleosoma** (fig. 4-3), cada uno de los cuales consta de un núcleo proteico *(core)* y 147 pares de bases (pb) de ADN asociado. El núcleo proteico es un

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

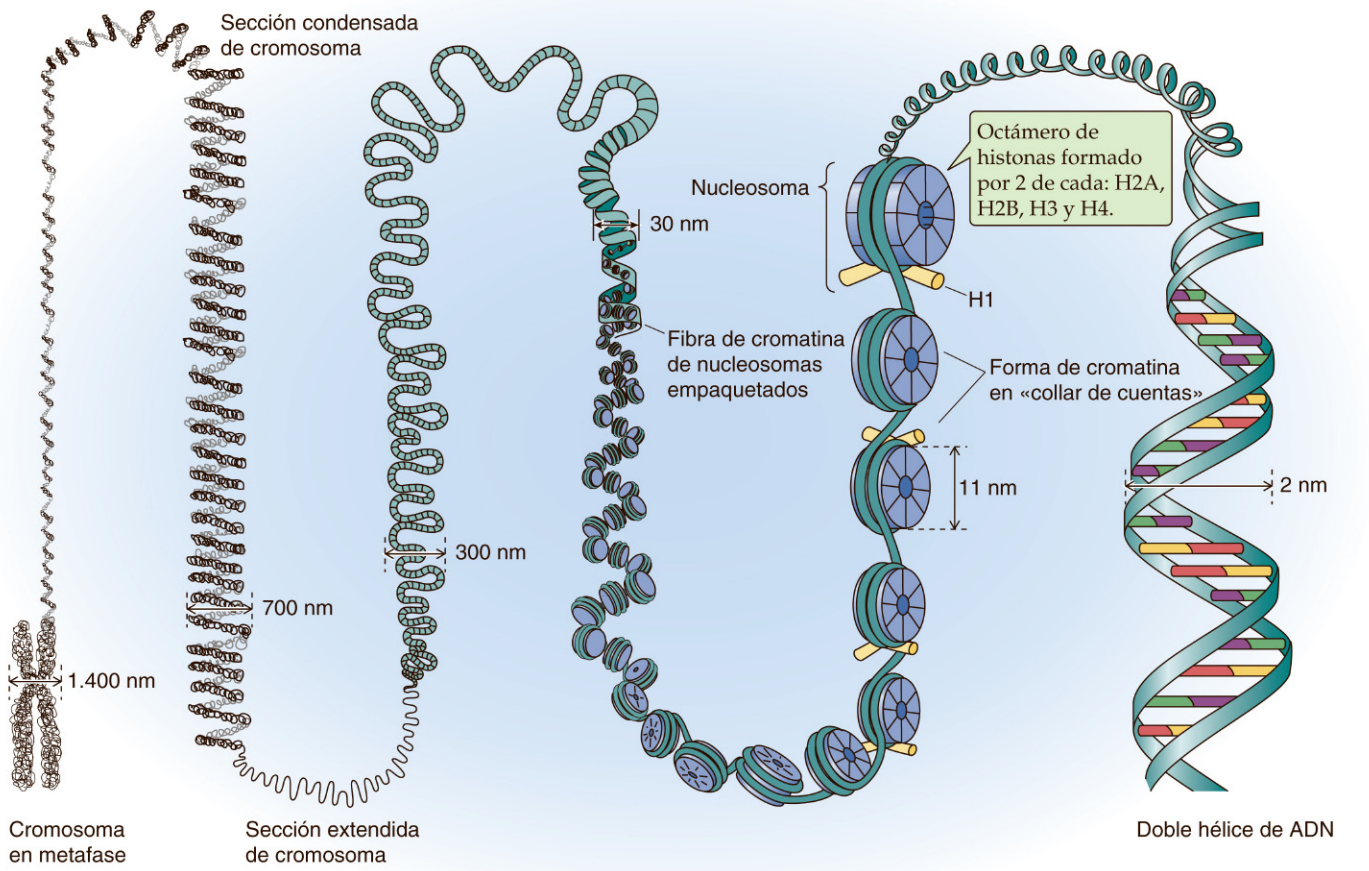


Figura 4-3 Estructura de la cromatina.

octámero de las histonas H2A y H2B, H3 y H4. El ADN se enrolla dos veces alrededor de las histonas del núcleo nucleosómico para formar una estructura similar a un solenoide. Una histona de unión (H1) se asocia con segmentos de ADN entre los nucleosomas. Los conjuntos regulares de nucleosomas tienen un aspecto de collar de perlas y constituyen la denominada fibra de cromatina de 11 nm, que se condensa para formar la fibra de 30 nm.

Existen dos formas generales de cromatina, que pueden distinguirse citológicamente por sus diferentes grados de condensación. La **heterocromatina** es una forma de cromatina altamente condensada que es inactiva desde el punto de vista de la transcripción. En general, la estructura de la cromatina altamente organizada se asocia con la *represión* de la transcripción génica. La heterocromatina contiene principalmente secuencias de ADN repetitivo y relativamente pocos genes. La **eucromatina** tiene una estructura más abierta y contiene genes que se transcriben activamente. Incluso en la eucromatina «abierta» transcripcionalmente activa, la estructura local de la eucromatina puede influir en la actividad de los genes individuales.

La expresión génica puede regularse en múltiples pasos

La expresión génica consta de ocho pasos (fig. 4-4):

Paso 1: **remodelación de la cromatina.** Antes de que un gen pueda transcribirse deben producirse algunas modificaciones locales en la estructura de la cromatina para que las enzimas que median la transcripción puedan acceder al ADN genómico. La modificación de la estructura de la cromatina se denomina remodelación de la cromatina, que puede implicar la relajación de la interacción entre las histonas y el ADN, el reposicionamiento de los nucleosomas o la depleción local de histonas.

Paso 2: **inicio de la transcripción.** En este paso, la ARN polimerasa es reclutada al promotor del gen y comienza a sintetizar ARN de secuencia complementaria a la de una de las cadenas del ADN patrón. Para la mayoría de los genes eucarióticos, el inicio de la transcripción es el paso crítico limitante de la velocidad en la expresión génica.

Paso 3: **elongación de la transcripción.** Durante la elongación de la transcripción, la ARN polimerasa recorre la cadena de ADN y añade secuencialmente ribonucleótidos a la cadena de ARN en crecimiento. N4-1

Paso 4: **terminación de la transcripción.** Tras producir un ARN de longitud completa, la enzima detiene la elongación.

Paso 5: **procesamiento del ARN.** Como se señaló antes, el procesamiento del ARN implica: a) la adición de una caperuza 5′ metilguanosina; b) el *splicing* del pre-ARNm; c) la escisión de la cadena de ARN, y d) la poliadenilación.

Paso 6: **transporte nucleocitoplásmico.** El siguiente paso en la expresión génica es la exportación del ARNm maduro a través de los poros de la envoltura nuclear (v. pág. 21) hacia el citoplasma. El transporte nucleocitoplásmico es un proceso

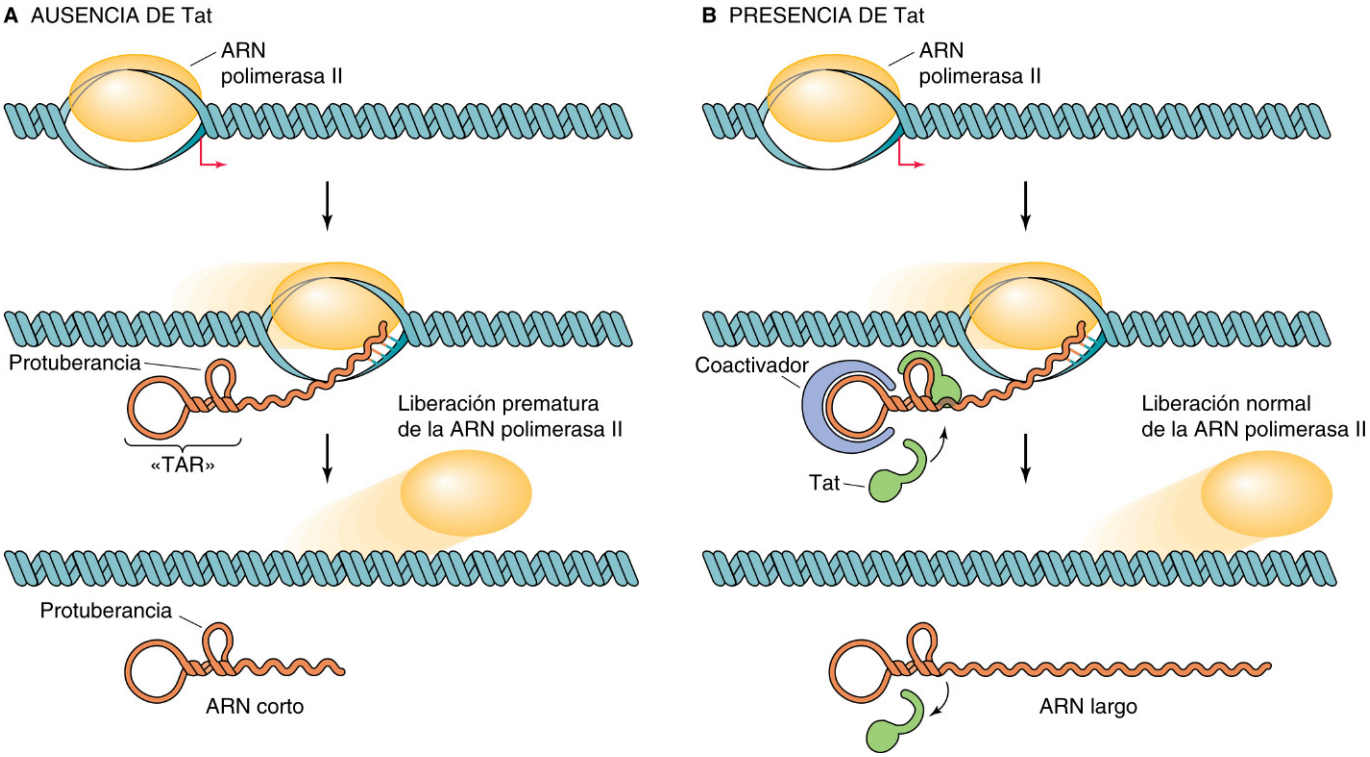
booksmedicos.org

booksmedicos.org

N4-1 Papel de Tat en la elongación del transcrito

Colaboración de Peter Igarashi

La regulación de la elongación parece ser crucial para la expresión de ciertos genes, como algunos genes del VIH-1, el agente causante del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida). El VIH-1 es un retrovirus (virus de ARN) que infecta preferentemente las células del sistema inmunitario. Después de la infección, el genoma viral de ARN se transcribe de forma inversa a ADN bicatenario, que se integra en el genoma del huésped. Un promotor viral que se localiza en la repetición terminal larga del genoma viral dirige a continuación la expresión de los genes virales. En una posición inmediatamente 3′ del promotor (y en la región no traducida 5′) se encuentra un elemento regulador denominado el **elemento de respuesta de transactivación (TAR).** A diferencia de los elementos reguladores que se han descrito anteriormente, este elemento está activo en el *ARN transcrito.* La secuencia del TAR contiene una repetición invertida, y un segmento de nucleótidos en una parte del TAR se empareja con nucleótidos en otra parte para crear una estructura de horquilla en este transcrito viral (eFig. 4-1). Debido a que la repetición invertida es imperfecta, la horquilla contiene una «protuberancia». La elongación de la transcripción no ocurrirá a menos que una proteína codificada por el virus denominada **Tat** se una con esta protuberancia en la porción TAR del transcrito de ARN. En la ausencia de Tat la transcripción se inicia, pero la elongación no continúa después del TAR; los transcritos truncados resultantes no codifican proteínas. En presencia de Tat, Pol II puede leer a través de TAR y la elongación continúa normalmente, lo que da lugar a ARN de longitud completa. Parece que la función del TAR es reclutar a Tat al promotor. Tat, a su vez, se asocia con P-TEFb, una cinasa que fosforila el CTD de Pol II (v. pág. 85 y fig. 4-10) y estimula la elongación de la transcripción.



eFigura 4-1 Papel de Tat en la elongación del transcrito. **A,** El TAR (elemento de respuesta a la *trans*-activación) del ARN recién transcrito forma una horquilla con una protuberancia. En la ausencia de Tat la transcripción termina prematuramente y libera una cadena corta de ARN. **B,** Tat se une a la protuberancia y recluta un coactivador que permite la elongación del transcrito para formar ARN de longitud completa.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

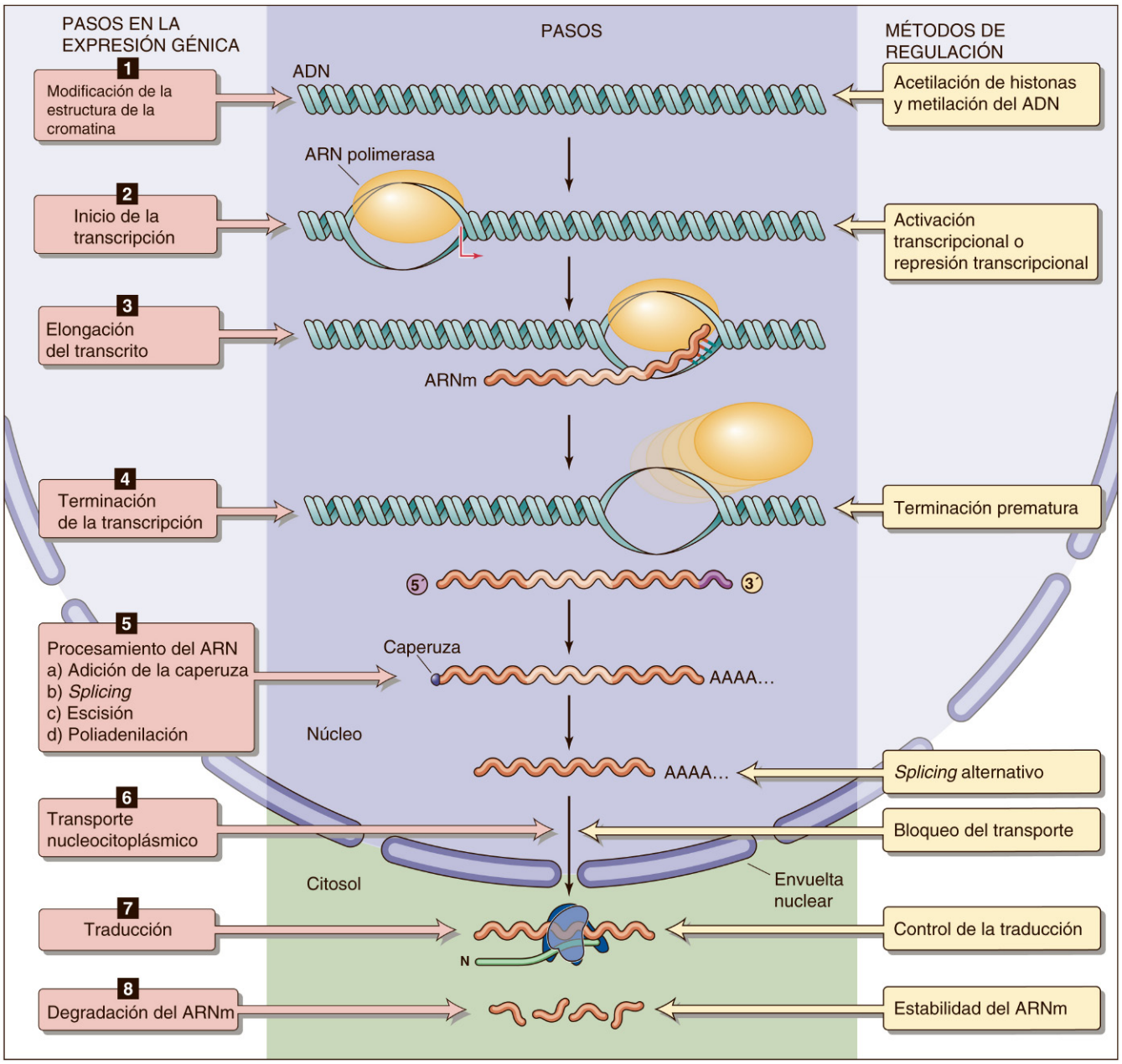


Figura 4-4 Pasos de la expresión génica. Casi todos los ocho pasos de la expresión génica son dianas potenciales para la regulación.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

regulado que es importante para el control de calidad del ARNm.

Paso 7: **traducción.** El ARNm se traduce en proteínas en los ribosomas. Durante la traducción el código genético del ARNm es leído por un ARNt, y luego los aminoácidos unidos al ARNt se añaden a la cadena polipeptídica naciente.

Paso 8: **degradación del ARNm.** Por último, el ARNm se degrada en el citoplasma mediante una combinación de endonucleasas y exonucleasas.

Cada uno de estos pasos es una diana potencial para la regulación (v. fig. 4-4, imagen derecha):

1. La expresión de los genes puede estar regulada por modificaciones tanto globales como locales de la estructura de la cromatina.
2. Una modificación importante relacionada de la estructura de la cromatina es el estado de metilación del ADN.
3. El inicio de la transcripción puede regularse por activadores y represores transcripcionales.
4. La elongación del transcrito puede regularse por la terminación prematura en la que la polimerasa se desprende (o es desplazada) de la cadena de ADN; dicha terminación da lugar a la síntesis de transcritos truncados.
5. El *splicing* del pre-ARNm puede regularse por el *splicing* alternativo, que genera diferentes especies del mismo transcrito primario de ARN.
6. En el paso de transporte nucleocitoplásmico la célula evita la expresión de transcritos aberrantes, como los que tienen defectos en el procesamiento del ARNm. Además, los transcritos

booksmedicos.org

booksmedicos.org

mutantes que contienen codones de terminación prematura pueden degradarse a través de un proceso denominado degradación mediada por mutación de terminación.
7. El control de la traducción del ARNm es un paso regulado en la expresión de ciertos genes, como el gen del receptor de la transferrina.
8. El control de la estabilidad del ARNm afecta a los niveles de estado estacionario de ARNm en el citoplasma y es importante para la expresión global de muchos genes.

Aunque cualquiera de estos pasos puede ser crucial para la regulación de un gen particular, el inicio de la transcripción es el que está regulado con más frecuencia (paso 2) y es en el que se centra este capítulo. Al final del capítulo se describen ejemplos de regulación epigenética de la expresión génica y de regulación en los pasos posteriores al inicio de la transcripción (regulación postranscripcional).

Los factores de transcripción son proteínas que regulan la transcripción génica

Un principio general es que la transcripción génica está regulada por las interacciones de proteínas específicas con secuencias específicas del ADN. Las proteínas que regulan la transcripción génica se denominan **factores de transcripción.** Muchos factores de transcripción reconocen y se unen a secuencias específicas de ADN. Los sitios de unión para estos factores de transcripción se denominan **elementos reguladores.** Debido a que están ubicados en el mismo segmento de ADN que los genes que regulan, estos elementos reguladores se denominan a veces factores **que actúan en *cis*.**

En la figura 4-5 se ilustra el esquema general para la regulación de la expresión génica. La transcripción requiere proteínas (factores de transcripción) que se unen a secuencias específicas del ADN (elementos reguladores) situadas cerca de los genes que regulan (genes diana). Una vez que las proteínas se unen al ADN estimulan (o inhiben) la transcripción del gen diana. Un factor de transcripción determinado puede regular la transcripción de múltiples genes diana. En general, la regulación de la expresión génica puede producirse a nivel de factores de transcripción o de elementos reguladores. Como ejemplos de regulación a nivel de los factores de transcripción se incluyen las variaciones de la abundancia de factores de transcripción, de su afinidad por el ADN y de su capacidad para estimular (o inhibir) la transcripción. Como ejemplos de regulación a nivel de elementos reguladores pueden citarse las modificaciones de la estructura de la cromatina (que influye en la accesibilidad a los factores de transcripción) y las modificaciones covalentes del ADN, especialmente la metilación.

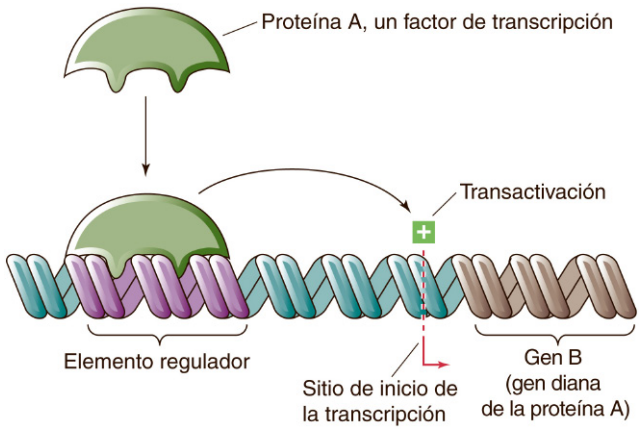


Figura 4-5 Regulación de la transcripción. La proteína A, un factor de transcripción que está codificado por el gen A (no se muestra), regula otro gen (gen B). La proteína A se une a una secuencia de ADN (elemento regulador) situado en posición 5′ respecto al gen B; esta secuencia de ADN es un elemento que actúa en *cis*, porque se encuentra en el mismo ADN que el gen B. En este ejemplo la proteína A estimula (transactiva) la transcripción del gen B. Los factores de transcripción también pueden inhibir la transcripción.

EL PROMOTOR Y LOS ELEMENTOS REGULADORES

La maquinaria transcripcional basal media la transcripción génica

Los genes codificantes de proteínas se transcriben por una enzima denominada **ARN polimerasa II (Pol II),** que cataliza la síntesis de ARN cuya secuencia es complementaria a la del ADN. La Pol II es una proteína grande (masa molecular de 600 kDa) integrada por 10-12 subunidades. Aunque la Pol II cataliza la síntesis de ARNm, por sí sola es incapaz de unirse al ADN y de iniciar la transcripción en sitios específicos. El reclutamiento de la Pol II y el inicio de la transcripción requieren un conjunto de proteínas denominadas **factores de transcripción general.** Se conocen seis factores de transcripción generales: TFIIA, TFIIB, TFIID, TFIIE, TFIIF y TFIIH, cada uno de los cuales contiene varias subunidades. N4-2 Estos factores de transcripción generales son esenciales para la transcripción de todos los genes codificantes de proteínas, lo que los distingue de los factores de transcripción que se analizan a continuación y que están implicados en la transcripción de genes específicos. Junto con la Pol II, los factores de transcripción generales constituyen la **maquinaria transcripcional basal,** que también se denomina **holoenzima ARN polimerasa** o **complejo de preiniciación** porque se requiere su ensamblaje antes de que pueda comenzar la transcripción. La maquinaria transcripcional basal se ensambla en una región de ADN que está en situación inmediatamente 5′ respecto al gen e incluye el sitio de inicio de la transcripción. Esta región se denomina **promotor del gen** (fig. 4-6).

El promotor determina el sitio de inicio y la dirección de la transcripción

El promotor es un elemento regulador que actúa en *cis* que es necesario para la expresión del gen. Además de definir el *sitio* de inicio de la transcripción, el promotor también determina la *dirección* de dicha transcripción. Algo que es un tanto sorprendente es que no existe ninguna secuencia única que defina el promotor del gen, sino que el promotor consta de módulos simples de secuencias (elementos de ADN). N4-3 Un elemento de ADN común en muchos promotores es la **secuencia TATA** de Goldberg-Hogness, que tiene la secuencia consenso 5′-GNGTATA(A/T)A(A/T)-3′, donde N es cualquier nucleótido. La secuencia TATA está situada generalmente unos 30 pb en sentido 5′ desde el sitio de inicio de la transcripción. El factor de transcripción general TFIID (un componente de la maquinaria transcripcional basal) reconoce la secuencia TATA, por lo que se considera que determina el sitio de inicio de la transcripción. El propio TFIID está compuesto por una **proteína de unión a TATA (TBP)** y al menos 10 **factores asociados a TBP (TAF).** La subunidad TBP es una proteína de unión al ADN específica de secuencia que se une a la secuencia TATA. Los TAF están implicados en la activación de la transcripción génica (se detalla más adelante).

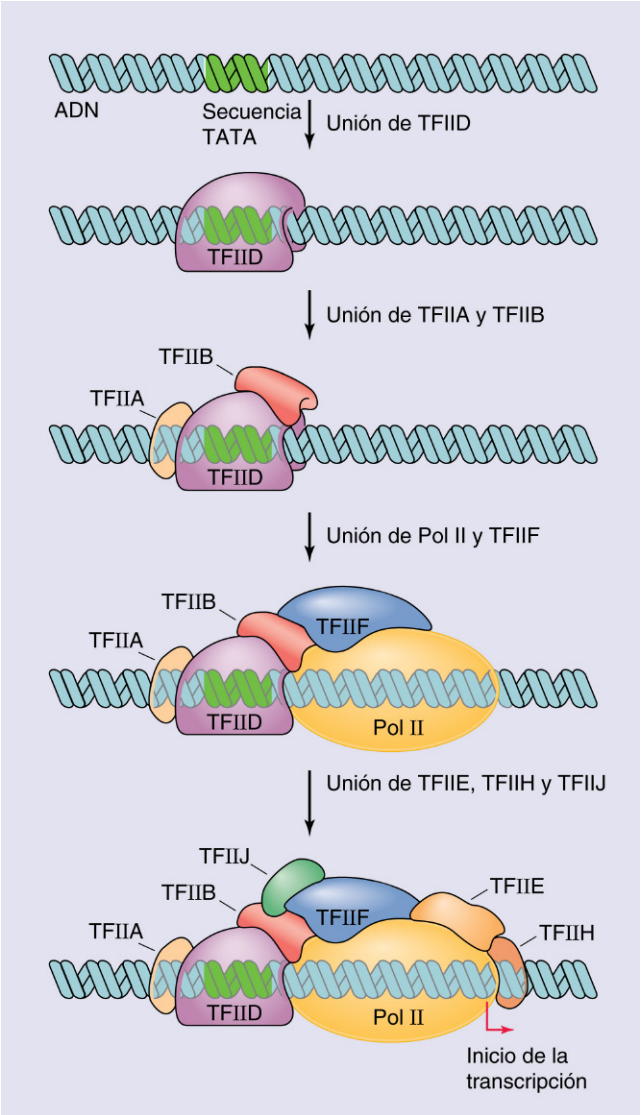
booksmedicos.org

booksmedicos.org

N4-2 Ensamblaje secuencial de factores de transcripción generales

Colaboración de Peter Igarashi

In vitro los factores de transcripción generales y Pol II se ensamblan de forma ordenada sobre el ADN. La primera proteína que se une al ADN es **TFIID,** que induce un acodamiento en el ADN y constituye una plataforma para el ensamblaje de los demás factores. Una vez que el TFIID se une al ADN, los demás componentes de la maquinaria transcripcional basal se ensamblan espontáneamente mediante interacciones proteína-proteína. El siguiente factor de transcripción general que se une es **TFIIA,** que estabiliza la interacción de TFIID con el ADN. Al ensamblaje de TFIIA le sigue el de **TFIIB,** que interactúa con TFIID y también se une al ADN. A continuación, TFIIB recluta un complejo preensamblado de **Pol II** y **TFIIF.** La entrada del complejo Pol II-TFIIF en la maquinaria transcripcional basal se sigue de la unión de **TFIIE** y **TFIIH.** TFIIF y TFIIH pueden ayudar en la transición desde la maquinaria transcripcional basal a un complejo de elongación, lo que puede implicar el desenrollamiento del ADN que está mediado por la actividad helicasa de TFIIH. Aunque *in vitro* se produce este ensamblaje secuencial de Pol II y de los factores de transcripción general, la situación *in vivo* puede ser diferente. *In vivo* se ha observado que Pol II está en un complejo multiproteico que contiene factores de transcripción generales y otras proteínas. Este complejo preformado puede reclutarse al ADN para iniciar la transcripción.



eFigura 4-2 El ensamblaje secuencial de factores de transcripción generales y de la ARN polimerasa II (Pol II) da lugar a la formación de la maquinaria transcripcional basal.

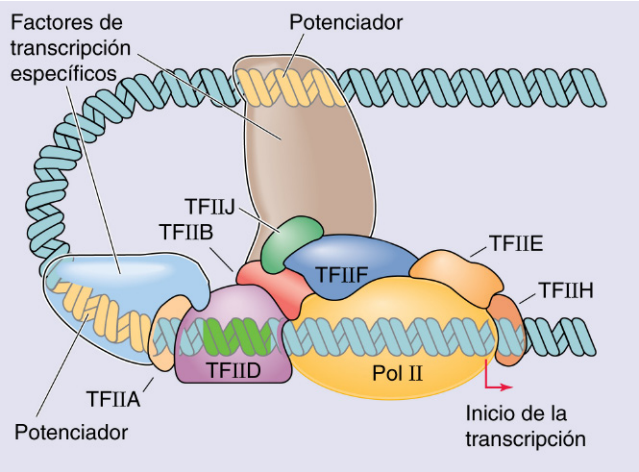
© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N4-3 Unión de factores de transcripción específicos a elementos promotores en el ADN

Colaboración de Peter Igarashi



eFigura 4-3 En este ejemplo factores de transcripción específicos se unen a elementos potenciadores en el ADN e interactúan con la maquinaria transcripcional basal para aumentar la eficiencia de la transcripción génica.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

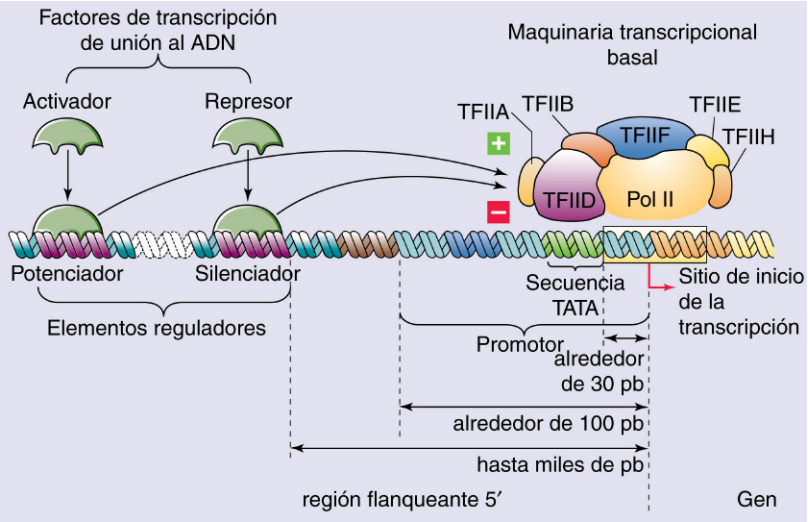


Figura 4-6 El promotor y los elementos reguladores del ADN. La maquinaria transcripcional basal se ensambla en el promotor. Los activadores transcripcionales se unen a los potenciadores y los represores se unen a elementos reguladores negativos.

Algunos promotores no contienen una secuencia TATA. En su lugar contienen otros elementos (p. ej., el **iniciador [Inr]**), que se unen a los factores de transcripción generales. Además de la secuencia TATA y del Inr, los promotores de genes contienen otros elementos de ADN que son necesarios para iniciar la transcripción. Estos elementos constan de secuencias cortas de ADN y a veces se denominan **secuencias proximales del promotor** porque están ubicados a menos de ~100 pb en sentido 5′ respecto al sitio de inicio de la transcripción. Las secuencias proximales del promotor son un tipo de elemento regulador que se requiere para la transcripción de genes específicos. Entre los ejemplos bien caracterizados se incluyen la secuencia GC (5′-GGGCGG-3′) y la secuencia CCAAT (5′-CCAAT-3′), N4-4 así como la secuencia CACCC y el motivo octámero (5′-ATGCAAAT-3′). Estos elementos de ADN actúan como sitios de unión para proteínas (factores de transcripción) adicionales que son necesarias para iniciar la transcripción de genes particulares. Las proteínas que se unen a estos sitios ayudan a reclutar la maquinaria transcripcional basal al promotor. Algunos ejemplos son el factor de transcripción NF-Y, que reconoce la secuencia CCAAT, y Sp1 (proteína estimulante 1), que reconoce la secuencia GC. La secuencia CCAAT suele localizarse a ~50 pb en sentido 5′ respecto a la secuencia TATA, mientras que varias secuencias GC suelen estar presentes en los promotores génicos sin TATA. Algunas secuencias proximales del promotor están presentes en genes que son activos solo en ciertos tipos celulares. Por ejemplo, la secuencia CACCC presente en los promotores génicos de la β-globina (v. págs. 80-81) es reconocida por el factor de transcripción específico de células eritroides EKLF (factor eritroide similar a Kruppel).

Los elementos reguladores positivos y negativos modulan la transcripción génica

A pesar de que el promotor es el sitio donde se une la maquinaria transcripcional basal y se inicia la transcripción, por sí solo no suele ser suficiente para iniciar la transcripción a una velocidad fisiológicamente significativa. La expresión génica a alto nivel suele requerir la activación de la maquinaria transcripcional basal por factores de transcripción específicos que se unen a elementos reguladores adicionales situados cerca del gen diana. Se distinguen dos tipos generales de elementos reguladores. En primer lugar, los **elementos reguladores positivos** o **potenciadores** son sitios de unión al ADN para proteínas que activan la transcripción; las proteínas que se unen a estos elementos de ADN se denominan **activadores.** En segundo lugar, los **elementos reguladores negativos (NRE)** o **silenciadores** son sitios de unión al ADN para proteínas que inhiben la transcripción; las proteínas que se unen a estos elementos de ADN se denominan **represores** (v. fig. 4-6).

Una propiedad general de los potenciadores y silenciadores es que constan de módulos de secuencias de ADN relativamente cortas, generalmente de 6-12 pb. Los elementos reguladores suelen estar situados cerca de los genes que regulan. Por lo general, los elementos reguladores se sitúan en la región flanqueante 5′ antes del promotor. Sin embargo, los potenciadores y silenciadores pueden estar situados 3′ respecto al sitio de inicio de la transcripción o a una distancia considerable del promotor del gen, incluso a muchos cientos o miles de pares de bases de distancia. Además, la distancia entre el potenciador o el silenciador y el promotor se suele poder modificar experimentalmente sin que ello afecte de manera sustancial a la actividad transcripcional. Asimismo, muchos elementos reguladores actúan igual de bien si su orientación se invierte. Por tanto, a diferencia del promotor del gen, los estimuladores y silenciadores presentan una independencia tanto de posición como de orientación. Otra propiedad de los elementos reguladores es que son activos sobre promotores heterólogos; es decir, si los potenciadores y silenciadores de un gen se colocan cerca de un promotor de un gen diferente pueden estimular o inhibir la transcripción de ese segundo gen.

Después de que los factores de transcripción (activadores o represores) se unen a elementos reguladores (potenciadores o silenciadores) pueden interactuar con la maquinaria transcripcional basal para modificar la transcripción génica. ¿Cómo se produce la interacción entre los factores transcripcionales que se unen a elementos reguladores físicamente distantes del promotor con los componentes de la maquinaria transcripcional basal? Los elementos reguladores pueden localizarse a cientos de pares de bases del promotor. Esta distancia es demasiado grande para permitir que las proteínas que se unen al elemento regulador y al promotor contacten a lo largo de la cadena lineal del ADN. Es la **formación de bucles de ADN** lo que explica estos efectos de largo alcance, en los cuales el factor de transcripción se une al elemento regulador y la maquinaria transcripcional basal se une al promotor del gen. La formación de bucles que alejan el ADN interpuesto permite la interacción física entre el factor de transcripción y la maquinaria transcripcional basal, lo que después permite las modificaciones de la transcripción génica.

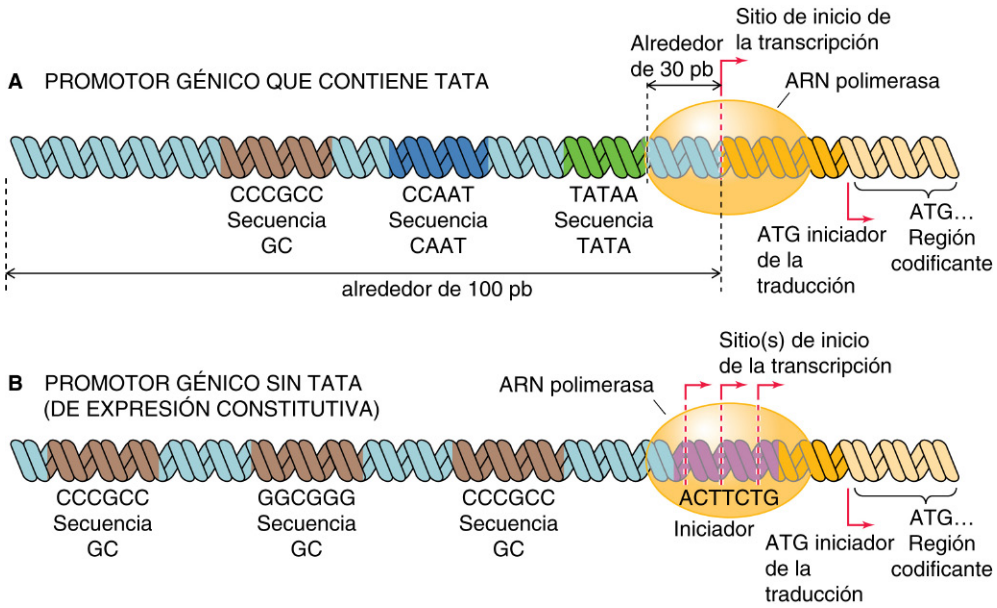
© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N4-4 Promotores típicos de genes eucarióticos

Colaboración de Peter Igarashi



eFigura 4-4 Promotores típicos de genes eucarióticos. Un promotor consta de módulos de secuencias simples de ADN o «elementos».

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Las regiones de control de locus y los elementos aislantes influyen en la transcripción en dominios cromosómicos multigénicos

Además de los potenciadores y silenciadores, que regulan la expresión de genes *individuales,* algunos elementos reguladores que actúan en *cis* intervienen en la regulación de dominios cromosómicos que contienen múltiples genes.

El primero de este tipo de elementos que se descubrió fue la **región de control de locus (LCR),** también denominada región activadora de locus o región de control dominante. La LCR es un elemento dominante, de acción positiva, que actúa en *cis* y que regula la expresión de varios genes en un dominio cromosómico. Las LCR se identificaron por primera vez en el locus del gen de la β-globina, que codifica las subunidades tipo β de la hemoglobina. Junto con las subunidades tipo α, estas subunidades de la familia de la globina β forman la hemoglobina embrionaria, fetal y adulta (v. cuadro 29-1). El locus del gen de la β-globina se compone de un grupo de cinco genes (ε, γ_G, γ_A, δ, β) que se distribuyen a lo largo de más de 90 kilobases (kb) en el cromosoma 11. N4-5 Durante la ontogenia, los genes muestran patrones de expresión altamente regulados según los cuales se transcriben solo en ciertos tejidos y solo en etapas precisas del desarrollo. La globina embrionaria (ε) se expresa en el saco vitelino, las globinas fetales (γ_G, γ_A) se expresan en el hígado fetal y las globinas adultas (δ, β) se expresan en la médula ósea adulta. Este patrón de expresión estrictamente regulado requiere una región reguladora que se encuentra lejos de los genes estructurales. Esta región, denominada LCR, se extiende desde 6 a 18 kb de distancia del gen de la ε-globina en sentido 5′. La LCR es esencial para la expresión a alto nivel de los genes de la familia de la β-globina en los precursores de los eritrocitos, debido a que los promotores y potenciadores situados cerca de los genes individuales solo permiten la expresión a bajo nivel.

La LCR de la β-globina contiene cinco sitios, cada uno con una estructura similar a un potenciador que consta de elementos de secuencia simple de unión a los factores de transcripción específicos de eritrocitos GATA-1 y NF-E2. Se cree que las LCR realizan dos funciones: una de ellas es modificar la estructura de la cromatina del locus del gen de la β-globina, de modo que sea más accesible a los factores de transcripción, y la segunda es actuar como un potente potenciador de la transcripción de los genes individuales. En un modelo, la regulación de la expresión de los genes de la globina tipo β a lo largo del tiempo se logra mediante interacciones secuenciales entre proteínas activadoras que se unen a la LCR y promotores de genes individuales (fig. 4-7).

Un problema potencial asociado con la existencia de LCR que pueden ejercer efectos transcripcionales a distancias largas es que las LCR pueden interferir con la expresión de otros genes vecinos. Una solución a este problema proviene de los **elementos aislantes,** cuya función es aislar genes frente a los elementos reguladores vecinos. Los elementos aislantes pueden representar sitios de unión del ADN al andamiaje cromosómico, lo que genera bucles de ADN físicamente separados que pueden corresponder a dominios funcionales distintos. Un factor de transcripción denominado CTCF (factor de unión a CCCTC) se une a elementos aislantes e impide

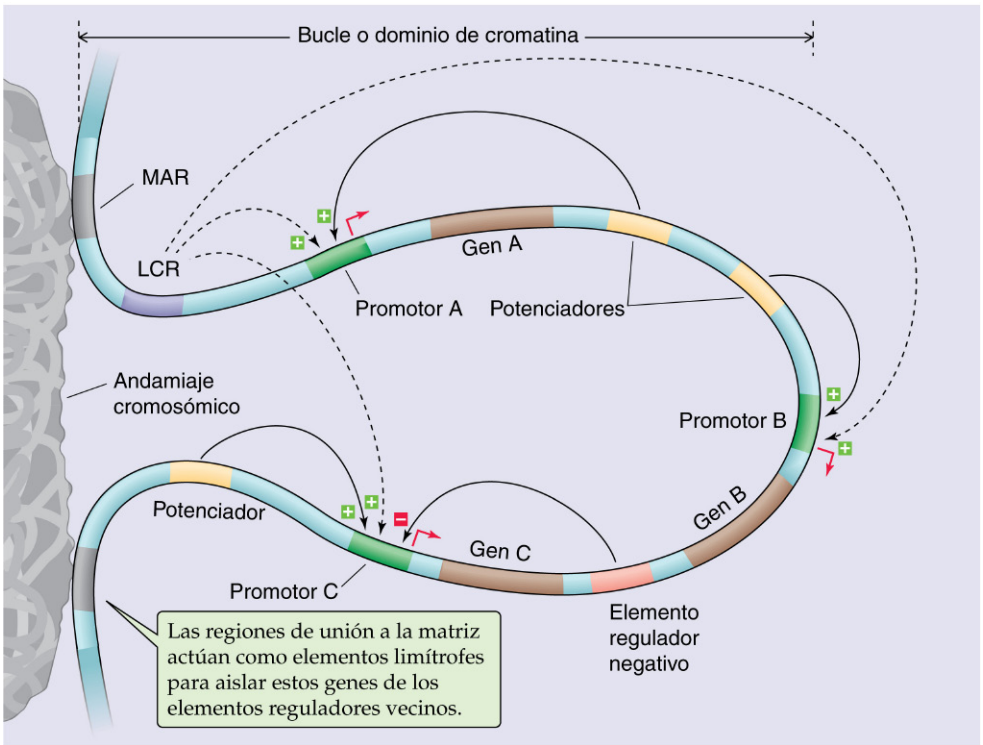


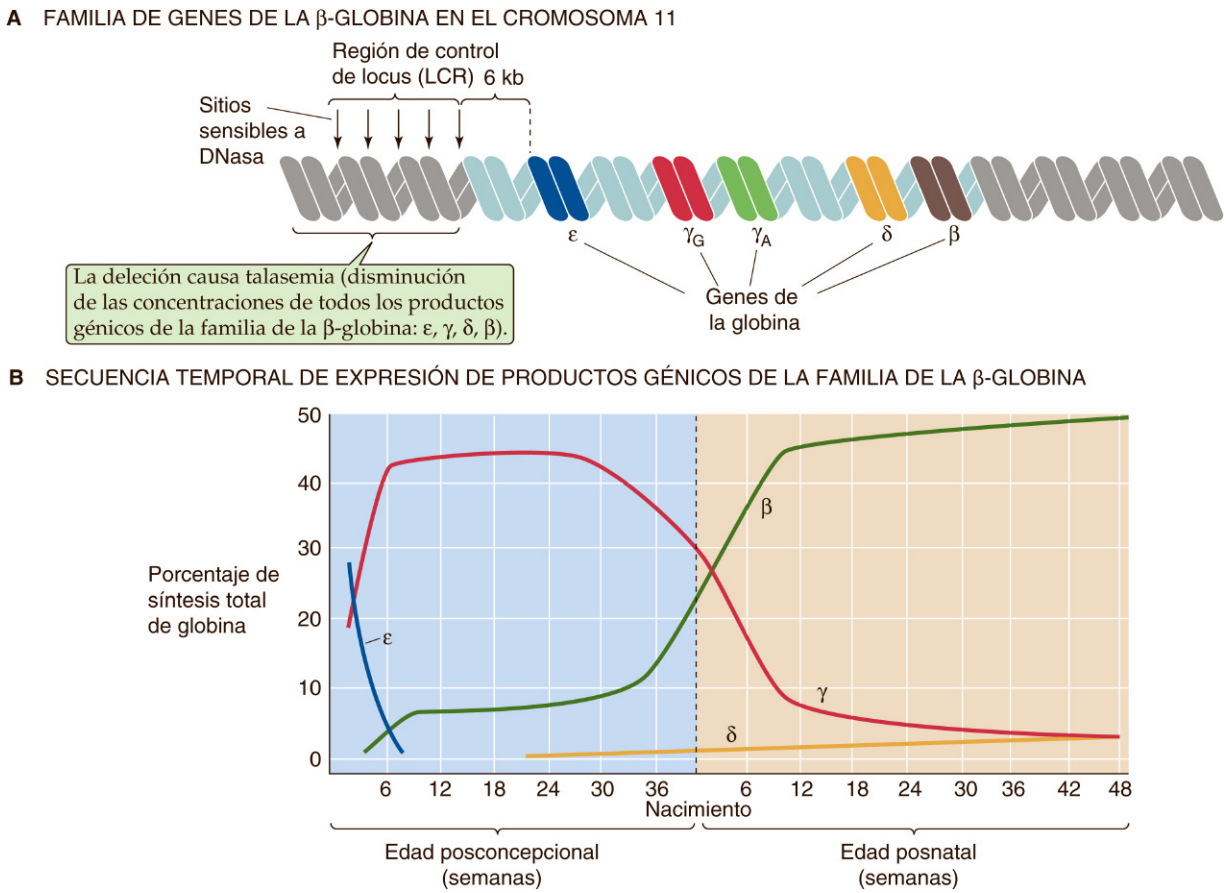
Figura 4-7 Elementos que actúan en *cis* que regulan la transcripción génica. Este modelo muestra un bucle de cromatina que contiene los genes A, B y C. La región de unión a la matriz (MAR) es un elemento aislante en el ADN. Las regiones de unión a la matriz se unen al andamiaje cromosómico, lo que aísla este bucle de cromatina de otros dominios cromosómicos. Dentro de este bucle se encuentran varios elementos que actúan en *cis* (es decir, secuencias de ADN que regulan los genes en el mismo fragmento de ADN), incluidos promotores, potenciadores, elementos reguladores negativos y la LCR.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N4-5 LCR de la familia del gen de la β-globina

Colaboración de Peter Igarashi



eFigura 4-5 Región de control de locus de la familia génica de la β-globina. **A,** La LCR del gen de la β-globina se encuentra 5′ respecto a los genes que codifican las subunidades ε-, γ_G-, γ_A-, δ- y β-globina. Las cinco flechas verticales indican los sitios en los que el ADN es inusualmente sensible a la degradación por desoxirribonucleasa (DNasa). **B,** La LCR garantiza que los genes se expresen de forma temporalmente colineal, con la expresión de ε y γ durante el desarrollo temprano y de δ y β más adelante.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CUADRO 4-1 Anomalías de los elementos reguladores en las β-talasemias

Las mutaciones mejor caracterizadas que afectan a los elementos reguladores del ADN se producen en el grupo génico que codifica las cadenas de la familia de la β-globina de la hemoglobina. Algunas de estas mutaciones producen talasemia, mientras que otras causan la persistencia hereditaria de la hemoglobina fetal. Las **β-talasemias** son un grupo heterogéneo de trastornos caracterizados por anemia causada por una deficiencia de la producción de la cadena β de la hemoglobina. La anemia puede ser leve e intrascendente, o grave y potencialmente mortal. Las talasemias fueron de las primeras enfermedades que se caracterizaron a nivel molecular. Como se señala en la página 80, el locus del gen de la β-globina consta de cinco genes de la familia de la β-globina que se expresan exclusivamente en las células hematopoyéticas y presentan colinealidad temporal. **N4-5** Como era de esperar, muchos pacientes con β-talasemia tienen mutaciones o deleciones que afectan a la región codificante del gen de la β-globina. Estos pacientes presumiblemente tienen talasemia porque el producto génico β-globina es funcionalmente anómalo o está ausente. Además, algunos pacientes tienen una deficiencia de la β-globina debido a unos niveles inadecuados de expresión del gen. Los pacientes con las formas hispana y holandesa de β-talasemia presentan un interés especial. Estos pacientes tienen deleciones de porciones del cromosoma 11. Sin embargo, las deleciones no llegan a incluir el propio gen de la β-globina. Entonces, ¿por qué estos pacientes tienen una deficiencia de β-globina? Resulta que las deleciones engloban la región de 50-65 kb 5′ respecto al gen de la β-globina, que contiene la LCR. En estos casos, la deleción de la LCR provoca el fracaso de la expresión del gen de la β-globina, aunque el *gen estructural* y su *promotor* son completamente normales. Estos resultados subrayan el papel esencial que la LCR desempeña en la expresión génica de la β-globina.

las interacciones entre elementos reguladores y genes localizados en distintos lados del aislante.

En la figura 4-7 se resumen nuestros conocimientos de la disposición de los elementos reguladores que actúan en *cis* y sus funciones. Cada gen tiene su propio promotor, donde se inicia la transcripción. Los potenciadores son elementos reguladores que actúan positivamente que pueden estar situados cerca o lejos del sitio de inicio de la transcripción; los silenciadores son elementos reguladores que inhiben la expresión génica. Un grupo de genes en un dominio cromosómico puede estar bajo el control de una LCR. Por último, los elementos aislantes separan funcionalmente un dominio cromosómico de otro.

FACTORES DE TRANSCRIPCIÓN

Los factores de transcripción que se unen al ADN reconocen secuencias específicas del ADN

La exposición anterior ha puesto de relieve la estructura del gen y los elementos que actúan en *cis* que regulan la expresión génica. Ahora nos centraremos en las proteínas que interactúan con estos elementos de ADN y que, por tanto, regulan la transcripción génica. Debido a que la maquinaria transcripcional basal (Pol II y los factores de transcripción generales) es incapaz de realizar una transcripción génica eficaz por sí sola, se requieren proteínas adicionales para estimular la actividad del complejo enzimático.

TABLA 4-1 Factores de transcripción de unión al ADN y secuencias de ADN que reconocen

NOMBRE	TIPO	SITIO DE RECONOCIMIENTO*	FORMA DE UNIÓN
Sp1	Dedo de zinc	5′-GGGCGG-3′	Monómero
AP-1	bZIP	5′-TGASTCA-3′	Dímero
C/EBP	bZIP	5′-ATTGCGCAAT-3′	Dímero
Factor de choque térmico	bZIP	5′-NGAAN-3′	Trímero
ATF/CREB	bZIP	5′-TGACGTCA-3′	Dímero
c-Myc	bHLH	5′-CACGTG-3′	Dímero
Oct-1	HTH	5′-ATGCAAAT-3′	Monómero
NF-1	Nuevo	5′-TTGGCN_5GCCAA-3′	Dímero

ATF, factor de transcripción activador; N-1, factor nuclear 1.
*N indica cualquier nucleótido; S indica G o C.

Entre las proteínas adicionales se incluyen factores de transcripción que reconocen y se unen a secuencias específicas de ADN (potenciadores) situadas cerca de sus genes diana, así como otros (v. págs. 83-84) que no se unen al ADN.

Algunos ejemplos de **factores de transcripción de unión al ADN** se muestran en la tabla 4-1. El mecanismo general de acción de un factor de transcripción específico se muestra en la figura 4-6. Después de que la maquinaria transcripcional basal se une al promotor del gen puede interactuar con un factor de transcripción que se une a un determinado elemento de ADN, el potenciador (o silenciador). La formación de bucles permite la interacción física entre el activador (o represor) y la maquinaria transcripcional basal, lo que produce la estimulación (o inhibición) de la transcripción génica. La especificidad con la que los factores de transcripción se unen al ADN depende de las interacciones entre las cadenas laterales de los aminoácidos del factor de transcripción y las bases púricas y pirimidínicas del ADN. La mayoría de estas interacciones son enlaces de hidrógeno no covalentes entre los aminoácidos y las bases de ADN. Un péptido capaz de formar un patrón de enlaces de hidrógeno adecuado puede reconocer y unirse al patrón recíproco en el surco mayor (y en menor medida en el menor) del ADN. También puede producirse una interacción con el esqueleto de ADN, lo que implica interacciones electrostáticas (formación de puentes salinos) con grupos de fosfato aniónicos. El sitio que reconoce el factor de transcripción (v. tabla 4-1) suele ser corto, por lo general de menos de unos doce pares de bases.

Los factores de transcripción de unión al ADN no reconocen una única secuencia de ADN, sino una *familia* de secuencias estrechamente relacionadas. Por ejemplo, el factor de transcripción AP-1 (proteína activadora 1) reconoce las secuencias

5′-TGACTCA-3′
5′-TGAGTCA-3′
5′-TGAGTCT-3′

y así sucesivamente, así como cada una de las secuencias complementarias. Es decir, suele haber cierta *redundancia* en la secuencia de reconocimiento para un factor de transcripción.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

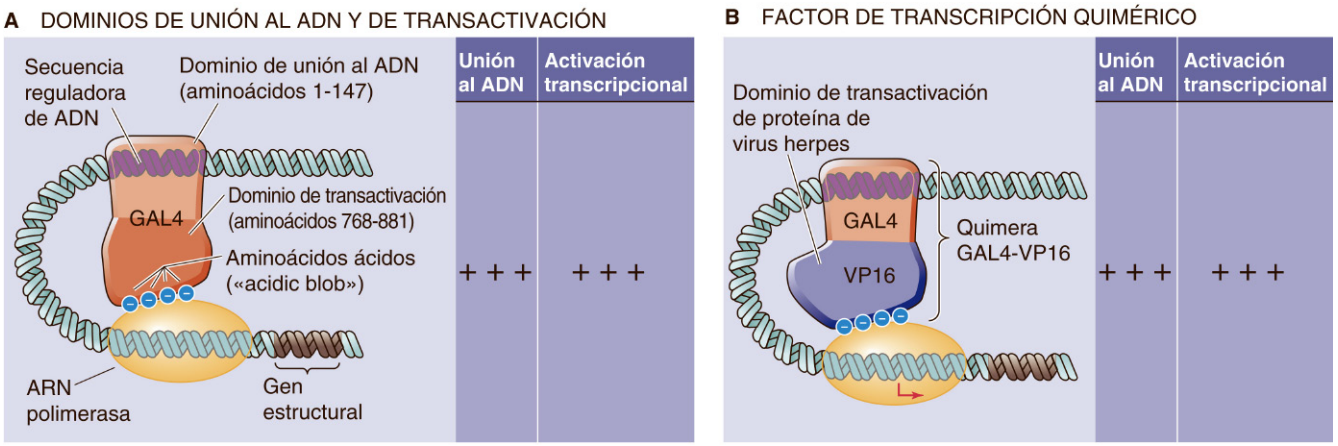


Figura 4-8 Diseño modular de factores de transcripción concretos. **A,** Los factores de transcripción de unión al ADN tienen dominios independientes para unirse a secuencias reguladoras del ADN y para activar la transcripción. En este ejemplo los aminoácidos 1 a 147 del factor de transcripción GAL4 de levadura se unen al ADN, mientras que los aminoácidos 768 a 881 activan la transcripción. **B,** La sustitución del dominio de transactivación de GAL4 por el de VP16 produce una quimera que es un factor de transcripción funcional.

Una consecuencia importante de estas propiedades es que el sitio de reconocimiento para un factor de transcripción puede aparecer muchas veces en el genoma. Por ejemplo, si el factor de transcripción reconoce una secuencia de 6 pb, sería de esperar que la secuencia apareciese una vez cada 4^6 (o 4.096) pares de bases, es decir, 7×10^5 veces en el genoma humano. Si se permitiese la redundancia los sitios de reconocimiento serían incluso más frecuentes. Por supuesto, la mayoría de estos sitios no serán relevantes para la regulación génica, sino que se habrán producido simplemente por casualidad. Esta elevada frecuencia de sitios de reconocimiento da lugar a un concepto importante: *los factores de transcripción actúan en combinación.* La expresión a alto nivel de un gen requiere que una combinación de múltiples factores de transcripción se una a múltiples elementos reguladores. Aunque este sistema es complicado, garantiza que la activación de la transcripción se produzca solo en los lugares apropiados. Además, esto permite un ajuste más fino del sistema, en la medida en que la actividad de cada uno de los factores de transcripción puede modificarse para modular el nivel global de transcripción de un gen.

Una característica general importante de los factores de transcripción de unión al ADN es su construcción **modular** (fig. 4-8*A*). Los factores de transcripción pueden dividirse en dominios discretos que se unen al ADN **(dominios de unión al ADN)** y dominios que activan la transcripción **(dominios de transactivación).** **N4-6** Esta propiedad se demostró directamente primero para un factor de transcripción de levadura denominado GAL4, que activa ciertos genes cuando la levadura crece en medios que contienen galactosa. GAL4 tiene dos dominios. Uno es un dedo de zinc (v. pág. 82) que media la unión a ADN específica de secuencia. El otro dominio presenta una gran cantidad de aminoácidos ácidos (es decir, glutamato y aspartato) y es necesario para la activación transcripcional. Este dominio «acidic blob» de GAL4 puede eliminarse y sustituirse por el dominio de transactivación de un factor de transcripción diferente VP16 (v. fig. 4-8*B*). La quimera GAL4-VP16 resultante se une a la misma secuencia de ADN que el GAL4 normal, pero media la activación transcripcional a través del dominio de transactivación VP16. Este tipo de experimento de intercambio de dominio indica que los factores de transcripción tienen una estructura modular en la que dominios físicamente diferentes median la unión al ADN y la activación (o represión) transcripcional.

Los factores de transcripción que se unen al ADN pueden agruparse en familias basadas en la estructura terciaria

Los factores de transcripción de unión al ADN se han agrupado en familias a partir de la conservación de secuencia, así como de las determinaciones estructurales realizadas mediante cristalografía de rayos X y espectroscopia de resonancia magnética nuclear. Los miembros de la misma familia utilizan motivos estructurales comunes para unirse al ADN (v. tabla 4-1). Estas estructuras son el dedo de zinc, la cremallera básica, la hélice-bucle-hélice básica, la hélice-giro-hélice y la hoja β. Cada uno de estos motivos se compone de una estructura proteica terciaria determinada en la cual un componente, normalmente una hélice α, interactúa con el ADN, sobre todo con el surco mayor del ADN.

Dedo de zinc El término **dedo de zinc** describe un bucle de proteína que se mantiene unido en su base por un ion zinc, que se coordina tetraédricamente con dos residuos de histidina y dos residuos de cisteína o con cuatro residuos de cisteína. A veces dos iones zinc se coordinan con seis grupos de cisteína. La figura 4-9*A* muestra un dedo de zinc en el que el Zn^{2+} se coordina con dos residuos en una hélice α y dos residuos en una hoja β de la proteína. El bucle (o dedo) de proteína puede protruir en el surco mayor del ADN, donde las cadenas laterales de aminoácidos pueden interactuar con los pares de bases y conferir así la capacidad de unión al ADN específica de secuencia. Los dedos de zinc constan de 30 aminoácidos con las secuencias consenso Cys-X_{2-4}-Cys-X_{12}-His-X_{3-5}-His, donde X puede ser cualquier aminoácido. Los factores de transcripción de esta familia contienen al menos dos dedos de zinc y pueden contener docenas. Tres residuos de aminoácidos en los extremos de cada dedo de zinc contactan en el surco mayor del ADN con un subsitio del ADN que consta de tres bases; estos residuos son los responsables del reconocimiento y unión al sitio (v. tabla 4-1). Los dedos de zinc se encuentran en muchos factores de transcripción de mamíferos, como varios que se describen en este capítulo (Egr-1, proteína del tumor de Wilms [WT-1] y SP1 [v. tabla 4-1]), así como los receptores de hormonas esteroideas (v. pág. 71).

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N4-6 Clasificación de factores de transcripción según el dominio de transactivación

Colaboración de Peter Igarashi

La siguiente tabla muestra algunos de los factores de transcripción (descritos en el texto) basándose en el tipo de dominio de transactivación (es decir, el dominio que activa la transcripción).

Tipo de dominio de transactivación	Factores de transcripción con este dominio
«Acidic blob» (rico en aminoácidos cargados negativamente [aspartato y glutamato])	GAL4 (un factor de transcripción de levadura) VP16 (un factor de transcripción de herpesvirus)
Rico en prolina	CTF (una familia de factores de transcripción que se unen a la secuencia CCAAT; también denominado NF-1) NF-1 (factor nuclear 1)
Rico en glutamina	Sp1 (proteína estimulante 1)
Rico en serina/treonina	GHF-1/Pit-1 (factor de transcripción de la hormona del crecimiento 1, que es el mismo que el factor de transcripción específico de la hipófisis 1; un factor de transcripción de tipo HTH)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

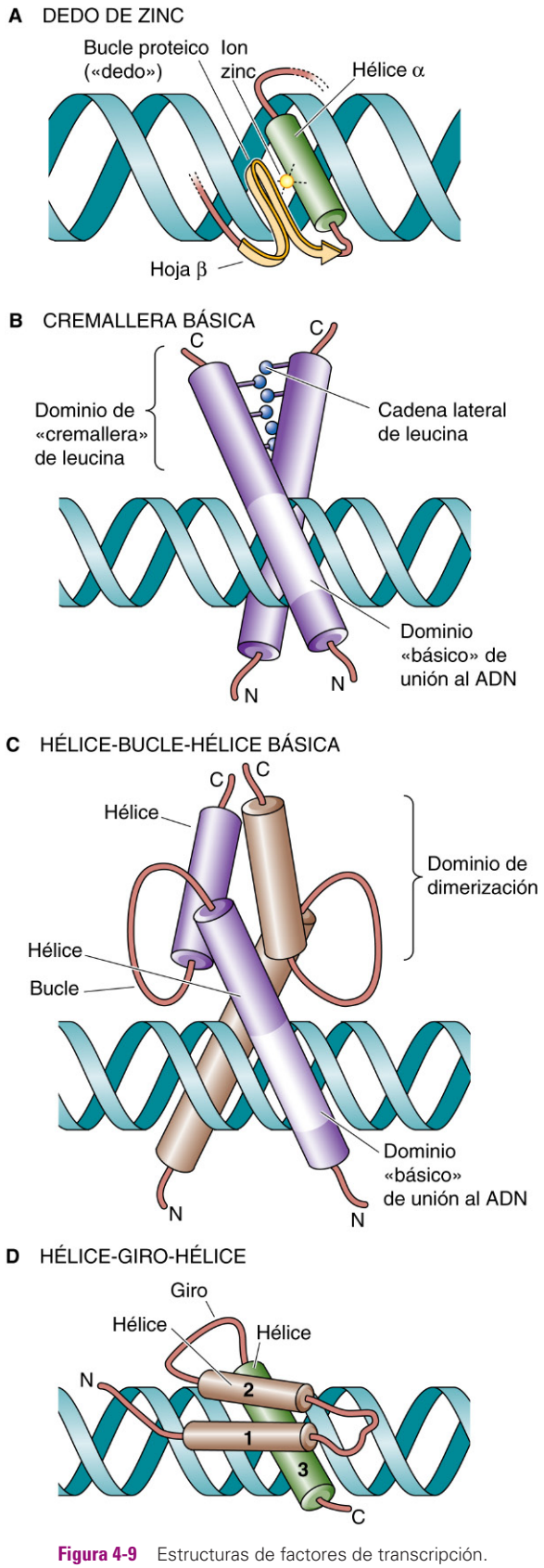


Figura 4-9 Estructuras de factores de transcripción.

Cremallera básica También denominada familia de la cremallera de leucina, la familia de la cremallera básica (bZIP) consta de factores de transcripción que se unen al ADN como dímeros (v. fig. 4-9*B*). Entre sus miembros se incluyen C/EBPβ (proteína-β de unión al potenciador CCAAT), c-Fos, c-Jun y CREB. Cada monómero consta de dos dominios, una región básica que contacta con el ADN y una región de cremallera de leucina que media la dimerización. La región básica contiene alrededor de 30 aminoácidos y presenta una gran cantidad de residuos de lisina y arginina. Esta región es responsable de la unión al ADN específica de secuencia a través de una hélice α que se inserta en el surco mayor del ADN. La cremallera de leucina consta de una región de alrededor de 30 aminoácidos en la que uno de cada siete residuos es una leucina. Debido a esta separación, los residuos de leucina se alinean en una cara común cada segunda vuelta de una hélice α. Dos subunidades proteicas que contienen cremalleras de leucina pueden asociarse mediante interacciones hidrófobas entre las cadenas laterales de leucina; forman una estructura terciaria denominada *hélice enrollada*. Varias proteínas de esta familia interactúan con el ADN como *homo*dímeros o como *hetero*dímeros estructuralmente relacionados. La dimerización es esencial para la actividad transcripcional, porque las mutaciones de los residuos de leucina suprimen tanto la formación de dímeros como la capacidad para unirse al ADN y activar la transcripción. La estructura cristalina revela que estos factores de transcripción se asemejan a tijeras en las que las hojas representan los dominios de cremallera de leucina y las asas representan los dominios de unión al ADN (v. fig. 4-9*B*).

Hélice-bucle-hélice básica A semejanza de la familia bZIP, los miembros de la familia de factores de transcripción hélice-bucle-hélice básica (bHLH) también se unen al ADN como dímeros. Cada monómero posee un segmento α-helicoidal extenso que contiene la región básica que contacta con el ADN, unida por un bucle a una segunda hélice α que media la formación del dímero (v. fig. 4-9*C*). Por tanto, el factor de transcripción bHLH se forma por la asociación de cuatro hélices α anfipáticas (dos de cada monómero) en un haz. Los dominios básicos de cada monómero protruyen en los surcos mayores de los lados opuestos del ADN. Las proteínas bHLH incluyen la familia MyoD, que está implicada en la diferenciación muscular, y las proteínas E (E12 y E47). Una proteína MyoD y una proteína E suelen formar heterodímeros para unirse al ADN. N4-7

Hélice-giro-hélice Las proteínas de homeodominio que regulan el desarrollo embrionario son miembros de la familia hélice-giro-hélice (HTH, de *helix-turn-helix*) (v. fig. 4-9*D*). El homeodominio consta de una secuencia de 60 aminoácidos que forman tres hélices α. Las hélices 1 y 2 se sitúan adyacentes entre sí y la hélice 3 es perpendicular y constituye la hélice de reconocimiento del ADN. Ciertos aminoácidos particulares protruyen de la hélice de reconocimiento y contactan con las bases del surco mayor del ADN. Algunos ejemplos de proteínas de homeodominio son las proteínas Hox, que intervienen en la formación de patrones en mamíferos, los homólogos engrailed, que son importantes en el desarrollo del sistema nervioso, y los miembros de la familia POU Pit-1, Oct-1 y unc-86. N4-8

Los coactivadores y correpresores son factores de transcripción que no se unen al ADN

Algunos factores de transcripción que son necesarios para la activación de la transcripción génica no se unen directamente al ADN.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N4-7 Dimerización de factores de transcripción bHLH

Colaboración de Peter Igarashi

La familia de factores de transcripción MyoD incluye el propio **MyoD** así como la **miogenina, myf5** y **MRF4.** Todos están implicados en el control de la diferenciación del músculo. Las proteínas MyoD y una proteína E suelen unirse al ADN como heterodímeros.

Algunos factores de transcripción bHLH contienen dominios adicionales (situados justo adyacentes al dominio HLH) que median su dimerización. Las proteínas bHLH-Zip, como c-Myc y SREBP, contienen un motivo de cremallera de leucina y las proteínas bHLH-PAS, como HIF-1α, contienen un dominio PAS.

N4-8 Nuevas familias de factores de transcripción

Colaboración de Peter Igarashi

En las páginas 82-83 se describen cuatro familias de factores de transcripción: dedo de zinc, bZIP, bHLH y HTH. En cada caso una hélice α en el factor de transcripción se une al surco mayor del ADN. Algunos factores de transcripción utilizan una **hoja plegada β** antiparalela para la unión al ADN. La hoja β ocupa el surco mayor del ADN, y las cadenas laterales de aminoácidos que están expuestas en la superficie de la hoja β contactan con las bases del ADN.

Además de los factores de transcripción que se unen al ADN a través de hojas plegadas β, hay otros factores de transcripción que no parecen pertenecer a ninguna de las cuatro familias estructurales enumeradas en las páginas 82-83. Por tanto, parece probable que otros motivos estructurales también puedan mediar la unión al ADN. Un ejemplo es el dominio forkhead. Se debe señalar también que algunos factores de transcripción se unen al ADN mediante más de un dominio. Entre los ejemplos se incluyen la familia POU, en la que para la unión al ADN es necesario el dominio específico POU además del homeodominio POU.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Estas proteínas se denominan **coactivadores.** Los coactivadores actúan de forma concertada con los activadores transcripcionales de unión al ADN para estimular la transcripción génica. Funcionan como adaptadores o intermediarios proteicos que forman interacciones proteína-proteína entre activadores unidos a potenciadores y la maquinaria transcripcional basal ensamblada en el promotor del gen (v. fig. 4-6). Los coactivadores suelen contener dominios diferenciados, uno que interactúa con el dominio de transactivación de un activador y un segundo que interactúa con los componentes de la maquinaria transcripcional basal. Los factores de transcripción que interactúan con los represores y desempeñan un papel análogo en la represión transcripcional se denominan **correpresores.**

Uno de los primeros coactivadores encontrados en eucariotas fue la proteína VP16 de herpesvirus descrita anteriormente (v. fig. 4-8*B*). VP16 tiene dos dominios. El primero es un dominio de transactivación que contiene una región de aminoácidos ácidos que, a su vez, interactúa con dos componentes de la maquinaria transcripcional basal, los factores de transcripción generales TFIIB y TFIID. El otro dominio de VP16 interactúa con el activador ubicuo Oct-1, que reconoce una secuencia de ADN denominada motivo octámero (v. tabla 4-1). Por tanto, VP16 activa la transcripción uniendo un activador con la maquinaria transcripcional basal.

Algunos coactivadores desempeñan una función general en la activación de la transcripción. Un ejemplo es el complejo multiproteico **Mediator,** que consta de 28-30 subunidades, y que no es necesario para la transcripción basal pero es esencial para la activación transcripcional por parte de la mayoría de las proteínas activadoras. En consonancia con su función esencial, Mediator está presente en la maquinaria transcripcional basal o en el complejo de preiniciación.

Otro tipo de coactivador está implicado en la activación transcripcional por factores de transcripción específicos. Este tipo de coactivador no es un componente de la maquinaria transcripcional basal. En su lugar, estos coactivadores son reclutados por un activador transcripcional de unión a ADN a través de interacciones proteína-proteína. Un ejemplo es el coactivador **CBP (proteína de unión a CREB),** que interactúa con un factor de transcripción de unión a ADN denominado CREB (v. tabla 4-1).

Los activadores transcripcionales estimulan la transcripción por tres mecanismos

Una vez que los activadores transcripcionales se unen a potenciadores (es decir, elementos reguladores positivos sobre el ADN) y reclutan coactivadores, ¿cómo estimulan la transcripción génica? A continuación se exponen tres mecanismos que podrían permitir la transactivación. Estos mecanismos no son mutuamente excluyentes, y más de un mecanismo puede intervenir en la transcripción de un gen en particular.

Reclutamiento de la maquinaria transcripcional basal Ya se ha expuesto el concepto por el cual la formación de bucles de ADN (v. págs. 79-80) permite que las proteínas que están unidas a elementos potenciadores del ADN distantes queden físicamente yuxtapuestas a proteínas que están unidas al promotor del gen (fig. 4-10, vía 1). La interacción entre el factor de transcripción de unión al ADN y los factores de transcripción generales, quizás con coactivadores como intermediarios proteicos, mejora el reclutamiento de la maquinaria transcripcional basal al promotor. Dos factores de transcripción generales, TFIID y TFIIB, son dianas para el reclutamiento por activadores transcripcionales. Por ejemplo, el dominio de transactivación ácido de VP16 se une a TFIIB y las mutaciones que impiden la interacción entre VP16 y TFIIB también suprimen la activación transcripcional. Por su parte, las mutaciones de TFIIB que eliminan la interacción con un activador ácido también anulan la transactivación, pero tienen poco efecto sobre la transcripción *basal*.

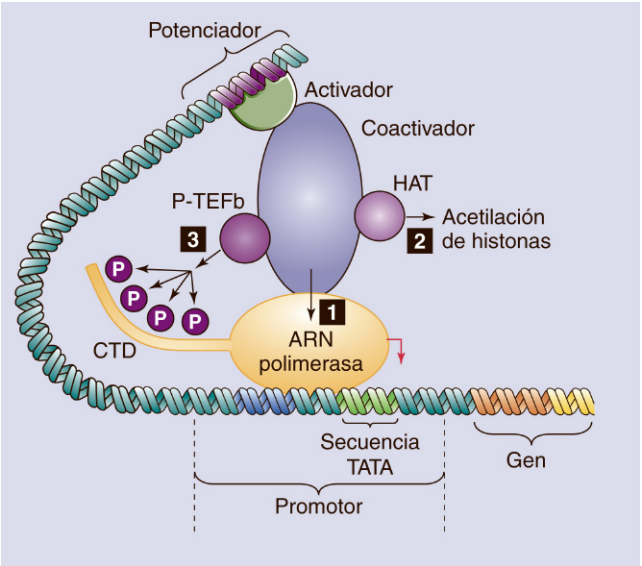


Figura 4-10 Mecanismos de activación transcripcional. El activador transcripcional se une al potenciador y activa directa o indirectamente (a través de coactivadores) la transcripción mediante el reclutamiento de la ARN polimerasa al promotor *(1),* el reclutamiento de HAT que remodelan la cromatina *(2),* o estimulando la fosforilación del CTD de la ARN polimerasa *(3).*

Remodelación de la cromatina Un segundo mecanismo por el que los activadores transcripcionales pueden actuar es la modificación de la estructura de la cromatina. La transcripción génica requiere primero una alteración local de la estructura regular de nucleosomas de la cromatina (v. pág. 76), de manera que la maquinaria transcripcional basal pueda acceder al promotor e iniciar la síntesis de ARN. Uno de los mecanismos de remodelación de la cromatina implica la **acetilación de histonas.** La acetilación de residuos lisina en las histonas (v. pág. 88) debilita la interacción electrostática entre las histonas y el ADN cargado negativamente. Las **histona-acetiltransferasas (HAT)** son enzimas que acetilan histonas y, por tanto, producen modificaciones locales en la estructura de la cromatina que son más favorables para la transcripción. Los activadores transcripcionales pueden reclutar HAT directa o indirectamente a través de coactivadores (v. fig. 4-10, vía 2). Alternativamente, algunas proteínas coactivadoras que median la activación transcripcional poseen actividad intrínseca histona acetilasa.

Otro mecanismo de remodelación de la cromatina implica a la **familia SWI/SNF** de proteínas. SWI/SNF (de *switching mating type/sucrose nonfermenting,* cambio del tipo de apareamiento/no fermentadores de sacarosa) son grandes complejos multiproteicos, identificados inicialmente en levaduras, pero conservados evolutivamente en todos los animales. Los complejos de remodelación de la cromatina SWI/SNF pueden inhibir la asociación entre el ADN y las histonas utilizando la energía del ATP para separarlos y así hacer que el ADN sea más accesible a los factores de transcripción. Algunos activadores transcripcionales favorecen la remodelación de la cromatina al unirse y reclutar subunidades del complejo SWI/SNF.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Estimulación de la Pol II Un tercer mecanismo por el cual actúan los activadores transcripcionales consiste en la estimulación de la ARN polimerasa II (v. fig. 4-10, vía 3). El dominio C-terminal (CTD) de la subunidad mayor de Pol II contiene 52 repeticiones de la secuencia Tyr-Ser-Pro-Thr-Ser-Pro-Ser, que puede fosforilarse en múltiples residuos serina y treonina. Una cinasa dependiente de ciclina denominada factor positivo de elongación transcripcional b (P-TEFb) fosforila el CTD. N4-9 La fosforilación del CTD se produce coincidiendo con el inicio de la transcripción y es necesaria para la elongación de la cadena. Así, los activadores transcripcionales que interaccionan con P-TEFb pueden estimular la conversión de la holoenzima Pol II de un complejo de iniciación a un **complejo de elongación.**

Tomados en conjunto, estos tres mecanismos de interacción dan lugar al siguiente modelo de activación de la transcripción. Un factor de transcripción que está unido a un potenciador presenta un dominio funcional (p. ej., un dominio ácido) que directamente o a través de coactivadores interactúa con las enzimas de remodelación de la cromatina y con componentes de la maquinaria transcripcional basal. Estas interacciones facilitan el ensamblaje de la maquinaria transcripcional basal en el promotor del gen y, de este modo, estimulan la transcripción inicial de ARN. Las interacciones posteriores (p. ej., con el CTD de Pol II) pueden favorecer la elongación del transcrito de ARN naciente.

Los activadores transcripcionales actúan en combinación

Dos o más activadores pueden aumentar la velocidad de transcripción una cantidad mayor que la suma de lo que lograrían los activadores por sí solos. Casi todos los promotores que existen de forma natural contienen más de un sitio para unirse a activadores transcripcionales. Una región promotora que contiene una única copia de un elemento potenciador presenta una estimulación escasa, mientras que un promotor que contiene múltiples copias de un potenciador presenta una activación sustancial (fig. 4-11). Se han propuesto dos mecanismos de sinergia.

En el primero, la sinergia puede reflejar la **unión cooperativa al ADN;** es decir, la unión de un factor de transcripción a su sitio de reconocimiento mejora la unión de un segundo factor de transcripción a un sitio diferente. Este fenómeno se produce con el receptor de glucocorticoides (GR), que se une al ADN en un sitio denominado **elemento de respuesta a glucocorticoides (GRE).** La unión de GR a múltiples GRE es cooperativa, porque la unión del primer receptor favorece la unión de receptores adicionales. Por tanto, la presencia de múltiples copias del GRE estimula la expresión génica mucho más que una sola copia del GRE.

En el segundo caso, la sinergia refleja **interacciones cooperativas proteína-proteína** entre factores de transcripción y varios sitios de la maquinaria transcripcional basal. Por ejemplo, un activador transcripcional que reclute TFIID podría actuar de forma sinérgica con otro activador que reclute TFIIB. De forma similar, un activador transcripcional que interactúe con un HAT podría actuar de forma sinérgica con otro activador que interactúe con los componentes de la maquinaria transcripcional basal. En este caso, el efecto sobre la transcripción depende de los efectos acumulativos de varios factores de transcripción, cada uno de ellos unido a su sitio de reconocimiento homólogo e interactuando con las proteínas de remodelación de la cromatina y la maquinaria transcripcional basal.

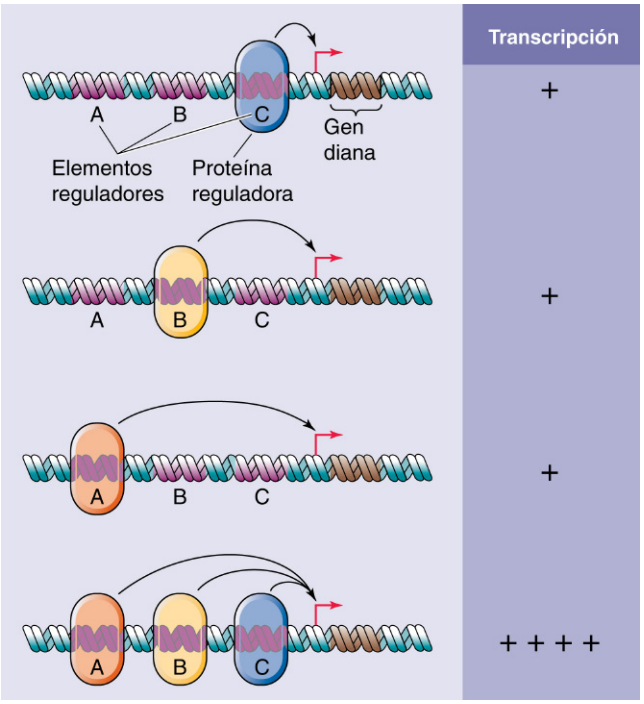


Figura 4-11 Sinergia de los activadores transcripcionales. El promotor contiene tres elementos potenciadores A, B y C. La unión de un factor de transcripción a uno solo de los elementos potenciadores (A, B o C) provoca una activación modesta de la transcripción. La unión simultánea de diferentes factores de transcripción a cada uno de los tres elementos potenciadores puede producir un aumento supraaditivo de la transcripción (es decir, sinergia).

Los factores de transcripción pueden actuar en combinación al unirse al ADN como **homodímeros** o **heterodímeros.** Esta sinergia es particularmente cierta para los miembros de la familia bZIP y bHLH, pero también para los receptores de hormona tiroidea y de esteroides. A menudo, las distintas combinaciones de monómeros tienen diferentes *afinidades* de unión al ADN. Por ejemplo, el receptor de hormona tiroidea (TR) se puede unir al ADN como un homodímero, pero el heterodímero formado por el TR y RXR, el receptor X retinoide (TR/RXR), tiene mucha mayor afinidad de unión. El factor de transcripción MyoD (v. pág. 83), que interviene en la diferenciación muscular, requiere la heterodimerización con una proteína E ubicua (p. ej., E12 o E47) para lograr una unión máxima al ADN. Las diferentes combinaciones de monómeros también pueden tener distintas *especificidades* de unión al ADN y, por tanto, dirigirse a diferentes sitios en el ADN. Por último, las distintas combinaciones de monómeros pueden tener diferentes *propiedades transactivacionales.* Por ejemplo, la proteína c-Myc se puede unir al ADN como un homodímero o como un heterodímero con Max, pero los heterodímeros c-Myc/Max tienen mayor actividad transcripcional.

Los represores transcripcionales actúan por competición, desactivación *(quenching)* o represión activa

Las células pueden regular la transcripción no solo *positivamente* a través de activadores transcripcionales, sino también *negativamente* mediante represores. N4-10 La represión de la transcripción es importante para la especificidad tisular en la medida en que permite a las células silenciar ciertos genes donde no deberían expresarse. La represión también es importante para la regulación

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

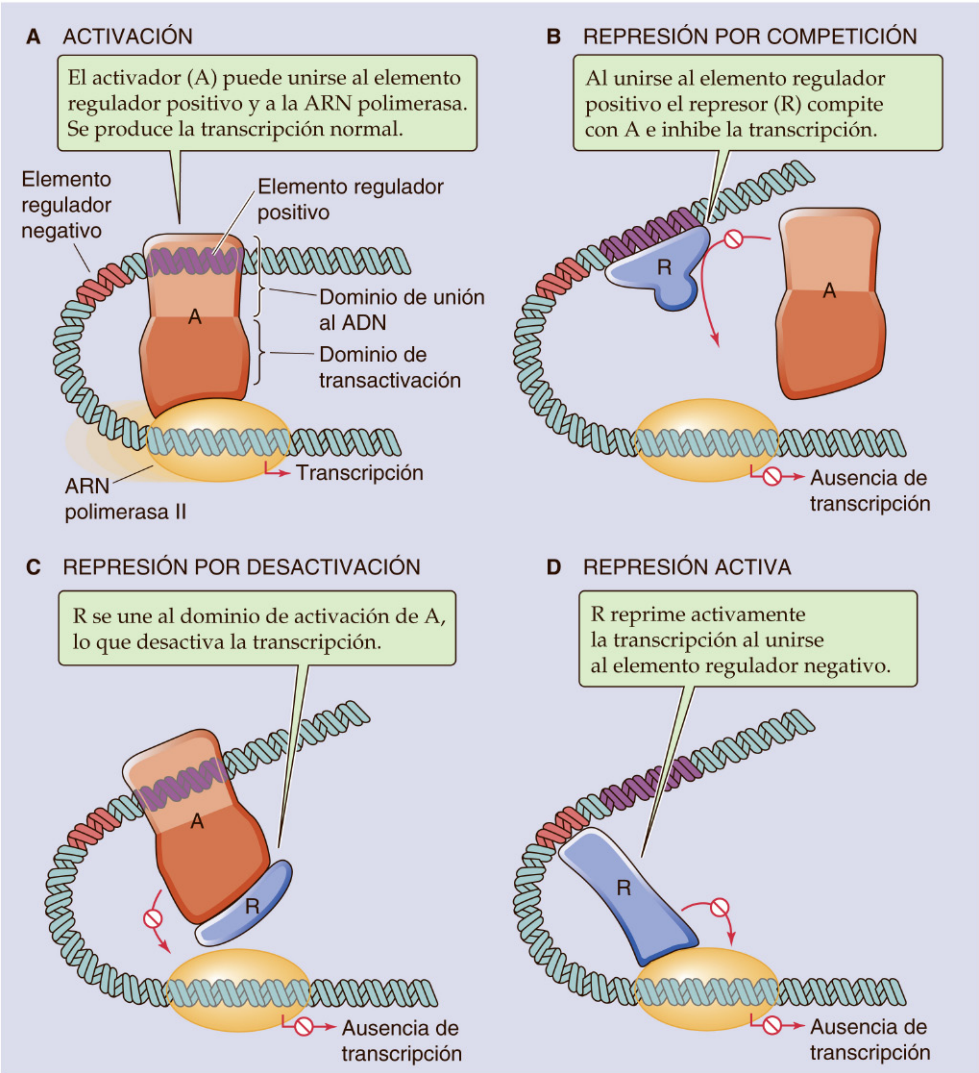
N4-9 Fosforilación del CTD

Colaboración de Peter Igarashi

El CTD de la subunidad más grande de Pol II puede fosforilarse *in vitro* por TFIIH y por la cdc2 cinasa (un componente regulador del ciclo celular). Sin embargo, la identidad de la cinasa responsable de la fosforilación del CTD *in vivo* sigue siendo incierta. Existe una cierta evidencia de que la fosforilación del CTD puede mediar las respuestas a los activadores transcripcionales virales, como VP16.

N4-10 Modos de acción de represión transcripcional

Colaboración de Peter Igarashi



eFigura 4-6 Modos de acción de un represor transcripcional.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

de la expresión génica inducible mediante la desactivación rápida de la transcripción después de eliminar el estímulo inductor.

Los represores transcripcionales pueden actuar por tres mecanismos. En primer lugar, algunos represores inhiben la unión de activadores transcripcionales porque **compiten** por los sitios de unión al ADN que son idénticos a, o que se solapan con, los de los activadores. Un ejemplo es la proteína de desplazamiento CCAAT (CDP), que se une a la secuencia CAAT en el promotor del gen de la γ-globina, lo que impide la unión del activador transcripcional CP1. Esta acción ayuda a evitar la expresión inapropiada del gen de la globina fetal en adultos.

En segundo lugar, algunos represores inhiben la actividad de los activadores transcripcionales no por interferencia en la unión al ADN, sino por una interacción proteína-proteína directa con los activadores. Esta forma de represión se denomina **desactivación *(quenching)*.** Un ejemplo clásico en la levadura es el represor GAL80, que inhibe la activación transcripcional por GAL4. Al unirse al dominio de transactivación de GAL4, GAL80 bloquea la activación transcripcional. La disociación de GAL80 (que ocurre en presencia de galactosa) libera la inhibición del GAL4, que puede entonces inducir la expresión de los genes del metabolismo de la galactosa. La represión transcripcional también puede estar mediada por proteínas que impiden la entrada de los activadores transcripcionales en el núcleo. Por ejemplo, la proteína de choque térmico hsp90 se une al GR y evita que este activador transcripcional penetre en el núcleo.

Una tercera clase de represores se une a un silenciador (o NRE) y luego inhibe directamente la transcripción. Este mecanismo se denomina **represión activa.** Estas proteínas tienen una función opuesta a la de los activadores transcripcionales y contienen dominios que median la represión. Los dominios de represión pueden interactuar directamente con la maquinaria transcripcional basal e inhibir su ensamblaje o su actividad. Alternativamente, los represores pueden inhibir la transcripción a través de interacciones proteína-proteína con correpresores. Ya se ha explicado anteriormente que los activadores transcripcionales pueden actuar mediante el reclutamiento de histona-acetilasas (HAT) que remodelan la cromatina y facilitan el inicio de la síntesis de ARN. A la inversa, las **histona-desacetilasas (HDAC)** son enzimas que eliminan los grupos acetilo de las histonas, lo que provoca una unión más estrecha al ADN y la inhibición de la transcripción. Algunos correpresores transcripcionales, tales como la proteína adaptadora N-CoR que media la represión por los receptores de hormonas esteroideas, pueden interactuar con HDAC.

La actividad de los factores de transcripción puede regularse por modificaciones postraduccionales

Las células pueden regular la actividad de los factores de transcripción controlando la cantidad de factor de transcripción que sintetizan. Además, las células pueden modular la actividad de los factores de transcripción preformados por tres mecanismos generales de modificación postraduccional (tabla 4-2).

Fosforilación La modificación postraduccional mejor estudiada de las que afectan a la actividad de los factores de transcripción es la fosforilación, que aumenta o disminuye: 1) el transporte del factor de transcripción desde el citoplasma al núcleo; 2) la afinidad con la que el factor de transcripción se une al ADN, y 3) la activación transcripcional.

Para los factores de transcripción que residen en el citoplasma en condiciones basales, la migración desde el citoplasma hacia el núcleo es un paso necesario. Muchas proteínas que son transportadas al núcleo contienen una secuencia con una abundancia relativa

TABLA 4-2 Modificaciones postraduccionales de los factores de transcripción

MODIFICACIÓN	GRUPO MODIFICADOR	AMINOÁCIDO MODIFICADO	FACTOR DE TRANSCRIPCIÓN (EJEMPLO)	EFECTOS (EJEMPLO)
Fosforilación	$-PO_4$	Ser/Thr, Tyr	p53, HIF-1α, GR, Sp1, PPARα, β-catenina, STAT1, CREB, NFAT	Modificación de la afinidad por coactivadores, promoción de la ubicuitinación, modificación de las interacciones proteína-proteína o proteína-ADN
Proteólisis específica de sitio	Ninguno	Ninguno	SREBP-1, Notch, NF-κB, ATF-6	Producción de un factor de transcripción activo a partir de un precursor inactivo
Acetilación	$-COCH_3$	Lys	Sp3, p53, MEF2, STAT3	Regulación de la estabilidad proteica, unión a ADN, interacciones proteína-proteína
Metilación	$-CH_3$	Arg, Lys	PGC-1α, STAT1, CBP	Inhibición de interacciones proteína-proteína
Glucosilación	GlcNAc	Ser/Thr	Elf-1, c-Myc, Sp1, ER	Estimulación de la actividad transcripcional, transporte nuclear, estabilidad proteica
Ubicuitinación	Ubicuitina	Lys	SREBP-1, c-Myc, VP16, β-catenina, p53, SMAD2	Marcaje para la degradación proteosómica (poliubicuitinación). Activación transcripcional (monoubicuitinación)
Sumoilación	SUMO	Lys	ER, SF-1, AR	Inhibición de la actividad transcripcional
Hidroxilación	–OH	Pro, Asn	HIF-1α	Modificación de la afinidad por coactivadores, modificación de las interacciones proteína-proteína
Nitrosilación	–NO	Cys	NF-κB, Sp1, HIF-1α	Inhibición de la unión al ADN o degradación proteica

ATF-6, factor de transcripción activador 6; GlcNAc, *N*-acetilglucosamina; MEF2, factor potenciador de miocitos; NFAT, factor nuclear del linfocito T activado; PGC-1α, cofactor del receptor activado por el proliferador del peroxisoma-γ 1α; SF-1, factor esteroidogénico 1.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

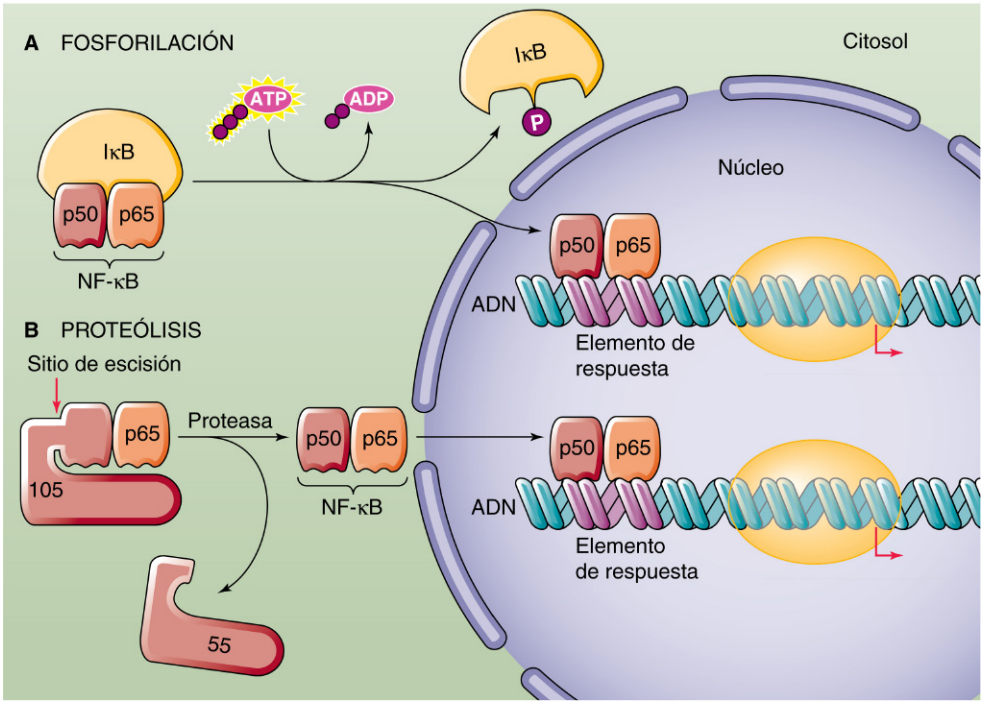


Figura 4-12 Regulación de los factores de transcripción por modificación postraduccional. **A,** La fosforilación del elemento de anclaje citoplásmico IκB libera las subunidades p50 y p65 del NF-κB, lo que les permite translocarse al núcleo. **B,** La escisión proteolítica de un precursor de 105 kDa libera la subunidad p50 del NF-κB. Junto con la subunidad p65, la subunidad p50 ahora puede translocarse al núcleo.

de residuos de aminoácidos básicos (es decir, arginina y lisina). Esta secuencia, denominada **señal de localización nuclear,** es necesaria para el transporte de la proteína al núcleo. La fosforilación en sitios dentro o cerca de la señal de localización nuclear puede cambiar drásticamente la velocidad de translocación nuclear. La fosforilación también puede modular la entrada en el núcleo regulando la unión de los factores de transcripción a elementos de anclaje citoplásmicos. En el caso del factor de transcripción nuclear factor κB (**NF-κB;** fig. 4-12*A*), la unión a un elemento de anclaje citoplásmico denominado inhibidor de κB (IκB) hace que la señal de localización nuclear en las subunidades p50 y p65 de NF-κB quede oculta a la maquinaria de translocación nuclear. Solo después de que estas otras dos subunidades se disocian del IκB fosforilado, el dímero del factor de transcripción puede entrar en el núcleo.

La fosforilación también puede regular la actividad del factor de transcripción modificando la *afinidad* de dicho factor por sus secuencias diana de reconocimiento en el ADN. Como resultado, la fosforilación aumenta o disminuye la actividad de unión al ADN. Por ejemplo, la fosforilación del SRF (factor de respuesta al suero), un factor de transcripción que activa el gen *c-fos* en respuesta a factores de crecimiento, aumenta su unión al ADN. En cambio, la fosforilación del factor de transcripción c-Jun por la caseína-cinasa II inhibe su unión al ADN.

La fosforilación puede tener un gran efecto en las *propiedades de transactivación* de los factores de transcripción. c-Jun es un ejemplo de un factor de transcripción cuya actividad transcripcional aumenta por la fosforilación de residuos serina situados dentro del dominio de transactivación cerca del extremo N-terminal de la proteína. La fosforilación de un activador transcripcional puede estimular su actividad al aumentar su afinidad de unión a un coactivador. La fosforilación también puede *inhibir* la activación transcripcional reduciendo dicha activación transcripcional o estimulando la represión transcripcional activa.

Los efectos de la fosforilación sobre la translocación nuclear, la unión al ADN y la transactivación no son mutuamente excluyentes. Además, la actividad transcripcional puede estar regulada no solo por proteína-cinasas, sino también mediante la desfosforilación por proteína-fosfatasas.

Proteólisis específica de sitio Muchos factores de transcripción experimentan una escisión proteolítica en residuos de aminoácidos específicos, sobre todo en respuesta a señales exógenas. La proteólisis específica de sitio suele convertir una proteína precursora inactiva en un regulador transcripcional activo. Un ejemplo es NF-κB. Aunque la fosforilación puede regular el NF-κB controlando su unión al IκB (v. fig. 4-12*A*), la proteólisis también puede regular el NF-κB (v. fig. 4-12 *B*). Un precursor de 105 kDa, de la subunidad de 50 kDa de NF-κB (p50), que se ha mencionado anteriormente, se une a la subunidad de 65 kDa de NF-κB (p65) y la retiene en el citoplasma. La proteólisis de este precursor da lugar a la subunidad de 50 kDa que, junto con la subunidad de 65 kDa, constituye el factor de transcripción NF-κB activo.

Otra forma de proteólisis específica de sitio que crea factores de transcripción activos a partir de precursores inactivos unidos a la membrana se denomina **proteólisis intramembranosa regulada** (**RIP,** de ***regulated intramembranous proteolysis***). Un ejemplo es la **proteína de unión al elemento regulador de esteroles (SREBP),** una proteína de membrana que normalmente se encuentra en el retículo endoplásmico. En respuesta a la depleción del colesterol celular, la SREBP experimenta RIP, lo que libera un fragmento N-terminal que contiene un motivo bHLH. El fragmento proteolítico se transloca al núcleo, donde se une al ADN y activa la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

TABLA 4-3 Ejemplos de factores de transcripción que regulan la expresión génica en respuesta a estímulos fisiológicos

ESTÍMULO FISIOLÓGICO	FACTOR DE TRANSCRIPCIÓN	EJEMPLOS DE PROTEÍNAS CODIFICADAS POR GENES DIANA
Hipoxia	HIF-1α	VEGF, eritropoyetina, enzimas glucolíticas
Lesión del ADN	p53	CIP1, GADD45, PCNA, MDM2
Depleción de colesterol	SREBP-1	HMG-CoA reductasa, ácido graso sintasa, receptor de LDL1
Virus, oxidantes	NF-κB	Factor de necrosis tumoral-alfa, interleucina-1β, interleucina-2, factor estimulante de colonias de granulocitos, óxido nítrico sintasa inducible, molécula de adhesión intercelular
Estrés térmico	HSF1	Proteínas de choque térmico, αB-cristalina
Ácidos grasos	PPARα	Lipoproteína-lipasa, proteína de transporte de ácidos grasos, acil-CoA sintetasa, carnitina palmitoiltransferasa I

CIP1, proteína de interacción con CDK (cinasa dependiente de ciclina) 1; GADD45, detención del crecimiento y lesión del ADN 5; HSF1, factor de choque térmico 1; MDM2, homólogo del gen doble minuto murino 2 (una E3 ubicuitina-proteína ligasa); PCNA, antígeno nuclear de células en proliferación.

transcripción de genes que codifican enzimas implicadas en la biosíntesis de colesterol y del receptor de LDL (lipoproteína de baja densidad) (v. pág. 42). N4-11

Otras modificaciones postraduccionales Además de grupos de fosfato, la unión covalente de otros grupos puede modificar la actividad de los factores de transcripción (tabla 4-3). Estas pequeñas moléculas (como grupos acetilo o metilo, azúcares o péptidos, grupos hidroxilo o grupos nitro) se unen a determinados residuos de aminoácidos en el factor de transcripción. Las modificaciones postraduccionales de los factores de transcripción pueden afectar a su estabilidad, localización intracelular, dimerización, propiedades de unión al ADN o a las interacciones con coactivadores. Por ejemplo, la **acetilación** de residuos lisina en el factor de transcripción p53 aumenta su unión al ADN e inhibe su degradación. La **metilación** de un residuo arginina en el coactivador CBP inhibe su interacción con el factor de transcripción CREB. La **glucosilación con enlace O,** una modificación covalente en la que se unen grupos azúcar a residuos de serina o treonina, estimula al NF-κB. La **ubicuitina** es un pequeño péptido que se une covalentemente a grupos lisina en las proteínas. La adición de varios grupos ubicuitina (poliubiquitinación) provoca con frecuencia la degradación de la proteína por el proteosoma (v. págs. 33-34). Sin embargo, la adición de un único grupo ubicuitina (monoubicuitinación) puede estimular la actividad de un factor de transcripción, quizá al incrementar su afinidad por factores de elongación transcripcional. Por el contrario, la **sumoilación,** modificación covalente de residuos lisina con pequeños modificadores similares a ubicuitina (SUMO, de *small ubiquitin-like modifiers*), puede inhibir la actividad alterando la localización de un factor de transcripción dentro del núcleo. Como se verá en el apartado siguiente, las señales extracelulares a menudo provocan modificaciones postraduccionales que regulan la actividad de los factores de transcripción.

La expresión de algunos factores de transcripción presenta especificidad tisular

Algunos de los factores de transcripción son ubicuos, ya sea porque estos factores de transcripción regulan la transcripción de genes que se expresan en muchos tejidos diferentes o porque son necesarios para la transcripción de muchos genes distintos. Algunos ejemplos de factores de transcripción ubicuos son los factores de transcripción de unión al ADN Sp1 y NF-Y, que se unen a elementos reguladores (secuencias GC y secuencias CCAAT, respectivamente; v. pág. 79) que están presentes en muchos promotores génicos. Otros factores de transcripción están presentes solo en algunos tipos de células o tejidos; estos factores de transcripción están implicados en la regulación de la expresión génica específica de tejido.

Los activadores específicos de tejido se unen a potenciadores presentes en los promotores y las regiones reguladoras de los genes que se expresan con especificidad tisular. Por el contrario, los represores específicos de tejido se unen a silenciadores que impiden la transcripción de un gen en los tejidos que no lo expresan. Cada factor de transcripción específico de tejido puede regular la expresión de varios genes. Debido a que las secuencias cortas de potenciadores y silenciadores pueden aparecer por casualidad, el efecto combinado de varios factores de transcripción (cada uno de los cuales se une a elementos reguladores específicos cerca del gen) impide la transcripción ilegítima en los tejidos que no expresan el gen. Además de activarse por activadores transcripcionales, la expresión génica específica de tejido también puede regularse por represión transcripcional. En este caso, los represores transcripcionales impiden la transcripción de un gen en los tejidos que no lo expresan. La expresión específica de tejido probablemente también implica el silenciamiento permanente de genes no expresados mediante modificaciones epigenéticas, como la metilación del ADN (v. págs. 95-96).

Pit-1 es un factor de transcripción de tipo HTH específico de tejido que regula la expresión específica en la hipófisis de genes que codifican la hormona del crecimiento, la tirotropina y la prolactina. MyoD y la miogenina son factores de transcripción de tipo bHLH que se unen a la secuencia E-box CANNTG de promotores y potenciadores de muchos genes que se expresan en el músculo esquelético, como la cadena pesada de la miosina y la creatina-cinasa muscular. EKLF así como GATA-1 y NF-E2 median la expresión específica en células eritroides de los genes de la β-globina. Los efectos combinados de HNF-1, HNF-3, HNF-4, C/EBP y otros factores de transcripción (cada uno de los cuales puede estar presente individualmente en *varios* tejidos) median la expresión específica del *hígado* de genes como los de la albúmina y la α_1-antitripsina. Muchos factores de transcripción específicos de tejido desempeñan un papel importante en el desarrollo embrionario. Por ejemplo, la miogenina es necesaria para la diferenciación del músculo esquelético y GATA-1 es preciso para el desarrollo de las células eritroides.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N4-11 Ejemplos de RIP

Colaboración de Peter Igarashi

Además de la proteína de unión al elemento regulador de esteroles (SREBP) descrita en el texto, otras proteínas que son sometidas a RIP son Notch y APP, que tienen al menos un segmento transmembrana.

Notch es un receptor de la membrana plasmática cuyo dominio citoplásmico se libera en respuesta a Delta, un ligando unido a la membrana que regula el destino celular durante el desarrollo.

La **proteína precursora de amiloide (APP)** es una proteína de función desconocida que se escinde en la membrana para producir el péptido β-amiloide extracelular implicado en la **enfermedad de Alzheimer.** Para Notch y APP, la escisión intramembrana no se produce hasta que un evento de escisión primario elimina la mayor parte de la proteína en la cara extracitoplásmica. Aunque los sitios escindidos difieren en estas proteínas, el efecto neto del primer paso es acortar el dominio extracitoplásmico a <30 aminoácidos, lo que permite que la segunda escisión libere una parte del dominio citoplásmico.

El **canal de Na^+ epitelial ENaC** (un heterotrímero que consta de subunidades α, β y γ) también es objeto de proteólisis intramembrana. Mientras que el ENaC está todavía en el subcompartimento vesicular de la vía secretora, la proteasa **furina** escinde el dominio extracelular de la subunidad α dos veces (después de motivos consenso RXXR), liberando un péptido de 26 aminoácidos. Por sí sola, esta modificación aumenta la probabilidad de que ENaC esté abierto a ~0,30. La furina también escinde la subunidad γ, pero solo una vez. Varias proteasas extracelulares, entre las que se encuentran la prostasina, la elastasa y la plasmina, pueden realizar una segunda escisión después de que la proteína haya alcanzado la membrana plasmática. El resultado de la escisión de la subunidad γ es aumentar la probabilidad a casi 1,0. Por tanto, ambos ejemplos de proteólisis aumentan en gran medida la actividad del canal.

BIBLIOGRAFÍA

Hughey RP, Carattino MD, Kleyman TR. Role of proteolysis in the activation of epithelial sodium channels. Curr Opin Nephrol Hypertens 2007;16:444-50.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

REGULACIÓN DE LA EXPRESIÓN GÉNICA INDUCIBLE POR LAS VÍAS DE TRANSDUCCIÓN DE SEÑALES

¿Cómo activan las células genes previamente quiescentes en respuesta a señales ambientales? ¿Cómo se transducen esas señales externas al núcleo de la célula para estimular la transcripción de genes específicos? Los factores de transcripción pueden considerarse como moléculas efectoras en las vías de transducción de señales (v. cap. 3) que modulan la expresión génica. Se han definido varias de esas vías de señalización. Las hormonas esteroideas liposolubles y tiroideas pueden entrar en la célula e interactuar con receptores específicos que son en sí mismos factores de transcripción. Sin embargo, la mayoría de las citocinas, hormonas y mitógenos no se difunden al interior de la célula, sino que se unen a receptores específicos que se encuentran en la superficie celular. En primer lugar, se expondrán tres vías de transducción de señales desde los receptores de la superficie celular al núcleo: una vía dependiente de AMPc, una vía dependiente de Ras y la vía JAK-STAT. A continuación, se examinarán los mecanismos por los cuales las hormonas esteroideas o tiroideas actúan a través de receptores nucleares. Por último, se detallará cómo los factores de transcripción coordinan la expresión génica en respuesta a estímulos fisiológicos.

El AMPc regula la transcripción a través de los factores de transcripción CREB y CBP

El AMPc es un importante segundo mensajero (v. pág. 57) en la respuesta a agonistas que se unen a receptores específicos de la superficie celular. Los aumentos de la $[AMPc]_i$ estimulan la transcripción de ciertos genes, entre ellos los que codifican diversas hormonas, como la somatostatina (v. págs. 993-994), las encefalinas (v. pág. 315), el glucagón (v. págs. 1050-1053) y el péptido intestinal vasoactivo (v. tabla 41-1). Muchos genes que se activan en respuesta al AMPc contienen dentro de sus regiones reguladoras un elemento de ADN común denominado **CRE (elemento de respuesta al AMPc)** que tiene la secuencia consenso 5′-TGACGTCA-3′. Varios factores de transcripción diferentes se unen al CRE, entre ellos **CREB (proteína de unión al elemento de respuesta al AMPc),** una proteína de 43 kDa perteneciente a la familia bZIP. Como se muestra en la figura 4-13, los aumentos de $[AMPc]_i$ estimulan la proteína-cinasa A (PKA) al provocar la disociación de la subunidad reguladora de la PKA. A continuación, la subunidad catalítica de la PKA se transloca al núcleo, donde fosforila a CREB y otras proteínas. La activación de la CREB es rápida (30 minutos) y declina gradualmente a lo largo de 24 horas. Esta fosforilación aumenta en gran medida la afinidad de la CREB por el coactivador **CBP,** que es una proteína de 245 kDa que contiene dos dominios, uno que se une al CREB fosforilado y otro que activa los componentes de la maquinaria transcripcional basal, lo que permite que el CBP actúe como una proteína «puente» que comunica la señal de activación transcripcional de CREB a la maquinaria transcripcional basal. Además, debido a que el CBP tiene actividad HAT intrínseca (v. pág. 84), su reclutamiento por CREB también da lugar a una remodelación de la cromatina que facilita la transcripción génica. El resultado de la fosforilación de CREB es una estimulación de 10-20 veces la capacidad de la CREB de inducir la transcripción de genes que contienen un CRE.

¿Cómo se finaliza la señal transcripcional? Cuando la $[AMPc]_i$ es alta la PKA fosforila y activa la fosfoproteína fosfatasa 1 en el núcleo. Cuando la concentración de AMPc disminuye, la fosfatasa aún activa desfosforila la CREB.

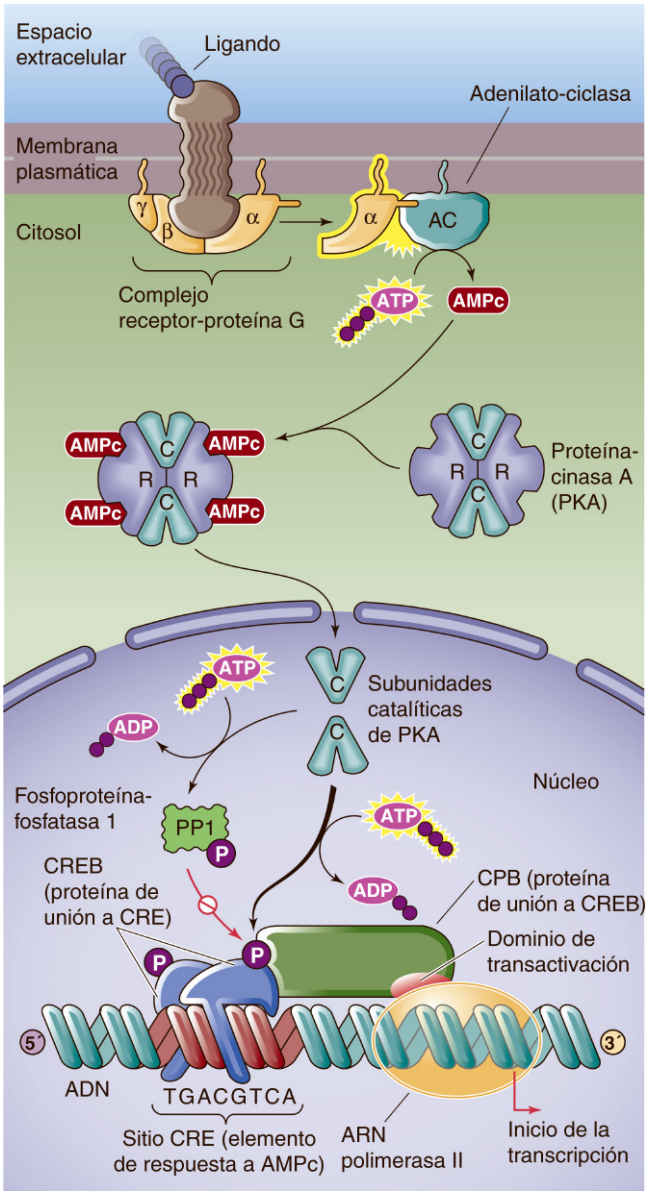


Figura 4-13 Activación de la transcripción génica por AMPc. La CREB fosforilada se une al CBP, que tiene un dominio de transactivación que estimula la maquinaria transcripcional basal. De forma paralela, la fosforilación activa la fosfoproteína-fosfatasa 1 (PP1), que desfosforila la CREB, lo que interrumpe la activación de la transcripción. R, subunidad reguladora de la proteína-cinasa A.

Los receptores tirosina-cinasa regulan la transcripción a través de una cascada de proteína-cinasas dependientes de Ras

Muchos factores de crecimiento se unen a receptores de la superficie celular que, al activarse por el ligando, tienen una actividad tirosina-cinasa (v. págs. 70-71). Entre los ejemplos de factores de crecimiento que actúan a través de estos receptores tirosina-cinasa (RTK) pueden citarse el factor de crecimiento epidérmico (EGF), el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), la insulina, el factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

(IGF-1), el factor de crecimiento fibroblástico (FGF) y el factor de crecimiento nervioso (NGF). La vía común por la que la activación de las RTK se transduce al núcleo es una cascada de eventos que aumentan la actividad de Ras, una proteína pequeña de unión a GTP (v. pág. 68). Esta **vía de señalización dependiente de Ras** culmina en la activación de la proteína-cinasa activada por mitógenos (MAPK), que se transloca al núcleo, donde fosforila varias proteínas nucleares que son factores de transcripción. La fosforilación de un factor de transcripción por MAPK puede potenciar o inhibir la unión al ADN y puede estimular la transactivación o la transrepresión. **N4-12** Entre los factores de transcripción que están regulados por la vía dependiente de Ras se incluyen c-Myc, c-Jun, c-Fos y Elk-1. Muchos de estos factores de transcripción regulan la expresión de genes que promueven la proliferación celular.

Los receptores asociados a tirosina-cinasa pueden regular la transcripción a través de JAK-STAT

Un grupo de receptores de la superficie celular denominados receptores asociados a tirosina-cinasa carece de actividad *intrínseca* tirosina-cinasa (v. págs. 70-71). Los ligandos que se unen a estos receptores son varias citocinas, la hormona del crecimiento, la prolactina y los interferones (IFN-α, IFN-β e IFN-γ). Aunque los propios receptores carecen de actividad catalítica, sus dominios citoplásmicos se asocian con la **familia de cinasas Janus (JAK)** de proteína tirosina-cinasas.

La unión del ligando a ciertos receptores asociados a tirosina-cinasa activa un miembro de la familia JAK, lo que provoca la fosforilación de proteínas citoplásmicas, entre las que se cree que hay factores de transcripción citoplásmicos latentes denominados transductores de señal y activadores de la transcripción (STAT). Cuando se fosforilan en residuos tirosina las proteínas STAT se dimerizan, por lo que adquieren competencia para entrar en el núcleo e inducir la transcripción.

Un ejemplo bien caracterizado de la vía JAK-STAT es la activación de los **genes de respuesta al interferón** por el IFN-α e IFN-γ. El IFN-α activa las cinasas JAK1 y Tyk2 que están asociadas con su receptor (fig. 4-14*A*). La fosforilación subsiguiente de dos monómeros diferentes de STAT provoca la dimerización de dichos monómeros. Este heterodímero de STAT entra en el núcleo, donde se combina con una tercera proteína de 48 kDa para formar un factor de transcripción que se une a una secuencia de ADN denominada elemento de respuesta estimulado por IFN (ISRE). En el caso del IFN-γ (v. fig. 4-14*B*), el receptor se asocia con las cinasas JAK1 y JAK2 (en lugar de con Tyk2) y la fosforilación subsiguiente de un *único* tipo de monómero STAT hace que estos monómeros se dimericen. Estos homodímeros de STAT también entran al núcleo, donde se unen al ADN en elementos de respuesta al IFN-γ denominados sitios de activación por IFN-γ (GAS), sin necesidad de la proteína de 48 kDa.

Los receptores nucleares son factores de transcripción

Las hormonas esteroides y tiroideas son ejemplos de ligandos que activan la expresión génica mediante su unión a receptores celulares que son en sí mismos factores de transcripción. Los miembros de la superfamilia del receptor de las hormonas esteroideas y tiroidea, también denominada superfamilia de receptores nucleares, se agrupan juntos porque son estructuralmente parecidos y tienen mecanismos de acción similares. Después de que estas hormonas entran en la célula se unen a sus receptores en el citoplasma o el núcleo. La unión al ligando convierte los receptores en factores de transcripción activos. Los factores de transcripción se unen a elementos reguladores específicos en el ADN, denominados **elementos de respuesta hormonal,** y activan la transcripción de genes actuando en *cis*. La familia de receptores nucleares incluye receptores que se unen a glucocorticoides (GR) mineralocorticoides (MR), estrógenos (ER), progesterona (PR), andrógenos (AR), hormona tiroidea (TR), vitamina D (VDR), ácido retinoico (RAR), lípidos (receptor activado por el proliferador del peroxisoma, PPAR) y ácido 9-*cis*-retinoico (receptor X retinoide, RXR), así como a ácidos biliares (receptor de ácidos biliares FXR; v. pág. 964) y xenobióticos (receptor de esteroides y xenobióticos, SXR; receptor constitutivo de androstano, CAR; v. pág. 956).

Con la excepción de las hormonas tiroideas, las hormonas que se unen a estos receptores son moléculas lipófilas que entran en las células por difusión y no requieren interacción con los receptores de la superficie celular. Las hormonas tiroideas difieren en que están cargadas eléctricamente y pueden atravesar la membrana celular a través de transportadores.

Construcción modular Los receptores nucleares tienen una construcción modular que consta de un dominio de transactivación N-terminal, un dominio de unión al ADN y un dominio de unión al ligando C-terminal (v. págs. 71-72). Estos receptores se unen a secuencias específicas del ADN a través de dos *dedos de zinc* (v. pág. 82), cada uno de los cuales contiene 4 residuos de cisteína en lugar de las dos histidinas y dos cisteínas que son típicas de muchas otras proteínas con dedo de zinc (v. fig. 4-9*A*). El motivo P-box (una secuencia de 6 aminoácidos en el extremo C-terminal de cada dedo) es especialmente importante para el reconocimiento del ADN en el receptor hormonal. Estos motivos P-box establecen contactos con pares de bases en el surco mayor del ADN y determinan las especificidades de unión al ADN del dedo de zinc.

Dimerización El GR, MR, PR, ER y AR se unen al ADN como **homodímeros** (v. tabla 3-6 tabla 3-6). Los sitios de reconocimiento para estos receptores (salvo en el caso del ER) constan de dos secuencias de 6 pb de ADN que están separadas por otros tres pares de bases. Las secuencias de 6 pb de ADN, denominadas habitualmente **medio-sitios *(half-sites),*** son sitios de unión para cada monómero del dedo de zinc.

En cambio, otros receptores nucleares se unen preferentemente al ADN como **heterodímeros** formados con el RXR, el receptor del ácido 9-*cis*-retinoico. Ejemplos de estos heterodímeros son VDR/RXR, TR/RXR, RAR/RXR y PPAR/RXR (v. tabla 3-6). Curiosamente, estos heterodímeros actúan incluso en ausencia del ligando de RXR (es decir, el ácido 9-*cis*-retinoico). Solo la porción no-RXR del dímero necesita estar ocupada por su ligando hormonal. Estos heterodímeros reconocen una familia de sitios de ADN que contienen una secuencia de ADN como 5′-AGGTCA-3′, seguida por un ADN espaciador y luego por una repetición directa de la secuencia previa de 6 pb de ADN. Además, debido a que VDR/RXR, TR/RXR y RAR/RXR pueden reconocer las *mismas* secuencias de 6 pb, la especificidad de unión también depende de la longitud del espaciador entre las repeticiones directas. Los heterodímeros VDR/RXR, TR/RXR y RAR/RXR reconocen preferentemente las separaciones de 3 pb, 4 pb y 5 pb, respectivamente, entre las repeticiones de 5′-AGGTCA-3′. Esta relación constituye la base de la denominada **regla de 3-4-5.**

Activación de la transcripción La unión al ligando activa receptores nucleares a través de dos mecanismos principales: regulación de la localización subcelular e interacciones con coactivadores.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N4-12 Factores de transcripción fosforilados por MAPK

Colaboración de Peter Igarashi

La siguiente tabla recoge algunos factores de transcripción fosforilados por la MAPK, junto con el sitio de fosforilación en el factor de transcripción y el efecto.

Factor de transcripción	Sitio	Efecto
c-Myc	Ser-62	Estabiliza la proteína
c-Jun	Ser-243 (Ser-63/Ser-73 en el dominio de activación se fosforilan por una cinasa de la familia de MAPK distinta, JNK MAPK)	Inhibe la unión a ADN
c-Fos	Ser-374 (directa) Ser-362 (indirecta a través de la S6 cinasa ribosómica, que se activa por la MAPK)	Estimula la transrepresión
p62TCF = Elk-1	Múltiple	Estimula la transactivación y posiblemente también la unión a ADN
C/EBPβ = LAP o NF–IL-6	Thr-235	Estimula la transactivación
ATF-2	Thr-69 y Thr-71 (mediante p38 y JNK MAPK)	Estimula la transactivación

ATF-2, factor de transcripción activador 2; C/EBPβ, proteína β de unión a potenciador CCAAT; JNK, cinasas de c-Jun N-terminal.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

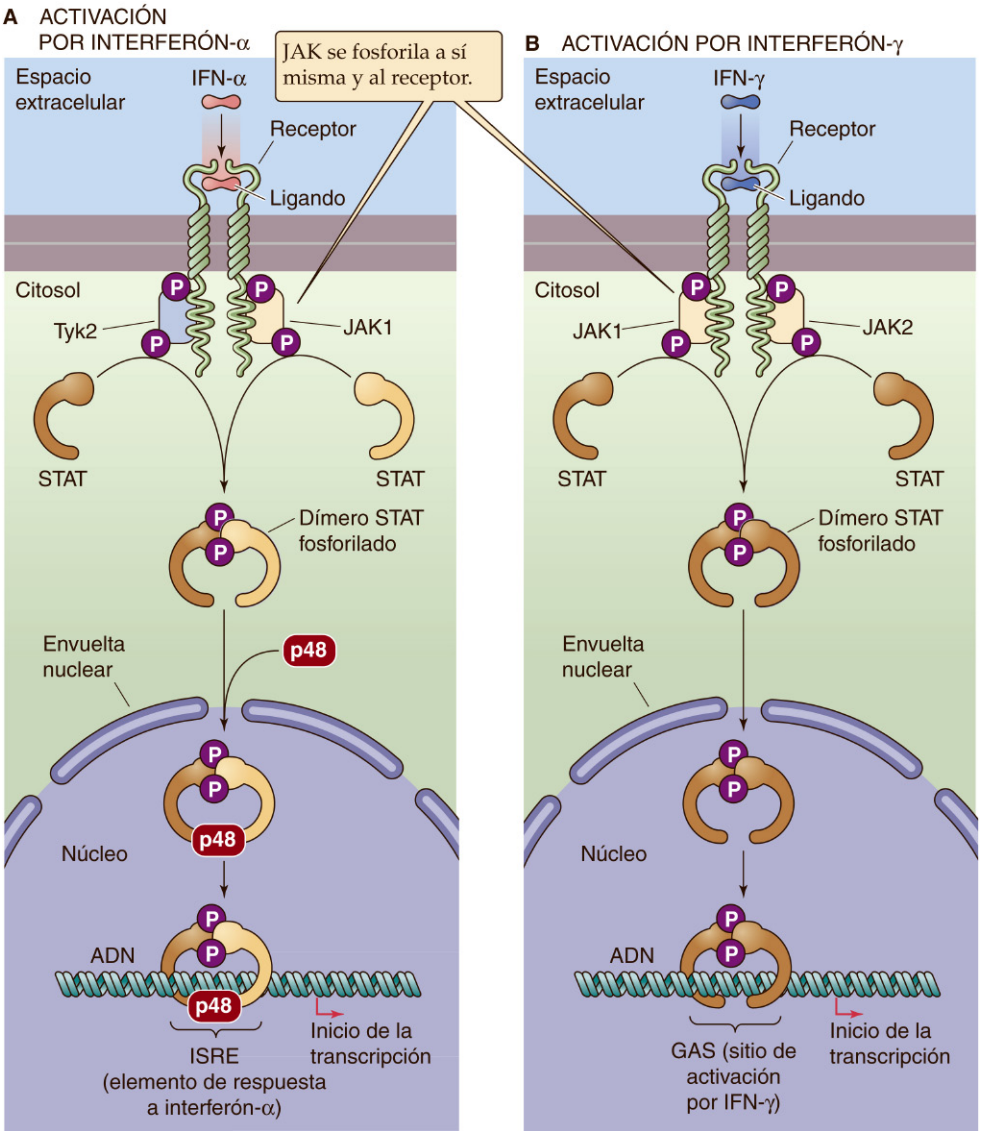


Figura 4-14 Vía de JAK-STAT. **A,** La unión de un ligando, como IFN-α, a un receptor asociado a tirosina-cinasa provoca que JAK1 y Tyk2 se fosforilen a sí mismas, al receptor y a dos monómeros STAT diferentes. La fosforilación de los monómeros STAT provoca la formación de un *hetero*dímero, que se transloca al núcleo y se combina con una tercera proteína (p48). El complejo se une a ISRE y activa la transcripción génica. **B,** La unión de un ligando como el IFN-γ a un receptor asociado a tirosina-cinasa provoca que JAK1 y JAK2 se fosforilen a sí mismas, al receptor y a dos monómeros STAT idénticos. La fosforilación de los monómeros STAT da lugar a la formación de un *homo*dímero, que se transloca al núcleo. El complejo se une al elemento de respuesta GAS y activa la transcripción génica.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Algunos receptores nucleares, como el GR, suelen localizarse en el citoplasma y se mantienen en un estado inactivo por la asociación con una proteína citoplásmica de anclaje (fig. 4-15*A*). La proteína que retiene el GR en el citoplasma es una **chaperona molecular,** la proteína de choque térmico de 90 kDa **hsp90.** El GR debe unirse a hsp90 para tener una alta afinidad por la hormona glucocorticoidea. Cuando los glucocorticoides se unen al GR, la hsp90 se disocia del GR y expone una señal de localización nuclear que permite el transporte de GR al núcleo. El receptor debe permanecer unido a la hormona para que el receptor dimerice, que es un requisito previo para que se una al GRE del ADN. Otros receptores, como el TR, ya suelen estar presentes en el núcleo antes de unirse a la hormona (v. fig. 4-15*B*). Para estos receptores es evidente que la unión de la hormona no es esencial para la dimerización o la unión al ADN. Sin embargo, la unión al ligando es necesaria en un paso posterior para la transactivación.

Aunque los receptores nucleares pueden estimular la expresión génica al interactuar directamente con los componentes de la maquinaria transcripcional basal, la activación transcripcional completa requiere **coactivadores** que interactúan con el receptor de un modo dependiente de ligando. Más de 200 coactivadores pueden interactuar directa o indirectamente con receptores nucleares a través de mecanismos como los siguientes:

1. **Reclutamiento de la maquinaria transcripcional basal.** Los coactivadores que pertenecen a la familia **SRC (coactivador del receptor de hormonas esteroideas)**/p160 solo se unen a la

booksmedicos.org

booksmedicos.org

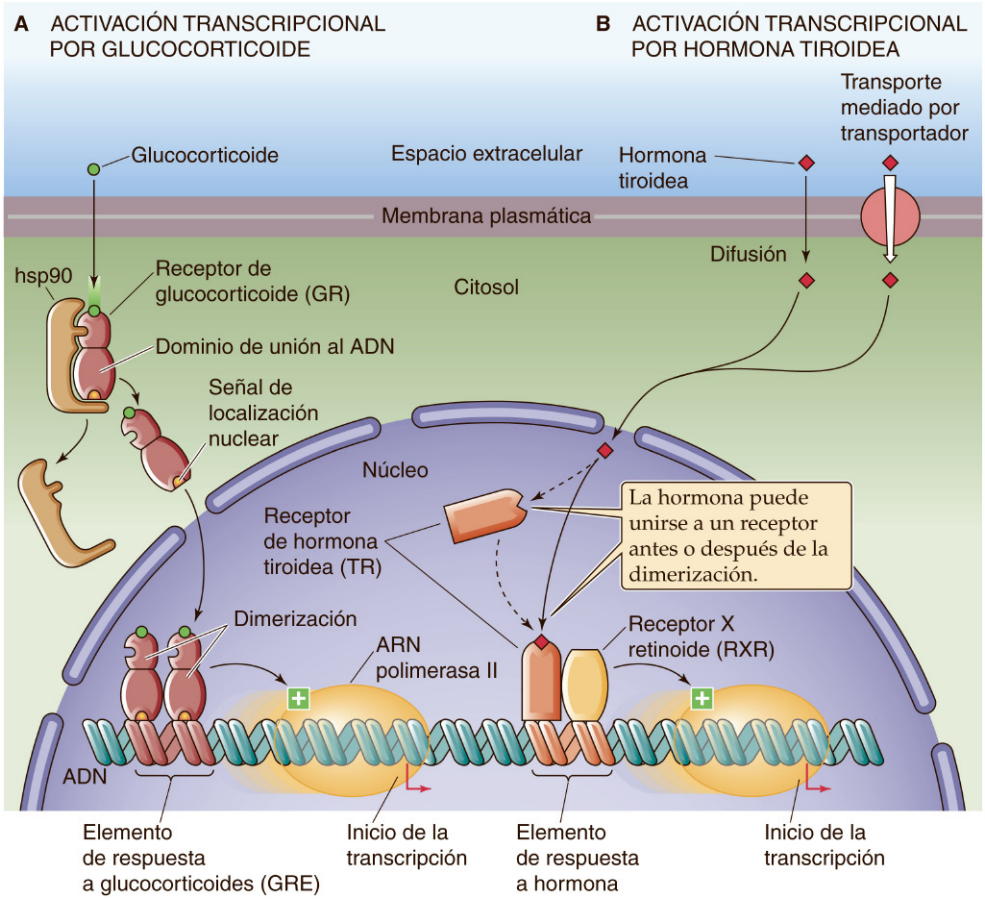


Figura 4-15 Activación transcripcional por glucocorticoides y hormonas tiroideas. **A,** La unión de un glucocorticoide a un receptor citoplásmico hace que el receptor se disocie de la chaperona hsp90 (proteína de choque térmico de 90 kDa). El complejo receptor-hormona libre puede translocarse a continuación al núcleo, donde la dimerización da lugar a transactivación. **B,** La unión de la hormona tiroidea a un receptor en el núcleo da lugar a transactivación. El factor de transcripción activo es un heterodímero del TR y el RXR.

forma del receptor unida a ligando. Cuando se unen al receptor nuclear, los coactivadores SRC/p160 reclutan un segundo coactivador, CBP (v. pág. 84), que estimula a continuación el reclutamiento de la maquinaria transcripcional basal. Los receptores nucleares también se unen de una manera dependiente de ligando al coactivador TRAP220, un componente de Mediator (v. pág. 84), que forma parte de la maquinaria transcripcional basal.

2. **Unión a un complejo de remodelación de la cromatina.** Los receptores nucleares también interactúan con Brg1 (gen relacionado con Brahma 1), el componente motor central del complejo de remodelación de la cromatina SWI/SNF (v. pág. 84).
3. **Acetilación de histonas.** Varios coactivadores tienen actividades enzimáticas que median la remodelación de la cromatina. Tanto SRC-1 como CBP tienen actividad HAT intrínseca.
4. **Metilación de histonas.** El coactivador CARM1 es una metiltransferasa que metila residuos específicos de arginina en histonas, lo que mejora la activación transcripcional.
5. **Ubiquitinación.** Los receptores nucleares reclutan componentes de la vía de la ubiquitina (v. págs. 33-34 y 88) a la región promotora de genes diana del receptor nuclear. La ubiquitinación parece promover la elongación del transcrito.

Represión de la transcripción Los receptores nucleares a veces funcionan como represores activos, quizás actuando por mecanismos alternativos. En primer lugar, un receptor puede formar heterodímeros inactivos con otros miembros de la familia del receptor nuclear. En segundo lugar, un receptor puede competir con otros factores de transcripción por los sitios de unión al ADN. Por ejemplo, cuando el TR (no unido a hormona tiroidea) interactúa con su propio elemento de respuesta del ADN, actúa como represor. Además, la isoforma TRα del receptor TR puede dimerizarse con una de las isoformas del receptor de ácido retinoico (RXRβ) para interferir con la unión del ER a su elemento de respuesta. Esta competencia puede ser uno de los mecanismos por los cuales los retinoides inhiben las modificaciones inducidas por estrógenos de la expresión génica y el crecimiento en el tejido mamario. Por último, los receptores nucleares también pueden inhibir la transcripción génica al interactuar con correpresores, como N-CoR, Sin3A y Sin3B. Estos correpresores pueden reclutar HDAC que potencian el ensamblaje del nucleosoma, lo que provoca represión transcripcional.

Ciertos estímulos fisiológicos pueden modular los factores de transcripción, que pueden coordinar respuestas celulares complejas

En respuesta a estímulos fisiológicos, algunos factores de transcripción regulan la expresión de varios genes (v. tabla 4-3). A título de ejemplo, se explicará cómo la concentración de oxígeno ($[O_2]$) controla la expresión génica.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CUADRO 4-2 Papel de un factor de transcripción quimérico en la leucemia promielocítica aguda

La regulación correcta de la expresión génica implica tanto los factores de transcripción como los elementos reguladores del ADN a los que se unen. Las anomalías de cualquiera de ellos pueden causar (y lo hacen) una regulación anormal de la expresión génica, que suele manifestarse como una enfermedad. Un ejemplo de una anomalía de un factor de transcripción es la leucemia promielocítica aguda (LPA), un cáncer hematológico en el que las células de la estirpe granulocítica (promielocitos) no logran diferenciarse. En condiciones normales, el ácido retinoico (RA) se une al **receptor de ácido retinoico-α (RARα),** un miembro de la superfamilia de los receptores de hormonas esteroideas y tiroideas. El RARα forma heterodímeros con el receptor X retinoide (RXR) y se une a los elementos de respuesta del ácido retinoico (RARE) que están presentes en los genes implicados en la diferenciación celular. En ausencia de RA, los heterodímeros RARα/RXR se unen a los RARE y reclutan al correpresor N-CoR que, a su vez, recluta HDAC que inhiben la transcripción génica. La unión del RA al RARα provoca la disociación de N-CoR, lo que permite la unión del coactivador CBP (v. pág. 89) y la activación de genes de respuesta a RARα que favorecen la diferenciación celular. El 90% de los pacientes con LPA tiene una translocación que afecta a los cromosomas 15 y 17, t (15;17), que produce un factor de transcripción quimérico que contiene los dominios de unión a ADN y a hormonas de RARα, fusionados con la proteína de la leucemia promielocítica (LPM). La proteína quimérica LPM/RARα también se une al RA y forma heterodímeros con RXR, pero tiene una afinidad anormalmente alta por N-CoR. A concentraciones fisiológicas de RA, N-CoR se mantiene unido a PML/RARα, lo que bloquea la diferenciación promielocítica. Sin embargo, las concentraciones elevadas de RA inducen la disociación de N-CoR y permiten la diferenciación. Este mecanismo explica por qué las concentraciones elevadas de RA exógeno pueden utilizarse para inducir remisiones clínicas en pacientes con LPA.

Cuando se exponen crónicamente a una [O_2] baja (hipoxia), muchas células experimentan cambios drásticos de la expresión génica. Por ejemplo, las células cambian de un metabolismo oxidativo a la glucólisis, que requiere la inducción de genes que codifican enzimas glucolíticas. Muchos tejidos activan el gen que codifica el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), que estimula la angiogénesis (v. pág. 481) y mejora el aporte sanguíneo a los tejidos con hipoxia crónica. El riñón activa el gen que codifica la eritropoyetina (v. págs. 431-433), una hormona que estimula la producción de eritrocitos en la médula ósea. Estos cambios de la expresión génica favorecen la supervivencia de la célula u organismo en un ambiente hipóxico. Un mediador clave en la respuesta a la hipoxia es un factor de transcripción denominado **factor inducible por hipoxia 1α (HIF-1α).**

El HIF-1α (fig. 4-16*A*) pertenece a la familia bHLH de factores de transcripción (v. pág. 83). Además, contiene un dominio PAS N4-7 que media la dimerización. El HIF-1α se une al ADN como un heterodímero con HIF-1β. El **HIF-1β** se expresa a un nivel constante en las células, pero la abundancia de HIF-1α cambia considerablemente en respuesta a las variaciones de la [O_2]. Con una [O_2] normal (normoxia) los niveles de HIF-1α son bajos. En condiciones hipóxicas la abundancia de HIF-1α aumenta. El HIF-1α junto con el HIF-1β se une a un potenciador, denominado **elemento de respuesta a la hipoxia,** que está presente en muchos genes activados durante la hipoxia, incluidos los genes que codifican enzimas glucolíticas, VEGF y eritropoyetina.

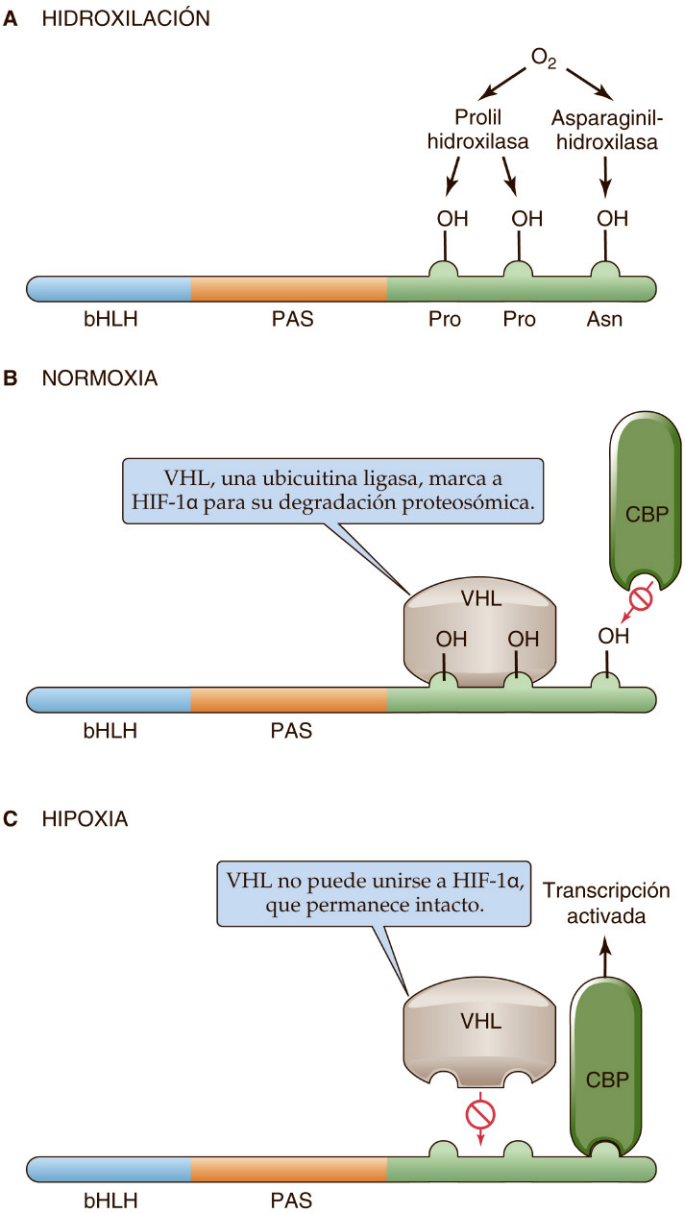


Figura 4-16 Regulación de HIF-1α por el oxígeno. **A,** En presencia de oxígeno HIF-1α se hidroxila en residuos prolina y asparagina por hidroxilasas. **B,** La hidroxilación de HIF-1α favorece su degradación e inhibe su interacción con coactivadores. **C,** En condiciones hipóxicas la deshidroxilación de HIF-1α favorece su estabilización y su actividad transcripcional.

La célula regula la abundancia de HIF-1α por hidroxilación (una modificación postraduccional) en residuos prolina y asparagina específicos. El oxígeno activa las prolil- y asparaginil-hidroxilasas (v. fig. 4-16*A*). La hidroxilación en prolina estimula la interacción del HIF-1α con VHL, una proteína que dirige el HIF-1α a su degradación proteosómica (v. fig. 4-16*B*). La hidroxilación de la asparagina inhibe la interacción de HIF-1α con el coactivador transcripcional CBP. Debido a que estas dos hidroxilaciones reducen la actividad transcripcional, las condiciones normóxicas disminuyen la expresión de los genes diana del HIF-1α.

En cambio, en condiciones hipóxicas, las hidroxilasas están inactivas y el HIF-1α no se hidroxila en residuos prolina y asparagina. Como consecuencia, se acumula en el núcleo e interactúa con el CBP, que activa la transcripción de genes diana, como el del VEGF

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

y la eritropoyetina (v. fig. 4-16*C*). El resultado neto es un sistema en el cual la expresión de varios genes inducibles por hipoxia está regulada de forma coordinada y estricta mediante la modificación postraduccional de un activador transcripcional común.

REGULACIÓN EPIGENÉTICA DE LA EXPRESIÓN GÉNICA

Aunque la información genética puede fluir del progenitor al hijo, o de las células parentales a las células hijas, a través de la secuencia de nucleótidos de ADN, también puede fluir a través de mecanismos que, pese a ser independientes de la secuencia de ADN, se heredan de forma estable. Esta forma de herencia se denomina regulación epigenética de la expresión génica. Ya se ha expuesto una forma de regulación génica epigenética, que es la separación de la cromatina en eucromatina transcripcionalmente activa y heterocromatina transcripcionalmente inactiva (v. pág. 76). Aunque el cambio entre eucromatina y heterocromatina no modifica la secuencia de ADN, las células de la progenie mantienen esta distinción. Por tanto, la formación de la heterocromatina y eucromatina es un ejemplo de regulación génica epigenética.

La regulación epigenética puede producir silenciamiento génico a largo plazo

La regulación epigenética puede tener una influencia a largo plazo sobre la expresión de los genes. Los siguientes son tres ejemplos de regulación de la expresión génica a largo plazo:

1. **Inactivación del cromosoma X.** Las mujeres tienen dos cromosomas X (v. pág. 1074), mientras que los varones tienen una sola copia. Para expresar los genes ligados al cromosoma X a los mismos niveles que los varones, las mujeres inactivan permanentemente durante el desarrollo uno de los cromosomas X mediante la conversión global de un cromosoma X de eucromatina a heterocromatina.
2. **Impronta.** Las células contienen dos copias de cada gen autosómico, una heredada de cada progenitor, y suelen expresar las dos copias de forma idéntica. No obstante, en algunos casos, los genes se expresan de forma diferente, dependiendo de si se heredan de la madre o del padre. Este fenómeno se denomina **impronta genómica.** N4-13 Por ejemplo, el gen del factor de crecimiento similar a la insulina 2 (*IGF2;* v. págs. 996-997) presenta impronta *materna* (solo la copia heredada del *padre* se expresa; la copia materna está silenciada, es decir, no se expresa).
3. **Silenciamiento de genes específicos de tejido.** Muchos genes específicos de tejido se inactivan globalmente durante el desarrollo embrionario, para reactivarse después solo en determinados tejidos. Por ejemplo, los genes de la globina se silencian excepto en las células eritroides. El silenciamiento de genes en tejidos donde no se expresan se asocia con modificaciones de la cromatina que son similares a las observadas en la heterocromatina.

La inactivación del cromosoma X, la impronta y el silenciamiento específico de tejidos requieren la inactivación a largo plazo de la expresión génica y el mantenimiento de esta inactivación durante la replicación del ADN y la división celular. Por ejemplo, el cromosoma X inactivado permanece inactivado en las dos células hijas después de la mitosis. Asimismo, los genes silenciados por impronta o por silenciamiento específico de tejido permanecen inactivos en las células hijas.

Las alteraciones de la estructura de la cromatina pueden mediar la regulación epigenética, estimulando o inhibiendo la transcripción génica

El ADN en el núcleo está organizado en una estructura de orden superior, denominada cromatina, que consta del ADN y las histonas asociadas (v. págs. 75-76). El elemento básico de la cromatina es el nucleosoma, que está compuesto de ADN enrollado dos veces alrededor del núcleo de histonas para formar una estructura de tipo solenoide (v. fig. 4-3). Los nucleosomas constituyen una barrera física frente a la transcripción génica ya que bloquean el acceso de los factores de transcripción a sus sitios de unión en el ADN e interfieren con la elongación de los transcritos de ARN nacientes. En general, una alta densidad de nucleosomas muy empaquetados o un nucleosoma ubicado en el sitio de inicio de la transcripción se asocia con inactivación génica. Por el contrario, la recolocación o eliminación de los nucleosomas, creando una región sin nucleosomas en el promotor, puede dar lugar a la activación génica. Las enzimas remodeladoras de la cromatina dependientes de ATP (pertenecientes a las familias SWI/SNF, ISWI, IO80 y CHD) pueden modificar la densidad y localización de los nucleosomas. Debido a que la remodelación de la cromatina no modifica la secuencia de ADN subyacente, es una forma de regulación génica epigenética.

Las modificaciones covalentes de las histonas o del ADN también pueden producir alteraciones de la estructura de la cromatina que median la regulación génica epigenética. Estas modificaciones químicas se denominan a veces **marcas epigenéticas.** Ya se ha descrito un tipo de marca epigenética, la acetilación de histonas (v. pág. 84). El extremo N-terminal de las proteínas histónicas del núcleo del nucleosoma contiene muchos residuos lisina que confieren una gran carga positiva. Estos dominios con carga positiva pueden unirse firmemente al ADN cargado negativamente mediante interacciones electrostáticas (fig. 4-17). La unión estrecha entre el ADN y las histonas se asocia con inactividad génica. Sin embargo, si los grupos ε-amino de las cadenas laterales de lisina se modifican químicamente por **acetilación,** la carga positiva se neutraliza y la interacción con el ADN disminuye, lo que facilita la unión de factores de transcripción y de la maquinaria transcripcional basal. Ya se ha visto que muchos coactivadores transcripcionales tienen una actividad histona-acetilasa intrínseca, mientras que los correpresores transcripcionales pueden actuar como histona-desacetilasas (v. págs. 85-86). En general, la eucromatina se caracteriza por altos niveles de acetilación de histonas, mientras que la heterocromatina se caracteriza por bajos niveles de acetilación.

La metilación de histonas puede estimular o inhibir la expresión génica

Además de la acetilación, las histonas están sujetas a otras modificaciones postraduccionales que influyen en la regulación génica epigenética. Especialmente importante es la **metilación,** en la que una metiltransferasa une covalentemente grupos metilo a residuos arginina y, lo que es más importante, a determinados residuos lisina en las histonas del núcleo nucleosómico. La metilación de histonas se asocia con activación o represión génica, dependiendo del tipo específico de residuos de aminoácidos que se modifican. La metilación de la histona H3 en Lys-4, Lys-36 y Lys-79 se correlaciona con cromatina transcripcionalmente *activa*. La desmetilación de estos residuos H3 (pero la metilación de Lys-9 y Lys-27 en la histona H3) se correlaciona con la cromatina transcripcionalmente *inactiva* (es decir, represión). Este patrón de metilación diferencial

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N4-13 Impronta genómica

Colaboración de Emile Boulpaep, Walter Boron y Sam Mesiano

La **impronta genómica** es el proceso por el que ciertos genes (alrededor del 1% del genoma) se silencian; determinados genes se silencian solo en los gametos femeninos y otros solo en los gametos masculinos. Por tanto, estos genes se expresan de forma específica en función del progenitor de origen.

Hay que señalar que una ovogonia diploide femenina tiene algunos genes paternos con impronta o silenciados (es decir, solo el gen materno está activo) y algunos genes maternos silenciados (es decir, solo el gen paterno está activo). Cuando el genoma 2n se divide en dos genomas 1n es importante que todos los genes del ovocito tengan el patrón *femenino* de impronta, lo que se produce durante la maduración del ovocito.

Cuando no se produce una impronta genómica adecuada la expresión génica es aberrante, lo que se asocia a varias enfermedades humanas, como los síndromes de Beckwith-Wiedemann, Prader-Willi y Angelman. Por ejemplo, el gen *IGF2* suele tener impronta materna (es decir, la copia materna está silenciada). En el **síndrome de Beckwith-Wiedemann** el gen materno se reactiva (por la eliminación de los grupos metilo) durante la formación del ovocito en la madre o en el desarrollo embrionario inicial. El resultado es que la descendencia tiene dos (en lugar de una) copias activas de *IGF2* y, por tanto, un exceso de proteína IGF-2. El signo más evidente es la macrosomía (gran tamaño corporal) en el recién nacido.

BIBLIOGRAFÍA

Wikipedia. s.v. Genomic imprinting. http://en.wikipedia.org/wiki/Genomic_imprinting. Consultado el 20 de marzo de 2015.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

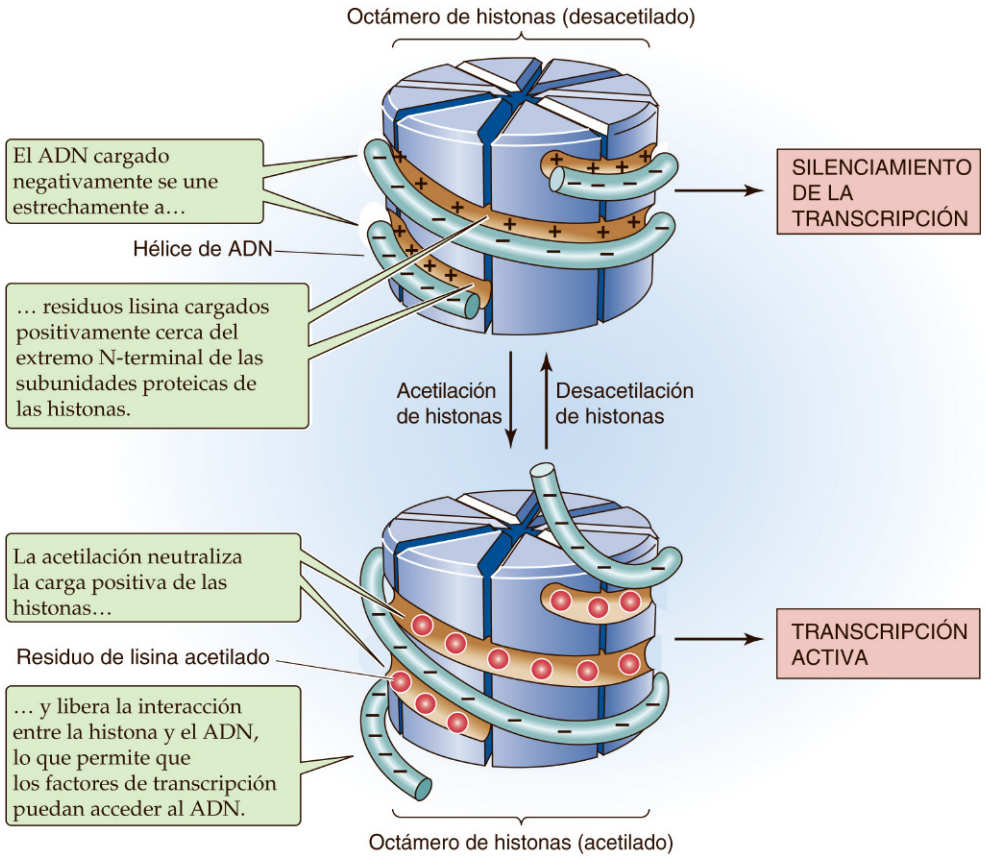


Figura 4-17 Efecto de la acetilación de histonas sobre la interacción entre las histonas y el ADN. Cuando el octámero de histonas está desacetilado *(arriba),* los grupos lisina cargados positivamente en la histona atraen con fuerza a una cadena de ADN. Cuando el octámero de histonas se acetila *(abajo),* los grupos acetilo neutralizan la carga positiva de las histonas y permiten que la cadena de ADN quede más suelta.

en la cromatina transcripcionalmente activa e inactiva se denomina **código histónico,** ya que puede heredarse como el código genético del ADN.

La metilación de histonas afecta a la expresión génica mediante el reclutamiento de proteínas que modifican la estructura de la cromatina. Por ejemplo, la trimetilación de Lys-4 en la histona H3, que suele encontrarse en los promotores de genes activos, se reconoce específicamente por una subunidad del complejo de remodelación de la cromatina denominada factor de remodelación del nucleosoma (NURF). El reclutamiento del complejo NURF provoca el desplazamiento de nucleosomas en la región y favorece la transcripción génica. Por el contrario, la trimetilación de la histona H3 en Lys-9 (H3-K9) se observa en la heterocromatina y también es característica del silenciamiento génico por inactivación del cromosoma X, impronta y silenciamiento específico de tejido. La H3-K9 trimetilada recluta la **proteína de la heterocromatina 1 (HP1)** que a continuación se autodimeriza para producir estructuras de orden superior (fig. 4-18*A*). Además, HP1 recluta a HDAC (v. págs. 85-86), que estimula el ensamblaje del nucleosoma. En conjunto, estas modificaciones producen una conformación cerrada de la cromatina. Las células mantienen esta metilación de H3-K9 durante la división, posiblemente utilizando la HP1. Después de unirse a las histonas metiladas, HP1 recluta una **histona-metiltransferasa (HMT)** que metila otros residuos K9 en otras histonas H3 (v. fig. 4-18*B*); esto proporciona un mecanismo para la propagación de la metilación de histonas. Durante la replicación del ADN, la HMT reclutada a un gen silenciado en una cadena parental de cromatina añade grupos metilo a las histonas en las cadenas hijas, lo que mantiene el silenciamiento génico en la descendencia.

La metilación del ADN se asocia con la inactivación génica

La metilación de residuos citosina en su posición 5 es la única modificación postsintética bien documentada del ADN en eucariotas superiores. Alrededor del 5% de los residuos citosina son 5-metilcitosinas en el ADN de mamíferos. La metilación suele producirse en un residuo citosina que está en situación inmediatamente 5′ respecto a una guanosina (es decir, un dinucleótido CpG en una cadena de ADN).

Varias líneas de evidencia implican a la metilación del ADN en el control de la expresión génica.

1. Aunque los dinucleótidos CpG están relativamente subrepresentados en los genomas de mamíferos, suelen agruparse cerca de los extremos 5′ de los genes, formando las denominadas **islas CpG.** Además, la metilación de citosinas en estas localizaciones se asocia con la inhibición de la expresión génica. Por ejemplo, el cromosoma X inactivado en las mujeres contiene genes intensamente metilados.
2. La metilación y desmetilación pueden explicar la expresión génica específica de tejidos y dependiente del estadio de desarrollo. Por ejemplo, los genes de la globina están metilados en tejidos donde no se expresan, pero hipometilados en las células

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

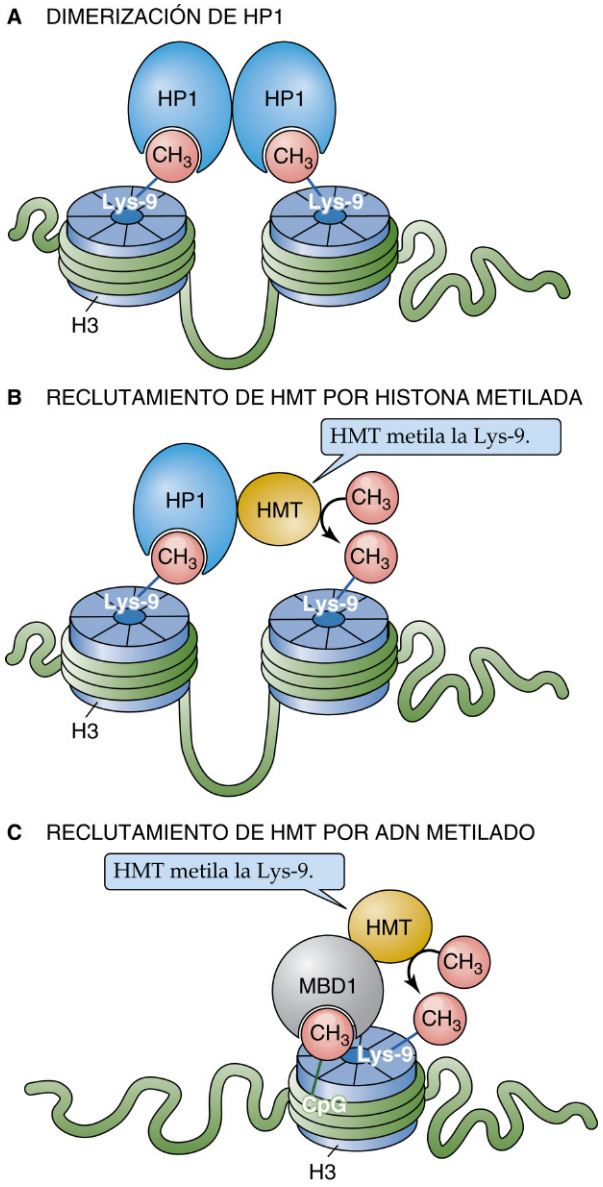


Figura 4-18 Silenciamiento génico mediante modificación de la cromatina. **A,** HP1 se une a Lys-9 metilada en la histona H3. Dado que HP1 se autodimeriza, el resultado es la condensación de la cromatina. **B,** HP1 recluta a una HMT que estimula una mayor metilación de la lisina; esto da lugar al reclutamiento adicional de HP1, lo que propaga la metilación de histonas. **C,** MBD1 se une a grupos citosina metilados en el ADN y puede también reclutar HMT.

eritroides. Durante el desarrollo fetal los genes de la globina fetal están desmetilados, pero después se metilan en los adultos.

3. Los genes exógenos que se introducen en las células son transcripcionalmente inactivos si están metilados, pero son activos si están desmetilados en su extremo 5′.
4. Los agentes químicos desmetilantes, como la 5-azacitidina, pueden activar genes previamente inactivos.

¿Cómo provoca inactivación génica la metilación del ADN? Un mecanismo simple es que la metilación inhibe la unión de un activador transcripcional esencial. Por ejemplo, la metilación de dinucleótidos CpG en el promotor GFAP (proteína ácida fibrilar glial) impide la unión de STAT3. Un mecanismo más habitual es que la metilación produce sitios de unión para proteínas que promueven la inactivación génica. Las células contienen una proteína denominada MeCP2 que se une específicamente a dinucleótidos CpG metilados, así como a la HDAC (v. págs. 85-86). Por tanto, la metilación del ADN puede silenciar genes al estimular la desacetilación de histonas. Además, el ADN metilado se une a la **proteína de unión a metil-CpG 1 (MBD1),** una proteína que forma un complejo con la HMT (v. fig. 4-18*C*). Estas dos últimas interacciones proporcionan mecanismos que acoplan la metilación del ADN con las modificaciones de las histonas que favorecen la formación de heterocromatina y el silenciamiento génico.

La célula mantiene los patrones de metilación del ADN durante la división. Para ilustrarlo es posible imaginar que el ADN en un determinado locus está metilado inicialmente en ambas cadenas. Después de la replicación, las dos dobles cadenas de la molécula hija de ADN están cada una metilada solo en una de las dos cadenas. Este ADN hemimetilado recluta proteínas que, a su vez, reclutan a la **ADN metiltransferasa 1 (DNMT1)** para copiar el patrón de metilación en la cadena de ADN recién sintetizada. Este mecanismo garantiza que las marcas epigenéticas en una célula progenitora se mantengan en las células hijas.

REGULACIÓN POSTRANSCRIPCIONAL DE LA EXPRESIÓN GÉNICA

Aunque el inicio de la transcripción (v. fig. 4-4, paso 2) es el paso regulado con más frecuencia en la expresión génica, en algunos genes los pasos posteriores son más importantes para determinar el nivel global de expresión. Estos procesos suelen clasificarse como **regulación postranscripcional.** Los mecanismos que regulan estos pasos se conocen peor que los implicados en la regulación del inicio de la transcripción, pero se ha obtenido alguna información gracias al estudio de genes modelo. Los procesos postranscripcionales que se revisan aquí son el *splicing* del pre-ARNm (paso 5) y la degradación del transcrito (paso 8).

El *splicing* alternativo genera diversidad a partir de genes individuales

Los genes eucarióticos contienen intrones (v. pág. 74) que deben eliminarse del transcrito primario para crear ARNm maduro; este proceso se denomina ***splicing* del pre-ARNm.** El *splicing* implica la unión de dos sitios del transcrito de ARN, el **sitio donante de *splicing* 5′** y el **sitio aceptor de *splicing* 3′,** así como la eliminación del intrón intermedio. El primer paso consiste en la escisión del pre-ARNm en el sitio donante de *splicing* 5′. En segundo lugar, la unión del extremo 5′ del intrón a un residuo adenosina situado en el intrón forma una estructura de «bucle». En tercer lugar, la unión de los sitios de *splicing* 5′ y 3′ libera el bucle intrónico. La reacción de *splicing* se produce en el núcleo, mediada por partículas ribonucleoproteicas (snRNP) que están compuestas por proteínas y ARN nuclear pequeño (ARNsn). Una vez ensamblados, el conjunto de pre-ARNm y snRNP forma un gran complejo denominado **spliceosoma.** N4-14

Muchos genes experimentan un ***splicing* alternativo,** que consiste en un *splicing* diferencial del mismo transcrito primario para producir transcritos maduros que contienen diferentes combinaciones de exones. Si la región codificante se ve afectada, las variantes resultantes de *splicing* codifican proteínas con distintas estructuras primarias que pueden tener diferentes funciones fisiológicas. Por tanto, el *splicing* alternativo es un mecanismo para aumentar la diversidad de proteínas que puede producir un solo gen. En la figura 4-19 se resumen siete patrones de *splicing* alternativo.

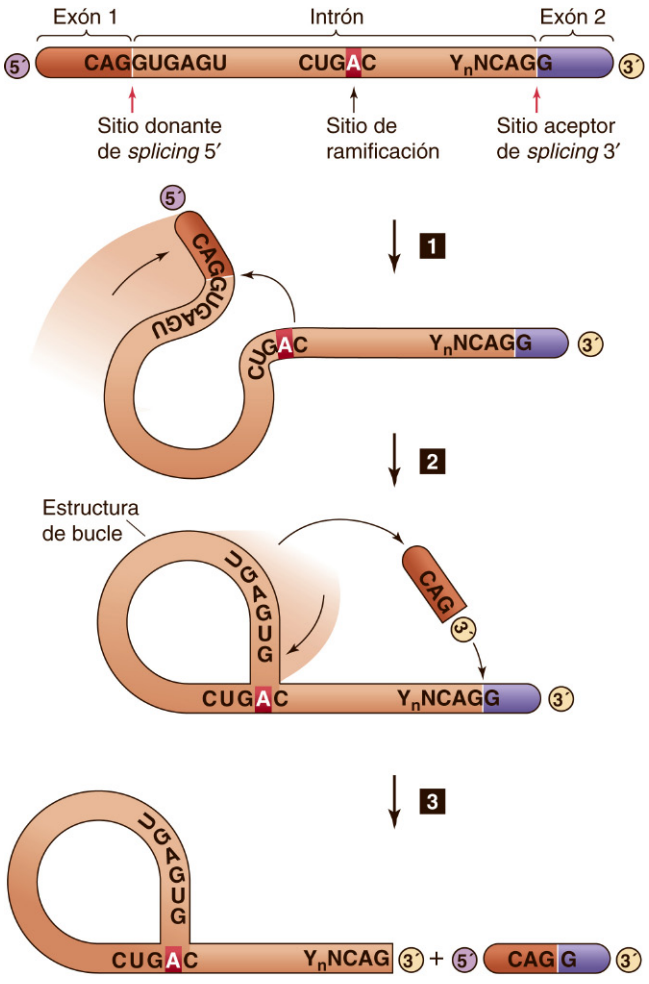
booksmedicos.org

booksmedicos.org

N4-14 Mecanismos de *splicing* del pre-ARNm

Colaboración de Peter Igarashi

La localización de los sitios de *splicing* 5′ y 3′ se basa, al menos en parte, en las secuencias de los extremos de los intrones. El sitio donante 5′ tiene la secuencia consenso 5′-(C/A)AG ↓GU(G/A)AGU-3′; la flecha vertical representa el límite entre el exón y el intrón. El sitio aceptor 3′ tiene la secuencia consenso 5′-Y_nNCAG ↓G-3′; Y_n representa un segmento polipirimidina (es decir, una secuencia larga de solo C y U) y N representa a cualquier nucleótido. También está presente un sitio intrónico localizado >17 nucleótidos en 5′ respecto al sitio aceptor 3′ (5′-YNCUGAC-3′), denominado punto de ramificación, que contiene la adenosina (*fondo rojo* en la eFig. 4-7) que contribuye a la formación de la estructura de bucle.



eFigura 4-7 Mecanismo de *splicing* del pre-ARNm. Este ejemplo ilustra cómo un sitio donante de *splicing* 5′ en un extremo del exón 1 puede unirse al sitio aceptor de *splicing* 3′ en el extremo del exón 2 y así eliminar el intrón intermedio. El proceso puede dividirse en tres pasos: 1) escisión del pre-ARNm en el sitio donante de *splicing* 5′; 2) unión del extremo 5′ del intrón a un residuo adenosina que se encuentra en el intrón, formando una estructura en bucle, y 3) unión de los sitios de *splicing* 5′ y 3′ y liberación del bucle intrónico.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

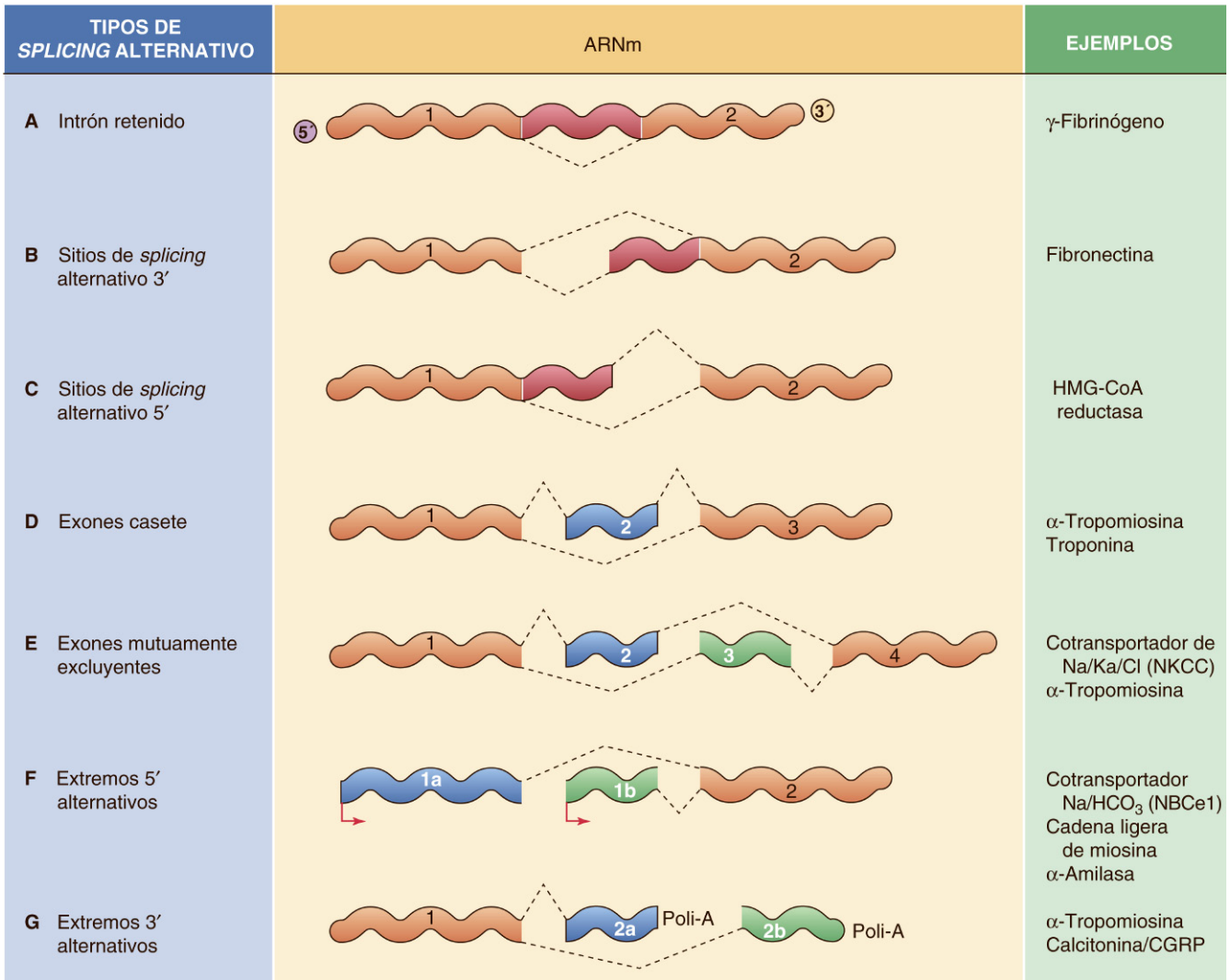


Figura 4-19 Tipos de *splicing* alternativo. En F, las dos flechas rojas representan sitios de inicio alternativos de la transcripción. Poli-A, ácido poliadenílico.

Intrón retenido En algunos casos la célula puede escoger si elimina un segmento de ARN por *splicing*. Por ejemplo, la isoforma γA del γ-fibrinógeno de rata carece del séptimo intrón, mientras que la isoforma γB conserva el intrón, que codifica un extremo C-terminal específico de 12 aminoácidos (v. fig. 4-19*A*).

Sitios de *splicing* alternativo 3′ En este caso, la longitud de un intrón es variable porque el límite 3′ del intrón puede estar en cualquiera de dos o más sitios aceptores de *splicing* 3′ diferentes (v. fig. 4-19*B*). Por ejemplo, en la fibronectina de rata, un único sitio donante puede empalmarse con cualquiera de tres sitios aceptores. La presencia o ausencia de los aminoácidos codificados por la secuencia entre los diferentes sitios aceptores de *splicing* da lugar a isoformas de fibronectina con diferentes propiedades de adhesión celular.

Sitios de *splicing* alternativo 5′ También aquí la longitud del intrón es variable. Sin embargo, en este caso, es el límite 5′ del intrón el que puede estar en dos sitios donantes de *splicing* 5′ diferentes (v. fig. 4-19*C*). Por ejemplo, las células pueden generar ARNm que codifica la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa (v. pág. 968) con distintas UTR 5′ mediante el *splicing* de varios sitios donantes para el primer intrón en un único sitio aceptor.

Exones casete En algunos casos, la célula puede escoger entre realizar el *splicing* de un exón o de un grupo de exones **(exones casete)** o no realizar dicho *splicing* (v. fig. 4-19*D*). Un ejemplo es el gen de la α-tropomiosina, que contienen 12 exones. Todos los transcritos de la α-tropomiosina contienen los exones invariantes 1, 4 a 6, 8 y 9. Todas las células de tipo muscular incluyen en el ARNm maduro al exón 7, pero las células de hepatoma (tumor hepático) unen directamente el exón 6 con el exón 8.

Exones mutuamente excluyentes En otros casos la célula puede realizar el *splicing* en **exones mutuamente excluyentes** (v. fig. 4-19*E*). Un ejemplo es uno de los genes del cotransportador Na/K/Cl *(NKCC2)*. La corteza y la médula renales expresan isoformas que contienen exones de 96 pb distintos. Debido a que es previsible que la secuencia de aminoácidos codificada se localice en la membrana, las isoformas pueden tener propiedades cinéticas diferentes. El gen de la α-tropomiosina es otro ejemplo de ello.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Las células de músculo liso incluyen en ARNm maduro al exón 2, pero no al exón 3. Las células de músculo estriado y los mioblastos incluyen al exón 3, pero no al exón 2. Los fibroblastos y las células de hepatoma no incluyen en el ARNm maduro a ninguno de estos dos exones.

Extremos 5′ alternativos Las células pueden seleccionar entre promotores alternativos distintos, lo que crea extremos 5′ alternativos, y después realizar el *splicing* del extremo seleccionado con la misma porción 3′ del pre-ARNm (v. fig. 4-19*F*). Por ejemplo, el gen *SLC4A4* que codifica el cotransportador electrógeno de Na/HCO_3 1 (v. pág. 122) tiene 26 exones. El transcrito que codifica la variante NBCel-A que se expresa a altos niveles en el túbulo proximal renal (v pág. 829) se inicia a partir de un promotor localizado 5′ respecto al exón 4 y luego continúa con los exones 5 a 26. El transcrito que codifica la variante NBCel-B que se expresa a altos niveles en los conductos pancreáticos (v págs. 885-886) se inicia a partir de un promotor localizado 5′ respecto al exón 1 y luego continúa con los exones 2 a 26. Este uso de promotores alternativos permite una regulación diferencial de la expresión génica en el riñón respecto al páncreas. Los genes que codifican la cadena ligera de la miosina (v. pág. 233-234) y la α-amilasa (v. pág. 916) son otros ejemplos. N4-15

Extremos 3′ alternativos Por último, las células pueden realizar el *splicing* diferencial del transcrito cerca del extremo 3′ del gen (v. fig. 4-19*G*), lo que modifica el sitio de escisión y poliadenilación. Este *splicing* también puede afectar a la región codificante. De nuevo, la α-tropomiosina es un ejemplo. Las células del músculo estriado conservan el exón 11, que contiene una UTR 3′ alternativa. Las células de músculo liso conservan el exón 12 en lugar del exón 11. Otro ejemplo es el gen de la calcitonina, que codifica tanto la hormona calcitonina (v. págs. 1067-1068) como el péptido-α relacionado con el gen de la calcitonina (CGRPα). Las células C del tiroides producen una variante de *splicing* que incluye los exones 1 a 4 y codifica la calcitonina. Por su parte, las neuronas sensoriales producen otra variante de *splicing* que excluye el exón 4 pero incluye los exones 5 y 6. Esta variante codifica una proteína diferente, el CGRPα.

Estos ejemplos ilustran que algunas variantes de *splicing* se expresan solo en ciertos tipos celulares y no en otros. Es evidente que el control del *splicing* alternativo debe implicar otros pasos además del inicio de la transcripción, porque muchas variantes de *splicing* tienen extremos 5′ idénticos. En algunos genes se han identificado los elementos de control que se requieren para el *splicing* alternativo, basándose sobre todo en las mutaciones de deleción que provocan un *splicing* aberrante. Estos elementos de control pueden localizarse en los intrones o en los exones y se sitúan en los sitios de *splicing* o cerca de ellos. Las proteínas que interactúan con estos elementos se desconocen en su mayor parte, aunque se han identificado algunas proteínas de unión al ARN que pueden estar implicadas en la regulación del *splicing*.

Los elementos reguladores en la región no traducida 3′ controlan la estabilidad del ARNm

La degradación del ARNm está mediada por enzimas denominadas **ribonucleasas.** Estas enzimas incluyen las 3′-5′ exonucleasas, que digieren el ARN a partir del extremo 3′, las 5′-3′ exonucleasas, que lo digieren a partir de extremo 5′, y las endonucleasas, que lo digieren en sitios internos. La estabilidad del ARNm en el citoplasma de los distintos transcritos es muy variable. Los transcritos que codifican proteínas y genes inmediatos suelen tener una vida corta, con semividas de minutos. Otros transcritos son mucho más estables, con semividas mayores de 24 horas. Además, las células pueden modular la estabilidad de los transcritos individuales, utilizando este mecanismo para modificar el nivel global de expresión del gen. N4-16

Los elementos reguladores que estabilizan el ARNm, así como los elementos que aceleran su degradación, suelen localizarse en la UTR 3′ de los transcritos. Un ejemplo bien caracterizado de un gen que está regulado sobre todo por la estabilidad del transcrito es el **receptor de la transferrina** (fig. 4-20). El receptor de la transferrina es necesario para la captación del hierro en la mayoría de las células del organismo (v. pág. 42). Durante los estados de privación de hierro los niveles del ARNm del receptor de la transferrina aumentan, y disminuyen cuando hay abundancia de hierro. La regulación de la expresión del gen que codifica el receptor de la transferrina es principalmente postranscripcional: los cambios de la semivida (es decir, estabilidad) del mensaje provocan modificaciones del nivel del ARNm.

La regulación de la estabilidad del ARNm del receptor de la transferrina depende de elementos localizados en la UTR 3′ denominados **elementos de respuesta al hierro (IRE).** Un IRE

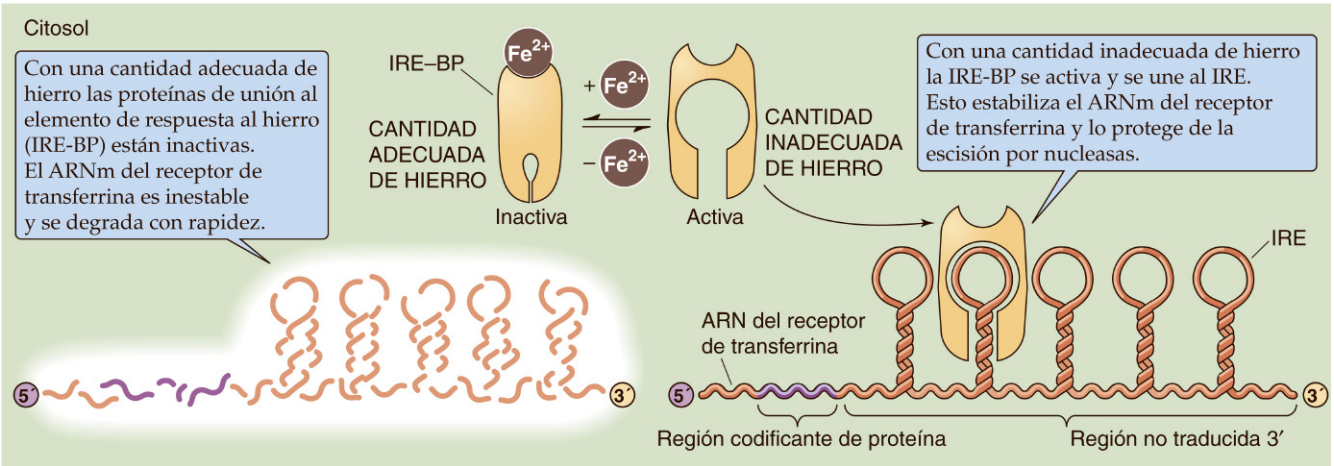


Figura 4-20 Papel del hierro en la regulación de la estabilidad del ARNm del receptor de la transferrina. El ARNm que codifica el receptor de la transferrina tiene una serie de IRE en su región no traducida 3′.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N4-15 *Splicing* alternativo de la cadena ligera de la miosina

Colaboración de Peter Igarashi

En el caso del gen de la cadena ligera de la miosina (MLC) (v. págs. 233-234), que consta de 9 exones, un transcrito se inicia a partir de un promotor que se localiza 5′ respecto al exón 1, se salta los exones 2 y 3, e incluye los exones 4 a 9. El otro transcrito se inicia en un promotor localizado en el primer *intrón* y consta de los exones 2, 3 y 5 a 9. Debido a que se afecta la región codificante, los dos transcritos codifican proteínas que difieren en su extremo N-terminal. Estas variantes de *splicing* se observan en distintas células o en diferentes estadios de desarrollo.

N4-16 Degradación del ARNm por ribonucleasas

Colaboración de Peter Igarashi

Una característica estructural de un ARNm típico que contribuye a su estabilidad en el citoplasma es la 5′ metil caperuza, en la que la presencia del enlace fosfodiéster 5′-5′ le confiere resistencia a la digestión por 5′-3′ exonucleasas. De forma similar, la cola poli(A) en el extremo 3′ del transcrito suele proteger los mensajes frente a la degradación. La desadenilación (es decir, la eliminación de la cola) suele ser un prerrequisito para la degradación del ARNm. Por consiguiente, los transcritos con colas poli(A) largas pueden ser más estables en el citoplasma que los que tienen colas poli(A) cortas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

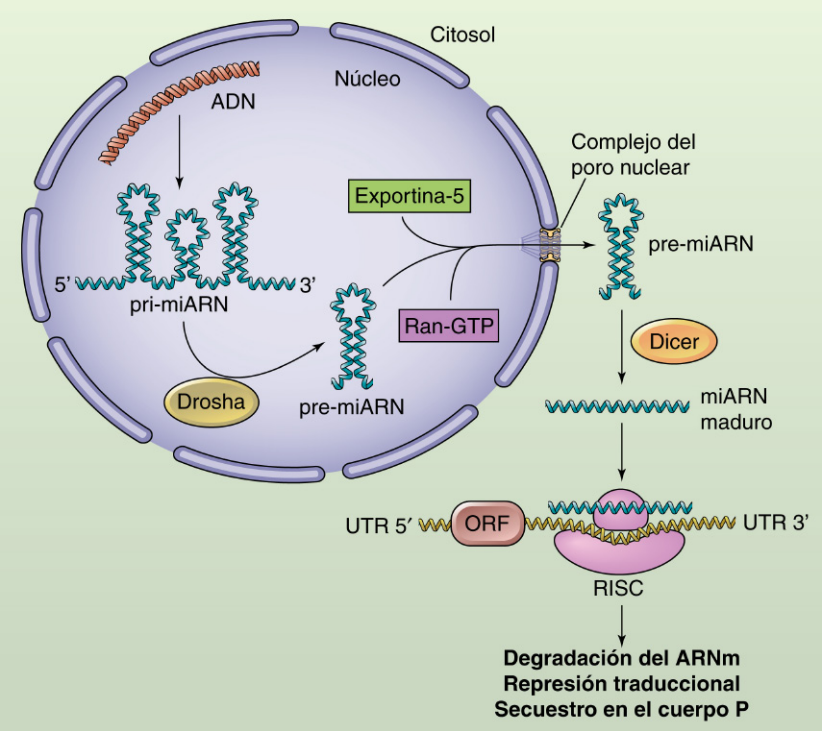


Figura 4-21 Biogénesis y función del miARN. ORF, fase de lectura abierta.

es una estructura de tipo tallo-bucle que se crea por la formación intramolecular de puentes de hidrógeno. El transcrito del receptor de la transferrina en el ser humano contiene cinco IRE en su UTR 3′. El IRE se une a una proteína celular denominada proteína de unión a IRE (IRE-BP), que estabiliza el ARNm del receptor de la transferrina en el citoplasma. Cuando la IRE-BP se disocia el transcrito se degrada con rapidez. La IRE-BP también se une al hierro, y la presencia de hierro disminuye su afinidad por el IRE. Durante los estados de deficiencia de hierro menos hierro se une al IRE-BP, por lo que más IRE-BP se une al IRE en el ARNm. La mayor estabilidad del transcrito permite que la célula produzca más receptores de transferrina. Por el contrario, cuando hay abundancia de hierro este se une al IRE-BP que, a su vez, se disocia del IRE y el transcrito del receptor de la transferrina se degrada con rapidez. Este diseño evita la sobrecarga celular de hierro.

Los microARN regulan la abundancia de ARNm y su traducción

Un tipo principal de regulación postranscripcional se produce mediante pequeñas moléculas de ARN denominadas **microARN (miARN),** que median un tipo de regulación génica postranscripcional. Los miARN suelen tener unos 22 nucleótidos de longitud, lo que es demasiado corto para codificar proteínas. En su lugar, los miARN desempeñan funciones reguladoras en muchos procesos fisiológicos y fisiopatológicos. Se unen a dianas específicas de ARNm y regulan la abundancia del ARNm y su traducción. Debido a que esta regulación se produce después de la trascripción del ARNm es de tipo *postranscripcional.*

En la figura 4-21 se muestra la biogénesis y la función de los miARN. La transcripción del ADN genómico da lugar inicialmente a un transcrito primario de miARN más largo (pri-miARN), que la endonucleasa **Drosha** escinde a continuación para producir un miARN precursor (pre-miARN), por lo general de 50-70 nucleótidos de longitud. El pre-miARN forma una estructura en horquilla debido al emparejamiento intramolecular de bases. El pre-miARN forma un complejo con la exportina-5 y con RAN-GTP, tras lo que sale del núcleo a través de los poros nucleares. En el citoplasma, una segunda endonucleasa denominada **Dicer** escinde el pre-miARN para producir el miARN maduro monocatenario.

En el citoplasma, el miARN recién sintetizado se asocia con un complejo proteico denominado **complejo silenciador inducido por ARN (RISC).** Una vez que forma el complejo con RISC, el miARN se une mediante emparejamiento de bases a un ARNm diana. Por lo general, los miARN se unen a sitios localizados en la UTR 3′ del ARNm, aunque en ocasiones se unen a sitios en la UTR 5′ (v. fig. 4-2). Debe recordarse que las UTR 5′ y 3′ flanquean la región codificante del ARNm. La unión del miARN y el complejo RISC asociado provoca la degradación, inhibe la traducción del ARNm diana. En algunos casos el ARNm diana puede secuestrarse en orgánulos subcelulares, denominados **cuerpos de procesamiento (cuerpos P),** donde no está disponible para su traducción. Con independencia de cuál sea el mecanismo exacto, el resultado neto es la inhibición de la expresión de la proteína codificada por el ARNm. N4-17

La inhibición de la expresión génica por los miARN representa una forma de **interferencia del ARN.** La interferencia del ARN es un proceso presente en la mayoría de las especies de animales y plantas, en el que moléculas cortas de ARN silencian la expresión de genes específicos. Andrew Fire y Craig Mello, que compartieron el Premio Nobel de Fisiología o Medicina de 2006, N4-18 descubrieron la interferencia en 1998 en el nematodo *Caenorhabditis elegans.*

Desde el descubrimiento del primer miARN en mamíferos en 2000 se han identificado cientos de miARN en el ser humano y en otras especies. Las secuencias de los miARN suelen estar conservadas evolutivamente, lo que concuerda con la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N4-17 ARN interferentes pequeños

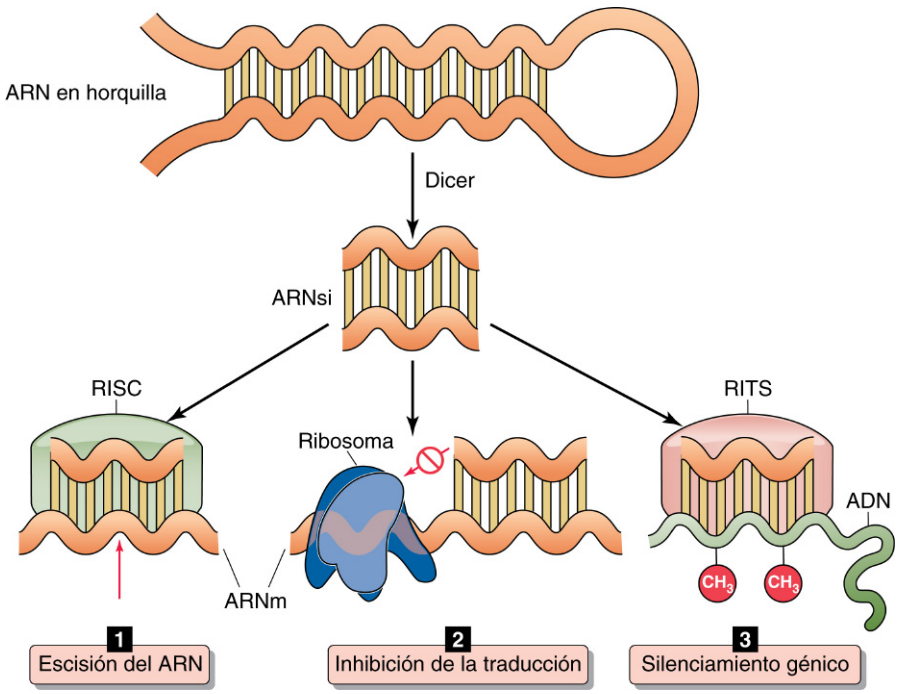
Colaboración de Peter Igarashi

Los **ARN interferentes pequeños (ARNsi)** pueden modular la expresión génica tanto a nivel postranscripcional como a nivel de la estructura de la cromatina. Estos ARNsi son moléculas cortas (~22 pb) de ARN bicatenario que tienen una cadena con una secuencia complementaria a la de un ARNm diana. El proceso en el que los ARNsi silencian la expresión de genes específicos se denomina **interferencia de ARN (iARN).**

Debe recordarse que el ARN suele ser monocatenario. Sin embargo, algunas secuencias no codificantes en el genoma pueden producir transcritos de ARN que contienen repeticiones invertidas, lo que permite la formación de horquillas bicatenarias mediante puentes de hidrógeno intramoleculares (eFig. 4-8). La escisión de la estructura de horquilla por una endonucleasa denominada Dicer produce el ARNsi maduro.

Este ARNsi maduro puede ensamblarse en un complejo ribonucleoproteico denominado **RISC,** que escinde específicamente un ARNm diana cuya secuencia es complementaria a la de una de las cadenas del ARNsi (v. eFig. 4-8). Además, la unión de un ARNsi a un ARNm complementario puede inhibir la traducción del ARNm en proteína (v. eFig. 4-8). Por último, los ARNsi pueden ensamblarse en otro complejo ribonucleoproteico denominado complejo de **silenciamiento transcripcional inducido por ARN (RITS),** que favorece la metilación del ADN y de las histonas y, por tanto, la formación de heterocromatina (v. eFig. 4-8).

Se han identificado cientos de genes que pueden estar regulados por iARN, y es probable que este número siga creciendo. Debido a que la expresión de ARNsi suele ser específica de tejido y está regulada por el desarrollo, la iARN puede ser un mecanismo importante para silenciar la expresión génica durante la diferenciación celular.



eFigura 4-8 Regulación de la expresión génica por interferencia de ARN. El ARNsi se produce a partir de un ARN en horquilla por la endonucleasa Dicer. *1,* El ensamblaje del ARNsi en RISC produce la escisión del ARNm diana. *2,* El ARNsi también puede inhibir la traducción del ARNm. *3,* El ensamblaje del ARNsi en el complejo RITS favorece la metilación del ADN y el silenciamiento génico.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CUADRO 4-3 Papeles de los miARN en las respuestas cardíacas al estrés

La hipertensión arterial provoca un estrés al corazón que, si se mantiene, causa una remodelación patológica que da lugar a hipertrofia cardíaca, fibrosis, insuficiencia cardíaca y aumento de las arritmias. Los miARN desempeñan un papel importante en la respuesta cardíaca al estrés, en la que los miocitos cardíacos cambian su expresión de cadenas pesadas de la miosina de la forma adulta dominante αMHC a βMHC, que en condiciones normales se expresa poco (v. tabla 9-1 tabla 9-1). En uno de los intrones del gen de la αMHC se encuentra el miARN denominado miR-208. Por tanto, la expresión de αMHC provoca una coexpresión de miR-208, cuya diana es un correpresor transcripcional denominado **proteína asociada al receptor de hormona tiroidea 1 (THRAP1).** En condiciones normales, THRAP1 interactúa con el receptor de hormona tiroidea (v. págs. 1010-1011) para inhibir la transcripción del gen *MYH7,* que codifica la βMHC. Por tanto, al reducir la expresión de THRAP1, el miR-208 desinhibe la transcripción de la βMHC. De hecho, el miR-208 es necesario para la expresión de la βMHC y para la remodelación cardíaca. Los ratones carentes de miR-208 no pueden aumentar la expresión de βMHC y están protegidos de la remodelación patológica en respuesta al estrés cardíaco.

La remodelación cardíaca patológica también provoca un aumento de la fibrosis cardíaca. El miARN miR-29 inhibe la expresión de colágeno y de otros componentes de la matriz extracelular. El estrés cardíaco inhibe la expresión de miR-29, lo que aumenta la producción de matriz extracelular y la fibrosis.

importancia de sus funciones. La unión de un miARN particular a sus ARNm diana depende principalmente de una secuencia corta de 7 nucleótidos, denominada **secuencia semilla,** situada en el extremo 5′ del miARN. Distintos miARN contienen secuencias semilla diferentes, por lo que reconocen e inhiben dianas distintas de ARNm. Debido a que la secuencia semilla es relativamente corta, un miARN individual puede unirse a muchas (quizás cientos) ARNm diferentes. Se cree que los miARN contribuyen a la regulación fina de la expresión génica, y la magnitud de sus efectos sobre los ARNm individuales es relativamente modesta, por lo general menor de 2 veces. Sin embargo, el efecto acumulado producido al actuar sobre múltiples dianas de ARNm en la misma vía puede producir efectos fisiológicamente significativos. Los miARN regulan cientos de genes y, según algunas estimaciones, pueden regular más de un tercio de los genes humanos.

Los miARN desempeñan funciones importantes en el desarrollo embrionario, la diferenciación de las células madre, la proliferación celular y la muerte celular. Otros procesos fisiológicos que están controlados por los miARN son la secreción de insulina, la respuesta al estrés, la secreción de renina y el metabolismo lipídico. Mediante el control fino de la abundancia y traducción de ARNm, los miARN actúan de forma conjunta con la transcripción génica para mantener los niveles de proteínas en la célula dentro de un rango óptimo. La disregulación de los miARN suele estar implicada en trastornos como el cáncer, las infecciones virales, la diabetes y la enfermedad de Alzheimer.

BIBLIOGRAFÍA

La lista de referencias está disponible en www.StudentConsult.com.

GLOSARIO

ADN Ácido desoxirribonucleico.
AMPc Adenosina-monofosfato cíclico.
AP-1 Proteína activadora 1, un heterodímero de, por ejemplo, c-Fos y c-Jun, que es un factor de transcripción (v. tabla 4-1).
AR Receptor de andrógenos.
ARN Ácido ribonucleico.
ARNm ARN mensajero.
ARNPII Denominación alternativa de la ARN polimerasa II (Pol II).
ARNr ARN ribosómico.
ARNsi ARN interferente pequeño.
ARNsn ARN nuclear pequeño.
ARNt ARN de transferencia.
ATF-2 Factor de transcripción activador 2, un factor de transcripción (v. tabla 4-1).
bHLH Familia de factores de transcripción hélice-bucle-hélice básica.
Brg1 Gen relacionado con Brahma 1, componente motor central de SWI/SNF.
bZIP Familia de cremallera básica de factores de transcripción.
C/EBPβ Proteína-β de unión al potenciador CCAAT, un factor de transcripción (v. tabla 4-1).
CAR Receptor constitutivo de androstano.
CARM1 Coactivador y metiltransferasa que metila histonas.
CBP Proteína de unión a CREB, de 245 kDa, un coactivador.
c-Fos Factor de transcripción.
c-Jun Factor de transcripción.
c-Myc Factor de transcripción (v. tabla 4-1).
CRE Elemento de respuesta al AMPc, una secuencia de ADN.
CREB Proteína de unión a CRE, de 43 kDa.
CTCF Factor de unión a CCCTC, una proteína que se une a elementos aislantes.
CTD Dominio C-terminal de la subunidad más grande de Pol II.
E box Secuencia de seis nucleótidos (CANNTG, donde N es cualquier nucleótido) reconocida por los factores de transcripción MyoD y miogenina.
EGF Factor de crecimiento epidérmico.
Egr-1 Factor de transcripción (activador) que se une mediante dedos de zinc al mismo sitio de ADN que WT-1 (represor).
EKLF Factor eritroide similar a Kruppel (un factor de transcripción).
Elk-1 Factor de transcripción.
ER Receptor de estrógenos.
FGF Factor de crecimiento fibroblástico.
FXR Receptor de ácidos biliares.
GAL4 Factor de transcripción de levadura que activa ciertos genes cuando la levadura crece en medios que contienen galactosa.
GAS Sitio de activación por interferón-γ.
GATA-1 Factor de transcripción.
GFAP Proteína ácida fibrilar glial.
GR Receptor de glucocorticoides.
GRE Elemento de respuesta a glucocorticoides.
HAT Histona-acetiltransferasa.
HDAC Histona-desacetilasa.
HIF-1α, HIF-1β Factores inducibles por hipoxia.
HMT Histona-metiltransferasa.
HNF-1, HNF-3, HNF-4 Factores de transcripción.
HP1 Proteína de heterocromatina 1.
hsp90 Proteína de choque térmico de 90 kDa, una chaperona molecular.
HTH Familia hélice-giro-hélice de factores de transcripción.
iARN Interferencia de ARN.
IFN-α, IFN-β, IFN-γ Interferones α, β y γ.
IGF-1, IGF-2 Factores de crecimiento relacionados con la insulina 1 y 2.
Inr «Iniciador», una secuencia promotora presente tanto en los genes que contienen TATA como en los que carecen de TATA.
IRE Elemento de respuesta al hierro.
ISRE Elemento de respuesta estimulado por interferón.
IκB Inhibidor de κB.
JAK1, JAK2 Janus cinasas 1 y 2, proteína tirosina-cinasas.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N4-18 Andrew Fire y Craig Mello

Se puede consultar más información sobre Andrew Fire y Craig Mello y sobre los trabajos por los que recibieron el Premio Nobel en http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2006/ (consultado en octubre de 2014).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

LCR Región de control de locus, un sitio distante de los genes estructurales.
MAPK o MAP cinasa Proteína-cinasa activada por mitógeno; es una familia de proteínas, siendo las más estudiadas ERK-1 o ERK-2 (*extracellular signal–regulated kinase,* cinasa regulada por señal extracelular).
MBD1 Proteína de unión a metil-CpG 1.
MeCP2 Proteína que se une a dinucleótidos CpG metilados en el ADN.
miARN microARN.
MR Receptor de mineralocorticoide.
MyoD Factor de transcripción tipo bHLH.
N-CoR Correpresor de la transcripción; también denominado SMRT.
NF-1 Factor nuclear 1, un factor de transcripción (v. tabla 4-1).
NF-E2 Factor nuclear E2, un complejo proteico heterodimérico compuesto por p45 y proteínas pequeñas de la familia Maf considerado crucial para la diferenciación adecuada de los eritrocitos y megacariocitos *in vivo*.
NF-κB Factor nuclear κB, un factor de transcripción y complejo proteico responsable de la regulación de la respuesta inmunitaria frente a la infección.
NF-Y Factor nuclear Y, una proteína ubicua con múltiples subunidades de unión a CCAAT compuesta por tres subunidades: NF-YA, NF-YB y NF-YC.
NGF Factor de crecimiento nervioso.
NRE Elemento regulador negativo.
Oct-1 Proteína ubicua de unión a ADN que reconoce una secuencia de ADN denominada motivo octámero (v. tabla 4-1).
P box secuencia de seis aminoácidos situada en el extremo C-terminal de un dedo de zinc.
p62TCF Factor de complejo ternario, un factor de transcripción.
PDGF Factor de crecimiento derivado de plaquetas.
PEPCK Fosfoenolpiruvato-carboxicinasa, la enzima que cataliza el paso limitante de la velocidad en la gluconeogénesis.
Pit-1 Factor de transcripción específico de la hipófisis tipo HTH.
PML Proteína de la leucemia promielocítica.
Pol II ARN polimerasa II, la polimerasa que transcribe el ADN en ARNm.
PPAR Receptor activado por el proliferador del peroxisoma (es decir, lípido).
PR Receptor de progesterona.
Pre-ARNm ARNm precursor, transcrito primario del ADN, no procesado.
P-TEFb Factor positivo de elongación transcripcional b, una cinasa que fosforila el CTD de Pol II.
RAR Receptor de ácido retinoico, que se une al ácido todo-*trans* retinoico.
RARE Elemento de respuesta al ácido retinoico.
Ras Proteína de bajo peso molecular de unión a GTP.
RIP Proteólisis intramembranosa regulada.
RISC Complejo silenciador inducido por ARN.
RITS Silenciamiento transcripcional inducido por ARN.
RTK Tirosina-cinasa receptora.
RXR Receptor X retinoide que, a diferencia de RAR, se une al ácido 9-*cis*-retinoico.
Secuencia TATA Secuencia promotora génica común.
Sin3A, Sin3B Correpresores.
snRNP Complejo de proteínas y ARNsn.
Sp1 Proteína estimulante 1, un factor de transcripción.
SRC Coactivador del receptor de hormonas esteroideas.
SREBP Proteína de unión al elemento regulador de esteroles.
SRF Factor de respuesta al suero, un factor de transcripción.
STAT Transductor de señal y activador de la transcripción.
SUMO Modificador pequeño similar a ubiquitina.
SWI/SNF Complejos multiproteicos identificados inicialmente en levaduras como «cambio del tipo de apareamiento/no fermentadores de sacarosa» *(switching mating type/sucrose nonfermenting).*
SXR Receptor de esteroides y xenobióticos.
TAF Factor asociado a TBP.
TBP Proteína de unión a TATA.
TFIIA Factor de transcripción IIA.
TFIIB Factor de transcripción IIB.
TFIID Factor de transcripción IID.
TFIIE Factor de transcripción IIE.
TFIIF Factor de transcripción IIF.
TFIIH Factor de transcripción IIH.
THRAP1 Proteína asociada al receptor de hormona tiroidea 1.
TR Receptor de hormona tiroidea.
TRAP220 Componente de Mediator.
Tyk2 Proteína tirosina-cinasa relacionada con JAK.
UTR Región no traducida de ARNm.
VDR Receptor de vitamina D.
VEGF Factor de crecimiento endotelial vascular.
VHL Proteína que señala a HIF-1α como diana para su degradación proteosómica.
VP16 Proteína viral del virus herpes simple, un factor de transcripción.
WT-1 Proteína del tumor de Wilms, un represor transcripcional que se une mediante dedos de zinc al mismo sitio del ADN que Egr-1 (activador).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

BIBLIOGRAFÍA

Libros y revisiones

Bohnsack MT, Czaplinski K, Gorlich D. Exportin 5 is a RanGTP-dependent dsRNA-binding protein that mediates nuclear export of pre-miRNAs. RNA 2004;10:185-91.

Conaway RC, Conaway JW. General initiation factors for RNA polymerase II. Annu Rev Biochem 1993;63:161-90.

Juven-Gershon T, Hsu J-Y, Theisen JWM. The RNA polymerase II core promoter—the gateway to transcription. Curr Opin Cell Biol 2008;20:253-9.

Karin M. Signal transduction from the cell surface to the nucleus through the phosphorylation of transcription factors. Curr Opin Cell Biol 1994;6:415-24.

Li B, Carey M, Workman JL. The role of chromatin during transcription. Cell 2007;128:707-19.

Maniatis T, Goodbourn S, Fischer JA. Regulation of inducible and tissue-specific gene expression. Science 1987;236:1237-45.

McKeown M. Alternative mRNA splicing. Annu Rev Cell Biol 1992;8:133-55.

Mendell JT, Olson EN. MicroRNAs in stress signaling and human disease. Cell 2012;148:1172-87.

Pabo CO, Sauer RT. Transcription factors: Structural families and principles of DNA recognition. Annu Rev Biochem 1992;61:1053-95.

Ptashne M, Gann A. Transcriptional activation by recruitment. Nature 1997;386:569-77.

Ptashne M, Gann A. Genes and Signals. Cold Spring Harbor, NY: Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2002.

Turner BM. Chromatin and Gene Regulation: Molecular Mechanisms in Epigenetics. Oxford: Blackwell Science; 2001.

Artículos de revista

Casey JL, Koeller DM, Ramin VC, et al. Iron regulation of transferrin receptor mRNA levels requires iron-responsive elements and a rapid turnover determinant in the 3′ untranslated region of the mRNA. EMBO J 1989;8:3693-9.

Fire A, Xu S, Montgomery MK, et al. Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*. Nature 1998;391:806-11.

Gillies SD, Morrison SL, Oi VT, Tonegawa S. A tissue-specific transcription enhancer element is located in the major intron of a rearranged immunoglobulin heavy chain gene. Cell 1983;33:717-28.

Koleske AJ, Young RA. An RNA polymerase II holoenzyme responsive to activators. Nature 1994;368:466-9.

Schindler C, Shuai K, Prezioso VR, Darnell JE Jr. Interferon-dependent tyrosine phosphorylation of a latent cytoplasmic transcription factor. Science 1992;257:809-13.

van der Ploeg LH, Flavell RA. DNA methylation in the human γδβ-globin locus in erythroid and nonerythroid tissues. Cell 1980;19:947-58.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CAPÍTULO 5

TRANSPORTE DE SOLUTOS Y AGUA

Peter S. Aronson, Walter F. Boron y Emile L. Boulpaep

Las células del cuerpo humano viven en un ambiente líquido cuidadosamente regulado. El líquido existente en el interior de las células, o **líquido intracelular (LIC),** ocupa el denominado compartimento intracelular y el líquido del exterior de las células, o **líquido extracelular (LEC),** ocupa el compartimento extracelular. Las barreras que separan estos dos compartimentos son las **membranas celulares.** Para poder seguir con vida, el organismo debe mantener rigurosamente el volumen y la composición de los compartimentos intracelular y extracelular. En gran medida, esta regulación es el resultado del transporte a través de la membrana celular. En este capítulo, se analiza cómo las membranas de las células regulan la distribución de iones y agua en los compartimentos intracelular y extracelular.

LÍQUIDOS INTRACELULAR Y EXTRACELULAR

El agua corporal total es la suma de los volúmenes del LIC y del LEC

El **agua corporal total (ACT)** N5-1 supone alrededor del 60% del peso corporal total en un varón adulto joven, alrededor del 50% del peso corporal total en una mujer adulta joven (tabla 5-1) y el 65-75% del peso corporal total en un lactante. El ACT representa un porcentaje menor del peso en las mujeres, ya que suelen tener una mayor proporción de tejido adiposo respecto al músculo, y las células adiposas tienen un contenido de agua inferior que el músculo. Aunque se tengan en cuenta el sexo y la edad, el porcentaje del peso corporal total correspondiente al agua no es constante para todas las personas en todas las circunstancias. Por ejemplo, la variabilidad de la cantidad de tejido adiposo puede influir en dicho porcentaje. Debido a que el agua representa un gran porcentaje del peso corporal, los cambios agudos del ACT pueden detectarse simplemente controlando el peso corporal.

La anatomía de los compartimentos de líquidos corporales se ilustra en la figura 5-1. El varón prototípico de 70 kg tiene unos 42 l de ACT (60% de 70 kg). De estos 42 l, alrededor del 60% (25 l) es intracelular y alrededor del 40% (17 l), extracelular. El LEC se compone del plasma sanguíneo, el líquido intersticial y el líquido transcelular.

Volumen plasmático De los ~17 l de LEC, solo alrededor del 20% (unos 3 l) se encuentra en las cavidades cardíacas y los vasos sanguíneos, es decir, dentro del compartimento intravascular. El volumen *total* de este compartimento intravascular es el **volumen sanguíneo,** unos 6 l. Los 3 l extracelulares del volumen sanguíneo constituyen el volumen plasmático. El resto del volumen, unos 3 l, consta de los elementos celulares de la sangre: eritrocitos, leucocitos y plaquetas. El porcentaje del volumen de sangre ocupado por estas células se denomina **hematocrito.** El hematocrito se determina centrifugando la sangre tratada con un anticoagulante y midiendo después la fracción del volumen total que está ocupada por las células concentradas.

Líquido intersticial Alrededor del 75% (unos 13 l) del LEC está fuera del espacio intravascular, donde baña las células no sanguíneas del cuerpo. En este líquido intersticial se encuentran dos pequeños compartimentos que solo se comunican lentamente con la parte principal del líquido intersticial: el tejido conjuntivo denso, como el cartílago y los tendones, y la matriz ósea.

Las barreras que separan los compartimentos intravascular e intersticial son las paredes de los **capilares.** El agua y los solutos pueden moverse entre el intersticio y el plasma sanguíneo atravesando las paredes capilares y entre el intersticio y el citoplasma atravesando las membranas celulares.

Líquido transcelular Por último, alrededor del 5% (~1 l) del LEC está atrapado en espacios que se encuentran completamente rodeados por células epiteliales. Este líquido transcelular incluye el líquido sinovial presente en las articulaciones y el líquido cefalorraquídeo que rodea el encéfalo y la médula espinal. El líquido transcelular *no* incluye los líquidos que están, estrictamente hablando, fuera del cuerpo, como el contenido del tracto gastrointestinal o la vejiga urinaria.

El LIC es rico en K^+, mientras que el LEC es rico en Na^+ y Cl^-

Los diferentes compartimentos de líquidos no solo tienen volúmenes muy diferentes, sino que también tienen composiciones radicalmente distintas, como se resume en la figura 5-1. En la tabla 5-2 se presenta un listado más completo de estos valores. El LIC presenta una concentración elevada de K^+ y baja de Na^+ y Cl^-; el LEC (intersticial y plasma) tiene un alto contenido de Na^+ y Cl^- y bajo de K^+. La célula mantiene una concentración relativamente alta de K^+ ($[K^+]_i$) y baja de Na^+ ($[Na^+]_i$), no porque su membrana sea totalmente impermeable a estos iones, sino porque utiliza la bomba Na-K para expulsar Na^+ activamente desde la célula y para transportar K^+ activamente dentro de la célula.

Los líquidos transcelulares difieren mucho en su composición, tanto entre sí como respecto al plasma, porque son secretados por diferentes epitelios. Los dos componentes principales del LEC, el

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N5-1 Determinación del volumen de los compartimentos de líquidos corporales

Colaboración de Peter Aronson, Emile Boulpaep y Walter Boron

El **ACT** puede determinarse utilizando una técnica de volumen de distribución. El primer paso consiste en infundir por vía intravenosa una cantidad conocida de un marcador para el agua (óxido de deuterio [^{2}HOH] o agua tritiada [^{3}HOH]) que se distribuirá en todas partes donde haya agua. Debido a que el agua atraviesa fácilmente la mayoría de las membranas celulares, un marcador para el agua se distribuye tanto en el LEC como en el LIC.

Por ejemplo, supongamos que a un varón de 70 kg se le inyectan 10^8 cuentas por minuto (cpm) de ^{3}HOH contenidas en un pequeño volumen de solución salina fisiológica. Después de un período de equilibrio de 2 horas, se extrae una muestra del plasma sanguíneo y la concentración de ^{3}HOH en el plasma es de $2{,}5 \times 10^3$ cpm/ml de plasma. La medición también muestra que se han perdido 5×10^5 cpm de ^{3}HOH en la orina, así como por la piel y los pulmones. A partir de esta información, se puede calcular el volumen de distribución del marcador, que es el mismo que el del ACT:

$$\begin{aligned} \text{ACT} &= \text{Volumen de distribución} \\ &= \frac{(\text{Cantidad infundida}) - (\text{Cantidad excretada})}{(\text{Concentración en el plasma})} \qquad \textbf{(NE 5-1)} \\ &= \frac{(10^8\ \text{cpm}) - (5 \times 10^5\ \text{cpm})}{(2{,}5 \times 10^3\ \text{cpm/ml})} = 39{,}81 \end{aligned}$$

En este varón, los 39,8 l de ACT suponen el 57% de los 70 kg de peso corporal.

¿Cómo es posible determinar el modo en el que esta agua se distribuye entre los distintos compartimentos de líquidos? En particular, es necesario saber la fracción del ACT que es intracelular y la que es extracelular. En la práctica, el **volumen del LIC** se calcula como la diferencia entre el ACT y el **volumen del LEC.** El volumen del LEC se determina utilizando un marcador que se distribuye uniformemente por los compartimentos accesibles al agua pero que no entra en las células. Por desgracia, marcadores distintos que se supone que se distribuyen en el LEC proporcionan valores diferentes. Por ejemplo, los polisacáridos grandes (p. ej., inulina) o los polialcoholes (p. ej., manitol) que no pueden atravesar las membranas celulares no penetran por completo en el tejido conjuntivo denso y el hueso. Por otro lado, los iones que son en gran parte extracelulares (p. ej., Na^+, Cl^-) pueden entrar en las células en cierta medida. Utilizando las técnicas mencionadas previamente, la mejor estimación es que el LEC total representa el 20-25% del peso corporal (~40% del ACT). Esto deja aproximadamente un 35-40% del peso corporal (~60% del ACT) como agua intracelular o volumen del LIC.

El **volumen plasmático** puede determinarse midiendo el volumen de distribución de la albúmina marcada. Dado que la albúmina se escapa solo muy lentamente desde el compartimento vascular, la medición de la concentración final de albúmina marcada en el plasma seguida por el uso de la ecuación anterior para calcular el volumen de distribución de la albúmina marcada permitirá obtener el volumen plasmático.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

TABLA 5-1 Distribución aproximada del agua en el ser humano adulto*

	VARONES	VOLUMEN TÍPICO (l)	MUJERES	VOLUMEN TÍPICO (l)
Agua corporal total (ACT)	60% del PC	42	50% del PC	35
Líquido intracelular (LIC)	60% del ACT	25	60% del ACT	21
Líquido extracelular (LEC)	40% del ACT	17	40% del ACT	14
Líquido intersticial	75% del LEC	13	75% del LEC	10
Plasma (VP)	20% del LEC	3	20% del LEC	3
Líquido transcelular	5% del LEC	1	5% del LEC	1
Sangre (VS)	VP/(1 − Hto)	6	VP/(1 − Hto)	5

*Todos los valores indicados son aproximados y solo para fines ilustrativos. Los volúmenes se redondean al litro más próximo, suponiendo un peso corporal (PC) de 70 kg para ambos sexos, un Hto para los varones del 45% y un Hto para las mujeres del 40%.
Hto, hematocrito; PC, peso corporal.

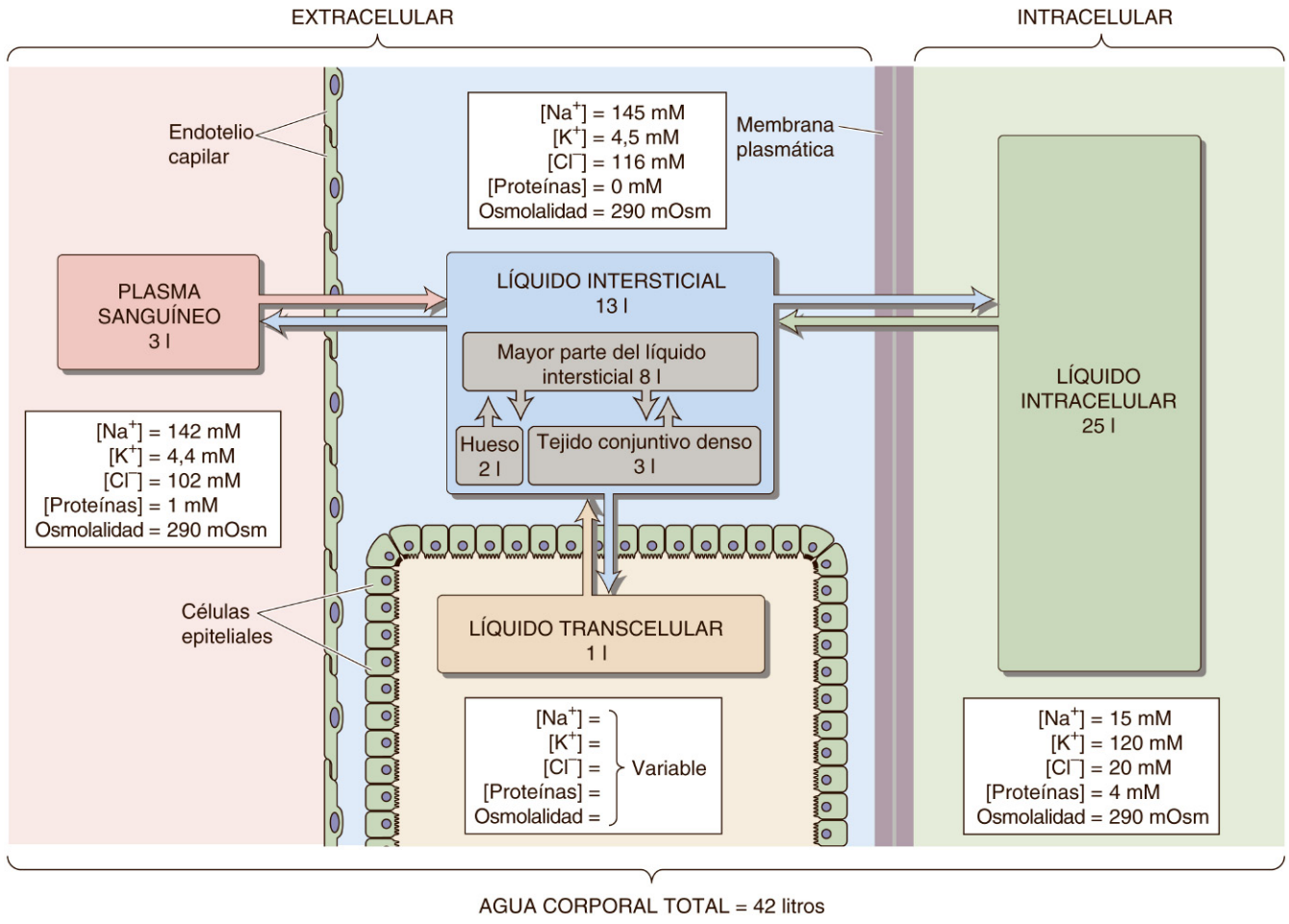


Figura 5-1 Compartimentos de líquido de un varón adulto prototípico de 70 kg. El ACT se divide en cuatro compartimentos principales: LIC *(verde)*, líquido intersticial *(azul)*, plasma sanguíneo *(rojo)* y agua transcelular, como el líquido sinovial *(marrón)*. Los códigos de color para cada uno de estos compartimentos se mantienen a lo largo del libro.

plasma y el líquido intersticial, tienen una composición similar en cuanto a pequeños solutos se refiere. Para la mayoría de las células, la composición del líquido intersticial que las rodea es el parámetro relevante. La principal diferencia entre el plasma y el líquido intersticial es la ausencia de proteínas plasmáticas en el intersticio. Estas proteínas plasmáticas, que no pueden alcanzar el equilibrio a través de las paredes de la mayoría de los capilares, son responsables de la diferencia habitualmente pequeña de las concentraciones de solutos pequeños que suele existir entre el plasma y el líquido intersticial.

Las proteínas plasmáticas influyen en la distribución de solutos debido al volumen que ocupan y a la carga eléctrica que tienen.

Volumen ocupado por las proteínas plasmáticas Las proteínas y, en menor medida, los lípidos del plasma suelen ocupar alrededor del 7% del volumen plasmático total. Los laboratorios clínicos informan de la composición iónica del plasma (p. ej., Na^+, K^+) en unidades de miliequivalentes (mEq) por litro de solución de plasma. Sin embargo, para las células bañadas por el líquido

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

TABLA 5-2 Composición aproximada de solutos en compartimentos líquidos clave

SOLUTO	PLASMA	PLASMA SIN PROTEÍNAS	INTERSTICIO	CÉLULA
Na^+ (mM)	142	153	145	15
K^+ (mM)	4,4	4,7	4,5	120
Ca^{2+} (mM)	1,2 (iónico) 2,4 (total)*	1,3 (iónico)	1,2 (iónico)	0,0001 (iónico)
Mg^{2+} (mM)	0,6 (iónico) 0,9 (total)*	0,6 (iónico)	0,55 (iónico)	1 (iónico) 18 (total)*
Cl^- (mM)	102	110	116	20
HCO_3^- (mM)	22†	24	25	16
$H_2PO_4^-$ y HPO_4^{2-} (mM)	0,7 (iónico) 1,4 (total)‡	0,75 (iónico)	0,8 (iónico)	0,7 (libre)
Proteínas	7 g/dl 1 mmol/l 14 mEq/l	—	1 g/dl	30 g/dl
Glucosa (mM)	5,5	5,9	5,9	Muy baja
pH	7,4	7,4	7,4	~7,2
Osmolalidad (miliosmoles/kgH_2O)	291	290	290	290

*El total incluye las fracciones iónica, asociada en complejos con pequeños solutos y unida a proteínas.
†Valor arterial. El valor en sangre venosa mixta sería ~24 mM.
‡Como se describe en las páginas 1054-1056, la concentración plasmática total de fosfato inorgánico no está estrictamente regulada y varía entre 0,8 y 1,5 mM.

intersticial, una unidad más significativa sería los **miliequivalentes por litro de solución de plasma sin proteínas,** porque solo la porción del plasma sin proteínas (y no las proteínas disueltas en esta agua) puede equilibrarse a través de la pared capilar. Por ejemplo, es posible determinar la $[Na^+]$ en el plasma sin proteínas (lo que los médicos denominan agua plasmática) dividiendo el valor de laboratorio de la $[Na^+]$ plasmática entre el contenido de agua del plasma (generalmente, 93%):

$$[Na^+]_{\text{agua plasmática}} = \frac{142\,\text{mEq/l de plasma}}{0{,}93} = 153\,\text{mEq/l de agua plasmática} \quad \textbf{(5-1)}$$

De forma similar, para el Cl^-,

$$[Cl^-]_{\text{agua plasmática}} = \frac{102\,\text{mEq/l de plasma}}{0{,}93} = 110\,\text{mEq/l de agua plasmática} \quad \textbf{(5-2)}$$

En la tabla 5-2 se presentan las concentraciones de solutos tanto en términos de litros de *plasma* como de litros de *agua plasmática.* Si la fracción de agua plasmática es <93% debido a hiperproteinemia (concentración sanguínea elevada de proteínas) o a dislipidemia (concentración sanguínea elevada de lípidos), los valores descritos por el laboratorio clínico para los electrolitos pueden parecer anormales aunque la concentración fisiológicamente importante (concentración de solutos por litro de agua plasmática) sea normal. Por ejemplo, si las proteínas y lípidos plasmáticos del plasma de un paciente ocupan el 20% del volumen plasmático y, por tanto, el agua plasmática es de tan solo un 80% del plasma, debe utilizarse un factor de corrección de 0,80 (en lugar de 0,93) en la ecuación 5-1. Si el laboratorio clínico midiera una $[Na^+]$ plasmática muy baja, de 122 mEq/l de plasma, la $[Na^+]$ del paciente correspondiente al líquido intersticial sería de 122/0,80 = 153 mEq/l de agua plasmática, que es bastante normal.

Efecto de la carga de las proteínas Para los solutos sin carga, como la glucosa, la única corrección necesaria para predecir las concentraciones intersticiales a partir de las concentraciones plasmáticas es la corrección en función del volumen de lípidos y proteínas. Debido a que las proteínas plasmáticas tienen una carga neta negativa y dado que la pared capilar las deja confinadas en el plasma, tienden a retener cationes en el plasma. Por tanto, la concentración de **cationes** de la solución del intersticio sin proteínas es aproximadamente un 5% inferior. Por el contrario, debido a que estas proteínas plasmáticas cargadas negativamente repelen los aniones, la concentración de **aniones** de la solución del intersticio sin proteínas es aproximadamente un 5% superior. Se explicará la base de estas correcciones del 5% en la descripción del equilibrio de Gibbs-Donnan (v. págs. 128-129).

Así pues, para un catión monovalente como el Na^+, la concentración intersticial es el 95% de la $[Na^+]$ del agua plasmática sin proteínas, que es el valor de la ecuación 5-1:

$$[Na^+]_{\text{intersticio}} = 153\,\text{mEq/l de agua plasmática} \times 0{,}95 = 145\,\text{mEq/l de líquido intersticial} \quad \textbf{(5-3)}$$

Para un anión monovalente como el Cl^-, la concentración intersticial es el 105% de la $[Cl^-]$ del agua plasmática sin proteínas, un valor ya obtenido en la ecuación 5-2:

$$[Cl^-]_{\text{intersticio}} = 110\,\text{mEq/l de agua plasmática} \times 1{,}05 = 116\,\text{mEq/l de líquido intersticial} \quad \textbf{(5-4)}$$

Así pues, para los cationes (p. ej., Na^+), las dos correcciones (0,95/0,93) casi se anulan mutuamente. Por el contrario, en el caso

booksmedicos.org

booksmedicos.org

de los aniones (p. ej., Cl^-), las dos correcciones (1,05/0,93) son acumulativas y producen una corrección total de ~13%.

Todos los líquidos corporales tienen aproximadamente la misma osmolalidad y cada líquido tiene un número igual de cargas positivas y negativas

Osmolalidad A pesar de las diferencias de la composición de solutos entre los compartimentos intracelular, intersticial y plasmático, los tres tienen aproximadamente la misma osmolalidad. La osmolalidad describe la concentración total de todas las partículas que están libres en una solución. **N5-2** Así, la glucosa aporta una partícula, mientras que el NaCl completamente disociado aporta dos. Las partículas que están unidas a macromoléculas no contribuyen en absoluto a la osmolalidad. En todos los compartimentos de líquido corporal, los seres humanos tienen una osmolalidad (expresada como el número de partículas osmóticamente activas por kilogramo de agua) de ~290 miliosmoles/kg H_2O (290 mOsm).

Las proteínas plasmáticas aportan ~14 mEq/l (v. tabla 5-2). Sin embargo, debido a que estas proteínas suelen tener muchas cargas negativas por molécula, no se necesitan muchas partículas (~1 mM) para conseguir estos miliequivalentes. Además, aunque la concentración de proteínas (medida en términos de gramos por litro) puede ser alta, el alto peso molecular de la proteína promedio implica que la concentración de proteínas (medida en moles por litro) es muy baja. Por tanto, las proteínas contribuyen en realidad relativamente poco al número total de partículas osmóticamente activas (~1 mOsm).

Si se sumaran las concentraciones *totales* de todos los solutos en las células y el líquido intersticial (incluidos los metabolitos que no aparecen en la tabla 5-2), se vería que la concentración *total* de solutos del compartimento intracelular es más alta que la del intersticio. Debido a que el flujo de agua a través de las membranas celulares se rige por las diferencias de osmolalidad a través de la membrana y dado que el flujo neto es normalmente nulo, la osmolalidad intracelular y extracelular debe ser la misma. Entonces, ¿cómo se explica esta discrepancia? En el caso de algunos iones, una fracción considerable de sus depósitos intracelulares totales está unida a proteínas celulares o formando complejos con otros solutos pequeños. Además, algunas de las proteínas están unidas a su vez a otros elementos que están fuera de la solución. Al determinar la osmolalidad, se cuenta cada partícula una vez, tanto si se trata de un ion libre, un complejo de dos iones o varios iones unidos a una proteína. Por ejemplo, la mayor parte del Mg^{2+} y fosfato intracelulares y casi todo el Ca^{2+} están formando complejos o unidos. Algunos de los electrolitos del plasma sanguíneo también se unen a las proteínas plasmáticas; sin embargo, la fracción unida suele ser mucho menor que la fracción en el citosol.

Electroneutralidad Todas las soluciones deben respetar el principio de electroneutralidad macroscópica: el número de cargas positivas en la solución global debe ser igual al número de cargas negativas. Si se suman los principales cationes y aniones presentes en el citosol (v. tabla 5-2), la suma de la $[Na^+]_i$ y la $[K^+]_i$ es muy superior a la suma de la $[Cl^-]_i$ y la $[HCO_3^-]_i$. El exceso de carga positiva reflejado por esta diferencia se compensa por la carga negativa de las macromoléculas intracelulares (p. ej., proteínas), así como de los pequeños aniones como los fosfatos orgánicos.

Existe una diferencia similar entre los principales cationes y aniones en el plasma sanguíneo, donde suele denominarse **hiato aniónico.** La definición clínica del hiato aniónico es:

$$\text{Hiato aniónico}_{plasma} = [Na^+]_{plasma} - \left([Cl^-]_{plasma} + [HCO_3^-]_{plasma}\right) \quad \textbf{(5-5)}$$

Obsérvese que la $[K^+]$ plasmática se ignora. El hiato aniónico, por lo general de 9-14 mEq/l, es la diferencia entre los aniones ignorados y los cationes ignorados. Entre los aniones ignorados, se encuentran las proteínas aniónicas, así como pequeños metabolitos aniónicos. Las concentraciones de metabolitos aniónicos, como el acetoacetato y el β-hidroxibutirato, pueden llegar a ser muy altas, por ejemplo, en los pacientes con diabetes tipo 1 que presentan niveles muy bajos de insulina (v. cuadro 51-5). Por tanto, el hiato aniónico aumenta en estas condiciones.

Las diferencias en la composición iónica entre los compartimentos del LIC y del LEC son fundamentales para el funcionamiento normal del organismo. Por ejemplo, debido a que el gradiente de K^+ a través de las membranas celulares es un determinante principal de la excitabilidad eléctrica, los trastornos clínicos de la $[K^+]$ extracelular pueden causar arritmias cardíacas potencialmente mortales. Los trastornos de la $[Na^+]$ extracelular provocan anomalías de la osmolalidad extracelular, con un desplazamiento del agua hacia dentro o hacia fuera de las células cerebrales; si esto no se corrige, estos trastornos provocan convulsiones, coma o la muerte.

Estos ejemplos de trastornos clínicos subrayan la necesidad absoluta de entender los procesos que controlan el volumen y la composición de los compartimentos líquidos corporales. Estos procesos son los que provocan los desplazamientos del agua y los solutos entre los compartimentos y entre el organismo y el mundo exterior.

TRANSPORTE DE SOLUTOS A TRAVÉS DE LAS MEMBRANAS CELULARES

En el transporte pasivo y no acoplado a través de una membrana permeable, un soluto se mueve a favor de su gradiente electroquímico

Todos estamos familiarizados con la forma en la que el agua puede fluir desde un lado de un dique a otro, siempre y cuando los niveles de agua en los dos lados del dique sean diferentes y el agua tenga una vía abierta (una brecha en el dique) para moverse de un lado a otro. De la misma manera, una sustancia puede moverse pasivamente a través de una membrana que separe dos compartimentos cuando existe tanto una fuerza impulsora favorable como un camino abierto a través del cual la fuerza impulsora puede ejercer su efecto.

Cuando existe una vía para la transferencia de una sustancia a través de una membrana, se dice que la membrana es **permeable** a esa sustancia. La **fuerza impulsora** que determina el transporte pasivo de solutos a través de una membrana es el **gradiente electroquímico** o diferencia de energía potencial electroquímica entre los solutos de los dos compartimentos. Esta **diferencia de energía potencial electroquímica** incluye una contribución del gradiente de concentración del soluto (la diferencia de energía potencial química) y, en el caso de los solutos cargados (p. ej., Na^+, Cl^-), una contribución de cualquier diferencia de voltaje que exista entre los dos compartimentos (la diferencia de energía potencial eléctrica).

Este concepto de cómo la fuerza y la vía determinan el movimiento pasivo de solutos se ilustra mejor con el ejemplo del transporte pasivo no acoplado. El **transporte no acoplado** de una sustancia X significa que el movimiento de X a través de la membrana no está acoplado directamente al movimiento de ningún otro

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N5-2 Osmolalidad frente a osmolaridad

Colaboración de Peter Aronson, Emile Boulpaep y Walter Boron

La **osmolalidad** es una medida del número de partículas osmóticamente activas por kilogramo de H_2O. El número de partículas se expresa en unidades de moles. Por tanto, 1 osmol es 1 mol de partículas osmóticamente activas. Hay que tener en cuenta que la osmolalidad se expresa en términos de masa de disolvente (H_2O), no de la masa de toda la solución (es decir, solutos y disolvente). Por desgracia, es poco práctico medir la masa de H_2O en una solución (p. ej., se podría pesar el material antes y después de evaporar todo el H_2O). Por esta razón, los químicos han introducido la **osmolaridad,** que es el número de partículas osmóticamente activas por litro de solución total, un volumen que se determina con facilidad. En soluciones muy diluidas, la osmolalidad y la osmolaridad son casi idénticas cuantitativamente. Incluso para el líquido intersticial, la osmolalidad y la osmolaridad difieren menos de un 1%. Por tanto, para todos los fines prácticos, se podrían utilizar estos términos indistintamente. Por otro lado, los osmómetros utilizados para determinar el número de osmoles en los líquidos corporales suelen calibrarse con estándares que están etiquetados en términos de osmoles por kilogramo de H_2O (es decir, osmolalidad). Así pues, en este libro, se expresa la actividad osmótica de las soluciones en términos de osmolalidad.

El plasma sanguíneo plantea un problema especial. Las proteínas plasmáticas ocupan alrededor del 7% del volumen plasmático total, pero no pueden atravesar la pared capilar. La solución que se equilibra a través de la pared capilar es la porción de plasma sanguíneo sin proteínas, que los médicos denominan «H_2O plasmática». Por tanto, la osmolalidad del líquido intersticial será la misma que la osmolalidad de la porción de plasma sanguíneo sin proteínas. Este valor es de ~290 miliosmoles/kg o 290 mOsm. La osmolalidad del volumen total del plasma sanguíneo (es decir, la porción sin proteínas más las proteínas) es de solo 291 mOsm. Ese 1 mOsm extra es la presión osmótica de las proteínas plasmáticas. Este 1 mOsm extra tiene un nombre especial: presión osmótica coloide o presión oncótica (pág. 128). La razón por la que las proteínas plasmáticas contribuyen tan poco es que, aunque tienen una gran masa, tienen un peso molecular elevado, por lo que representan muy pocas partículas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

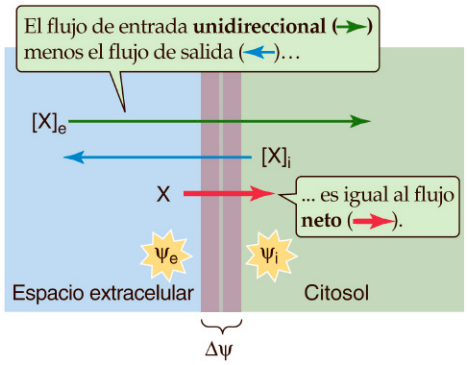


Figura 5-2 Transporte no acoplado de solutos a través de una membrana celular. El movimiento pasivo neto de un soluto (X) depende de la diferencia de concentración entre el interior de la célula ($[X]_i$) y el exterior de la célula ($[X]_e$) y de la diferencia de voltaje entre el interior de la célula (ψ_i) y el exterior de la célula (ψ_e).

soluto o a ninguna reacción química (p. ej., la hidrólisis de ATP). Entonces, ¿cuáles son las fuerzas impulsoras para el movimiento neto de X? Evidentemente, si la concentración de X es mayor en el compartimento exterior ($[X]_e$) que en el compartimento interior ($[X]_i$), y suponiendo que no hay diferencia de voltaje, el gradiente de concentración actuará como fuerza impulsora para provocar el movimiento neto de X a través de la membrana del exterior al interior (fig. 5-2). Si [X] es igual a ambos lados, pero hay una diferencia de voltaje a través de la membrana, es decir, la energía potencial eléctrica en el exterior (ψ_e) no es la misma que en el interior (ψ_i), esta diferencia de voltaje también impulsará el movimiento neto de X, siempre que X tenga carga. El gradiente de concentración para X y la diferencia de voltaje a través de la membrana son los dos factores determinantes de la diferencia de energía potencial electroquímica para X entre los dos compartimentos. Debido a que el movimiento de X por ese mecanismo no acoplado no está directamente acoplado al movimiento de otros solutos o a ninguna reacción química, el gradiente electroquímico para X es la única fuerza impulsora que contribuye al transporte de X. Por tanto, el transporte de X por un mecanismo pasivo no acoplado debe realizarse siempre a favor de gradiente, en el sentido descendente de la diferencia de energía potencial electroquímica para X.

Con independencia de *cómo* se mueva X de forma pasiva a través de la membrana (si X se mueve a través de lípidos o a través de una proteína de membrana), el sentido de la fuerza impulsora global que actúa sobre X determina el sentido del transporte neto. En el ejemplo de la figura 5-2, la fuerza impulsora global favorece el transporte neto del exterior al interior (entrada). No obstante, X todavía puede moverse del interior al exterior (salida). El movimiento de X a través de la membrana en uno u otro sentido se denomina **flujo unidireccional.** La suma algebraica de los dos flujos unidireccionales es el **flujo neto,** o la tasa de transporte neto. El transporte neto solo se produce cuando los flujos unidireccionales son desiguales. En la figura 5-2, la fuerza impulsora global provoca una entrada unidireccional mayor que la salida unidireccional, lo que se traduce en una entrada neta.

Cuando ninguna fuerza impulsora neta actúa sobre X, se dice que X está en **equilibrio** a través de la membrana y no hay transporte neto de X a través de dicha membrana. Sin embargo, aunque X esté en equilibrio, puede haber (y generalmente hay) movimientos iguales y opuestos de X a través de la membrana. El transporte neto solo tiene lugar cuando la fuerza impulsora neta que actúa sobre X se desplaza del punto de equilibrio, y el transporte se produce en el sentido que devuelve a X al equilibrio.

El equilibrio es realmente un caso especial de **estado estacionario.** En un estado estacionario, por definición, las condiciones relacionadas con X no cambian a lo largo del tiempo. Por tanto, un sistema de transporte está en estado estacionario cuando tanto las fuerzas motrices que actúan sobre él como la velocidad de transporte son constantes a lo largo del tiempo. El equilibrio es el estado estacionario particular en el que no hay fuerza impulsora neta y, por tanto, no hay transporte neto.

¿Cómo puede persistir un estado estacionario cuando X no está en equilibrio? Volviendo a la analogía de los diques, el flujo del agua puede ser constante solo si algún dispositivo, como una bomba, mantiene los niveles de agua constantes a ambos lados del dique. Una célula puede mantener un estado estacionario alejado del equilibrio para X solo cuando algún dispositivo, como un mecanismo para transportar activamente a X, puede compensar el movimiento pasivo de X y evitar que las concentraciones intracelular y extracelular de X cambien con el tiempo. Esta combinación de una bomba y una fuga mantiene tanto las concentraciones de X como el flujo pasivo de X.

En equilibrio, las diferencias de energía potencial química y eléctrica a través de la membrana son iguales pero opuestas

Como se señaló en el apartado anterior, la fuerza impulsora para el transporte pasivo y no acoplado de un soluto es la diferencia de energía potencial electroquímica para dicho soluto a través de la membrana que separa el interior (i) del exterior (e). La diferencia de energía potencial electroquímica se define de la siguiente manera: N5-3

$$\underbrace{\Delta\tilde{\mu}_X}_{\text{Diferencia de energía potencial electroquímica}} = \underbrace{RT\ln\frac{[X]_i}{[X]_e}}_{\text{Diferencia de energía potencial química}} + \underbrace{z_X F(\Psi_i - \Psi_e)}_{\text{Diferencia de energía potencial eléctrica}} \qquad \textbf{(5-6)}$$

donde z_X es la valencia de X, T es la temperatura absoluta, R es la constante de los gases y F es la constante de Faraday. El primer término del lado derecho de la ecuación 5-6 (la diferencia de energía potencial química) describe el cambio de energía (julios por mol) a medida que X se mueve a través de la membrana si no se tiene en cuenta la carga de X (si la tuviera). El segundo término (la diferencia de energía potencial eléctrica) describe el cambio de energía cuando un mol de partículas cargadas (cada una con una valencia de z_X) se desplaza a través de la membrana. La diferencia ($\psi_i - \psi_e$) es la **diferencia de voltaje a través de la membrana (V_m),** también denominada **potencial de membrana.**

Por definición, X está en equilibrio cuando la diferencia de energía potencial electroquímica para X a través de la membrana es cero:

$$\Delta\tilde{\mu}_X = 0 \qquad \textbf{(5-7)}$$

Por tanto, $\Delta\tilde{\mu}_X$ es la *fuerza impulsora neta* (*unidades:* julios/mol). Cuando $\Delta\tilde{\mu}_X$ *no* es cero, X *no* está en equilibrio y, obviamente, tiende a entrar en la célula o a salir de ella, siempre que exista una vía para que X atraviese la membrana.

Merece la pena considerar dos casos especiales del estado de equilibrio (v. ecuación 5-7). En primer lugar, cuando el término químico o eléctrico en la ecuación 5-6 es cero, el otro también debe ser cero. Por ejemplo, si X no tiene carga ($z_X = 0$), como en el caso de la glucosa, el equilibrio solo puede producirse cuando [X] es

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N5-3 Diferencia de energía potencial electroquímica para un ion a través de una membrana celular

Colaboración de Peter Aronson, Emile Boulpaep y Walter Boron

La energía potencial *química,* o energía libre de Gibbs molar parcial, μ_X, de un soluto X sin carga es:

$$\mu_X = RT \ln[X] \qquad \textbf{(NE 5-2)}$$

donde [X] es la concentración (más precisamente, la actividad química) del soluto, R es la constante de los gases (R = 8,314 julios/[K · mol]) y T es la temperatura en grados Kelvin (K = 273,16 +°C). Por tanto, μ_X tiene unidades de energía por mol de X (julio/mol). Obsérvese que «potencial» en el término usado frecuentemente potencial químico es la abreviatura de «energía potencial química». En el caso de una célula, se debe considerar la energía potencial química tanto en el interior ($\mu_{X,i}$) como en el exterior ($\mu_{X,e}$):

$$\begin{aligned} \mu_{X,i} &= RT \ln[X]_i \\ \mu_{X,e} &= RT \ln[X]_e \end{aligned} \qquad \textbf{(NE 5-3)}$$

Por tanto, si $\mu_{X,e} > \mu_{X,i}$ (es decir, si $[X]_e > [X]_i$), X se desplazará espontáneamente desde el exterior al interior. Por otro lado, si $\mu_{X,e} < \mu_{X,i}$, X se desplazará espontáneamente desde el interior hacia el exterior.

Se puede definir la diferencia de energía potencial química ($\Delta\mu_X$) como:

$$\begin{aligned} \Delta\mu_X &= \mu_{X,i} - \mu_{X,e} \\ &= RT \ln[X]_i - RT \ln[X]_e \\ &= RT \ln \frac{[X]_i}{[X]_e} \end{aligned} \qquad \textbf{(NE 5-4)}$$

Si el soluto X está cargado, también se debe considerar la diferencia de energía libre molar parcial ($\Delta\mu_{X,elec}$) debido a la diferencia de voltaje a través de la membrana celular. Si el voltaje dentro de la célula es ψ_i y el voltaje fuera de la célula es ψ_e, esta diferencia de voltaje es ($\psi_i - \psi_e$), que se denomina también voltaje de membrana (V_m). Esta porción eléctrica del cambio de energía libre molar parcial es el trabajo eléctrico (julios/mol) necesario para mover la carga, que se encuentra en X, a través de la membrana y al interior de la célula. Según las leyes de la física, el trabajo eléctrico por mol es el producto de la diferencia de voltaje y la cantidad de carga/mol movida. Por tanto, hay que multiplicar la diferencia de voltaje (julios/culombio) por la constante de Faraday, F (culombios/mol), y la valencia del ion X, z_X (cargas unitarias/ion):

$$\Delta\tilde{\mu}_{X,elec} = z_X F(\Psi_i - \Psi_e) \qquad \textbf{(NE 5-5)}$$

El cambio de energía libre total ($\Delta\tilde{\mu}_X$) necesario para mover X al interior de la célula es simplemente la suma de los términos eléctrico y químico:

$$\begin{aligned} \Delta\tilde{\mu}_X &= \Delta\mu_X + \Delta\mu_{X,elec} \\ &= RT \ln \frac{[X]_i}{[X]_e} + z_X F(\Psi_i - \Psi_e) \end{aligned} \qquad \textbf{(NE 5-6)}$$

La ecuación NE 5-6 es la misma que la ecuación 5-6 de la página 106 del texto principal.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

igual en los dos lados de la membrana. Alternativamente, cuando X tiene carga, como sucede con el Na^+, pero la diferencia de voltaje (es decir, V_m) es cero, el equilibrio solo puede producirse cuando [X] es igual en los dos lados de la membrana. En segundo lugar, cuando ni el término químico ni el eléctrico en la ecuación 5-6 es cero, el equilibrio solo puede producirse cuando ambos términos son iguales pero de signo opuesto. Por tanto, si en la ecuación 5-6 se fija el valor de $\Delta\tilde{\mu}_X$ en cero, como sería necesario para estar en estado de equilibrio,

$$0 = RT\ln\frac{[X]_i}{[X]_e} + z_X F V_m$$

$$-\frac{RT}{z_X F}\ln\frac{[X]_i}{[X]_e} = V_m \qquad \textbf{(5-8)}$$

$$V_m = E_X = -\frac{RT}{z_X F}\ln\frac{[X]_i}{[X]_e}$$

Esta relación es la **ecuación de Nernst,** que describe las condiciones cuando un ion está en equilibrio a través de una membrana. Dados los valores para $[X]_i$ y $[X]_e$, X puede estar en equilibrio solo cuando la diferencia de voltaje a través de la membrana es igual al **potencial de equilibrio (E_X),** también denominado potencial de Nernst. Dicho de otro modo, E_X es el valor que el voltaje de la membrana *tendría que tener* para que X estuviese en equilibrio. N5-4 Si expresamos el logaritmo en base 10, para el caso especial en el que la temperatura sea de 29,5 °C,

$$V_m = E_X = -\frac{(60\text{mV})}{z_X}\log_{10}\frac{[X]_i}{[X]_e} \qquad \textbf{(5-9)}$$

En condiciones normales de temperatura corporal (37 °C), el coeficiente es de ~61,5 mV en lugar de 60 mV. A 20 °C, es de ~58,1 mV. N5-5

Para ilustrar el uso de la ecuación 5-9, calcularemos E_X para un catión monovalente, como el K^+. Si la $[K^+]_i$ es de 100 mM y la $[K^+]_e$ es de 10 mM, lo que supone un gradiente de concentración de 10 veces, entonces:

$$E_K = -\frac{(60\text{mV})}{1}\log_{10}\frac{100}{10} = -60\text{mV} \qquad \textbf{(5-10)}$$

Por tanto, un gradiente de 10 veces de un ion monovalente como el K^+ es equivalente, como fuerza impulsora, a una diferencia de voltaje de 60 mV. Para un ion divalente como el Ca^{2+}, un gradiente de concentración de 10 veces puede equilibrarse como fuerza impulsora por una diferencia de voltaje de 60 mV/2, es decir, de solo 30 mV.

($V_m - E_X$) es la fuerza impulsora electroquímica neta que actúa sobre un ion

Al analizar un ion (X), es más conveniente pensar en la fuerza impulsora en términos de voltaje (*unidades:* milivoltios) que en la diferencia de energía potencial electroquímica (*unidades:* julios por mol). Al dividir todos los términos de la ecuación 5-6 entre el producto de la valencia por la constante de Faraday ($z_X F$), se obtiene:

$$\underbrace{\frac{\Delta\tilde{\mu}_X}{z_X F}}_{\substack{\text{Fuerza}\\ \text{impulsora}\\ \text{neta}}} = \underbrace{\frac{RT}{z_X F}\ln\frac{[X]_i}{[X]_e}}_{-E_X} + \underbrace{(\Psi_i - \Psi_e)}_{V_m} \qquad \textbf{(5-11)}$$

Debido a que los términos de energía expresados anteriormente en *julios* por mol se dividieron entre *culombios* por mol (es decir, $z_X F$), los tres términos de energía entre llaves están ahora en unidades de julios por culombio o *voltios.* El término de la izquierda es la fuerza impulsora electroquímica neta que actúa sobre el ion X. El primer término de la derecha, tal como se define en la ecuación 5-8, es el negativo del potencial de equilibrio de Nernst ($-E_X$). El segundo término de la derecha es el voltaje (o potencial) de membrana (V_m). Por tanto, una ecuación adecuada para expresar la fuerza impulsora neta es:

$$\text{Fuerza impulsora neta en voltios} = (V_m - E_X) \qquad \textbf{(5-12)}$$

En la tabla 5-3, se utiliza esta ecuación, junto con los valores de la tabla 5-2 para las concentraciones extracelular (es decir, intersticial) e intracelular y un V_m típico de −60 mV, para calcular la fuerza impulsora neta del Na^+, K^+, Ca^{2+}, Cl^-, HCO_3^- y H^+. Cuando la fuerza impulsora neta es negativa, los cationes entrarán en la célula y los aniones saldrán. Dicho de otro modo, cuando V_m es más negativo que E_X (es decir, la célula es *demasiado negativa* para que X esté en equilibrio), un catión tenderá a entrar en la célula y un anión tenderá a salir.

TABLA 5-3 Fuerzas impulsoras electroquímicas netas que actúan sobre los iones en una célula típica*

CONCENTRACIÓN EXTRACELULAR $[X]_E$	CONCENTRACIÓN INTRACELULAR $[X]_I$	VOLTAJE DE MEMBRANA V_M	POTENCIAL DE EQUILIBRIO (MV) $E_X = -(RT/Z_XF)$ LN $([X]_I/[X]_E)$	FUERZA IMPULSORA ELECTROQUÍMICA $(V_M - E_X)$
Na^+ 145 mM	15 mM	−60 mV	+61 mV	−121 mV
K^+ 4,5 mM	120 mM	−60 mV	−88 mV	+28 mV
Ca^{2+} 1,2 mM	10^{-7} M	−60 mV	+125 mV	−185 mV
Cl^- 116 mM	20 mM	−60 mV	−47 mV	−13 mV
HCO_3^- 25 mM	16 mM	−60 mV	−12 mV	−48 mV
H^+ 40 nM pH 7,4	63 nM 7,2	−60 mV	−12 mV	−48 mV

*Calculado a 37 °C con la fórmula $-RT/z_xF = -26{,}71$ mV.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N5-4 Diferencia entre V_m y E_X

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

La ecuación 5-6 de la página 106 (que se muestra aquí como ecuación NE 5-7) indica que (para el ion X) la diferencia de energía potencial electroquímica a través de la membrana celular es:

$$\underbrace{\Delta\tilde{\mu}_X}_{\text{Diferencia de energía potencial electroquímica}} = \underbrace{RT\ln\frac{[X]_i}{[X]_e}}_{\text{Diferencia de energía potencial química}} + \underbrace{z_X F(\Psi_i - \Psi_e)}_{\text{Diferencia de energía potencial eléctrica}} \qquad \textbf{(NE 5-7)}$$

Aquí, cada uno de los tres términos principales englobados con llaves horizontales tiene la dimensión de **energía** por mol (julios/mol o kcal/mol). Al dividir la ecuación NE 5-7 entre $z_X F$, se obtiene:

$$\underbrace{\frac{\Delta\tilde{\mu}_X}{z_X F}}_{\text{Diferencia de energía potencial electroquímica}} = \underbrace{\frac{RT}{z_X F}\ln\frac{[X]_i}{[X]_e}}_{-E_X} + \underbrace{(\Psi_i - \Psi_e)}_{V_m} \qquad \textbf{(NE 5-8)}$$

Cada uno de los tres términos principales de la ecuación NE 5-8 tiene ahora la dimensión de **voltaje.** En otras palabras, al dividir un término de energía (*unidades:* julios/mol) entre $z_X F$ (*unidades:* culombios/mol), quedan julios/culombio, que es la definición de un voltio. El primer término del lado derecho de la ecuación NE 5-7 no es nada más que el negativo del potencial de Nernst que se introdujo en la ecuación 5-8. El segundo término del lado derecho de la ecuación NE 5-8 es, por supuesto, el potencial de membrana. Cuando $V_m = E_X$, el ion está en equilibrio. Si no es así, la diferencia ($V_m - E_X$) es la fuerza impulsora electroquímica neta (expresada en unidades de voltios) que actúa sobre el ion X a medida que el ion atraviesa la membrana. En la página 151, se utiliza esta fuerza para derivar una expresión en la ecuación 6-15 para la corriente eléctrica que lleva el ion X cuando atraviesa la membrana:

$$I_X = G_X(V_m - E_X) \qquad \textbf{(NE 5-9)}$$

La ecuación NE 5-9 está formulada de tal manera que una corriente de entrada (es decir, el movimiento de un ion cargado positivamente hacia dentro de la célula o de un ion cargado negativamente hacia fuera de la célula) es negativa.

La ecuación NE 5-9 permite predecir la dirección en la que el ion X se moverá pasivamente (si es que realmente puede desplazarse) a través de la membrana. Por supuesto, si $V_m = E_X$, no habrá movimiento neto del ion en absoluto. Si V_m es más negativo que E_X, el voltaje de la membrana es demasiado negativo para que X esté en equilibrio. Como resultado, si X es positivo, el catión tenderá a entrar pasivamente en la célula. Por ejemplo, el Na^+ suele tender a entrar pasivamente en las células porque V_m (p. ej., −80 mV) suele ser más negativo que E_{Na} (p. ej., +67 mV en la fig. 6-10). Si X es negativo, el anión tenderá a salir pasivamente de la célula. Por ejemplo, el Cl^- suele tender a salir de las células de forma pasiva, porque, en la mayoría de las células, V_m (−60 mV) suele ser más negativo que E_{Cl} (p. ej., −47 mV).

Lo contrario es cierto, por supuesto, si V_m es más positivo que E_X.

N5-5 60 mV por cada modificación de concentración de 10 veces

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

Comenzamos con la ecuación 5-8 (que se indica aquí como ecuación NE 5-10):

$$V_m = E_X = -\frac{RT}{z_X F}\ln\frac{[X]_i}{[X]_e} \qquad \textbf{(NE 5-10)}$$

R es 8,314 julios/(k · mol), *F* es 96.484 culombios/mol y *T* es la temperatura en grados Kelvin (K = 273,16 +°C). Para convertir el logaritmo natural en logaritmo decimal, hay que multiplicar el término «ln» por ln(10), que es ~2,303. Para que el término 2,303 *RT/F* sea exactamente 60 mV, la temperatura debe ser de 29,5 °C (302,66 K):

$$\begin{aligned}
V_m &= -\frac{1}{z_X}\times\frac{8{,}314\,\text{julios}}{\text{K}\cdot\text{mol}}\times 302{,}66\,\text{K} \\
&\quad\times\frac{\text{mol}}{96{,}484\,\text{culombios}}\times 2{,}303\times\log_{10}\frac{[X]_i}{[X]_e} \\
V_m &= -\frac{1}{z_X}\times\frac{0{,}060\,\text{julios}}{\text{culombios}}\times\log_{10}\frac{[X]_i}{[X]_e} \qquad \textbf{(NE 5-11)} \\
V_m &= -\frac{1}{z_X}\times 0{,}060\,\text{voltios}\times\log_{10}\frac{[X]_i}{[X]_e} \\
V_m &= E_X = -\frac{(60\text{mV})}{zX}\log_{10}\frac{[X]_i}{[X]_e}
\end{aligned}$$

De hecho, esta es la ecuación 5-9.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

En la difusión simple, el flujo de una sustancia sin carga a través de los lípidos de membrana es directamente proporcional a su diferencia de concentración

La diferencia de energía potencial electroquímica de un soluto X a través de la membrana es un parámetro útil porque permite predecir si X está en equilibrio a través de la membrana celular (es decir, ¿es $\Delta\tilde{\mu}_X = 0$?) o, si no, si X tenderá a entrar o a salir pasivamente de la célula. Mientras el movimiento de X no esté acoplado al movimiento de otra sustancia o a alguna reacción bioquímica, el único factor que determina el sentido del transporte neto es si la fuerza impulsora $\Delta\tilde{\mu}_X$ es mayor o menor que 0. La capacidad de predecir el movimiento de X es independiente de cualquier conocimiento detallado de la vía de transporte concreta que media su transporte pasivo. En otras palabras, se puede conocer la *energética* general del transporte de X sin saber nada acerca del propio mecanismo de transporte, aparte de saber que es pasivo.

Todo lo expuesto hasta aquí solo se refiere al *sentido* de transporte neto, no a la *velocidad*. ¿Cómo variará la velocidad de transporte de X si se modifica la fuerza impulsora $\Delta\tilde{\mu}_X$? A diferencia de la determinación del sentido, la determinación de la velocidad, es decir, la **cinética,** de transporte requiere conocer las peculiaridades del mecanismo real que media el transporte pasivo de X.

La mayoría de los sistemas de transporte son tan complicados que tal vez no exista una relación directa entre la velocidad de transporte y $\Delta\tilde{\mu}_X$. A continuación, se analiza el caso más sencillo, que es la **difusión simple.** ¿Con qué rapidez un soluto hidrófobo sin carga se mueve a través de una bicapa lipídica? Los gases (p. ej., el CO_2), algunos compuestos endógenos (p. ej., hormonas esteroideas) y muchos fármacos (p. ej., anestésicos) no tienen carga y son hidrófobos. Imaginemos que un soluto de este tipo está presente a ambos lados de la membrana, pero en una concentración mayor en el exterior (v. fig. 5-2). Debido a que X no tiene carga eléctrica y a que $[X]_e$ es mayor que $[X]_i$, el movimiento neto de X será *hacia el interior* de la célula. La *rapidez* con la que se mueve X se describe por su **flujo (J_X);** es decir, el número de moles de X que atraviesan una unidad de superficie de membrana (normalmente 1 cm^2) por unidad de tiempo (normalmente 1 segundo). Por tanto, J_X se expresa en unidades de moles/(centímetro cuadrado · segundo). Cuanto mejor se pueda disolver X en la membrana lipídica (es decir, cuanto mayor sea el **coeficiente de partición** lípido-agua de X), más fácilmente podrá atravesar X la barrera lipídica de la membrana. El flujo de X también será mayor si X se mueve más fácilmente una vez que se encuentra en la membrana (es decir, un mayor **coeficiente de difusión**) y si la distancia que debe recorrer es corta (es decir, un menor **grosor de la membrana**). Se pueden combinar estos tres factores en un único parámetro denominado **coeficiente de permeabilidad de X (P_X).** N5-6 Por último, el flujo de X será mayor a medida que aumenta la diferencia de [X] entre los dos lados de la membrana (un gran **gradiente**).

Estos conceptos que rigen la difusión simple de una sustancia eléctricamente neutra fueron cuantificados por Adolf Fick en el siglo XIX y fueron aplicados por otros autores para el caso especial de una membrana celular. Están reflejados en la siguiente ecuación, que es una versión simplificada de la **ley de Fick:**

$$J_X = P_X([X]_e - [X]_i) \qquad \textbf{(5-13)}$$

Como ya se ha ilustrado en la figura 5-2, se puede separar el flujo neto de X en una *entrada unidireccional* ($J_X^{e\to i}$) y una *salida unidireccional* ($J_X^{i\to e}$). El flujo neto de X en la célula es simplemente la diferencia entre los flujos unidireccionales:

$$\begin{aligned} &\text{Entrada unidireccional}: J_X^{e\to i} = P_X[X]_e \\ &\text{Salida unidireccional}: J_X^{i\to e} = P_X[X]_i \\ &\hline \text{Flujo neto}: J_X = P_X([X]_e - [X]_i) \end{aligned} \qquad \textbf{(5-14)}$$

Por tanto, la entrada unidireccional es proporcional a la concentración exterior, la salida unidireccional es proporcional a la concentración interior y el flujo neto es proporcional a la *diferencia* de concentración (no el *cociente* $[X]_e/[X]_i$, sino la *diferencia* $[X]_e - [X]_i$). En todos los casos, la constante de proporcionalidad es P_X.

Una descripción del comportamiento *cinético* de un sistema de transporte (v. ecuación 5-14) (es decir, de la rapidez con la que las cosas se mueven) no puede violar las leyes de la *energética,* o la termodinámica (v. ecuación 5-6) (es decir, el sentido en el que las cosas se mueven para restablecer el equilibrio). Por ejemplo, las leyes de la termodinámica (v. ecuación 5-6) predicen que, cuando el gradiente de concentración para una sustancia neutra es cero (es decir, cuando $[X]_e/[X]_i = 1$), el sistema está en equilibrio y, por tanto, el flujo neto debe ser cero. La ley de difusión simple (v. ecuación 5-14), que es una descripción cinética, también predice que, cuando el gradiente de concentración para una sustancia neutra es cero (es decir, $[X]_e - [X]_i = 0$), el flujo es cero.

Algunas sustancias atraviesan la membrana pasivamente a través de proteínas intrínsecas de membrana que forman poros, canales o transportadores

Debido a que la mayoría de los iones y solutos hidrófilos de interés biológico presentan una partición escasa en la bicapa lipídica, la difusión simple pasiva de estos solutos a través de la porción lipídica de la membrana es insignificante. El transporte no acoplado a través de la membrana plasmática suele requerir vías especializadas que permitan a determinadas sustancias atravesar la bicapa lipídica. En todos los casos conocidos, esas vías están formadas por **proteínas integrales de membrana.** Se han identificado tres tipos de vías proteicas a través de la membrana:

1. La proteína de membrana forma un **poro** que siempre está abierto (fig. 5-3*A*). Algunos ejemplos fisiológicos son las porinas de las membranas externas de las mitocondrias, proteínas citotóxicas formadoras de poros como la perforina liberada por los linfocitos y, quizás, los canales de agua acuaporina. Un equivalente físico es un tubo recto abierto. Si se mira a través de este tubo, siempre se ve la luz que viene del lado opuesto.
2. La proteína de membrana forma un **canal** que puede estar abierto o cerrado, ya que cuenta con una compuerta o barrera móvil (v. fig. 5-3*B*). Entre los ejemplos fisiológicos, se incluyen prácticamente todos los canales iónicos, como los que permiten que el Na^+, Cl^-, K^+ y Ca^{2+} atraviesen la membrana. El proceso de apertura y cierre de la barrera se denomina **regulación por compuertas de paso *(gating).*** Por tanto, un canal es un poro regulado y un poro es un canal no regulado. Un equivalente físico es un tubo con un obturador cerca de un extremo. Al mirar a través de este tubo, se ve la luz parpadeando a medida que el obturador se abre y se cierra.
3. La proteína de membrana forma un **transportador** que rodea un conducto que nunca ofrece una vía transmembrana continua, porque cuenta con al menos dos compuertas que nunca se abren al mismo tiempo (v. fig. 5-3*C*). Entre las dos compuertas

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N5-6 Definición del coeficiente de permeabilidad

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

El coeficiente de permeabilidad *(P)* es:

$$P = \frac{D \times \beta}{a} \qquad \textbf{(NE 5-12)}$$

D es el coeficiente de difusión (en cm^2/s), β es el coeficiente de partición (concentración en el lípido dividida entre la concentración en la fase acuosa masiva; un número adimensional) y *a* el grosor de la membrana (en cm). Por tanto, las unidades del coeficiente de permeabilidad son cm/s.

$$P = \frac{D \times \beta}{a} = \frac{(cm^2/s) \times 1}{cm} = \frac{cm}{s} \qquad \textbf{(NE 5-13)}$$

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

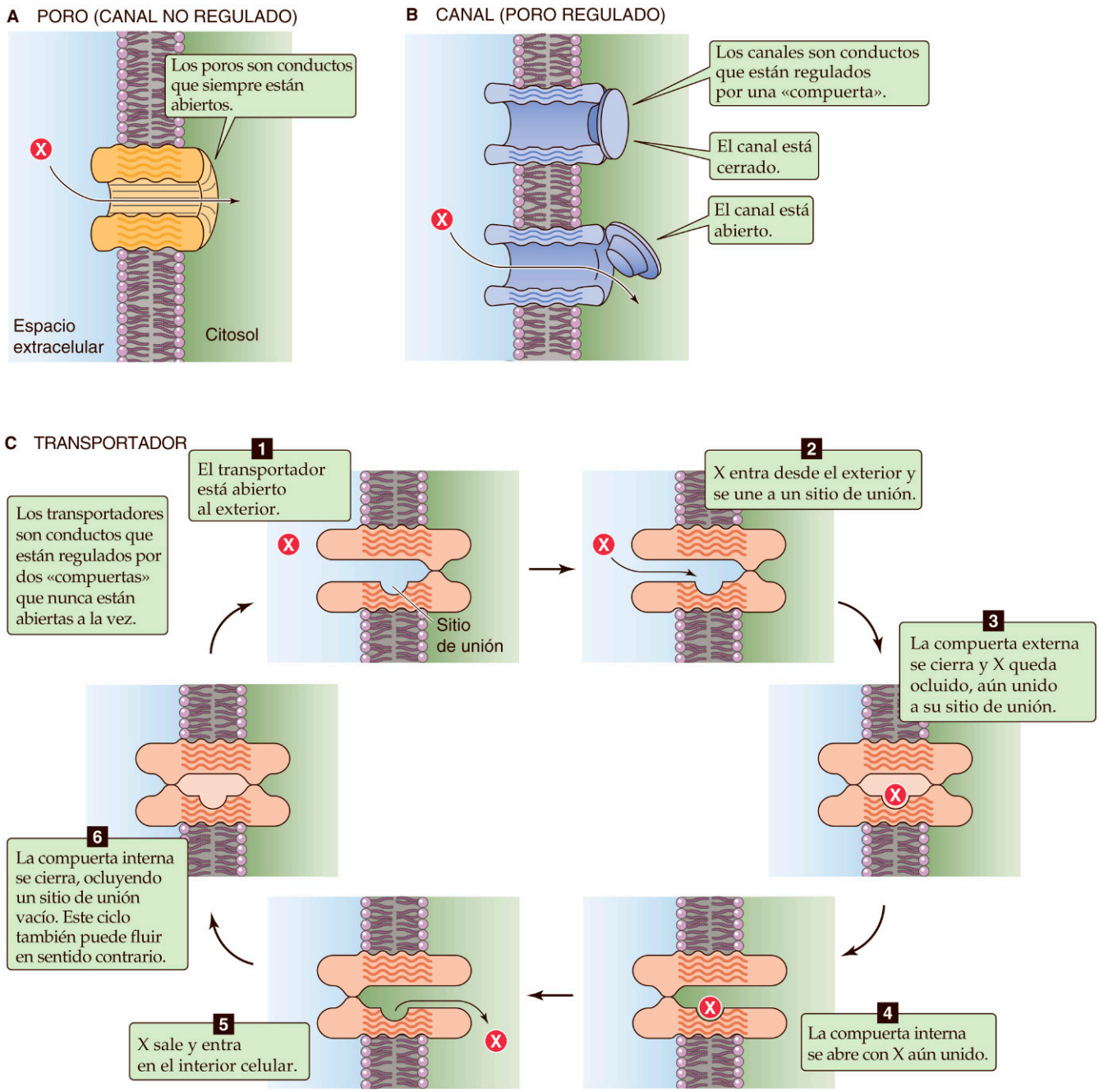


Figura 5-3 Tres tipos de transporte pasivo no acoplado de un soluto (X) a través de proteínas integrales de membrana.

existe un compartimento que puede contener uno o más sitios de unión para el soluto. Si las dos compuertas están cerradas a la vez, una (o más) de las partículas en tránsito queda atrapada, u **ocluida,** en dicho compartimento. Entre los ejemplos fisiológicos, se pueden citar los transportadores que mueven solutos individuales a través de la membrana mediante un proceso denominado difusión facilitada, que se describe en el siguiente apartado. Un equivalente físico es un tubo con obturadores en ambos extremos. Al mirar a través de este tubo, nunca se ve luz pasar a su través, porque ambos obturadores nunca están abiertos simultáneamente.

Los poros llenos de agua pueden permitir a las moléculas, algunas de hasta 45 kDa, atravesar las membranas pasivamente

Algunas proteínas de membrana forman **poros** que constituyen un conducto transmembrana acuoso que siempre está abierto (v. fig. 5-3*A*). Entre los poros de gran tamaño están las **porinas** (fig. 5-4) que se encuentran en las membranas externas de las bacterias gramnegativas y las mitocondrias. La porina mitocondrial permite que los solutos de hasta 5 kDa difundan pasivamente desde el citosol al espacio intermembrana de la mitocondria.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

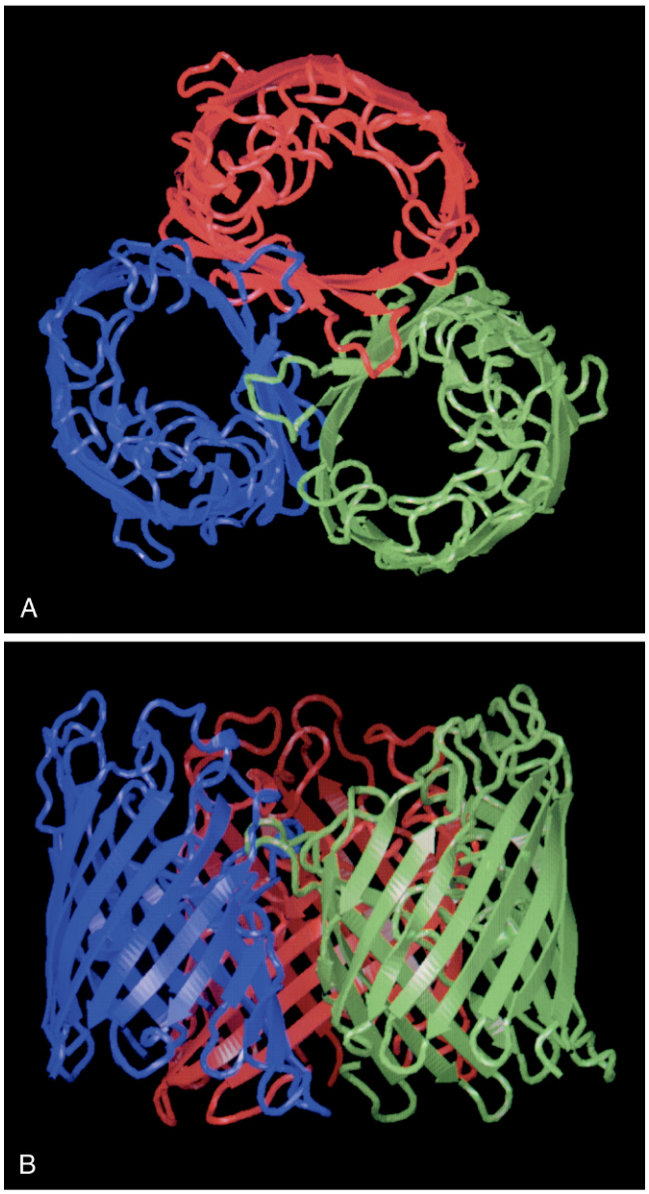


Figura 5-4 Estructura de la porina PhoE de *Escherichia coli*. **A,** Vista superior de un trímero de porina que muestra las columnas vertebrales de las cadenas polipeptídicas. Cada uno de los tres monómeros idénticos, que se muestran en colores diferentes, contiene 330 aminoácidos. El centro de cada monómero es un poro. **B,** Vista lateral de un trímero de porina. La superficie extracelular se muestra en la parte superior. Cada monómero está formado por un barril β con 16 láminas β antiparalelas (es decir, las cadenas polipeptídicas adyacentes están orientadas en sentidos opuestos) que rodean una gran cavidad que en su punto más estrecho tiene una sección transversal oval (diámetros internos mínimo y máximo, 0,7 × 1,1 nm). Las imágenes se basan en microscopia electrónica de alta resolución con una resolución de 3,5 Å (0,35 nm). (De Jap BK, Walian PJ: Structure and functional mechanisms of porins. Physiol Rev 76:1073-1088, 1996.)

Un mecanismo por el cual los linfocitos T citotóxicos destruyen a sus células diana es la liberación de monómeros de una proteína formadora de poro denominada **perforina.** Los monómeros de perforina polimerizan dentro de la membrana de la célula diana y se ensamblan como las duelas de un barril para formar grandes canales con forma de rosquilla con un diámetro interno de 16 nm. El flujo pasivo de iones, agua y otras moléculas pequeñas a través de estos poros destruye la célula diana. Un poro similar desempeña un papel crucial en la defensa contra las infecciones bacterianas. La unión de anticuerpos a una bacteria invasora (vía «clásica»), o simplemente la presencia de polisacáridos nativos en las bacterias (vía «alternativa»), activa una cascada de reacciones denominada **cascada del complemento.** Esta cascada culmina en la formación de una estructura toroidal con un diámetro interno de 10 nm. Este poro está constituido por monómeros de C9, el componente final de la cascada del complemento.

El **complejo del poro nuclear (NPC),** que regula el tráfico de entrada y salida del núcleo (v. pág. 21), es extraordinariamente grande. El NPC está formado por al menos 30 proteínas diferentes y tiene una masa molecular de 10^8 Da y un diámetro externo de unos 100 nm. Puede transportar grandes moléculas (de alrededor de 10^6 Da) en un proceso complejo que implica la hidrólisis de ATP. Además de este componente activo de transporte, el NPC también tiene un componente pasivo. En el seno del gran NPC se encuentra un poro acuoso simple con un diámetro interno de ~9 nm que permite los desplazamientos de las moléculas menores de 45 kDa entre el citoplasma y el núcleo, pero que restringe casi por completo el movimiento de las proteínas globulares mayores de ~60 kDa.

Las membranas plasmáticas de muchos tipos de células contienen proteínas que forman canales del tamaño justo para permitir que las moléculas de agua pasen a su través. El primer canal de agua que se estudió fue la **acuaporina 1 (AQP1),** una proteína de 28 kDa. La AQP1 pertenece a una familia más grande de **acuaporinas (AQP)** que tiene homólogos en organismos tan diversos como bacterias, plantas y animales. En los mamíferos, las distintas AQP tienen diferentes distribuciones tisulares, distintos mecanismos de regulación y diversas capacidades de transporte de pequeñas moléculas neutras distintas del agua. En la bicapa lipídica, la AQP1 (fig. 5-5) está presente en forma de tetrámeros. Cada monómero se compone de seis hélices transmembrana, así como de dos hélices más cortas que se introducen en el plano de la membrana. Estas estructuras forman una vía permeable para la difusión «en fila de a uno» del agua. Por su descubrimiento de las acuaporinas, Peter Agre compartió el Premio Nobel de Química de 2003. N5-7

Los canales regulados, que se abren y se cierran alternativamente, permiten que los iones atraviesen la membrana pasivamente

Los **canales iónicos** regulados están formados por una o varias subunidades polipeptídicas con segmentos transmembrana α-helicoidales, como las AQP que acaban de describirse. Estos canales tienen varios componentes funcionales (v. fig. 5-3*B*). El primero es una **compuerta** que determina si el canal está abierto o cerrado, y cada estado refleja una conformación distinta de la proteína de membrana. En segundo lugar, el canal suele tener uno o más **sensores** que pueden responder a varios tipos de señales: 1) cambios del voltaje de la membrana; 2) sistemas de segundo mensajero que actúan en la cara citoplásmica de la proteína de membrana, o 3) ligandos como los agonistas neurohumorales, que se unen a la cara extracelular de la proteína de membrana. Estas señales regulan las transiciones entre los estados abierto y cerrado. Un tercer componente funcional es un **filtro de selectividad,** que determina las *clases* de iones (p. ej., aniones o cationes) o los iones *concretos* (p. ej., Na^+, K^+, Ca^{2+}) que acceden al poro del canal. El cuarto componente es el verdadero **poro abierto del canal** (v. fig. 5-3*B*). Cada vez que un canal adopta la conformación abierta, proporciona una vía continua entre los dos lados de la membrana, de modo que los iones pueden fluir a través de ella pasivamente por difusión hasta que el canal se cierra de nuevo. Durante cada apertura del canal, muchos iones fluyen a través de su poro, por lo general en número suficiente para ser detectados como una pequeña corriente mediante técnicas sensibles de fijación de voltaje *(patch-clamp)* (v. pág. 154).

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N5-7 Peter Agre

Se puede consultar más información sobre Peter Agre y los trabajos por los que recibió el Premio Nobel en http://nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2003/index.html (consultado en octubre de 2014).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

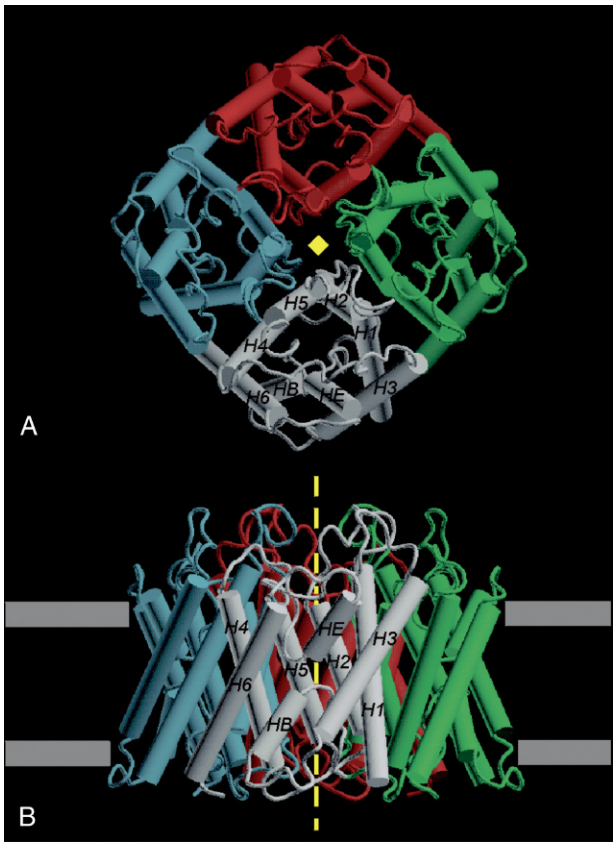


Figura 5-5 Estructura del canal de agua humano AQP1. **A,** Vista superior de un tetrámero de AQP, donde se observan las hélices transmembrana H1-H6 y las hélices más cortas HE y HB. Cada uno de los cuatro monómeros idénticos se compone de 269 aminoácidos y tiene un poro en su centro. **B,** Vista lateral de AQP. La superficie extracelular se muestra en la parte superior. Las imágenes se basan en microscopia electrónica de alta resolución con una resolución de 3,8 Å (0,38 nm). (De Murata K, Mitsuoka K, Hirai T y cols.: Structural determinants of water permeation through aquaporin-1. Nature 407:599-605, 2000. © 2000 Macmillan Magazines Ltd.)

Canales de Na^+ Dado que la **fuerza impulsora electroquímica para el Na^+ ($V_m - E_{Na}$)** siempre es muy *negativa* (v. tabla 5-3), una gran fuerza impulsora neta entrante o gradiente favorece el movimiento pasivo de Na^+ al interior de casi todas las células del cuerpo. Por tanto, un canal de Na^+ abierto actuará como un conducto para la entrada pasiva de Na^+. Una utilización fisiológica para la entrada de Na^+ mediada por canal es la transmisión de información. De hecho, los canales de Na^+ voltaje-dependientes son responsables de generar el potencial de acción («impulso nervioso») en muchas células excitables. Otro uso fisiológico de los canales de Na^+ puede observarse en las células epiteliales, como las que están presentes en ciertos segmentos del túbulo renal y del intestino. En este caso, los canales de Na^+ ENaC están restringidos en gran medida a la superficie apical de la célula, donde permiten que el Na^+ entre en las células epiteliales a partir de la luz del túbulo renal o de la luz intestinal. Esta entrada pasiva es un paso clave en el movimiento de Na^+ a través de todo el epitelio, desde la luz a la sangre.

Canales de K^+ La **fuerza impulsora electroquímica para el K^+ ($V_m - E_K$)** suele ser bastante cercana a cero o levemente *positiva* (v. tabla 5-3), de forma que el K^+ está en equilibrio o tiende a *salir* de la célula. En casi todas las células, los canales de K^+ desempeñan un papel importante en la generación de un voltaje de membrana en reposo que es negativo en el interior. Otros tipos de canales de K^+ desempeñan un papel clave en las células excitables, donde ayudan a terminar los potenciales de acción.

Canales de Ca^{2+} La **fuerza impulsora electroquímica para el Ca^{2+} ($V_m - E_{Ca}$)** siempre es muy *negativa* (v. tabla 5-3), por lo que el Ca^{2+} tiende a *entrar* en la célula. Cuando los canales de Ca^{2+} están abiertos, el Ca^{2+} entra rápidamente en la célula a favor de un gradiente electroquímico marcado. Esta entrada de Ca^{2+} desempeña un papel vital en la señalización transmembrana tanto para las células excitables como para las no excitables, así como en la generación de potenciales de acción en algunas células excitables.

Canales de protones Las membranas plasmáticas de muchos tipos de células contienen canales de H^+ Hv1. En condiciones normales, la **fuerza impulsora electroquímica del H^+** suele provocar la *entrada* de H^+ a la célula si los canales Hv1 están abiertos (v. tabla 5-3). Sin embargo, los canales Hv1 tienden a estar *cerrados* en condiciones normales y se activan solo cuando la membrana se despolariza o el citoplasma se acidifica, es decir, cuando la fuerza impulsora favorece la *salida* de H^+. Por tanto, los canales Hv1 pueden ayudar a mediar la salida de H^+ de la célula durante los estados de intensa despolarización de la membrana (p. ej., durante un potencial de acción) o de acidificación intracelular muy marcada.

Canales de aniones La mayoría de las células contienen uno o más tipos de canales selectivos para aniones a través de los cuales puede producirse un transporte pasivo no acoplado de Cl^- (y, en menor medida, de HCO_3^-). La **fuerza impulsora electroquímica para el Cl^- ($V_m - E_{Cl}$)** en la mayoría de las células es ligeramente *negativa* (v. tabla 5-3), por lo que el Cl^- tiende a *salir* de estas células. En ciertas células epiteliales con canales de Cl^- en sus membranas basolaterales, el movimiento pasivo de Cl^- a través de estos canales desempeña un papel importante en el movimiento transepitelial de Cl^- desde la luz a la sangre.

Algunos transportadores facilitan la difusión pasiva de pequeños solutos, como la glucosa

Los **sistemas de transporte mediado por transportador** transfieren una amplia gama de iones y solutos orgánicos a través de la membrana plasmática. Cada proteína transportadora tiene una afinidad específica para unirse a un soluto o a un pequeño número de solutos y transportarlos a través de la bicapa. El transporte pasivo más simple mediado por transportador es la *difusión facilitada*. A continuación, se describen los *cotransportadores* (que transportan dos o más solutos en el mismo sentido) y los *intercambiadores* (que los transportan en sentidos opuestos).

Todos los transportadores que no hidrolizan ATP o que no se acoplan a una cadena de transporte de electrones pertenecen a la **superfamilia de transportadores de solutos (*solute carrier*, SLC),** N5-8 que se organiza según la homología de secuencias de aminoácidos deducidas (tabla 5-4). Cada una de las 52 familias SLC contiene hasta 53 genes que codifican proteínas que comparten una homología de secuencia de aminoácidos relativamente alta (20-25%). Además, cada gen puede codificar múltiples variantes (v. fig. 4-19). Los miembros de la familia SLC pueden diferir en cuanto a mecanismo molecular (p. ej., difusión facilitada, cotransporte, intercambio), propiedades cinéticas (p. ej., especificidad de soluto y afinidad), regulación (p. ej., fosforilación), membranas donde se encuentran (p. ej., membrana plasmática u orgánulos intracelulares), tejidos en los que se expresan (p. ej., riñón o cerebro) o la etapa de desarrollo en la que se expresan.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N5-8 Superfamilia SLC de transportadores de solutos

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

La superfamilia SLC fue objeto de una serie de revisiones (una por cada miembro de la familia) en 2013. La siguiente referencia es la introducción a la serie.

BIBLIOGRAFÍA

Hediger MA, Clémençon B, Burrier RE, Bruford EA. The ABCs of membrane transporters in health and disease (SLC series): Introduction. Mol Aspects Med 2013;34:95-107.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

TABLA 5-4 Superfamilia SLC de transportadores de solutos N5-8

FAMILIA	DESCRIPCIÓN	EJEMPLOS
SLC1 (7)*	Transportadores de glutamato	EAAT1, 2, 3, 4, 5 ASCT1, 2
SLC2 (14)	Transporte facilitado de hexosas	GLUT1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14; HMIT
SLC3 (2)	Subunidades pesadas de transportadores heterodiméricos de aminoácidos (con SLC7)	Sistema rBAT Sistema 4F2hc
SLC4 (10)	Intercambiadores y cotransportadores de HCO_3^-	AE1, 2, 3 (intercambiadores de Cl-HCO_3) NBCe1, 2 (cotransportadores electrógenos de Na/HCO_3) NBCn1, 2 (cotransportadores electroneutros de Na/HCO_3) NDCBE (intercambiador de Cl-HCO_3 impulsado por Na^+)
SLC5 (12)	Cotransportadores de Na/glucosa	SGLT1, 2, 3, 4, 5 (glucosa); NIS (yoduro); SMIT1, 2 (mioinositol) SMCT1, 2 (monocarboxilatos) SMVT (biotina) CHT (colina)
SLC6 (21)	Cotransporte de «neurotransmisores» acoplado a Na^+ y Cl^-	B^0AT1 (aminoácidos acoplados a Na^+) GAT1, 2, 3; GBT1 (GABA acoplado a Na^+ y Cl^-) ATB^{0+} (aminoácidos acoplados a Na^+ y Cl^-) NET (transportadores de norepinefrina) SERT (serotonina) DAT (dopamina)
SLC7 (14)	Subunidades transportadoras de transportadores heterodiméricos de aminoácidos (con SLC3)	LAT1, 2; y^+LAT1, 2 CAT1, 2, 3, 4
SLC8 (3)	Intercambiadores de Na-Ca	NCX1, 2, 3
SLC9 (13)	Intercambiadores de Na-H	NHE1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 NHA1, 2 NHE de espermatozoide
SLC10 (7)	Cotransportadores de Na/sal biliar	ASBT
SLC11 (2)	Cotransportadores de iones metálicos impulsados por H^+	DMT1 NRAMP1
SLC12 (9)	Cotransportadores de Cl^- acoplados a cationes	NKCC1, 2 (cotransportador de Na/K/Cl) NCC (cotransportador de Na/Cl) KCC1, 2, 3, 4 (cotransportador de K/Cl)
SLC13 (5)	Cotransportadores de sulfato y carboxilato acoplados a Na^+	NaDC1, 3 (mono-, di- y tricarboxilatos) NaS1, 2 (sulfato)
SLC14 (2)	Transporte facilitado de urea	UT-A1, 2, 3, 4, 5, 6; UT-B1, 2
SLC15 (4)	Cotransportadores de oligopéptidos impulsados por H^+	PepT1, 2 PhT1, 2
SLC16 (14)	Transportadores de monocarboxilato	MCT1, 2, 3, 4 (cotransportador de monocarboxilato acoplado a H^+) MCT8, 10 (difusión facilitada de aminoácidos aromáticos)
SLC17 (9)	Cotransportadores de Na/fosfato tipo I y transportadores de Glu vesiculares	NaPi-I NPT1, 3, 4 VNUT VGLUT1, 2, 3
SLC18 (4)	Transportadores de monoaminas vesiculares	VMAT1, 2 (intercambiador de H^+-amina) VAChT (intercambiador de H^+-acetilcolina)
SLC19 (3)	Transportadores de folato/tiamina	RFC ThTr1, 2
SLC20 (2)	Cotransportadores de Na/fosfato tipo III	PiT-1, 2
SLC21 (11) o SLCO	Transportadores de aniones y cationes orgánicos	OATP1, 2, 3, 4, 5, 6 (sales biliares, hormonas tiroideas, prostaglandinas)
SLC22 (23)	Transportadores de aniones, cationes y zwitteriones orgánicos	OCT1, 2, 3 (difusión facilitada de *cationes* orgánicos) OCTN1 (intercambiador de *cationes* orgánicos-H) OCTN2 (cotransportador de Na/*cationes* orgánicos) OAT1, 2, 3, 4, 5, 7, 10 (intercambio o difusión facilitada de *aniones* orgánicos) URAT1 (intercambiador de urato)

booksmedicos.org

booksmedicos.org

TABLA 5-4 Superfamilia SLC de transportadores de solutos *(cont.)*

FAMILIA	DESCRIPCIÓN	EJEMPLOS
SLC23 (4)	Transportadores de Na/ácido ascórbico	SVCT1, 2, 3, 4
SLC24 (5)	Intercambiador de $Na^+/(Ca^{2+}\text{-}K^+)$	NCKX1, 2, 3, 4, 5
SLC25 (53)	Transportadores mitocondriales	ANC1, 2, 3, 4 (ANT1, 2, 3, 4)
SLC26 (11)	Intercambiadores aniónicos multifuncionales	DRA (intercambiador de $Cl\text{-}HCO_3$) Pendrina (intercambia HCO_3^-, Cl^- o I^-) Prestina (intercambia Cl^-, formiato, oxalato; motor en las células ciliadas cocleares) CFEX (intercambia Cl^-, HCO_3^-, oxalato, formiato)
SLC27 (6)	Transportadores de ácidos grasos	FATP1, 2, 3, 4, 5, 6
SLC28 (3)	Transportadores de Na/nucleósido	CNT1, 2, 3
SLC29 (4)	Transportadores facilitadores de nucleósidos	ENT1, 2, 3, 4
SLC30 (10)	Transportador de expulsión de zinc	ZnT1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10
SLC31 (2)	Importador de cobre	CTR1, 2
SLC32 (1)	Transportador de aminoácidos inhibidores vesicular	VIAAT (intercambio de H^+ por GABA o glicina)
SLC33 (1)	Transportador de acetil-coenzima A	ACATN1
SLC34 (3)	Cotransportadores de Na/fosfato tipo II	NaPi-IIa, b, c
SLC35 (30)	Transportador de nucleósido-azúcar	HFRC CST UGT PAPST1, 2
SLC36 (4)	Cotransportadores de aminoácidos acoplados a H^+	PAT1, 2, 3, 4
SLC37 (4)	Intercambiador de azúcar-fosfato/fosfato	SPX1, 2, 3, 4
SLC38 (11)	Aminoácidos neutros impulsados por Na^+ (sistemas A y N)	SNAT1, 2, 4 (sistema A, cotransporta aminoácidos con Na^+) SNAT3, 5 (sistema N, cotransporta aminoácidos con Na^+ en intercambio por H^+)
SLC39 (14)	Transportadores de iones metálicos	ZIP1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 (captación de Zn^{2+})
SLC40 (1)	Transportador basolateral de Fe^{2+}	Ferroportina (FPN1)
SLC41 (3)	Transportador de magnesio similar a MgtE	MgtE
SLC42 (3)	Canales de NH_3/NH_4^+, CO_2	RhAG, RhBG, RhCG
SLC43 (3)	Transportador de aminoácidos similar al sistema L, independiente de Na^+	LAT3, 4 EEG1
SLC44 (5)	Transportador similar a colina	CTL1, 2, 3, 4, 5
SLC45 (4)	Supuesto transportador de azúcar	Past-A MATP Prosteína
SLC46 (3)	Transportador de folato	PCFT TSCOT
SLC47 (2)	Transportador de expulsión de múltiples fármacos y toxinas	MATE1, 2
SLC48 (1)	Transportador de hemo	HRG-1 (gen sensible a hemo 1)
SLC49 (4)	Transportador relacionado con FLVCR	FLVCR1, 2 MFSD7 DIRC2
SLC50 (1)	Transportador de expulsión de azúcares	SWEET1
SLC51 (2)	Transportadores de moléculas derivadas de esteroides	OSTα, OSTβ
SLC52 (3)	Transportador de riboflavina	RFVT1, 2, 3

GABA, ácido gamma-aminobutírico.
*Entre paréntesis se muestra el número de genes humanos en la familia. Los miembros de familias individuales suelen denominarse SLCxAy (p. ej., SLC4A4), donde *x* es un número que identifica la familia e *y* es un número que identifica el gen dentro de esa familia.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

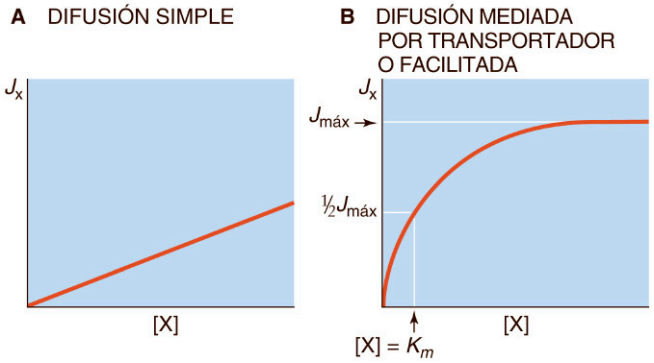


Figura 5-6 Dependencia de las velocidades de transporte respecto de la concentración de soluto. **A,** El flujo neto del soluto X a través de la membrana celular es J_X. **B,** El flujo máximo de X ($J_{máx}$) se produce cuando los transportadores están saturados. El flujo es la mitad de su valor máximo (½ $J_{máx}$) cuando la concentración de X es igual a la K_m.

Los sistemas de transporte mediado por transportador se comportan según un esquema cinético general para la difusión facilitada que se resume en la figura 5-3*C*. Este modelo ilustra cómo, en un ciclo de seis pasos, un transportador puede introducir pasivamente un soluto X en la célula.

Este mecanismo solo puede mediar el transporte a favor de gradiente, o pasivo, de X, por lo que media un tipo de difusión denominada **difusión facilitada.** Cuando la [X] es igual en los dos lados de la membrana, no se producirá un transporte neto, aunque aún pueden producirse flujos *unidireccionales* iguales y opuestos de X.

En la membrana celular, hay un número determinado de transportadores para el transporte de X. Además, cada transportador tiene una velocidad limitada con la que puede llevar a cabo los pasos mostrados en la figura 5-3*C*. Por tanto, si la concentración extracelular de X se aumenta gradualmente, por ejemplo, la entrada de X alcanzará un valor máximo una vez que todos los transportadores están ocupados con X. Esta situación es muy diferente de la que se produce en la difusión simple, es decir, el movimiento de un soluto a través de la fase lipídica de la membrana. La entrada por difusión simple aumenta linealmente a medida que se incrementa la $[X]_e$, sin velocidad máxima de transporte. Por ejemplo, si X está inicialmente ausente en *ambos* lados de la membrana y se aumenta gradualmente la [X] en *un* lado, el flujo neto de *X* (J_X) se describe mediante una línea recta que pasa por el origen (fig. 5-6*A*). Sin embargo, en el transporte mediado por transportador, J_X alcanza un máximo ($J_{máx}$) cuando la [X] es lo suficientemente alta como para ocupar todos los transportadores de la membrana (v. fig. 5-6*B*). Por tanto, la relación que describe el transporte mediado por transportador sigue la misma cinética de Michaelis-Menten que las enzimas:

$$V = \frac{[S]V_{máx}}{K_m + [S]} \qquad \textbf{(5-15)}$$

Esta ecuación describe cómo la velocidad de una reacción enzimática *(V)* depende de la concentración de sustrato ([S]), la constante de Michaelis (K_m) y la velocidad máxima ($V_{máx}$). La ecuación comparable para el transporte mediado por transportador es idéntica, excepto en que los flujos sustituyen a las velocidades de reacción:

$$J_X = \frac{[X]J_{máx}}{K_m + [X]} \qquad \textbf{(5-16)}$$

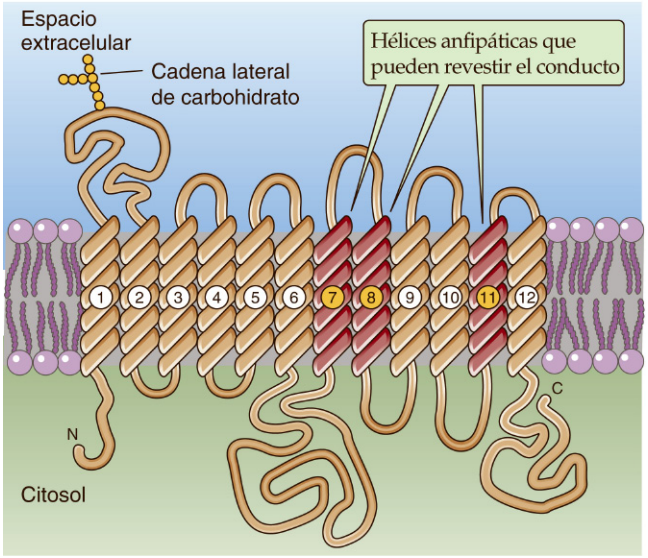


Figura 5-7 Estructura de la familia GLUT de transportadores de glucosa. Los 12 segmentos transmembrana están conectados entre sí por bucles intracelulares y extracelulares.

Por tanto, K_m es la concentración del soluto a la que J_X es la mitad del flujo máximo ($J_{máx}$). Cuanto menor sea K_m, mayor será la **afinidad** aparente del transportador por el soluto.

Históricamente, el nombre *transportador* sugería que el transporte mediado por transportador se produce cuando el soluto se une a una especie de ferry en miniatura que se desplaza hacia un lado y otro a través de la membrana. En la naturaleza, existen pequeños polipéptidos que actúan como transportadores lanzadera, como lo ejemplifica el antibiótico valinomicina. Estos «transportadores de iones», o **ionóforos,** se unen a un ion en un lado de la membrana, difunden a través de la fase lipídica de la membrana y liberan el ion en el lado contrario de la membrana. La valinomicina es un ionóforo de K^+ que ciertas bacterias producen para lograr una ventaja selectiva sobre las bacterias vecinas. Sin embargo, ninguna de las vías conocidas de transporte mediado por transportador en las membranas de las células animales funciona como un ferry.

Entre los ejemplos de proteínas de membrana que median la difusión facilitada se encuentran los **transportadores de glucosa GLUT** (fig. 5-7), pertenecientes a la familia SLC2 (v. tabla 5-4). Los GLUT tienen 12 segmentos transmembrana, así como múltiples bucles polipeptídicos hidrófilos orientados hacia el LEC o el LIC. No podrían actuar como un ferry que se desplaza hacia un lado y otro atravesando la membrana. En lugar de ello, lo más probable es que algunos de los segmentos transmembrana de las proteínas de transporte mediado por transportador formen una vía permeable a través de la bicapa lipídica, como se ilustra por los segmentos transmembrana anfipáticos 7, 8 y 11 en la figura 5-7. Estos segmentos transmembrana, así como otras partes de la proteína, probablemente también actúan como compuertas y sitios de unión a soluto que permiten el transporte, como se indica en la figura 5-3*C*.

La familia SLC2 consta de 14 transportadores (GLUT). Mientras que GLUT1 se expresa constitutivamente en la superficie celular, GLUT4 está predominantemente presente en estado basal en las membranas de las vesículas intracelulares, constituyendo una reserva de almacenamiento para los transportadores. Dado que un soluto como la glucosa atraviesa muy mal la bicapa lipídica, su captación por la célula depende estrictamente de la actividad de un

booksmedicos.org

booksmedicos.org

TABLA 5-5 Comparación de las propiedades de los poros, los canales y los transportadores

	POROS	CANALES	TRANSPORTADORES
Ejemplo	Canal de agua (AQP1)	Canal de K^+ tipo Shaker	Transportador de glucosa (GLUT1)
Conducto a través de la membrana	Siempre abierto	Abierto intermitentemente	Nunca abierto
Evento unitario	Ninguno (continuamente abierto)	Apertura	Ciclo de cambios conformacionales
Partículas translocadas por «evento»	—	$6 \times 10^{4*}$	1-5
Partículas translocadas por segundo	Hasta 2×10^9	10^6-10^8 cuando está abierto	200-50.000

*Suponiendo un canal de 100 pS (picosiemens), una fuerza impulsora de 100 mV y un tiempo de apertura de 1 ms.

sistema de transporte mediado por transportador para la glucosa. La insulina aumenta la velocidad de transporte de glucosa mediado por transportador a ciertas células reclutando la isoforma GLUT4 a la membrana plasmática a partir de la reserva de almacenamiento (v. pág. 1047).

Otros dos ejemplos de transportadores que median la difusión facilitada son la familia del **transportador de urea (UT),** que pertenece a la familia SLC14 (v. tabla 5-4), y la familia del **transportador de cationes orgánicos (OCT),** que pertenece a la familia SLC22. Dado que el OCT moviliza una carga eléctrica (es decir, transporta corriente), se dice que es **electrógeno.**

Las estructuras físicas de los poros, canales y transportadores son bastante similares

Los poros, los canales iónicos y los transportadores tienen múltiples segmentos transmembrana que rodean una vía permeable a un soluto. Además, algunos canales también contienen sitios de unión en sus vías permeables, por lo que el transporte es saturable respecto a la concentración de iones. Sin embargo, los poros, canales y transportadores tienen una cinética fundamentalmente distinta (tabla 5-5). Se cree que los *poros,* como las porinas, están siempre abiertos y permiten que muchas partículas atraviesen la membrana. Ninguna evidencia sugiere que los poros tengan estados conformacionales. Los *canales* experimentan transiciones conformacionales entre los estados abierto y cerrado. Cuando están abiertos, lo están tanto al líquido intracelular como al extracelular. Por tanto, múltiples iones (quizás millones) pueden atravesar la membrana durante cada período de apertura. Dado que el tiempo que un determinado canal permanece abierto varía de un período de apertura al siguiente, el número de iones que fluyen a través de ese canal en cada período de apertura no es fijo. Los *transportadores* tienen una vía permeable que casi nunca está abierta simultáneamente para el líquido intracelular y el extracelular. Mientras que el evento fundamental para un canal es la apertura, para un transportador lo es un ciclo completo de cambios conformacionales. Debido a que los sitios de unión en un transportador son limitados, en cada ciclo solo se puede transportar una partícula de soluto o un número *pequeño y fijo* de dichas partículas. Por tanto, el número de partículas por segundo que pueden atravesar la membrana suele ser varios órdenes de magnitud menor para un transportador individual que para un canal individual.

Hasta aquí, se ha descrito cómo los transportadores pueden mediar la difusión facilitada de la glucosa, que es un proceso pasivo o a favor de gradiente. Sin embargo, los transportadores también pueden mediar modos **acoplados** de transporte. El resto de este apartado se dedica a estos transportadores, que actúan como bombas, cotransportadores e intercambiadores.

La bomba Na-K es el principal transportador activo primario en las células animales y utiliza la energía del ATP para expulsar Na^+ e introducir K^+

El **transporte activo** es un proceso que puede transferir un soluto contra gradiente a través de una membrana, es decir, contra su diferencia de energía potencial electroquímica. En el **transporte activo primario,** la fuerza impulsora necesaria para provocar una transferencia neta de soluto contra su gradiente electroquímico proviene del cambio favorable de energía que se asocia con una reacción química exergónica, como la hidrólisis de ATP. En el **transporte activo secundario,** la fuerza impulsora procede del acoplamiento del movimiento *contra gradiente* de dicho soluto con el movimiento *a favor de gradiente* de uno o varios solutos para los que existe una diferencia favorable de energía potencial electroquímica. Un ejemplo físico es usar un cabrestante motorizado para levantar un gran peso en el aire (transporte activo primario) y luego transferir ese gran peso a un balancín, en el que hay un niño de menos peso en su otro extremo. La energía potencial almacenada en el peso levantado elevará a continuación al niño (transporte activo secundario). Para los transportadores, el favorable gradiente electroquímico entrante de Na^+, que se crea por un transportador activo *primario,* es lo que impulsa el transporte activo secundario de otro soluto. En este apartado y en el siguiente, se describen los transportadores activos primarios, que también se denominan **bombas.** Todas las bombas que se describen aquí emplean la energía creada por la hidrólisis del ATP, por lo que son **ATPasas.**

Un ejemplo prototípico de transportador activo primario es la ubicua **bomba Na-K** (o **Na,K-ATPasa, NKA**). Esta bomba fue la primera enzima identificada como bomba de iones, un descubrimiento por el que Jens Skou compartió el Premio Nobel de Química de 1997. **N5-9** La bomba Na-K se encuentra en la membrana plasmática y consta de las subunidades α y β (fig. 5-8*A*). La subunidad α, que tiene 10 segmentos transmembrana, es la subunidad catalítica que media el transporte activo. La subunidad β, que tiene un segmento transmembrana, es esencial para el ensamblaje adecuado y el envío de la bomba Na-K a la membrana. Se han descrito cuatro isoformas α y dos isoformas β. Estas isoformas tienen patrones de expresión tisular y durante el desarrollo diferentes, así como propiedades cinéticas distintas.

Con cada ciclo anterógrado, la bomba acopla la expulsión de tres iones Na^+ y la captación de dos iones K^+ con la hidrólisis intracelular de una molécula de ATP. Por sí mismos, los pasos de transporte de la bomba Na-K van energéticamente en contra de gradiente; es decir, si la bomba no fuese una ATPasa, el transportador realizaría su función en sentido contrario, con introducción de Na^+ en la célula y expulsión de K^+. De hecho, en condiciones experimentales extremas, se puede invertir la bomba Na-K y obligarla a sintetizar ATP. Sin embargo, en condiciones fisiológicas, la hidrólisis de una

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N5-9 Jens Skou

Se puede consultar más información sobre Jens Skou y los trabajos por los que recibió el Premio Nobel en http://www.nobel.se/chemistry/laureates/1997/index.html (consultado en octubre de 2014).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

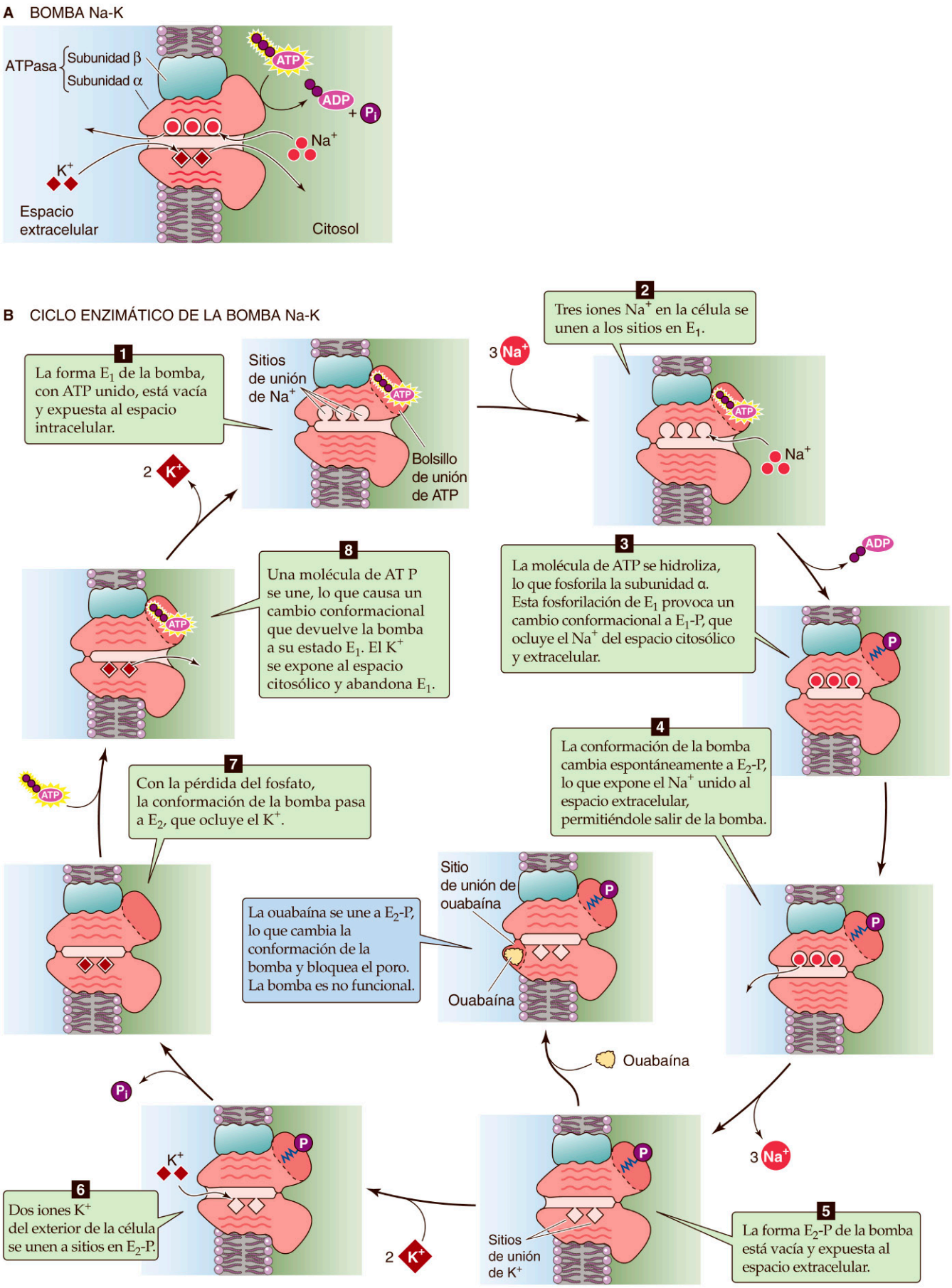


Figura 5-8 Modelo de la bomba de sodio. **A,** Representación esquemática de las subunidades α y β de la bomba. **B,** La proteína realiza un ciclo a través de al menos 8 etapas identificables a medida que expulsa 3 iones Na^+ fuera de la célula e introduce en ella 2 iones K^+. P_i, fosfato inorgánico.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

molécula de ATP libera tanta energía libre (respecto a la energía libre agregada necesaria para impulsar el movimiento contra gradiente de tres iones Na^+ y dos K^+) que la bomba está muy lejos de su equilibrio y produce el intercambio activo neto de Na^+ y K^+ en los sentidos deseados.

Aunque las células animales pueden tener otras bombas en sus membranas plasmáticas, la bomba Na-K realiza el único proceso de transporte activo primario para el Na^+. La bomba Na-K es también el mecanismo de transporte activo primario más importante para el K^+. En las células de todo el cuerpo, la bomba Na-K es responsable de mantener una $[Na^+]_i$ baja y una $[K^+]_i$ alta respecto al LEC. En la mayoría de las células epiteliales, la bomba Na-K está restringida al polo basolateral de la célula.

La bomba Na-K puede estar en dos estados conformacionales principales: E_1, en el que los sitios de unión para los iones se orientan hacia el interior de la célula, y E_2, en el que los sitios de unión se orientan hacia el exterior. La bomba Na-K pertenece a una gran superfamilia de bombas denominadas **E_1-E_2 ATPasas** o **ATPasas tipo P.** El ciclo ordenado entre estos dos estados es el mecanismo subyacente a la acción de la bomba. En la figura 5-8*B* se muestra un modelo simplificado de las ocho etapas de este ciclo catalítico de la subunidad α:

Etapa 1: **estado E_1 ATP unido a ATP.** El ciclo comienza con la conformación E_1 unida a ATP, justo después de que la bomba haya liberado al LIC el K^+ que tenía unido. Los sitios de unión al Na^+ se orientan hacia el LIC y tienen una alta afinidad por el Na^+.

Etapa 2: **estado E_1· ATP · 3Na^+ unido a Na^+.** Se produce la unión de tres iones Na^+ intracelulares.

Etapa 3: **estado E_1-P · (3Na^+) ocluido.** El ATP previamente unido a la bomba la fosforila en un residuo de aspartato. Simultáneamente, se libera una molécula de ADP. Esta fosforilación desencadena un cambio conformacional menor en el que la forma E_1 de la bomba ahora ocluye los tres iones Na^+ unidos dentro de la vía de paso. En este estado, los sitios de unión al Na^+ están inaccesibles tanto para el LIC como para el LEC.

Etapa 4: **estado E_2-P · 3Na^+ desocluido.** Un gran cambio conformacional modifica la bomba de la conformación E_1 a la E_2, lo que tiene dos efectos. En primer lugar, la bomba queda desocluida, de modo que los sitios de unión al Na^+ ahora se comunican con la solución *extracelular*. En segundo lugar, las afinidades del Na^+ por estos sitios de unión disminuyen.

Etapa 5: **estado E_2-P, vacío.** Los tres iones Na^+ unidos se disocian en la solución extracelular y la proteína experimenta un cambio conformacional menor pasando a la forma vacía **E_2-P,** que tiene una alta afinidad para la unión al K^+ extracelular. Sin embargo, el poro aún se comunica con la solución extracelular.

Etapa 6: **estado E_2-P · 2K^+ unido a K^+.** Dos iones K^+ se unen a la bomba.

Etapa 7: **estado E_2 (2K^+) ocluido.** La hidrólisis del enlace acilfosfato, que une el grupo fosfato al residuo de aspartato, libera el fosfato inorgánico a la solución intracelular y provoca un cambio conformacional menor. En este estado E_2 ($2K^+$), la bomba ocluye los dos iones K^+ unidos dentro de la vía de paso, de modo que los sitios de unión al K^+ son inaccesibles tanto para el LEC como para el LIC.

Etapa 8: **estado E_1 ATP · 2K^+ desocluido.** La unión de ATP intracelular provoca un cambio conformacional importante que hace pasar a la bomba del estado E_2 de nuevo al estado E_1. Este cambio conformacional tiene dos efectos. En primer lugar, la bomba queda desocluida, de modo que los sitios de unión al K^+ se comunican ahora con la solución *intracelular*. En segundo lugar, las afinidades de estos sitios de unión por el K^+ disminuyen.

Etapa 1: **estado E_1 ATP unido a ATP.** La disociación de los dos iones K^+ unidos en la solución intracelular devuelve la bomba a su estado E_1 · ATP original, quedando lista para comenzar otro ciclo.

Debido a que cada ciclo de hidrólisis de una molécula de ATP se acopla a la expulsión de tres iones Na^+ de la célula y a la captación de dos iones K^+, la *estequiometría* de la bomba es de tres Na^+ por cada dos K^+, y cada ciclo de la bomba se asocia con la expulsión neta de una carga positiva de la célula. Por tanto, la bomba Na-K es *electrógena*.

Al igual que el flujo de glucosa a través del transportador GLUT1 es una función saturable de la [glucosa], la velocidad de transporte activo por la bomba Na-K es una función saturable de la $[Na^+]_i$ y la $[K^+]_e$. La razón es que el número de bombas es finito y cada una debe unirse a tres iones Na^+ y dos iones K^+. La velocidad del transporte también es una función saturable de la $[ATP]_i$ y, por tanto, depende del estado metabólico de la célula. En las células con velocidades altas de la bomba Na-K, como los túbulos proximales renales, un tercio o más del metabolismo energético celular se dedica a suministrar ATP a la bomba Na-K.

Una característica de la bomba Na-K es que se bloquea por una clase de compuestos denominados **glucósidos cardíacos,** como la ouabaína y la digoxina; la digoxina se utiliza ampliamente en diversas cardiopatías. Estos compuestos tienen una alta afinidad por el lado extracelular del estado E_2-P de la bomba, que también tiene una alta afinidad por el K^+ extracelular. Por tanto, la unión del K^+ extracelular antagoniza competitivamente la unión de los glucósidos cardíacos. Una correlación clínica importante es que la hipopotasemia ([K^+] baja en el plasma sanguíneo) potencia la intoxicación digitálica en los pacientes.

Además de la bomba Na-K, otras ATPasas tipo P son las bombas H-K y de Ca

La familia de ATPasas tipo P (todas las cuales comparten homologías de secuencia importantes con la subunidad α de la bomba Na-K) incluye varias subfamilias.

Bomba H-K Aparte de la bomba Na-K, se encuentran relativamente pocos transportadores activos primarios en las membranas de las células animales. En las células parietales de las glándulas gástricas, una bomba H-K (HKA) expulsa H^+ a través de la membrana apical hacia la luz de la glándula. Otras bombas similares están presentes en los riñones y los intestinos. La bomba H-K media la expulsión activa de H^+ y la captación de K^+, procesos impulsados por la hidrólisis de ATP, probablemente en la proporción de dos iones H^+, dos iones K^+ y una molécula de ATP. Al igual que la bomba Na-K, la bomba H-K está compuesta de subunidades α y β, cada una con múltiples isoformas. La subunidad α de la bomba H-K también experimenta fosforilación a través de estados intermedios E_1 y E_2 durante su ciclo catalítico (v. fig. 5-8*B*) y, al igual que la subunidad α de la bomba Na-K, pertenece a la subfamilia P2C de ATPasas tipo P. Las bombas Na-K y H-K son las dos únicas ATPasas tipo P con subunidades β conocidas, todas las cuales comparten homologías de secuencia significativas.

Bombas de Ca La mayoría de las células, si no todas, tienen un transportador activo primario en la membrana plasmática que expulsa Ca^{2+} desde su interior. Estas bombas se abrevian como PMCA (acrónimo en inglés de Ca-ATPasa de la membrana plasmática) y existen al menos cuatro isoformas de PMCA en la subfamilia P2B de ATPasas tipo P. Estas bombas intercambian un H^+ por un Ca^{2+} por cada molécula de ATP hidrolizada.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Las bombas de Ca (o Ca-ATPasas) también están presentes en la membrana que rodea orgánulos intracelulares, como el retículo sarcoplásmico (RS) en las células musculares y el retículo endoplásmico (RE) en otras células, donde intervienen en el secuestro activo de Ca^{2+} en sus depósitos intracelulares. Las **SERCA** (acrónimo en inglés de calcio ATPasas del retículo sarcoplásmico y endoplásmico) parecen transportar dos iones H^+ y dos Ca^{2+} por cada molécula de ATP hidrolizada. N5-10 Las tres SERCA conocidas, que pertenecen a la subfamilia P2A de ATPasas tipo P, se expresan en diferentes tipos musculares (v. cuadro 9-1).

Otras bombas Entre las otras ATPasas tipo P, se encuentra la **bomba de cobre ATP7B.** Este miembro de la subfamilia P1B de ATPasas tipo P está mutado en la enfermedad de Wilson (v. cuadro 46-5).

Las ATPasas tipo F y tipo V transportan H^+

ATPasas tipo F o F_oF_1 La **ATP sintasa** de la membrana interna de la mitocondria, también denominada ATPasa tipo F o F_oF_1, cataliza el paso final en la vía de síntesis de ATP. N5-11

La ATPasa F_oF_1 mitocondrial (fig. 5-9*A*) se parece un poco a una piruleta sujeta en la mano. La porción F_o similar a una mano está incrustada en la membrana y sirve como vía para el transporte de H^+. La porción F_o tiene al menos tres subunidades diferentes (a, b y c), con una estequiometría total de $ab_2c_{10\text{-}12}$. La porción F_1 similar a una piruleta está fuera del plano de la membrana y apunta hacia la matriz mitocondrial. El «palo» consta de una subunidad γ, unida a una subunidad ε. La porción del «caramelo» de F_1, que tiene la actividad ATPasa, consta de tres pares alternos de subunidades α y β, así como de una subunidad δ unida. Por tanto, la estequiometría total de F_1 es $\alpha_3\beta_3\gamma\delta\varepsilon$. Todo el complejo F_oF_1 tiene una masa molecular de unos 500 kDa.

Una propiedad fascinante de la ATPasa F_oF_1 es que tiene porciones rotatorias. Se puede considerar que las porciones de la mano, el palo y el caramelo de la ATPasa F_oF_1 tienen tres funciones distintas. 1) La mano (las proteínas c de F_o) actúa como una turbina que gira en el plano de la membrana, impulsada por los iones H^+ que fluyen a través de la turbina (a favor del gradiente electroquímico de H^+) hacia la mitocondria. 2) El palo es un eje (subunidades γ y ε de F_1) que gira con la turbina. 3) El caramelo (las subunidades α y β de F_1) es una fábrica química fija (cuya energía proviene de la rotación del eje) que sintetiza una molécula de ATP por cada giro de 120° del complejo eje/turbina. Además, las subunidades a y b de F_o, y posiblemente la subunidad δ de F_1, forman un estator que sostiene el caramelo en su lugar mientras el complejo eje/turbina gira. Paul Boyer y John Walker compartieron parte del Premio Nobel de Química de 1997 por dilucidar este mecanismo de «catálisis rotatoria». N5-12

En condiciones fisiológicas, la ATPasa F_oF_1 mitocondrial funciona como una ATP sintasa (es decir, de forma opuesta a una bomba de H^+) (el paso final en la fosforilación oxidativa), debido al gran gradiente entrante de H^+ a través de la membrana mitocondrial interna (v. fig. 5-9*B*). El ciclo del ácido cítrico capta la energía en forma de electrones y transfiere esos electrones a la nicotinamida-adenina-dinucleótido reducido (NADH) N5-13 y a la flavina-adenina-dinucleótido reducido ($FADH_2$). El NADH y el $FADH_2$ transfieren sus electrones de alta energía a la **cadena de transporte de electrones,** que consta de cuatro complejos principales situados en la membrana interna de la mitocondria (v. fig. 5-9*B*). A medida que esta «cadena respiratoria» transfiere los electrones entre los portadores de electrones, los electrones pierden gradualmente la energía hasta que finalmente se combinan con 2 H^+ y ½ O_2 para formar H_2O. A lo largo del proceso, tres de los cuatro complejos principales de la cadena respiratoria (I, III, IV) bombean H^+ a través de la membrana interna hacia el espacio intermembrana (es decir, el espacio existente entre las membranas mitocondriales interna y externa). Estas «bombas» *no* son ATPasas. El resultado neto es que el transporte de electrones ha establecido un gran gradiente de H^+ del exterior al interior a través de la membrana mitocondrial interna.

La ATPasa F_oF_1 (que es el complejo V de la cadena respiratoria) ahora puede utilizar esta gran diferencia de energía potencial electroquímica para el H^+. Los iones H^+ fluyen en sentido inverso (es decir, a favor de su gradiente electroquímico) hacia la mitocondria a través de la ATPasa F_oF_1, que genera ATP en el espacio de la matriz mitocondrial a partir de ADP y fosfato inorgánico. Todo el proceso por el cual el transporte de electrones genera un gradiente de H^+ y la ATPasa F_oF_1 emplea este gradiente de H^+ para sintetizar ATP se denomina hipótesis quimiosmótica. Peter Mitchell, quien propuso esta hipótesis en 1961, recibió el Premio Nobel de Química por sus trabajos en 1978. N5-14

La estequiometría exacta se desconoce, pero puede ser de una molécula de ATP sintetizada por cada tres iones H^+ que fluyen a favor de gradiente hacia la mitocondria (un H^+ por cada par de subunidades αβ de F_1). N5-15 Si el gradiente de H^+ a través de la membrana mitocondrial interna se invierte, la ATPasa F_oF_1 funcionará como una ATPasa y usará la energía de la hidrólisis de ATP para bombear H^+ fuera de la mitocondria. Otras ATPasas F_oF_1 también están presentes en las bacterias y los cloroplastos.

Bomba de H tipo V Las membranas que rodean orgánulos intracelulares como los lisosomas, los endosomas, las vesículas secretoras, las vesículas de almacenamiento y el aparato de Golgi contienen una H-ATPasa denominada de tipo vacuolar (o tipo V) que bombea H^+ desde el citoplasma al interior de los orgánulos. El bajo pH generado dentro de estos orgánulos es importante para la clasificación de proteínas, la disociación de ligandos de receptores, la optimización de la actividad de hidrolasas ácidas y la acumulación de neurotransmisores en vesículas. Las membranas apicales de ciertas células de los túbulos renales, así como las membranas plasmáticas de otras células, también tienen bombas de H tipo V que expulsan H^+ de la célula. Estas bombas de H tipo V, a diferencia de la bomba H-K gástrica, son independientes de K^+. En cambio, la bomba de H tipo V tiene una estructura de mano y piruleta similar a la de la ATPasa tipo F, con la que comparte un nivel significativo (aunque bajo) de homología de aminoácidos. Por ejemplo, la mano de la bomba tipo V solo tiene seis subunidades, pero cada una es el doble de grande que una subunidad c de la ATPasa tipo F.

Los transportadores de casete de unión a ATP pueden actuar como bombas, canales o reguladores

Todas las proteínas ABC tienen un motivo en su secuencia de aminoácidos que es un cassette de unión a ATP (ABC, *ATP-binding cassette*). En los seres humanos, esta familia engloba al menos 49 miembros en siete subfamilias denominadas ABCA a ABCG (tabla 5-6). Algunos son bombas que supuestamente hidrolizan ATP para proporcionar energía para el transporte de solutos. Algunos pueden hidrolizar ATP, pero no acoplan la energía liberada para realizar transporte activo. En otros casos, el ATP regula las proteínas ABC que funcionan como canales iónicos o reguladores de canales iónicos o de transportadores.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N5-10 Estructura cristalina de la SERCA1

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

La SERCA es una ATPasa tipo P, al igual que la bomba Na-K. En 2000, Toyoshima y cols. determinaron mediante cristalografía de rayos X la estructura de la SERCA con dos iones Ca^{2+} unidos. Esta fue la primera estructura cristalina identificada para cualquier bomba o ATPasa tipo P. En 2002, Toyoshima y Nomurai determinaron de nuevo la estructura mediante cristalografía de rayos X, pero sin Ca^{2+} unido. En su artículo de 2004, Toyoshima y Mizutani cristalizaron la proteína con un análogo no hidrolizable de ATP, el AMP-PNP (adenilil-imidodifosfato), y un Mg^{2+} (en condiciones fisiológicas, el ATP, que es la fuente de energía, forma un complejo con el Mg^{2+}), así como con dos iones Ca^{2+} (las especies transportadas) ocluidos en un canal en la proteína.

BIBLIOGRAFÍA

Toyoshima C, Mizutani T. Crystal structure of the calcium pump with a bound ATP analogue. Nature 2004;430:529-35.

Toyoshima C, Nakasako M, Nomura H, Ogawa H. Crystal structure of the calcium pump of sarcoplasmic reticulum at 2.6Å resolution. Nature 2000;405:647-55.

Toyoshima C, Nomurai H. Structural changes in the calcium pump accompanying the dissociation of calcium. Nature 2002;418:605-11.

Toyoshima C, Nomura H, Sugita Y. Structural basis of ion pumping by Ca^{2+}-ATPase of sarcoplasmic reticulum. FEBS Lett 2003;555:106-10.

N5-12 Paul Boyer y John Walker

Se puede consultar más información sobre Paul Boyer y John Walker y los trabajos por los que recibieron el Premio Nobel en http://www.nobel.se/chemistry/laureates/1997/index.html (consultado en octubre de 2014).

N5-14 Peter Mitchell

Se puede consultar más información sobre Peter Mitchell y los trabajos por los que recibió el Premio Nobel en http://nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1978/index.html (consultado en octubre de 2014).

N5-11 ATP *sintasa*: una bomba en marcha atrás

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

La aparente paradoja de cómo la misma proteína de tipo «bomba» puede actuar como ATP*asa* y como ATP *sintasa* puede resolverse sabiendo que la bomba puede hidrolizar ATP y usar la energía para bombear H^+ fuera de la mitocondria o, en el sentido fisiológico, utilizar la energía del gradiente de H^+ dirigido al interior para sintetizar ATP.

N5-13 NADH/NAD^+ frente a NADPH/$NADP^+$

Colaboración de Alisha Bouzaher

El NADH y el NAD^+ son, respectivamente, las formas reducida y oxidada de la nicotinamida-adenina-dinucleótido (NAD) y sus análogos cercanos son el NADPH y el $NADP^+$, que son las formas reducida y oxidada de la nicotinamida-adenina-dinucleótido-fosfato (NADP). Las coenzimas NADH y NADPH están formadas por dos nucleótidos unidos en sus grupos fosfato por un enlace fosfoanhídrido. El NADPH es estructuralmente distinguible del NADH por el grupo fosfato adicional situado en el anillo ribosa del nucleótido, que permite a diferentes enzimas interactuar preferentemente con una de las dos moléculas.

Las concentraciones totales de NAD^+/NADH (10^{-5} M) son unas 10 veces mayores en la célula en comparación con las de $NADP^+$/NADPH (10^{-6} M). Las proporciones de las formas oxidada y reducida de estas coenzimas ofrecen una perspectiva de la actividad metabólica de la célula. La alta proporción NAD^+/NADH favorece la transferencia de la forma hidruro desde un sustrato al NAD^+ para formar NADH, la forma reducida de la molécula, que es un agente oxidante. Por tanto, el NAD^+ es altamente prevalente en las vías de reacciones catabólicas donde los equivalentes reductores (carbohidratos, grasas y proteínas) transfieren protones y electrones al NAD^+. El NADH actúa como portador de energía, transfiriendo electrones de una reacción a otra. Por el contrario, la proporción $NADP^+$/NADPH es baja, lo que favorece la transferencia de un hidruro a un sustrato que oxide el NADPH a $NADP^+$. Así, el NADPH se utiliza como agente reductor en reacciones anabólicas, particularmente en la biosíntesis de ácidos grasos.

BIBLIOGRAFÍA

Nelson DL, Cox MM. Lehninger Principles of Biochemistry. 6th ed. New York: AH Freeman; 2012.

Wikipedia. s.v. Nicotinamide adenine dinucleotide. http://en.wikipedia.org/wiki/Nicotinamide_adenine_dinucleotide.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N5-15 Moléculas de ATP sintetizadas por cada NADH

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

La glucólisis y el ciclo del ácido cítrico generan los equivalentes reductores NADH y $FADH_2$, y después la membrana mitocondrial interna convierte la energía de estos equivalentes reductores a ATP en dos pasos. En primer lugar, la cadena de transporte de electrones utiliza la energía del NADH y el $FADH_2$ para bombear H^+ desde la matriz mitocondrial hacia el espacio intermembrana situado entre las membranas mitocondriales interna y externa, convirtiendo el O_2 en H_2O en el paso final. En segundo lugar, la ATP sintasa utiliza la energía almacenada en el gradiente de H^+ para generar ATP a partir de ADP y fosfato inorgánico.

Generación del gradiente de H^+

Por cada NADH consumido en la matriz interior de la mitocondria, parece que el complejo I y el complejo III de la cadena de transporte de electrones (v. fig. 5-9) bombean 4 H^+ cada uno desde la matriz, a través de la membrana interna y hacia el espacio intermembrana, y el complejo IV bombea 2 H^+ adicionales. Por tanto, por cada NADH, el consenso es que la mitocondria bombea 10 H^+. El $FADH_2$ del succinato se integra en la cadena de transporte de electrones en el complejo II (que en realidad es la succinato deshidrogenasa), sin pasar por el complejo I. Por tanto, por cada $FADH_2$, el consenso es que la mitocondria bombea 6 H^+.

Generación de ATP

Con independencia de si los equivalentes de reducción provienen del NADH o del $FADH_2$, el resultado de su transformación por la cadena de transporte de electrones es un marcado gradiente electroquímico de H^+ a través de la membrana interna. La ATPasa F_oF_1, que también se encuentra en la membrana interna, utiliza la energía de este gradiente entrante de H para sintetizar ATP a partir de ADP y fosfato inorgánico. En otras palabras, la ATPasa F_oF_1 normalmente funciona como una **ATP sintasa.** Como se indica en el texto de la página 118 y en la figura 5-9, la ATP sintasa consta de 1) un grupo de 10-12 subunidades c que forman un canal de H^+, que gira como una turbina en el plano de la membrana a medida que los protones pasan a través del canal, 2) un eje (que consta de las subunidades γ y ε), que gira con la turbina y se extiende hacia la matriz mitocondrial; el eje también se proyecta profundamente en 3) una estructura globular fija que consta de tres pares de subunidades $\alpha\beta$. Además, una subunidad a, dos subunidades b y una subunidad δ mantienen el complejo unido.

En un momento cualquiera, la subunidad β de un par $\alpha\beta$ está vacía (β-vacía), la subunidad β de otro par está unida a ADP + P_i (β-ADP) y la subunidad β del tercer par está unida a ATP (β-ATP). (P_i es el fosfato inorgánico.) Se cree que cada vez que *tres* H^+ pasan a través de la ATP sintasa, la turbina (10-12 subunidades c) y el eje (subunidades γ y ε) giran en conjunto 120 grados. Esta rotación hace que el extremo de la subunidad γ contacte con un nuevo par de subunidades $\alpha\beta$ en la porción estacionaria F_1 de la ATP sintasa, lo que hace que esta subunidad β pase de la conformación β-ATP a la β-vacía y libere un ATP recién sintetizado. Simultáneamente, la subunidad β previamente vacía cambia de la conformación β-vacía a la β-ADP (lista para sintetizar un nuevo ATP), y la subunidad β que antes estaba unida a ADP + P_i sintetiza un nuevo ATP, pasando a la conformación β-ATP. Por tanto, cada vez que un trío de protones pasa a través de la ATP sintasa hacia la matriz mitocondrial interna, el eje gira 120 grados y se completa la síntesis de una molécula de ATP. Una rotación completa de 360 grados del eje (que necesitaría nueve protones) generaría tres moléculas nuevas de ATP, con cada par $\alpha\beta$ pasando por cada uno de las tres conformaciones posibles. Es importante señalar que la estequiometría mencionada de H^+/ATP se infiere a partir de la estructura de la ATP sintasa (*tres* pares de subunidades $\alpha\beta$) así como de diversos experimentos bioquímicos.

Procesos de transporte auxiliares

Aunque la ATP sintasa per se parece tener un estequiometría de un ATP por cada tres protones, no hemos abordado el proceso global de síntesis de ATP. Como veremos, la mitocondria debe cumplir dos tareas adicionales para completar el proceso.

En primer lugar, la mitocondria debe transportar un P_i a su matriz interna por cada ATP que se va a sintetizar. Esta absorción de P_i parece realizarla un cotransportador de $H^+/H_2PO_4^-$. En otras palabras, la mitocondria debe captar un H^+ (previamente bombeado por la cadena de transporte de electrones) para proporcionar energía para la absorción de cada P_i.

En segundo lugar, la mitocondria debe importar una molécula de ADP^{3-} por cada ATP que se va a sintetizar. Además, la mitocondria debe exportar la molécula de ATP^{4-} recién sintetizada. Ambos procesos son realizados por el mismo intercambiador de ADP-ATP, cuya energía procede en parte del gradiente eléctrico ($\Delta\psi$) que la cadena de transporte de electrones genera junto con el gradiente químico de H^+ a medida que bombea H^+ a través de la membrana mitocondrial interna.

Por tanto, el consenso es que la mitocondria necesita importar cuatro H^+ para sintetizar una molécula de ATP:

1. Tres H^+ para proporcionar la energía necesaria para un giro de 120 grados de la ATP sintasa y convertir así un ADP + un P_i en un ATP.
2. Un H^+ para captar el P_i.

Estequiometría global de ATP/NADH

En resumen, parece que, por cada NADH procesado, la cadena de transporte de electrones expulsa 10 protones. Además, parece que la ATP sintasa y los transportadores auxiliares pueden generar una molécula de ATP a partir del movimiento de cuatro protones hacia el interior. Por tanto, la estequiometría global de ATP/NADH sería 2,5 moléculas de ATP por cada molécula de NADH. Dado que la transformación de la $FADH_2$ provoca la expulsión de solo seis protones, la estequiometría global de ATP/$FADH_2$ sería de 1,5 moléculas de ATP por cada molécula de $FADH_2$. Hay que tener en cuenta que estas cifras (que se utilizan en los ejemplos a lo largo de todo el texto después de las tres primeras ediciones del libro) son las mejores estimaciones actuales; se explica con más detalle más adelante.

Mecanismos de lanzadera de NADH

Una consideración adicional es el acceso del NADH al complejo I de la cadena respiratoria. En las células animales, el NADH debe llegar al complejo I desde la matriz de la membrana mitocondrial interna. Esto no es un problema para el NADH generado *dentro* de la matriz mitocondrial por la piruvato deshidrogenasa o el ciclo del ácido cítrico (v. fig. 58-11). Sin embargo, el NADH generado por la glucólisis (v. fig. 58-6*A*) no puede atravesar la membrana mitocondrial interna. Como resultado, las células animales utilizan dos mecanismos complicados de lanzadera para movilizar los equivalentes reductores de NADH *indirectamente* a través de la membrana mitocondrial interna.

La mayoría de las células de todo el cuerpo, pero no del músculo esquelético ni del cerebro, utilizan la **lanzadera de malato-aspartato** para transportar los equivalentes de NADH a través de la membrana mitocondrial interna hacia la matriz mitocondrial. El proceso, que se describe en los textos detallados de bioquímica, consta de seis pasos. 1) La malato deshidrogenasa utiliza NADH y H^+ para convertir el **oxalacetato** en **malato** en el espacio intermembrana, regenerando NAD^+ en el proceso. 2) El intercambiador de malato–α-cetoglutarato de la membrana mitocondrial interna importa el malato a la matriz. 3) La malato deshidrogenasa de la matriz mitocondrial utiliza el NAD^+ para convertir el malato recién importado en oxalacetato, regenerando $NADH^+$ y H^+ en el proceso.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N5-15 Moléculas de ATP sintetizadas por cada NADH *(cont.)*

4) La aspartato-aminotransferasa de la matriz convierte el oxalacetato y el glutamato en α-cetoglutarato y aspartato. 5) El intercambiador de malato–α-cetoglutarato mencionado previamente recicla el α-cetoglutarato de vuelta al espacio intermembrana y el intercambiador de glutamato y aspartato hace lo mismo con el aspartato. 6) En el espacio intermembrana, la aspartato-aminotransferasa convierte el aspartato y el α-cetoglutarato recién expulsados en glutamato y oxalacetato, lo que completa el ciclo.

El efecto neto es el transporte de NADH *indirectamente* a la matriz, donde puede llegar al complejo I. Utilizando el NADH trasladado de esta manera, la cadena de transporte de electrones puede bombear 10 protones desde la matriz hacia el espacio intermembrana, cantidad que puede producir 2,5 moléculas de ATP.

El músculo esquelético y el cerebro utilizan un método en dos pasos muy diferente para procesar el NADH producido por la glucólisis, la **lanzadera de glicerol-3-fosfato.** 1) La enzima citosólica glicerol-3-fosfato deshidrogenasa utiliza NADH y H^+ para convertir la dihidroxiacetona fosfato en glicerol-3-fosfato, regenerando NAD^+ en el proceso. 2) La enzima glicerol-3-fosfato deshidrogenasa en la superficie exterior de la membrana mitocondrial interna convierte el glicerol-3-fosfato en el espacio intermembrana en dihidroxiacetona-fosfato, regenerando esta última y liberándola en el espacio intermembrana. En el proceso, la deshidrogenasa convierte el FAD en $FADH_2$. Dado que este $FADH_2$ se incorpora a la cadena de transporte de electrones en el complejo III, puede proporcionar energía para la expulsión de solo seis protones a través de la membrana mitocondrial interna. Por tanto, utilizando los equivalentes reductores transportados de este modo, la cadena de transporte de electrones tiene una estequiometría de ATP/NADH de solo 1,5 moléculas de ATP por cada molécula de NADH.

Obsérvese que, después de la tercera edición del libro, se han utilizado los valores de 2,5 *o* 1,5 ATP por cada NADH para indicar que el rendimiento energético depende del sistema de lanzadera. En el cerebro, por supuesto, se puede utilizar simplemente el valor de 1,5 (v. fig. 11-10).

Nuestra confianza en las cifras indicadas para la estequiometría de ATP/NADH

Aunque las cifras de 2,5 o 1,5 moléculas de ATP por NADH son el consenso, no deben considerarse definitivas en la actualidad. Aunque los investigadores han hecho esfuerzos considerables para intentar determinar la estequiometría experimentalmente, la tarea es difícil por varias razones. En primer lugar, algunos de los protones expulsados por la cadena de transporte de electrones pueden pasar de forma retrógrada hacia la matriz mitocondrial por vías *distintas* a la de la ATP sintasa. De hecho, las células de la grasa parda utilizan esta vía alternativa para generar calor (v. fig. 57-6). En segundo lugar, el tráfico de protones se calcula a partir de las mediciones de los cambios de pH y los valores de capacidad de tamponamiento que a veces es difícil conocer con certeza. En tercer lugar, la estequiometría exacta del cotransportador de $H^+/H_2PO_4^-$ depende de los valores de pH concretos a ambos lados de la membrana mitocondrial interna porque la reacción $H_2PO_4^- \rightleftarrows H^+ + HPO_4^{2-}$ tiene una p*K* de ~6,8. En cuarto lugar, las complejidades de la ATP sintasa aún tienen que ser plenamente determinadas (es decir, puede que la estequiometría no siempre sea precisamente de un ATP sintetizado por cada tres protones que entran a través de la ATP sintasa per se).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

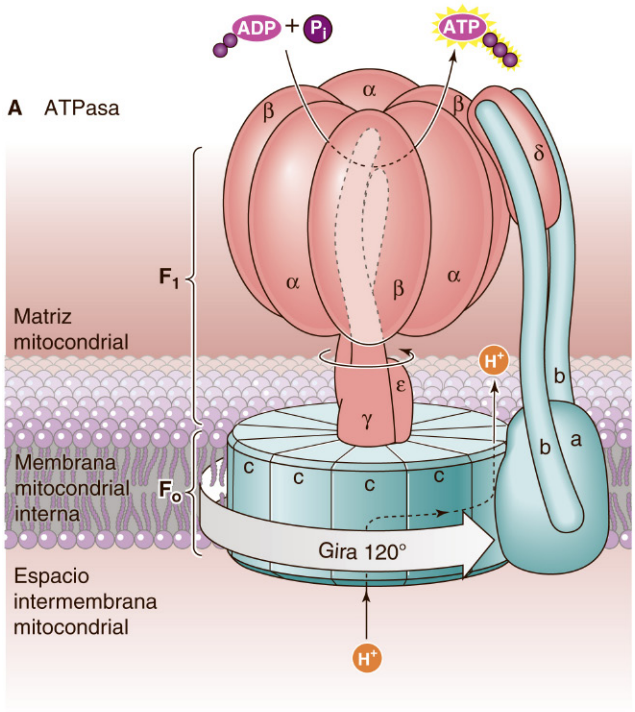
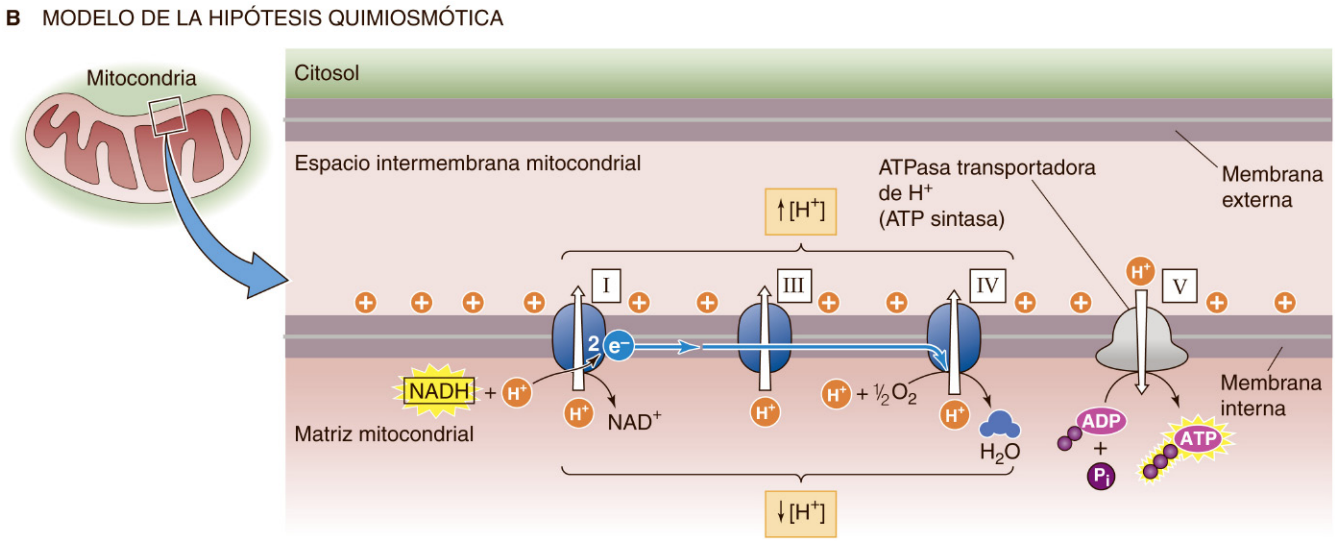


Figura 5-9 ATPasa F_oF_1 y su papel como ATP sintasa en la síntesis mitocondrial de ATP. **A,** Ilustración de la ATPasa F_oF_1. La bomba tiene dos unidades funcionales, F_o (que históricamente era el factor sensible a oligomicina) y F_l (que históricamente era el factor 1). F_o es la porción transmembrana que contiene el canal iónico a través del cual pasa el H^+. La subunidad F_1 es la ATPasa. En un ciclo completo, el movimiento a favor de gradiente de los iones H^+ hace que las subunidades c de F_o y el eje formado por las subunidades de F_1 giren 360 grados en tres pasos de 120 grados, lo que provoca que las subunidades α y β sinteticen y liberen secuencialmente 3 moléculas de ATP, con una estequiometría de la sintasa de ~3 H^+ por ATP. Sin embargo, la mitocondria utiliza ~1 H^+ adicional para importar fosfato inorgánico (P_i) e intercambiar ADP citosólico por ATP mitocondrial. Por tanto, se necesitaría un total de ~4 H^+ por ATP. **B,** Los complejos I, III y IV de la cadena respiratoria usan la energía del NADH para bombear H^+ fuera de la matriz mitocondrial; el consenso es de 10 iones H^+ por cada molécula de NADH. El gradiente de H^+ resultante hace que la ATPasa F_oF_1 mitocondrial actúe como una ATP sintasa. Así, la mitocondria sintetiza (10 H^+/NADH) × (1 ATP/4 H^+) = 2,5 ATP/NADH. Asimismo, el consenso es que los complejos III y IV usan la energía de 1 molécula de $FADH_2$ para bombear 6 iones H^+ fuera de la matriz mitocondrial (no se muestra). Por tanto, la mitocondria sintetiza (6 H^+/$FADH_2$) × (1 ATP/4 H^+) = 1,5 ATP/$FADH_2$.



Subfamilia ABCA La proteína ABC1 (ABCA1) es un transportador importante para mediar la salida de fosfolípidos y colesterol de los macrófagos y otras células.

Subfamilia MDR Los **transportadores de multirresistencia a fármacos (MDR, *multidrug-resistance*)** son ATPasas y transportadores activos primarios. Las proteínas MDR son repeticiones en tándem de dos estructuras, cada una de las cuales tiene seis segmentos transmembrana y un **dominio de unión a nucleótidos (NBD, *nucleotide-binding domain*)** que se une al ATP. MDR1, también denominada glucoproteína P, expulsa metabolitos y fármacos catiónicos a través de la membrana celular. Los sustratos de MDR1 parecen tener poco en común desde el punto de vista estructural, salvo que son hidrófobos. Una amplia variedad de células expresan MDR, como las del hígado, los riñones y el tracto gastrointestinal. MDR1 desempeña un papel clínicamente

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

TABLA 5-6 Transportadores ABC

SUBFAMILIA*	NOMBRE ALTERNATIVO DE LA SUBFAMILIA	EJEMPLOS
ABCA (12)	ABC1	ABCA1 (transportador de colesterol)
ABCB (11)	MDR†	ABCB1 (MDR1 o glucoproteína P 1) ABCB4 (MDR2/3) ABCB11 (bomba exportadora de sales biliares, BSEP)
ABCC (13)	MRP/CFTR	ABCC1 (proteína asociada a multirresistencia a fármacos 1, MRP1) ABCC2 (MRP2) ABCC4 (MRP4) ABCC7 (CFTR) ABCC8 (receptor de sulfonilurea, SUR1) ABCC9 (SUR2)
ABCD (4)	ALD	ABCD1 (ALD; media la captación de ácidos grasos por los peroxisomas)
ABCE (1)	OABP	ABCE1 (RNASELI; bloquea la ribonucleasa L)
ABCF (3)	GCN20	ABCF1 (carece de dominios transmembrana)
ABCG (5)	White	ABCG2 (proteína de resistencia del cáncer de mama, BCRP; transporta esteroides sulfatados, ácido úrico, xenobióticos) ABCG5/ABCG8 (heterodímero de «medios» ABC que transportan colesterol)

*Entre paréntesis se muestra el número de genes humanos en la familia.
†La nomenclatura de los MDR es especialmente confusa porque se han usado sistemas de numeración diferentes y contradictorios para las diferentes especies; aquí se utiliza el sistema de numeración del ser humano.

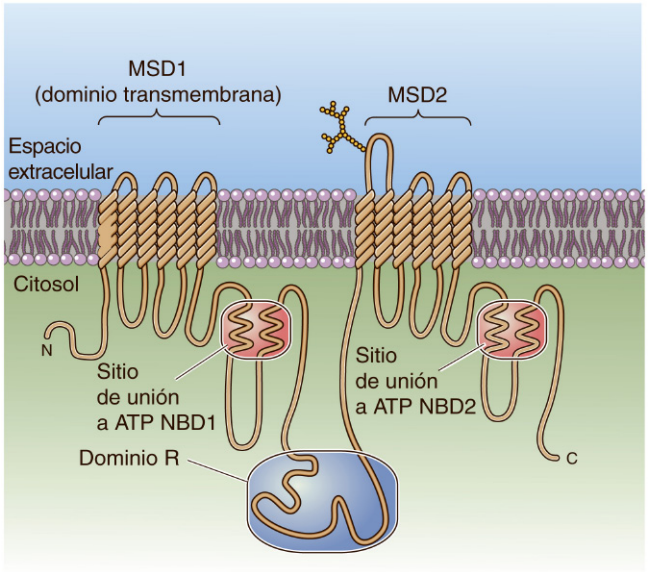


Figura 5-10 Regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR). El canal de Cl^- CFTR tiene dos dominios transmembrana (MSD1 y MSD2). Un gran dominio regulador citoplásmico (R) separa las dos mitades de la molécula, cada una de las cuales tiene un dominio de unión a ATP (NBD1 y NBD2). La mutación más frecuente en la fibrosis quística es la supresión de la fenilalanina en la posición 508 (ΔF508) en el dominio NBD1. (Modelo modificado de Riordan JR, Rommens JM, Kerem B y cols.: Identification of the cystic fibrosis gene: Cloning and complementary DNA. Science 245:1066-1073, 1989.)

importante en pacientes con cáncer en quienes bombea una amplia gama de fármacos antioncológicos fuera de las células cancerosas, lo que hace que las células sean resistentes a estos fármacos.

Subfamilia MRP/CFTR Otro miembro de la superfamilia ABC que tiene interés fisiológico es el **regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR),** que se encuentra mutado en la enfermedad hereditaria denominada fibrosis quística (cuadro 43-1). El CFTR es una glucoproteína de 170 kDa que está presente en la membrana apical de muchas células epiteliales. El CFTR funciona como un canal de Cl^- de baja conductancia y como un regulador de otros canales iónicos.

Al igual que la proteína MDR1, el CFTR tiene dos dominios transmembrana (MSD1 y MSD2), cada uno compuesto por seis segmentos transmembrana (fig. 5-10). También, al igual que MDR1, el CFTR tiene dos NBD (NBD1 y NBD2). Sin embargo, a diferencia del MDR1, un gran dominio citoplásmico regulador (R) separa las dos mitades del CFTR. El dominio regulador contiene múltiples sitios potenciales de fosforilación por las proteína cinasas A y C. La fosforilación de estos sitios, bajo la influencia de agentes neurohumorales que controlan la secreción de líquidos y electrolitos, estimula la activación del CFTR. La unión de ATP a los NBD también controla la apertura y cierre del canal. Por tanto, el ATP regula el canal de Cl^- CFTR por dos tipos de mecanismos: la fosforilación de proteínas y la interacción con los NBD. N5-16

Los cotransportadores, una clase de transportadores activos secundarios, suelen impulsarse por la energía del gradiente entrante de Na^+

Al igual que las bombas o los transportadores activos primarios, los transportadores activos secundarios pueden desplazar un soluto en contra de su gradiente electroquímico. Sin embargo, a diferencia de las bombas, que obtienen energía para el proceso mediante la hidrólisis del ATP, los transportadores activos secundarios la obtienen al acoplar el movimiento contra gradiente de uno o más solutos con el movimiento a favor de gradiente de otros solutos. Las dos clases principales de transportadores activos secundarios son los cotransportadores (o simportadores) y los intercambiadores (o antiportadores). Los cotransportadores son proteínas intrínsecas de membrana que desplazan el soluto «impulsor» (aquel cuyo gradiente proporciona la energía) y el soluto «impulsado» (el que va en contra de gradiente) en el *mismo* sentido.

Cotransportador de Na/glucosa El **cotransportador de Na/glucosa (SGLT)** está situado en la membrana apical de las células

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N5-16 Regulación del canal CFTR por ATP

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

El CFTR es fosforilado por la proteína-cinasa A (PKA) en varios sitios dentro de su dominio R (efig. 5-1). Una fosforilación modesta provoca un cambio conformacional en el dominio R que hace al NBD1 accesible al ATP. La fosforilación adicional también hace al NBD2 accesible al ATP. Cuando el ATP se une al NBD1 y posteriormente se hidroliza, el canal se abre, pero luego se cierra rápidamente cuando el ADP y el fosfato se disocian («apertura intermitente»). Sin embargo, si un segundo ATP se une al NBD2, el canal se estabiliza en su estado abierto («apertura larga»). La hidrólisis de ATP en el NBD2 finaliza la apertura larga, por lo que es necesaria para que el CFTR vuelva a su estado cerrado. La desfosforilación del dominio R por proteína-fosfatasas devuelve el CFTR a su estado de reposo. El control del CFTR por la hidrólisis de ATP recuerda al control de la actividad de la proteína G por la hidrólisis del GTP (v. pág. 53).

El dominio R del CFTR también puede fosforilarse por la PKC. La PKC potencia el efecto estimulador de la PKA sobre el transporte de Cl^- por el CFTR, pero por sí sola parece tener poco efecto directo sobre la función del CFTR.

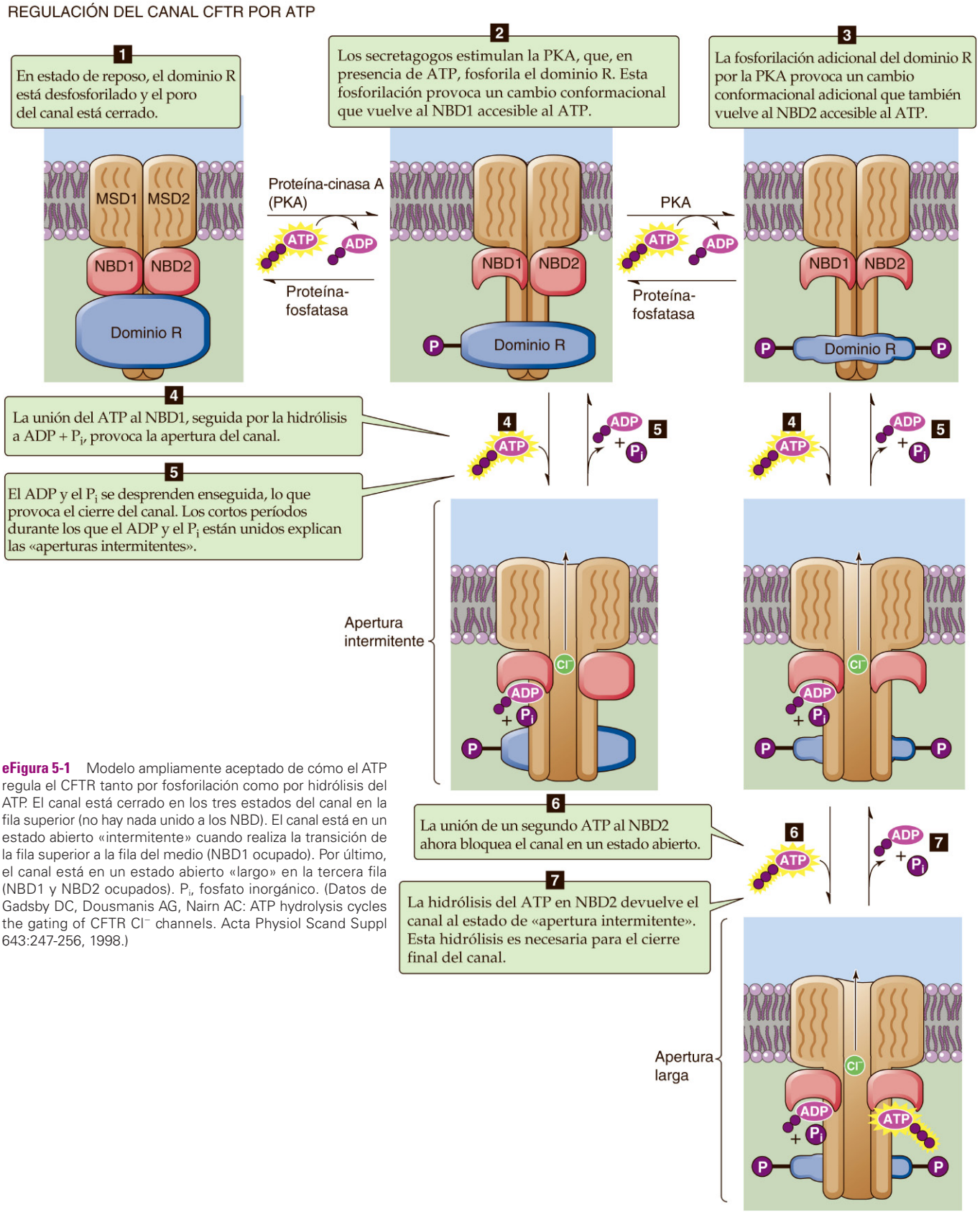
(Continúa)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N5-16 Regulación del canal CFTR por ATP *(cont.)*



eFigura 5-1 Modelo ampliamente aceptado de cómo el ATP regula el CFTR tanto por fosforilación como por hidrólisis del ATP. El canal está cerrado en los tres estados del canal en la fila superior (no hay nada unido a los NBD). El canal está en un estado abierto «intermitente» cuando realiza la transición de la fila superior a la fila del medio (NBD1 ocupado). Por último, el canal está en un estado abierto «largo» en la tercera fila (NBD1 y NBD2 ocupados). P_i, fosfato inorgánico. (Datos de Gadsby DC, Dousmanis AG, Nairn AC: ATP hydrolysis cycles the gating of CFTR Cl^- channels. Acta Physiol Scand Suppl 643:247-256, 1998.)

booksmedicos.org

booksmedicos.org

que revisten el túbulo proximal y el intestino delgado (fig. 5-11*A*). Los SGLT, que pertenecen a la familia SLC5 (v. tabla 5-4), constan de una única subunidad con 14 segmentos transmembrana. El SGLT2 transporta un ion Na^+ por cada molécula de glucosa (es decir, estequiometría 1:1 de Na^+:glucosa), mientras que la isoforma SGLT1 moviliza dos iones Na^+ por cada molécula de glucosa. Los fármacos que inhiben a SGLT2 son útiles en el tratamiento de la diabetes tipo 2 en adultos, porque estos agentes reducen la reabsorción de glucosa en el riñón, lo que disminuye la [glucosa] plasmática. N5-17

Para un cotransportador de Na/glucosa con una estequiometría 1:1, la fuerza impulsora suele ser la suma de la diferencia de energía potencial electroquímica para el Na^+ y de la diferencia de energía potencial química para la glucosa. Por tanto, el gradiente electroquímico de Na^+ altamente favorable dirigido hacia el interior de la célula puede impulsar la acumulación de glucosa contra gradiente desde la luz del túbulo renal o del intestino al interior celular. En la figura 5-12 se muestra cómo el gradiente de Na^+ impulsa la acumulación de glucosa en vesículas de membrana derivadas del borde en cepillo de los túbulos proximales renales. El equilibrio se logra cuando la diferencia de energía potencial electroquímica para el Na^+ en un sentido está equilibrada con la diferencia de energía potencial química para la glucosa en el sentido opuesto:

$$\Delta\tilde{\mu}_{Na} = \Delta\mu_{glucosa} \qquad \textbf{(5-17)}$$

Se puede expresar $\Delta\tilde{\mu}_{Na}$ en términos de las concentraciones de Na^+ y del voltaje de membrana y se puede expresar $\Delta\mu_{glucosa}$ en términos de las concentraciones de glucosa. N5-18 Si se sustituyen estas expresiones en la ecuación 5-17, se obtiene la siguiente relación para el máximo gradiente de concentración de glucosa que puede generarse por una diferencia de energía potencial electroquímica determinada para el Na^+:

$$\frac{[\text{Glucosa}]_i}{[\text{Glucosa}]_e} = \frac{[Na^+]_e}{[Na^+]_i} \times 10^{-V_m/(60\text{mV})} \qquad \textbf{(5-18)}$$

En una célula epitelial que tenga un gradiente de concentración de Na^+ de 10 veces y un voltaje negativo en el interior de 60 mV a través de la membrana apical, el gradiente electroquímico de Na^+ puede generar un gradiente de concentración de glucosa de 10×10^1 (100 veces) a través de la membrana plasmática. En otras palabras, el gradiente de concentración de Na^+ crea un gradiente de glucosa de 10 veces y el V_m de −60 mV lo multiplica otras 10 veces. Sin embargo, la salida de glucosa de la célula por otras vías en la membrana basolateral evita que el cotransportador de Na/glucosa llegue al equilibrio.

Un cotransportador de Na/glucosa con una estequiometría 2:1 es capaz de generar un gradiente de concentración aún mayor para la glucosa a través de la membrana plasmática. Dicho cotransportador estaría en equilibrio cuando:

$$2\Delta\tilde{\mu}\text{Na} = -\Delta\mu_{glucosa} \qquad \textbf{(5-19)}$$

El gradiente máximo de glucosa es:

$$\frac{[\text{Glucosa}]_i}{[\text{Glucosa}]_e} = \left(\frac{[Na^+]_e}{[Na^+]_i}\right)^2 \times 10^{-2V_m/(60\text{mV})} \qquad \textbf{(5-20)}$$

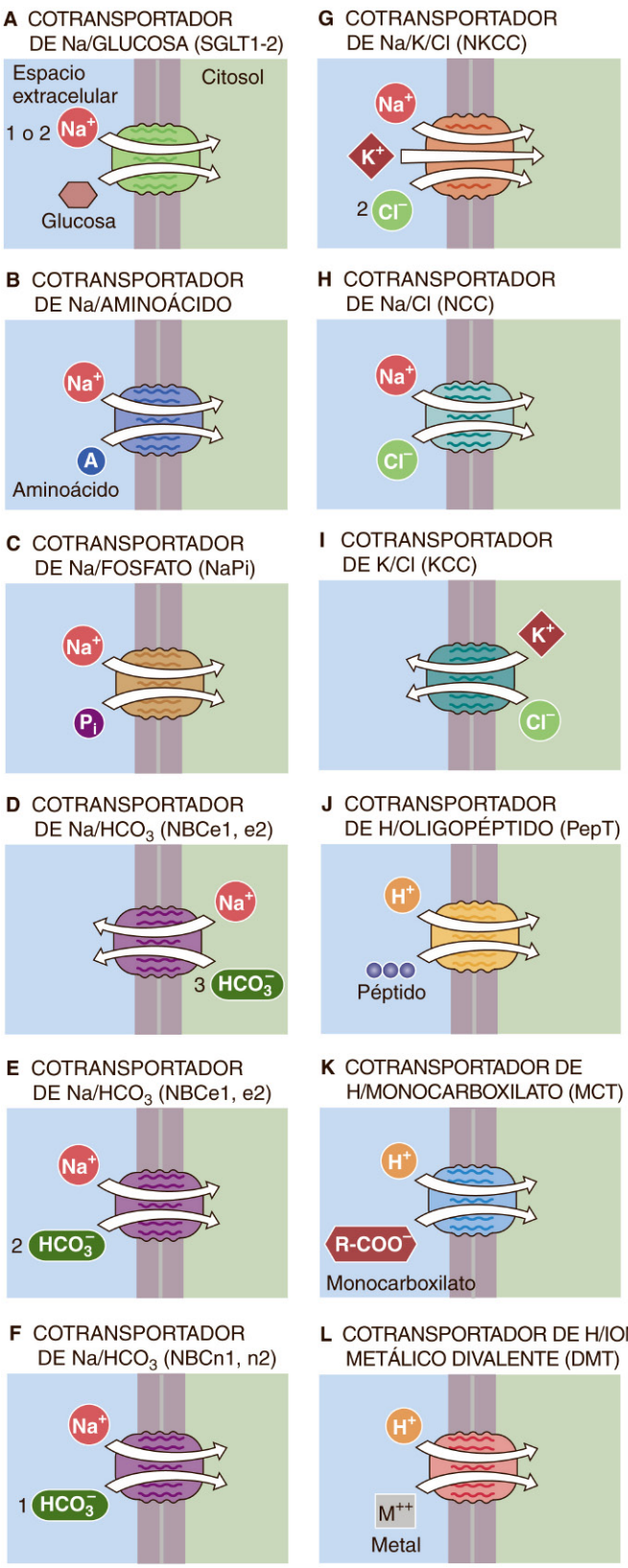


Figura 5-11 Cotransportadores representativos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N5-17 Uso clínico de inhibidores de SGLT2

Colaboración de Emile Boulpaep

Los **inhibidores de SGLT2** son «glucuréticos» nuevos que han sido aprobados para el tratamiento de la diabetes tipo 2. El cotransportador de baja afinidad y alta capacidad SGLT2 reabsorbe la mayor parte de la glucosa filtrada en los segmentos S1/S2 del túbulo contorneado proximal, mientras que el cotransportador de baja afinidad y alta capacidad SGLT1 en el segmento S3 reabsorbe el resto. Por tanto, la inhibición específica de SGLT2 hace que la mayor parte de la glucosa filtrada se excrete en la orina, mientras que alrededor del 10% de la glucosa filtrada todavía se reabsorbe por el SGLT1, por lo que la $[glucosa]_{plasmática}$ no disminuye por debajo de lo normal. Sin embargo, en la práctica clínica, los inhibidores de SGLT2 solo inhiben el 30-50% de la reabsorción renal de glucosa.

La florizina, el 2'-glucósido de floretina, es un compuesto natural presente en la corteza de árboles frutales y un inhibidor competitivo tanto de SGLT1 como de SGLT2. Antes del descubrimiento de la insulina, la florizina se utilizaba en el tratamiento de la diabetes, a pesar de que el compuesto se absorbe mal en el tracto gastrointestinal y no es estable. La Food and Drug Administration estadounidense aprobó dos inhibidores específicos de SGLT2 para su uso oral en el tratamiento de la diabetes tipo 2 en adultos: canagliflozina y dapagliflozina. Las infecciones del tracto urinario y las infecciones micóticas genitales son efectos adversos comunes de este tratamiento debido a una glucosuria crónicamente elevada.

BIBLIOGRAFÍA

Abdul-Ghani MA, DeFronzo RA. Lowering plasma glucose concentration by inhibiting renal sodium-glucose co-transport. J Intern Med 2014;276(4):352-63.

N5-18 Máximo gradiente de glucosa que puede obtenerse mediante SGLT1 y SGLT2

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

SGLT2

Como se indica en la página 121 (v. ecuación 5-17; aquí se muestra como ecuación NE 5-14), SGLT2 (el cotransportador de Na/glucosa con una estequiometría 1:1 de Na^+:glucosa) está en equilibrio cuando:

$$\Delta\tilde{\mu}_{Na} = -\Delta\mu_{glucosa} \qquad \textbf{(NE 5-14)}$$

$\Delta\tilde{\mu}_{Na}$ es la diferencia de energía electroquímica a través de la membrana celular para el Na^+, y $\Delta\mu_{glucosa}$ es la diferencia de energía química para la glucosa (dado que la glucosa no tiene ninguna carga, la diferencia de energía eléctrica para la glucosa a través de la membrana es cero). A partir de la definición de la diferencia de energía electroquímica en la ecuación 5-6, se puede expresar $\Delta\tilde{\mu}_{Na}$ en términos de las concentraciones de Na^+ y del potencial de membrana:

$$\Delta\tilde{\mu}_{Na} = RT\ln\left(\frac{[Na^+]_i}{[Na^+]_e}\right) + zFV_m \qquad \textbf{(NE 5-15)}$$

De forma similar, se puede expresar $\Delta\mu_{glucosa}$ en términos de las concentraciones de glucosa:

$$\Delta\mu_{glucosa} = RT\ln\left(\frac{[Glucosa]_i}{[Glucosa]_e}\right) \qquad \textbf{(NE 5-16)}$$

Si se sustituyen estas dos últimas expresiones en la ecuación NE 5-14, se obtiene la siguiente ecuación, que describe las relaciones entre el Na^+ y las concentraciones de glucosa cuando SGLT2 está en equilibrio:

$$\frac{[Glucosa]_i}{[Glucosa]_e} = \frac{Na^+_e}{Na^+_i} \times 10^{(\Psi_e - \Psi_i)/(60mV)} \qquad \textbf{(NE 5-17)}$$

SGLT1

Como se señala en el texto en la ecuación 5-19 (mostrada aquí como ecuación NE 5-18), SGLT1 (el cotransportador de Na/glucosa con una estequiometría 2:1 de Na^+:glucosa) está en equilibrio cuando:

$$2\Delta\tilde{\mu}_{Na} = -\Delta\mu_{glucosa} \qquad \textbf{(NE 5-18)}$$

Si sustituimos las ecuaciones NE 5-15 y NE 5-16 en la ecuación NE 5-18, se obtiene la siguiente ecuación, que describe las relaciones entre las concentraciones de Na^+ y glucosa cuando SGLT1 está en equilibrio:

$$\frac{[Glucosa]_i}{[Glucosa]_e} = \left(\frac{Na^+_e}{Na^+_i}\right)^2 \times 10^{-2V_m/(60mV)} \qquad \textbf{(NE 5-19)}$$

Se puede usar la ecuación NE 5-17 (para SGLT2) y la ecuación 5-6 (para SGLT1) para calcular el máximo gradiente que puede lograrse de glucosa. Basta con utilizar los valores para $[Na^+]_i$, $[Na^+]_e$ y V_m como se explica en la página 121.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

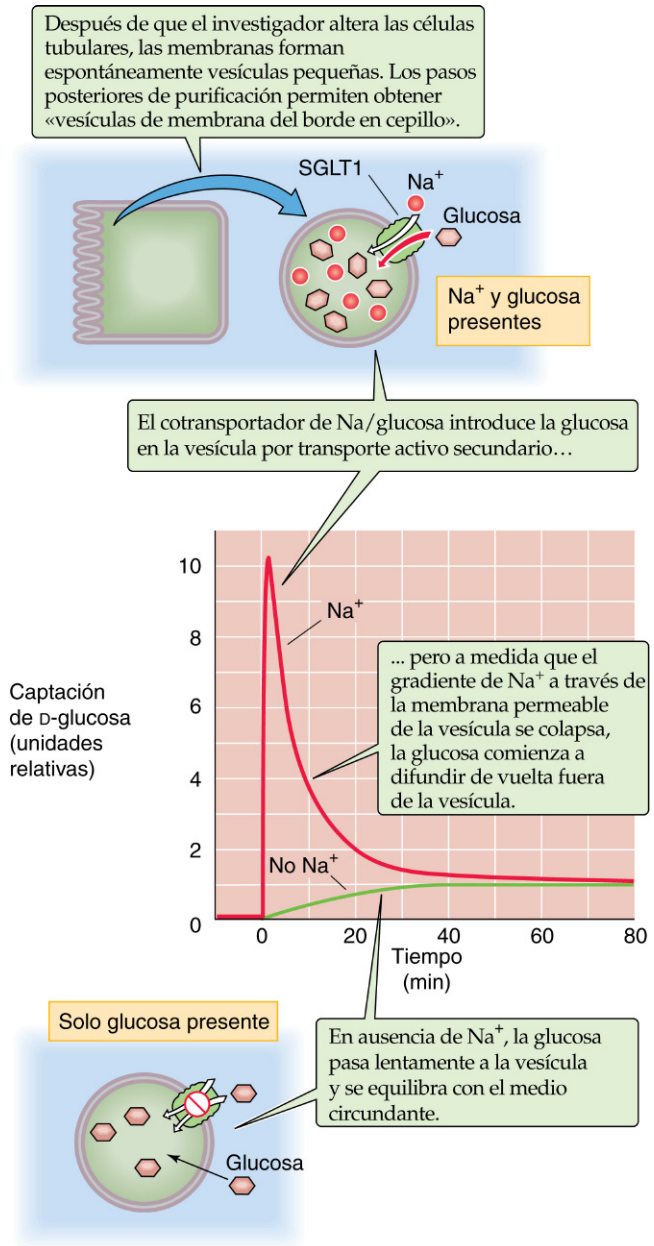


Figura 5-12 Captación de glucosa impulsada por Na^+ en vesículas de membrana del borde en cepillo. N5-22

En la misma célula epitelial con un gradiente de concentración de Na^+ de 10 veces y un V_m de −60 mV, el gradiente electroquímico de Na^+ puede crear un gradiente de concentración de glucosa de $10^2 \times 10^2$, es decir, de 10.000 veces. En otras palabras, el gradiente de concentración de Na^+ de 10:1 (elevado al cuadrado por dos iones Na^+) crea un gradiente de glucosa de 100 veces y el voltaje de membrana de −60 mV (cuando se multiplica por dos por la carga efectiva de dos iones Na^+) lo multiplica otras 100 veces.

Dado que la proteína cotransportadora tiene sitios específicos para la unión de Na^+ y glucosa y debido a que el número de transportadores es fijo, la velocidad de transporte por SGLT es una función saturable de las concentraciones de glucosa y de Na^+.

Cotransportadores de solutos orgánicos impulsados por Na^+

En el túbulo proximal y el intestino delgado existen varios cotransportadores de Na^+ funcionalmente similares, pero estructuralmente distintos entre sí. Los **transportadores de aminoácidos impulsados por Na^+** (v. fig. 5-11*B*) pertenecen a las familias SLC6 y SLC38 (v. tabla 5-4). La familia SLC13 incluye los **cotransportadores acoplados a Na^+ para monocarboxilatos, dicarboxilatos y tricarboxilatos;** la familia SLC5 incluye cotransportadores acoplados a Na^+ para monocarboxilatos.

Cotransportadores de Na/HCO_3 Los **cotransportadores de Na/HCO_3 (NBC)** pertenecen a la familia SLC4 N5-19 y son un grupo clave de transportadores ácido-base. En las membranas basolaterales de ciertas células epiteliales, los **NBC electrógenos** (NBCe1/e2, *e* de *electrógeno*) parecen actuar con una estequiometría Na^+:HCO_3^- de 1:3 (v. fig. 5-11*D*) y, para gradientes iónicos y de voltaje típicos, median la salida electrógena de HCO_3^-. A este nivel, estos NBC median la absorción de HCO_3^- a la sangre. En la mayoría de las demás células, estos mismos dos transportadores actúan con una estequiometría de 1:2 (debido probablemente a la ausencia de una proteína asociada clave) y median la *entrada* electrógena de HCO_3^- (v. fig. 5-11*E*). Por último, los NBC electroneutros (NBCn1/n2, *n* de electro*neutro*) actúan con una estequiometría de Na^+:HCO_3^- de 1:1 (v. fig. 5-11*F*) y también median la *entrada* de HCO_3^-. En estos dos últimos casos, el gradiente electroquímico de Na^+ impulsa la acumulación contra gradiente de HCO_3^-, que es importante para la secreción epitelial de HCO_3^- y para la regulación del pH intracelular (pH_i) para valores relativamente alcalinos.

Cotransportadores de otros aniones inorgánicos impulsados por Na^+ Otros ejemplos importantes de cotransportadores impulsados por Na^+ son el cotransportador de Na/I (SLC5A5), el cotransportador de sulfato (familia SLC13; v. tabla 5-4) y el **cotransportador de fosfato inorgánico** (**NaPi;** v. fig. 5-11*C*), que son miembros de las familias SLC17, SLC20 y SLC34.

Cotransportador de Na/K/Cl Los tres tipos de cotransportadores de Cl^- acoplados a catión pertenecen a la familia SLC12. El primero es el **cotransportador de Na/K/Cl (NKCC),** que aprovecha la energía del gradiente electroquímico entrante del Na^+ para impulsar la acumulación de Cl^- y K^+ (v. fig. 5-11*G*). Una variante de este cotransportador, NKCC1 (SLC12A2), está presente en una amplia variedad de células no epiteliales (v. pág. 131), así como en las membranas *basolaterales* de algunas células epiteliales. Otra variante de este cotransportador, NKCC2 (SLC12A1), está presente en la membrana *apical* de las células que revisten la rama gruesa ascendente del asa de Henle en el riñón (v. pág. 757). Una característica de los NKCC es que se inhiben por la furosemida y la bumetanida, que se denominan diuréticos de asa, ya que aumentan el flujo de orina al inhibir el transporte en el asa de Henle. Debido a su sensibilidad a la bumetanida, el NKCC se denomina a veces cotransportador sensible a bumetanida (BSC, *bumetanide-sensitive cotransporter*).

Cotransportador de Na/Cl El segundo tipo de cotransportador de Cl^- acoplado a catión se encuentra en la membrana apical de la primera porción del túbulo distal del riñón (v. pág. 758). Este **cotransportador de Na/Cl** (**NCC** o SLC12A3) *independiente* de K^+ se bloquea por los diuréticos tiazídicos, en lugar de por los diuréticos de asa (v. fig. 5-11*H*). Por este motivo, el NCC también se ha denominado cotransportador sensible a tiazidas (TSC, *thiazide-sensitive cotransporter*).

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N5-19 Transportadores de HCO_3^- de la familia SLC4

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

Hasta el momento, los investigadores han identificado 10 genes humanos en la familia SLC4 de transportadores de solutos. Entre ellos se incluyen tres genes que codifican intercambiadores de Cl-HCO_3 (los denominados intercambiadores aniónicos, o AE1, AE2 y AE3) y cinco que codifican transportadores de HCO_3^- acoplados a Na^+. Además, un gen codifica un cotransportador de Na/borato y otro gen codifica una proteína (denominada AE4) cuya función es controvertida. En la revisión de Romero y cols. se puede consultar una descripción de estos temas.

Los cinco transportadores de HCO_3^- acoplados a Na^+ incluyen los dos cotransportadores electrógenos de Na/HCO_3 (NBCe1 y NBCe2), dos cotransportadores de Na/HCO_3 electroneutros (NBCn1 y NBCn2) y un único intercambiador de Cl-HCO_3 impulsado por Na^+ (NDCBE).

El NBCe1 y el NBCe2 parecen ser capaces de transportar Na^+ y HCO_3^- con una estequiometría para el Na^+:HCO_3^- de 1:3 (como en el túbulo proximal renal; v. fig. 39-4*A*) o 1:2 (como en la mayoría de las demás células, incluido el conducto pancreático; fig. 43-6). La evidencia preliminar del laboratorio de Boron sugiere que NBCe1 y NBCe2 (al menos cuando actúan con una estequiometría de 1:2) en realidad transportan CO_3^{2-} en lugar de HCO_3^-. Por supuesto, el CO_3^{2-} surge del HCO_3^- en la reacción $HCO_3^- \rightleftarrows CO_3^{2-} + H^+$, que tiene una p*K* de ~10,3.

El NDCBE parece introducir 1 ion Na^+ y 2 iones HCO_3^- en la célula a cambio de 1 Cl^- (que sale de la célula). Numerosos datos cinéticos concuerdan con la hipótesis de que el NDCBE del axón de calamar en realidad transporta Na^+ más CO_3^{2-} (a cambio de Cl^-) o quizás el par iónico $NaCO_3^-$ (a cambio de Cl^-). El $NaCO_3^-$ se forma rápidamente, y de forma reversible, a partir de Na^+ y CO_3^{2-}: $Na^+ + CO_3^{2-} \rightleftarrows NaCO_3^-$.

Los trabajos sobre NBCn2 (Parker y cols., 2008) concuerdan con la hipótesis de que este cotransportador electroneutro de Na/HCO_3, que parece transportar 1 Na^+ y 1 HCO_3^- dentro de la célula, en realidad puede mediar la captación de 1 Na^+ y 1 CO_3^{2-} a cambio de 1 HCO_3^- intracelular. El efecto neto del intercambio de 1 CO_3^{2-} extracelular por 1 HCO_3^- intracelular sería la captación de 1 HCO_3^-. De hecho, resulta interesante especular sobre la posibilidad de que todos los miembros de la familia SLC4 son, en realidad, intercambiadores y las proteínas que parecen mediar el cotransporte en realidad median un intercambio cuyo resultado es un cotransporte aparente.

Además de la familia SLC4, varios miembros de la familia SLC26 también pueden transportar HCO_3^-, aunque estas proteínas SLC26 tienden a ser menos selectivas respecto a los aniones que transportan. Se puede leer el trabajo de Alper y Sharma para consultar una revisión de esta familia de genes.

BIBLIOGRAFÍA

Alper SL, Sharma AK. The SLC26 gene family of anion transporters and channels. Mol Aspects Med 2013;34:494-515.

Boron WF. Intracellular-pH-regulating mechanism of the squid axon: Relation between the external Na^+ and HCO_3^- dependences. J Gen Physiol 1985;85:325-45.

Boron WF, De Weer P. Intracellular pH transients in squid giant axons caused by CO_2, NH_3, and metabolic inhibitors. J Gen Physiol 1976;67:91-112.

Boron WF, Knakal RC. Intracellular pH-regulating mechanism of the squid axon. Dependence on extracellular pH. J Gen Physiol 1992;99:817-37.

Boron WF, Knakal RC. Intracellular pH-regulating mechanism of the squid axon: Interaction between DNDS and extracellular Na^+ and HCO_3^-. J Gen Physiol 1989;93:123-50.

Boron WF, Russell JM. Stoichiometry and ion dependencies of the intracellular-pH-regulating mechanism in squid giant axons. J Gen Physiol 1983;81:373-99.

Hogan EM, Cohen MA, Boron WF. K^+- and HCO_3^--dependent acid–base transport in squid giant axons: Base efflux. J Gen Physiol 1995;106:821-44.

Hogan EM, Cohen MA, Boron WF. K^+- and HCO_3^--dependent acid–base transport in squid giant axons: Base influx. J Gen Physiol 1995;106:845-62.

Parker MD, Musa-Aziz R, Rojas JD, et al. Characterization of human SLC4A10 as an electroneutral Na/HCO_3 cotransporter (NBCn2) with Cl^- self-exchange activity. J Biol Chem 2008;283:12777-88.

Romero MF, Fulton CM, Boron WF. The SLC4 family of HCO_3^- transporters. Pflugers Arch 2004;447:495-509.

N5-22 Uso de vesículas de membrana para estudiar el transporte de glucosa

Colaboración de Gerhard Giebisch, Erich Windhager, Emile Boulpaep y Walter Boron

La técnica de vesículas de membrana se describe en N33-5. En la figura 5-12 se muestra el uso de esta técnica para explorar cómo el gradiente de Na^+ influye en la captación de glucosa. Las vesículas están constituidas por vesículas de membrana del borde en cepillo (es decir, de la membrana apical del túbulo proximal). En ausencia de Na^+ en el medio experimental, la glucosa entra en las vesículas de membrana del borde en cepillo renal lentamente hasta alcanzar un valor de equilibrio (curva verde en la gráfica central de la fig. 5-12). En este punto, las concentraciones interna y externa de glucosa son idénticas. El aumento lento de la [glucosa] intravesicular se produce por difusión en ausencia de Na^+. En cambio, la adición de Na^+ al medio externo establece un marcado gradiente entrante, lo que acelera drásticamente la captación de glucosa (curva roja en la gráfica central de la fig. 5-12). El resultado es un «pico» transitorio durante el cual la glucosa se acumula por encima del nivel de equilibrio. Por tanto, en presencia de Na^+, es evidente que la vesícula transporta glucosa en contra de gradiente. Los gradientes similares de otros cationes, como el K^+, no tienen ningún efecto sobre el movimiento de glucosa más allá de lo que sería de esperar de la simple difusión.

Un voltaje negativo de la célula también puede impulsar el cotransporte de Na/glucosa, incluso cuando no hay gradiente de Na^+. En experimentos en los que las concentraciones interna y externa de Na^+ son iguales, hacer que el interior de las vesículas sea eléctricamente negativo acelera la captación de la glucosa (no se muestra en la fig. 5-12).

En los experimentos de vesículas realizados con vesículas obtenidas a partir de la membrana basolateral, el pico de [glucosa] intravesicular no se produce, incluso en presencia de un gradiente de Na^+ hacia el interior. Por tanto, el cotransportador de Na/glucosa está restringido a la membrana apical.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Cotransportador de K/Cl El tercer tipo de cotransportador de Cl^- acoplado a catión es la **familia del cotransportador de K/Cl (KCC)** *independiente* de Na^+ (KCC1 a KCC4 o SLC12A4 a SLC12A7). Debido a que la bomba Na-K provoca la acumulación de K^+ dentro de la célula, el gradiente electroquímico de K^+ es de salida a través de la membrana plasmática (v. fig. 5-11*I*). Además, ciertas vías, como la del cotransportador de Na/K/Cl y el intercambiador de aniones Cl-HCO_3 (v. más adelante), introducen Cl^- en la célula, por lo que, en la mayoría de las células, el gradiente electroquímico de Cl^- es también de salida. Por tanto, la fuerza impulsora neta que actúa sobre el KCC favorece la salida de K^+ y Cl^- de la célula (v. págs. 131-132).

Cotransportadores impulsados por H^+ Aunque la mayoría de los cotransportadores conocidos en las células animales están impulsados por la entrada de Na^+, algunos son impulsados por la entrada a favor de gradiente de H^+. El **cotransportador H/oligopéptido PepT1** y las proteínas relacionadas son miembros de la familia SLC15. PepT1 es electrógeno y es responsable de la absorción de péptidos pequeños (v. fig. 5-11*J*) desde la luz hacia las células del túbulo proximal renal (v. pág. 777-778) y del intestino delgado (v. pág. 923). Los **cotransportadores de aminoácidos impulsados por H^+** (p. ej., **PAT1**) son miembros de la familia SLC36. Los **cotransportadores de monocarboxilato,** como **MCT1,** son miembros de la familia SLC16. Estos cotransportadores median el flujo electroneutro acoplado a H^+ de lactato, piruvato u otros monocarboxilatos a través de las membranas celulares de la mayoría de los tejidos corporales (v. fig. 5-11*K*). En el caso del lactato, MCT1 puede actuar en el sentido neto hacia el interior o hacia el exterior, dependiendo de los gradientes de lactato y H^+ a través de la membrana celular. Es probable que MCT1 expulse lactato de las células que producen lactato por glucólisis pero que lo introduzca en las células que consumen lactato. El **cotransportador de iones metálicos divalentes (DMT1),** un miembro de la familia SLC11, acopla la entrada de H^+ con la entrada de hierro ferroso (Fe^{2+}), así como con la entrada de otros metales divalentes, algunos de los cuales (Cd^{2+}, Pb^{2+}) son tóxicos para las células (v. fig. 5-11*L*). DMT1 se expresa en altos niveles en el riñón y las porciones proximales del intestino delgado.

Los intercambiadores, otra clase de transportadores activos secundarios, intercambian iones entre sí

La otra clase importante de transportadores activos secundarios es la de los intercambiadores, o antiportadores. Los intercambiadores son proteínas de membrana intrínsecas que transportan uno o más solutos «impulsores» en un sentido y uno o más solutos «impulsados» en el sentido *opuesto*. En general, estos transportadores intercambian cationes por cationes o aniones por aniones.

Intercambiador de Na-Ca Los **intercambiadores de Na-Ca (NCX)** son casi ubicuos y pertenecen a la familia SLC8 (v. tabla 5-4). Lo más probable es que medien el intercambio de tres iones Na^+ por cada ion Ca^{2+} (fig. 5-13). El NCX es electrógeno y transporta una carga neta positiva en el mismo sentido que el Na^+. En la mayoría de las circunstancias, el gradiente electroquímico entrante de Na^+ a través de la membrana plasmática impulsa la expulsión contra gradiente de Ca^{2+} desde la célula. Por tanto, en concierto con la bomba de Ca de la membrana plasmática, este sistema de transporte contribuye a mantener la marcada diferencia de energía potencial electroquímica de Ca^{2+} dirigida hacia el interior celular que normalmente está presente a través de la membrana plasmática de todas las células.

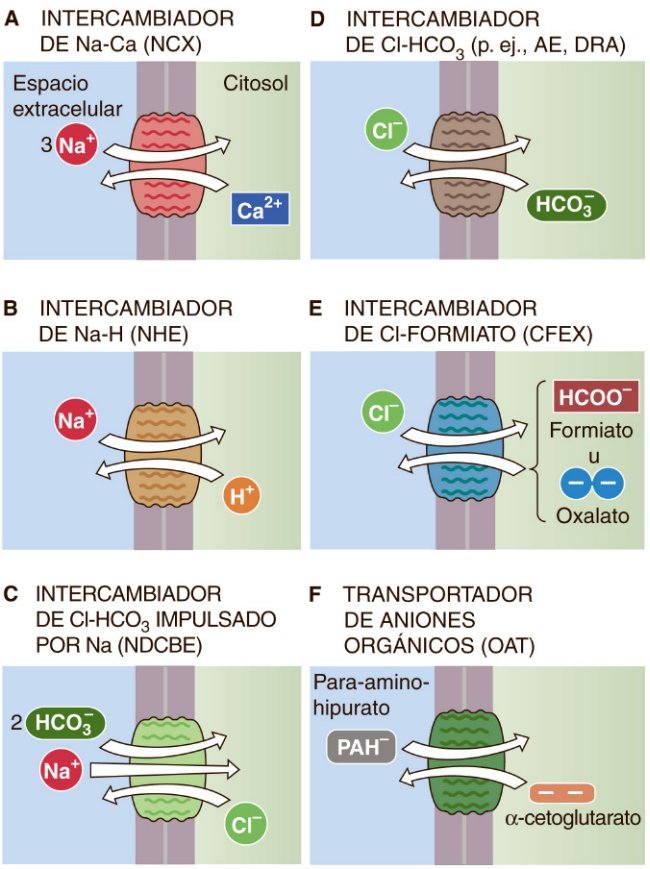


Figura 5-13 Intercambiadores representativos.

El NCX utiliza el gradiente electroquímico entrante de Na^+ para impulsar la salida activa secundaria de Ca^{2+}. Con una estequiometría supuesta de tres Na^+ por cada Ca^{2+}, la eficacia del gradiente electroquímico de Na^+ como fuerza impulsora se magnifica; por tanto, el NCX está en equilibrio cuando el gradiente electroquímico de Ca^{2+} se equilibra por el triple del gradiente electroquímico de Na^+:

$$\Delta\tilde{\mu}_{Ca} = 3\Delta\tilde{\mu}_{Na} \qquad \textbf{(5-21)}$$

Alternativamente,

$$\frac{[Ca^{2+}]_e}{[Ca^{2+}]_i} = \left(\frac{[Na^+]_e}{[Na^+]_i}\right)^3 \cdot 10^{-V_m/(60\,mV)} \qquad \textbf{(5-22)}$$

En una célula con un gradiente de concentración de Na^+ de 10 veces y un V_m de −60 mV, la diferencia de energía potencial electroquímica para el Na^+ puede crear un gradiente de concentración de Ca^{2+} de $10^3 \times 10^1$ (10.000 veces), que es el gradiente de Ca^{2+} existente a través de la mayoría de las membranas celulares. Por tanto, el efecto del gradiente de concentración de Na^+ de 10 veces hacia el interior celular se eleva al cubo y explica el gradiente de concentración del Ca^{2+} de 10^3 veces a través de la membrana plasmática. Además, la estequiometría de tres Na^+ por cada Ca^{2+} produce una entrada neta de una carga positiva por cada ciclo de transporte. Así, el V_m negativo de 60 mV en el interior celular actúa como fuerza impulsora equivalente a otro gradiente de concentración de 10 veces.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

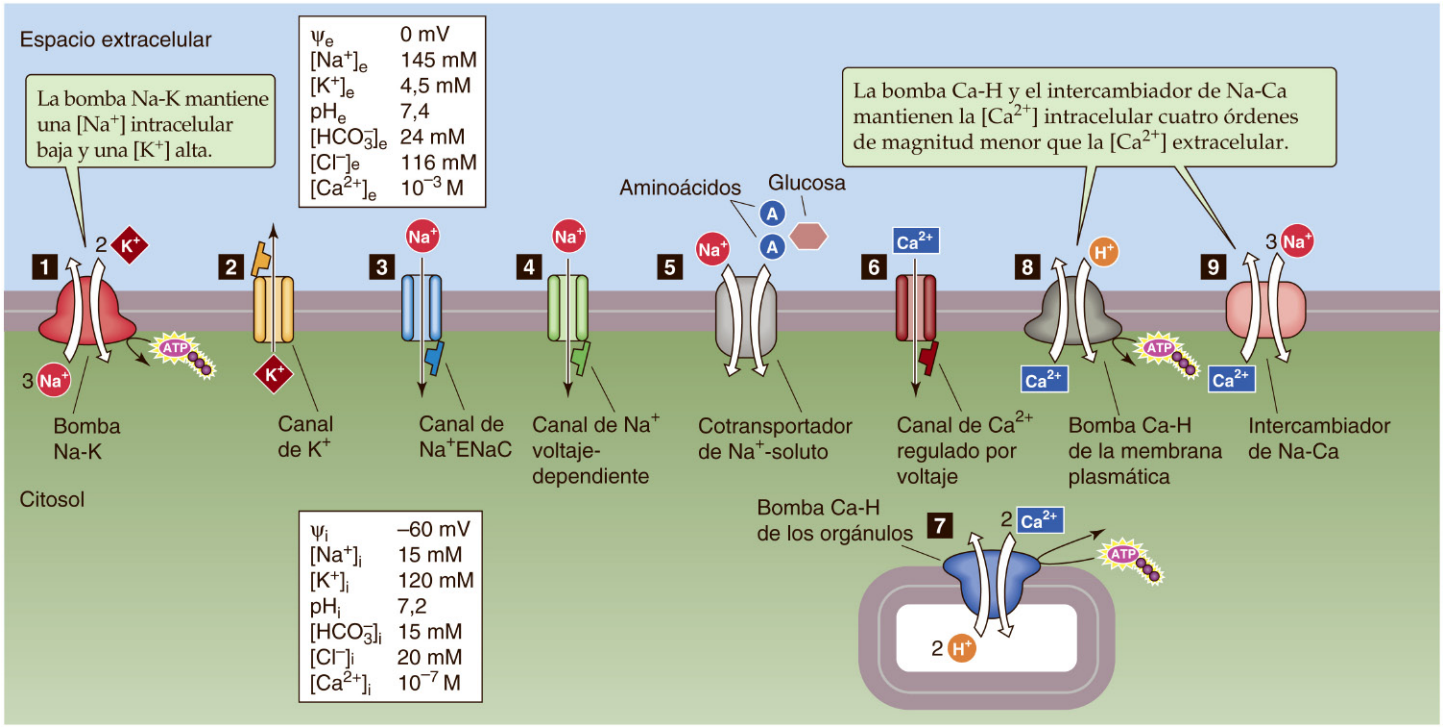


Figura 5-14 Gradientes iónicos, canales y transportadores en una célula típica.

Intercambiador de Na-H Los **intercambiadores de Na-H (NHE, *Na-H exchangers*)**, que pertenecen a la familia SLC9 (v. tabla 5-4), median el intercambio 1:1 de Na^+ extracelular por H^+ intracelular a través de la membrana plasmática (v. fig. 5-13*B*). Casi todas las células del cuerpo tienen en su membrana plasmática uno o más de los nueve **N5-20** NHE conocidos. Gracias a la acción de los NHE, el gradiente electroquímico entrante de Na^+ impulsa la expulsión contra gradiente de H^+ desde la célula y eleva el pH_i. El NHE1 es ubicuo, está presente en células no epiteliales y en las membranas basolaterales de los epitelios, y desempeña un papel importante en la regulación del pH_i (v. pág. 127) y el volumen celular (v. pág. 131). El NHE3 está presente en las membranas apicales de varios epitelios, donde desempeña un papel importante en la secreción de ácido (v. pág. 827) y la absorción de Na^+.

Otro intercambiador catiónico, el **transportador de expulsión de múltiples fármacos y toxinas (MATE, *multidrug and toxin extrusion transporter;*** familia SLC47), media la captación de H^+ a través de la membrana apical de las células de los túbulos proximales renales y de los hepatocitos en intercambio por cationes orgánicos, que son segregados hacia la luz por el MATE.

Intercambiador de Cl-HCO_3 impulsado por Na^+ Un segundo intercambiador acoplado a Na^+ que es importante para la regulación del pH_i es el **intercambiador de Cl-HCO_3 impulsado por Na^+ (NDCBE),** miembro de la familia SLC4 (v. tabla 5-4). Este transportador electroneutro acopla el movimiento de un ion Na^+ y el equivalente de dos iones HCO_3^- **N5-19** en un sentido con el movimiento de un ion Cl^- en el sentido opuesto (v. fig. 5-13*C*). El NDCBE utiliza el gradiente electroquímico entrante de Na^+ para impulsar la entrada contra gradiente de HCO_3^- en la célula. Por tanto, al igual que los intercambiadores de Na-H, el NDCBE ayuda a mantener el pH_i relativamente alcalino. El NDCBE también puede participar en la reabsorción de Na^+ (es decir, el movimiento desde la luz a la sangre) a través de ciertas células de los túbulos renales.

Intercambiador de Cl-HCO_3 Un tercer grupo de intercambiadores que intervienen en el transporte ácido-base son los intercambiadores de Cl-HCO_3 (v. fig. 5-13*D*) que actúan independientemente de Na^+. Pueden ser miembros de la familia SLC4 o SLC26. Casi todas las células del cuerpo expresan uno de los tres intercambiadores electroneutros SLC4 o Cl-HCO_3, también denominados **intercambiadores aniónicos (AE1 a AE3).** AE1 es importante para el transporte de HCO_3^- al interior de los eritrocitos en el pulmón y fuera de ellos en los tejidos periféricos (v. pág. 656). En otras células, donde el gradiente entrante de Cl^- casi siempre expulsa el HCO_3^- de la célula, AE2 y AE3 desempeñan un papel importante en la regulación del pH_i (v. pág. 127) porque tienden a acidificar la célula. Por otra parte, la captación de Cl^- a menudo desempeña un papel importante en la regulación del volumen celular (v. pág. 130).

Varios miembros de la **familia SLC26** pueden actuar como intercambiadores de Cl-HCO_3, por lo que desempeñan papeles importantes en transporte epitelial de Cl^- y HCO_3^-. Debido a que la estequiometría no necesita ser 1:1, el transporte por SLC26 puede ser electrógeno. Tal y como se describe a continuación, las proteínas SLC26 que intercambian Cl^- por HCO_3^- también transportan una amplia variedad de *otros* aniones.

Otros intercambiadores aniónicos Una característica de la familia SLC26 es su multifuncionalidad. Por ejemplo, SLC26A6, que está presente en la membrana apical de las células del túbulo proximal renal, puede mediar el **intercambio de Cl-formiato** y el **intercambio de Cl-oxalato** (v. fig. 5-13*E*). Estas actividades parecen ser importantes para la captación activa secundaria de Cl^- y para

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N5-20 Intercambiadores NHE

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

Se puede consultar la revisión de Donowitz y cols. para obtener una visión general de la familia de intercambiadores de Na-H (también denominada familia SLC9 de «transportadores unidos a solutos»).

BIBLIOGRAFÍA

Donowitz M, Ming Tse C, Fuster D. SLC9/NHE gene family, a plasma membrane and organellar family of Na^+/H^+ exchangers. Mol Aspects Med 2013;34:236-51.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

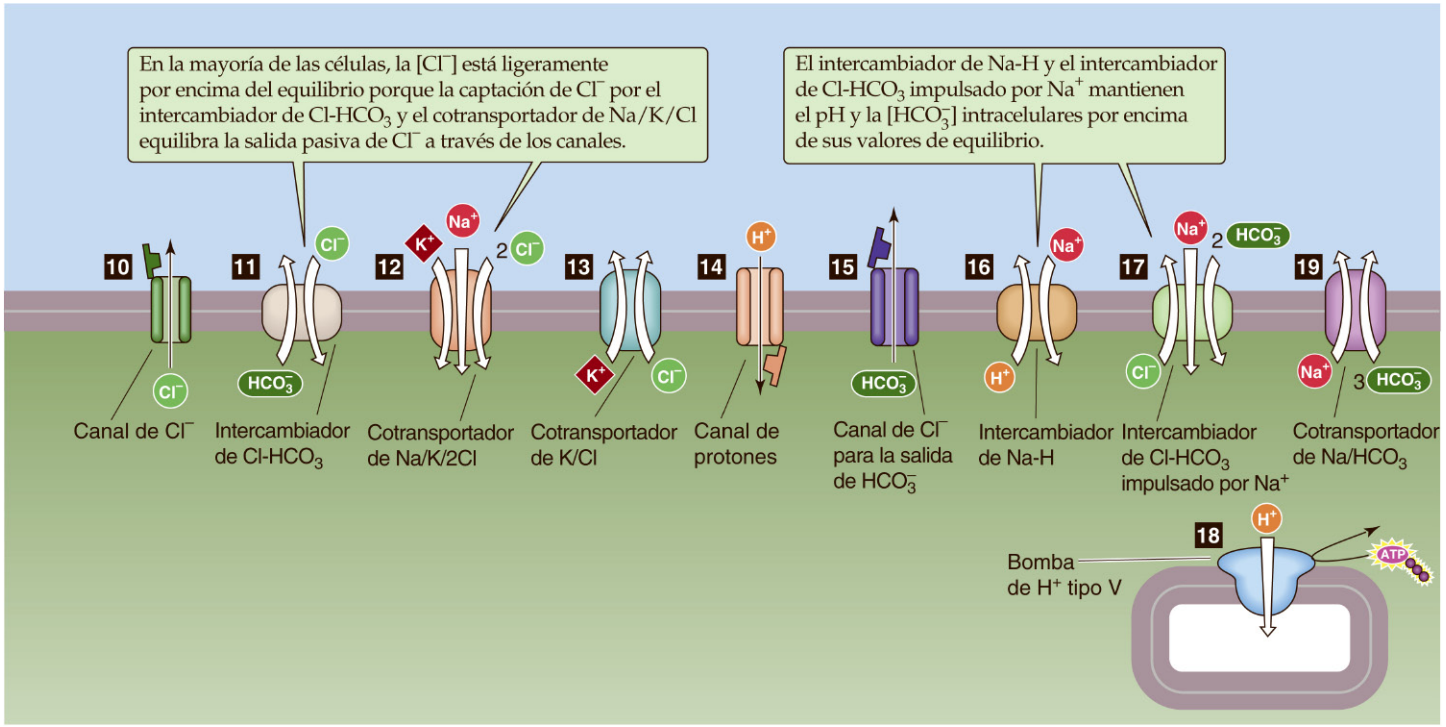


Figura 5-14 *(cont.)*

la secreción de oxalato. La **pendrina** no solo media el intercambio de Cl-HCO_3 sino que también puede transportar I^-, lo que es importante en la glándula tiroides (v. pág. 1006).

Otros intercambiadores aniónicos que no pertenecen a las familias SLC4 y SLC26 también desempeñan papeles importantes. Los **polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATP, *organic anion–transporting polypeptides*)** son miembros de la familia SLC21. En el hígado, los OATP median la captación de ácidos biliares, bilirrubina y bromosulftaleína (un sustrato usado en análisis). Otro miembro de la familia SLC21 es el **transportador de prostaglandina (PGT, *prostaglandin transporter*),** que media la captación de los prostanoides (p. ej., prostaglandinas E_2 y $F_{2\alpha}$ y tromboxano B_2).

Los **transportadores de aniones orgánicos (OAT, *organic anion transporters*)** son miembros de la familia SLC22, caracterizada por su diversidad. Los OAT, por intercambio o difusión facilitada, median la captación de aniones orgánicos endógenos (v. fig. 5-13*F*), así como de fármacos, como la penicilina y el *p*-aminohipurato, utilizado como sustrato en mediciones fisiológicas. **URAT1,** otro miembro de la familia SLC22, es un intercambiador que media el transporte de ácido úrico en el túbulo proximal renal. Sorprendentemente, los transportadores OCT que median la difusión facilitada de *cationes* orgánicos (v. pág. 115) son también miembros de la familia SLC22.

REGULACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES INTRACELULARES DE IONES

En la figura 5-14 se muestran las herramientas de las que dispone una célula prototípica para regular su composición intracelular. Las células de distintos tejidos (e incluso diferentes tipos celulares en el mismo tejido) tienen diferentes dotaciones de canales y transportadores. Las células epiteliales y las neuronas pueden enviar determinados canales y transportadores a distintas partes de la célula (p. ej., membrana apical frente a basolateral o axón frente a soma/dendrita). Por tanto, las diferentes células podrían tener composiciones iónicas intracelulares algo diferentes.

La bomba Na-K mantiene la [Na^+] intracelular baja y la [K^+] alta

Los gradientes más llamativos e importantes a través de la membrana celular son los de Na^+ y K^+. El **sodio** es el catión predominante en el LEC, donde está presente en una concentración de ~145 mM (v. fig. 5-14). El Na^+ está relativamente excluido del espacio intracelular, donde está presente solo en una fracción de la concentración extracelular. Este gradiente de Na^+ se mantiene principalmente por la expulsión activa de Na^+ desde la célula por la bomba Na-K (v. fig. 5-14, n.° 1). En cambio, el **potasio** está presente en una concentración de solo ~4,5 mM en el LEC, pero es el catión predominante en el espacio intracelular, donde se acumula en cifras unas 25-30 veces superiores a las de su concentración extracelular. De nuevo, este gradiente es el resultado directo de la captación activa primaria de K^+ hacia la célula por la bomba Na-K. Cuando la bomba Na-K se inhibe con ouabaína, la $[Na^+]_i$ aumenta y la $[K^+]_i$ disminuye.

Además de generar gradientes de concentración para el Na^+ y el K^+, la bomba Na-K desempeña un papel importante en la generación del voltaje de membrana negativo en el interior, que es de ~60 mV en una célula típica. La bomba Na-K realiza esta tarea de dos maneras. En primer lugar, debido a que la bomba Na-K expulsa tres iones Na^+ por cada dos iones K^+, la propia bomba es **electrógena.** Esta electrogenicidad provoca una corriente neta de carga positiva hacia el exterior a través de la membrana plasmática

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

y tiende a generar un V_m interior negativo. Sin embargo, la propia corriente de la bomba solo hace una pequeña contribución al V_m negativo. En segundo lugar, y mucho más importante desde el punto de vista cuantitativo, la acumulación activa de K^+ por la bomba Na-K crea un gradiente de concentración que favorece la salida de K^+ de la célula a través de los canales de K^+ (v. fig. 5-14, n.° 2). La tendencia del K^+ a *salir* a través de estos canales, dejando tras de sí cargas negativas no contrarrestadas, es la causa principal del voltaje de membrana negativo en el interior. Cuando los canales de K^+ se bloquean con un inhibidor como el Ba^{2+}, el V_m se vuelve mucho menos negativo (es decir, la célula se despolariza). En la mayoría de las células, la principal vía para el flujo de corriente a través de la membrana plasmática (es decir, la principal conductancia iónica) son los canales de K^+. La generación del voltaje de membrana se describe en el capítulo 6.

El V_m negativo en el interior, junto con el gran gradiente de concentración para el Na^+, se suma para crear un gran gradiente electroquímico entrante de Na^+ celular, que favorece en gran medida la entrada pasiva de Na^+. Dada la gran cantidad de energía que se dedica a la generación de esta fuerza impulsora favorable a la entrada de Na^+, se podría esperar que la célula permita la entrada de Na^+ a la célula solo a través de vías que tienen unos fines fisiológicos importantes. La simple entrada pasiva de Na^+ a través de canales (sin aprovechar esta entrada de Na^+ para algún propósito fisiológico) completaría un ciclo inútil que culmina en la salida activa de Na^+. Tendría poco sentido teleológico que la célula utilizase unos depósitos considerables de energía para expulsar Na^+ solo para dejarlo difundir de vuelta sin efecto. En lugar de ello, las células aprovechan la energía de la entrada de Na^+ para tres propósitos principales:

1. En ciertas **células epiteliales,** los canales de Na^+ sensibles a amilorida (ENaC) están restringidos en gran medida a la superficie *apical* o luminal de la célula (v. fig. 5-14, n.° 3), y las bombas Na-K están restringidas a la superficie *basolateral* de la célula. De esta manera, se produce un transporte *transepitelial* de Na^+, en lugar de un ciclo inútil de Na^+ de ida y vuelta a través de la misma membrana plasmática.
2. En las **células excitables,** se produce una entrada pasiva de Na^+ a través de canales de Na^+ voltaje-dependientes (v. fig. 5-14, n.° 4), lo que desempeña un papel fundamental en la generación del potencial de acción. En esas células, el Na^+ sigue un ciclo con un alto coste energético a través de la membrana plasmática para llevar a cabo el importante propósito fisiológico de transferencia de información.
3. Casi **todas las células** del cuerpo usan el gradiente electroquímico del Na^+ a través de la membrana plasmática para impulsar el transporte activo secundario de nutrientes y de iones (v. fig. 5-14, n.° 5).

La bomba de Ca y el intercambiador de Na-Ca mantienen la $[Ca^{2+}]$ intracelular cuatro órdenes de magnitud por debajo de la $[Ca^{2+}]$ extracelular

Mientras que la concentración de Ca^{2+} en el espacio extracelular es de ~1 mM (10^{-3} M), la del LIC es de solo ~100 nM (10^{-7} M), un gradiente de concentración de 10^4 veces. Debido al voltaje de membrana negativo en el interior de una célula típica y al gran gradiente químico para el Ca^{2+}, el gradiente electroquímico entrante para el Ca^{2+} a través de la membrana plasmática es enorme, mucho mayor que el de cualquier otro ion. Muchas células tienen diversos canales de Ca^{2+} a través de los cuales el Ca^{2+} puede entrar a la célula (v. fig. 5-14, n.° 6). En general, los canales de Ca^{2+} están regulados por voltaje (v. págs. 189-190) o por agentes humorales (v. págs. 323-324), de modo que la rápida entrada de Ca^{2+} en la célula se produce solo en ráfagas cortas. Sin embargo, dada la existencia de vías de transporte pasivo de Ca^{2+} *hacia* las células, se puede plantear la pregunta de qué mecanismos de transporte mantienen la $[Ca^{2+}]_i$ baja y mantienen así el enorme gradiente electroquímico de Ca^{2+} a través de la membrana plasmática.

Bomba de Ca (SERCA) en las membranas de los orgánulos Las bombas de Ca (ATPasas) están presentes en las membranas que rodean diversos orgánulos intracelulares, como el retículo sarcoplásmico y endoplásmico (v. fig. 5-14, n.° 7). Estas bombas secuestran activamente el Ca^{2+} citosólico en sus depósitos intracelulares. Estos depósitos de Ca^{2+} pueden liberarse posteriormente al citoplasma en ráfagas como parte de un proceso de transducción de señal en respuesta a una despolarización de la membrana o a agentes humorales. Aunque el secuestro del Ca^{2+} en los depósitos intracelulares es un mecanismo importante de regulación de la $[Ca^{2+}]_i$ a corto plazo, existe un límite para la cantidad de Ca^{2+} que una célula puede almacenar. Por tanto, en el estado estacionario, la expulsión de Ca^{2+} a través de la membrana celular debe equilibrar la entrada pasiva de Ca^{2+}.

Bomba de Ca (PMCA) en la membrana plasmática Las membranas plasmáticas de la mayoría de las células contienen una bomba de Ca que desempeña un papel importante en la expulsión del Ca^{2+} de la célula (v. fig. 5-14, n.° 8). Se podría pensar que el aumento de la concentración intracelular de Ca^{2+} estimularía la expulsión de Ca^{2+}por la bomba de Ca para así devolver la $[Ca^{2+}]_i$ a la normalidad. En realidad, la bomba *por sí sola* es incapaz de este tipo de control por retroalimentación; debido a que su K_m para la $[Ca^{2+}]_i$ es muy alta, la bomba es prácticamente inactiva a una $[Ca^{2+}]_i$ fisiológica. Sin embargo, cuando la $[Ca^{2+}]_i$ aumenta, el Ca^{2+} se une a una proteína denominada **calmodulina** (CaM; v. pág. 60), que tiene una alta afinidad por el Ca^{2+}. El complejo Ca^{2+}-CaM se une a la bomba de Ca y reduce su K_m para la $[Ca^{2+}]_i$ llevándola al rango fisiológico, lo que estimula la expulsión del Ca^{2+}. A medida que la $[Ca^{2+}]_i$ disminuye, la concentración intracelular de Ca^{2+}-CaM también se reduce, por lo que el Ca^{2+}-CaM se disocia de la bomba de Ca y dicha bomba vuelve a su estado inactivo. Con valores de $[Ca^{2+}]_i$ de ~100 nM, la bomba de Ca es la vía principal de la expulsión de Ca^{2+}.

Intercambiador de Na-Ca (NCX) en la membrana plasmática El intercambiador de Na-Ca (v. fig. 5-14, n.° 9) desempeña un papel clave en la expulsión de Ca^{2+} solo cuando la $[Ca^{2+}]_i$ aumenta sustancialmente por encima de los niveles normales. Por tanto, el NCX es especialmente importante para restaurar una $[Ca^{2+}]_i$ baja cuando se produce la entrada de gran cantidad de Ca^2. Esta propiedad es más notable en las células excitables, como las neuronas y el músculo cardíaco, donde se puede producir la entrada de grandes cantidades de Ca^{2+} a través de canales de Ca^{2+} regulados por voltaje durante los potenciales de acción.

En la mayoría de las células, la $[Cl^-]$ está ligeramente por encima del equilibrio porque la captación de Cl^- por el intercambiador de Cl-HCO_3 y el cotransportador de Na/K/Cl contrarresta la salida pasiva de Cl^- a través de los canales

En todas las células, la $[Cl^-]$ es menor que la $[Cl^-]$ en el espacio extracelular. Casi todas las células tienen **canales selectivos de**

booksmedicos.org

booksmedicos.org

aniones (v. fig. 5-14, n.° 10) por los que el Cl^- puede fluir pasivamente. En una célula típica con un voltaje de membrana de 60 mV negativo en el interior, la $[Cl^-]_i$ sería una décima parte de la $[Cl^-]_e$ si el Cl^- solo fluyera pasivamente a través de la membrana plasmática. Esto es lo que ocurre en el músculo esquelético. Sin embargo, para la mayoría de los tipos celulares, la $[Cl^-]_i$ es aproximadamente dos veces mayor de lo predicho teniendo en cuenta solo la distribución pasiva, lo que indica la presencia de vías de transporte que median la captación activa de Cl^- al interior de la célula. Es probable que la vía más común para la captación de Cl^- sea el **intercambiador de Cl-HCO_3** (v. fig. 5-14, n.° 11). Debido a que la $[HCO_3^-]_i$ es varias veces mayor que si fluyera de forma pasiva a través de la membrana celular, la diferencia de energía potencial electroquímica saliente para el HCO_3^- puede actuar como fuerza impulsora para la entrada contra gradiente del Cl^- a través del intercambio de Cl-HCO_3. Otra vía que puede mediar el transporte de Cl^- contra gradiente hacia la célula es la del **cotransportador de Na/K/Cl** (v. fig. 5-14, n.° 12), que se estimula por una $[Cl^-]_i$ baja.

Dada la presencia de estas vías de transporte que median la captación de Cl^-, ¿por qué la $[Cl^-]_i$ solo es unas 2 veces mayor de lo predicho para la distribución pasiva? La respuesta es que la salida pasiva de Cl^- a través de canales selectivos de aniones en la membrana plasmática se opone a los mecanismos de captación de Cl^-. Otro factor que tiende a mantener la $[Cl^-]$ baja en algunas células es el **cotransportador de K/Cl.** Este KCC (v. fig. 5-14, n.° 13), impulsado por el gradiente de salida de K^+, tiende a expulsar K^+ y Cl^- de las células. Por tanto, el gradiente de K^+ estimula la salida de Cl^- tanto generando el V_m negativo en el interior que expulsa el Cl^- de la célula a través de canales como impulsando el cotransporte de K/Cl.

El intercambiador de Na-H y los transportadores de HCO_3^- impulsados por Na^+ mantienen el pH y la $[HCO_3^-]$ intracelulares por encima de sus valores de equilibrio

El H^+, el HCO_3^- y el CO_2 en un compartimento determinado suelen estar en equilibrio entre sí. El pH extracelular suele ser de ~7,4, la $[HCO_3^-]_e$ es de 24 mM y la P_{CO_2} es de ~40 mmHg. En una célula típica, el pH intracelular es de ~7,2. Dado que la $[CO_2]$ suele ser igual a ambos lados de la membrana de la célula, se puede estimar que la $[HCO_3^-]_i$ es de ~15 mM. Aunque el LIC es ligeramente más ácido que el LEC, el pH_i es realmente mucho más alcalino de lo que sería si el H^+ y el HCO_3^- se distribuyeran de forma pasiva a través de la membrana celular. El H^+ puede entrar a la célula de forma pasiva y el HCO_3^- puede salir de la célula de forma pasiva, aunque ambos procesos se producen a una velocidad bastante baja. El H^+ puede pasar a través de ciertos **canales de cationes** y quizá de canales selectivos de H^+ (v. fig. 5-14, n.° 14), y el HCO_3^- pasa con bastante facilidad a través de la mayoría de los **canales de Cl^-** (v. fig. 5-14, n.° 15). Debido a que un voltaje de membrana de −60 mV es equivalente como fuerza impulsora a un gradiente de concentración de iones monovalentes de 10 veces, sería de esperar que la $[H^+]$ fuese 10 veces más alta en el interior de la célula que en el LEC, lo que corresponde a un pH_i 1 unidad de pH más ácido que el pH_e. Asimismo, sería de esperar que la $[HCO_3^-]_i$ fuese solo una décima parte de la $[HCO_3^-]_e$. La observación de que el pH_i y la $[HCO_3^-]_i$ se mantienen por encima de lo previsto para la distribución pasiva a través de la membrana plasmática indica que las células deben expulsar H^+ o captar HCO_3^- activamente.

El transporte de ácido fuera de la célula o de base dentro de la célula se denomina colectivamente expulsión de ácido. En la mayoría de las células, los **expulsores de ácido** son transportadores activos secundarios que obtienen la energía del gradiente electroquímico de Na^+ a través de la membrana celular. Los expulsores de ácido más importantes son **los intercambiadores de Na-H** (v. fig. 5-14, n.° 16) y **de Cl-HCO_3 impulsado por Na^+** (v. fig. 5-14, n.° 17), así como los **cotransportadores de Na/HCO_3** con estequiometrías de Na^+:HCO_3^- 1:2 y 1:1 (v. fig. 5-11*E, F*). Estos sistemas de transporte suelen ser sensibles a cambios del pH_i; se estimulan cuando la célula se acidifica y se inhiben cuando la célula se alcaliniza. Por tanto, estos transportadores mantienen el pH_i en un rango óptimo para el funcionamiento celular. Con menos frecuencia, ciertas células epiteliales que están especializadas en la secreción ácida utilizan **bombas de H tipo V** (v. fig. 5-14, n.° 18) o **bombas H-K** en sus membranas apicales para expulsar ácido. Entre estos epitelios se incluyen el tubo colector renal y el estómago. Como se señaló anteriormente, casi todas las células tienen bombas tipo V en las membranas que rodean orgánulos intracelulares como los lisosomas, los endosomas y el aparato de Golgi.

Debido a que la mayoría de las células tienen potentes sistemas de expulsión de ácido, se podría plantear la pregunta de por qué el pH_i no es mucho más alcalino que ~7,2. Parte de la respuesta es que los procesos de transporte que actúan como **introductores de ácido** equilibran la expulsión de ácido. La salida pasiva de H^+ y HCO_3^- a través de *canales,* como se señaló anteriormente, tiende a acidificar la célula. Las células también tienen *transportadores* que suelen expulsar HCO_3^- fuera de ellas. El más frecuente es el intercambiador de Cl-HCO_3 (v. fig. 5-14, n.° 11). Otro es el cotransportador electrógeno de Na/HCO_3 con una estequiometría de Na^+:HCO_3^- de 1:3 (v. fig. 5-14, n.° 19), que expulsa HCO_3^- de la célula a través de la membrana basolateral de los túbulos proximales renales.

TRANSPORTE DE AGUA Y REGULACIÓN DEL VOLUMEN CELULAR

El transporte de agua está impulsado por las diferencias de presión hidrostática y osmótica a través de las membranas

El transporte de agua a través de membranas biológicas siempre es pasivo. No se ha descrito ninguna bomba de H_2O. N5-21 En cierta medida, las moléculas individuales de H_2O se pueden disolver en las bicapas lipídicas y, por tanto, atravesar las membranas celulares a una velocidad baja pero finita por difusión simple. La facilidad con la que el H_2O difunde a través de las bicapas lipídicas depende de la composición de lípidos de la bicapa. Las membranas con poca fluidez (v. pág. 10), es decir, aquellas cuyos fosfolípidos tienen largas cadenas de ácidos grasos saturados con pocos enlaces dobles (es decir, pocas angulaciones), presentan una menor permeabilidad al H_2O. La adición de otros lípidos que disminuyen la fluidez (p. ej., colesterol) puede reducir aún más la permeabilidad al H_2O. Por tanto, no es sorprendente que las membranas plasmáticas de muchos tipos de células tengan canales de H_2O especializados (acuaporinas, AQP) que actúan como conductos pasivos para el transporte de H_2O. La presencia de AQP aumenta en gran medida la permeabilidad de la membrana al H_2O. En algunas células, como los eritrocitos o las del túbulo proximal renal, la AQP1 siempre está presente en la membrana. Las células del tubo colector renal regulan la permeabilidad de sus membranas apicales al H_2O insertando canales de H_2O AQP2 en sus membranas apicales bajo el control de la arginina-vasopresina.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

El transporte de agua a través de una membrana siempre es una función lineal no saturable de su fuerza impulsora neta. La dirección de transporte pasivo neto de un soluto sin carga es siempre a favor de su diferencia de energía potencial química. Para el H_2O, hay que considerar dos fuerzas impulsoras pasivas. La primera es la ya conocida diferencia de energía potencial química ($\Delta\mu_{H2O}$), que depende de la diferencia de **concentración de agua** entre ambos lados de la membrana. La segunda es la diferencia de energía, por mol de H_2O, que se produce por la diferencia de **presión hidrostática** ($\Delta\mu_{H_2O,presión}$) a través de la membrana. Por tanto, la diferencia de energía relevante a través de la membrana es la suma de las diferencias de energía potencial química y de presión:

$$\begin{aligned}\Delta\mu_{H_2O,total} &= \Delta\mu_{H_2O} + \Delta\mu_{H_2O,presión}\\ \underbrace{\Delta\mu_{H_2O,total}}_{\text{Diferencia de energía total}} &= \underbrace{RT\ln\frac{[H_2O]_i}{[H_2O]_e}}_{\text{Parte química}} + \underbrace{\tilde{V}_W(P_i - P_e)}_{\text{Parte de presión}}\end{aligned} \qquad \textbf{(5-23)}$$

P es la presión hidrostática y $\bar{V}_W$ es el volumen molar parcial de H_2O (es decir, el volumen ocupado por 1 mol de H_2O). Debido a que el producto de la presión por el volumen es el trabajo, el segundo término de la ecuación 5-23 es el trabajo por mol. Manejar las concentraciones de H_2O es incómodo e impreciso porque la $[H_2O]$ es muy alta (~56 M) y no cambia sustancialmente en las soluciones diluidas que son objeto de interés de los fisiólogos. Por tanto, es más práctico trabajar con el inverso de $[H_2O]$, es decir, la concentración de los solutos osmóticamente activos, u **osmolalidad.** N5-21 Las unidades de la osmolalidad son osmoles por kilogramo de H_2O, u Osm. En soluciones diluidas, el gradiente de H_2O a través de la membrana celular es aproximadamente proporcional a la diferencia de osmolalidades a través de la membrana:

$$\ln\frac{[H_2O]_i}{[H_2O]_e} \cong \bar{V}_W(Osm_e - Osm_i) \qquad \textbf{(5-24)}$$

donde *Osm* es la concentración total de todos los solutos osmóticamente activos en el compartimento indicado (p. ej., $Na^+ + Cl^- + K^+ + \ldots$). Si se sustituye la ecuación 5-24 en la ecuación 5-23 se obtiene una expresión más útil para la diferencia de energía total a través de la membrana:

$$\underbrace{\Delta\mu_{H_2O,total}}_{\frac{\text{Energía}}{\text{mol}}} \cong \underbrace{\bar{V}_W}_{\frac{\text{Volumen}}{\text{mol}}} \underbrace{+[RT(Osm_e - Osm_i) + (P_i - P_e)]}_{\text{Presión}} \qquad \textbf{(5-25)}$$

En esta ecuación, los términos entre corchetes tienen unidades de presión (fuerza entre área) y, por tanto, describen la *fuerza impulsora* para el movimiento del H_2O del interior al exterior de la célula. Esta fuerza impulsora determina el flujo de H_2O a través de la membrana:

$$J_V = L_p[RT(Osm_e - Osm_i) + (P_i - P_e)] \qquad \textbf{(5-26)}$$

J_V es positiva cuando el H_2O sale de la célula y sus unidades son $l/(cm^2 \cdot s)$. La constante de proporcionalidad L_p es la **conductividad hidráulica.**

El agua está en equilibrio a través de la membrana cuando la fuerza impulsora neta para el transporte de H_2O es nula. Si se toma el valor de $\Delta\mu_{H2O,total}$ como cero en la ecuación 5-25:

$$\begin{aligned}RT(Osm_i - Osm_e) &= (P_i - P_e)\\ \underbrace{(\pi_i - \pi_e)}_{\substack{\text{Diferencia de presión}\\ \text{osmótica } \Delta\pi}} &= \underbrace{(P_i - P_e)}_{\substack{\text{Diferencia de presión}\\ \text{hidrostática } \Delta P}}\end{aligned} \qquad \textbf{(5-27)}$$

El término de la izquierda se denomina **diferencia de presión osmótica (Δπ).** Por tanto, en equilibrio, la diferencia de presión osmótica es igual a la **diferencia de presión hidrostática (ΔP).** Una diferencia de presión osmótica de 1 miliosmol/kg H_2O (o 1 mOsm) equivale a una diferencia de presión hidrostática de 19,3 mmHg a la temperatura corporal normal.

Las membranas de las células animales no son rígidas (a diferencia de las paredes de las células vegetales) y no pueden tolerar ninguna diferencia significativa de presión hidrostática sin deformarse. Por tanto, la diferencia de presión hidrostática *a través de una membrana celular* es casi siempre próxima a cero y, por tanto, no es una fuerza impulsora importante para el transporte de H_2O.

La entrada y salida de H_2O de las células se impulsa únicamente por gradientes osmóticos, es decir, por diferencias de osmolalidad a través de la membrana. Por ejemplo, si la osmolalidad es mayor fuera de la célula que dentro, el H_2O saldrá de la célula y esta se contraerá. Este movimiento de H_2O impulsado por gradientes osmóticos se denomina **ósmosis.** El H_2O está en equilibrio a través de las *membranas celulares* solo cuando la osmolalidad dentro y fuera de la célula es la misma.

Las diferencias de presión hidrostática son una fuerza importante para impulsar el líquido a través de las *paredes de los capilares* (v. pág. 468). Los solutos pequeños atraviesan libremente la pared de la mayoría de los capilares. Por tanto, cualquier diferencia de presión *osmótica* debida a estos pequeños solutos no ejerce una fuerza impulsora para el flujo de H_2O a través de ese capilar. La situación es muy diferente para las proteínas del plasma, que son demasiado grandes para atravesar la pared capilar libremente. Como resultado, la presencia de una mayor concentración de proteínas del plasma en el compartimento intravascular que en el líquido intersticial establece una diferencia de presión osmótica que tiende a extraer líquido de vuelta al capilar. Esta diferencia se denomina **presión osmótica coloide** o **presión oncótica.** El H_2O está en equilibrio a través de la pared de un *capilar* cuando las diferencias de presión osmótica coloide e hidrostática son iguales. Cuando la diferencia de presión hidrostática supera la diferencia de presión osmótica coloide, el resultado es la salida de H_2O fuera de los capilares, lo que se denomina **ultrafiltración.**

Debido a la presencia dentro de la célula de proteínas cargadas negativamente que no atraviesan la membrana, las fuerzas de Donnan provocarán aumento de volumen celular

El NaCl es la sal más abundante en el LEC y está en gran medida excluido del compartimento intracelular por las acciones directas e indirectas de la bomba Na-K. Esta exclusión relativa del NaCl del espacio intracelular es vital para mantener el contenido normal de H_2O de la célula (es decir, el volumen celular). En ausencia de bombas Na-K, las células tienden a hincharse incluso cuando la osmolalidad intracelular y la extracelular son normales e idénticas. Esta afirmación puede parecer contradictoria con el principio de que no puede haber flujo de H_2O sin una diferencia de osmolalidad a través de la membrana celular (v. ecuación 5-26). Para entender esta paradoja aparente, hay que considerar un modelo simplificado que ilustra el papel clave desempeñado

booksmedicos.org

booksmedicos.org

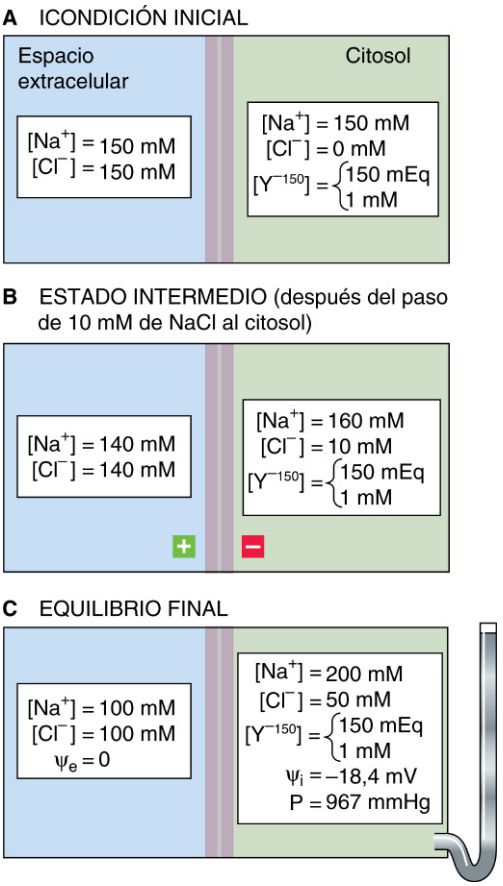


Figura 5-15 Equilibrio de Gibbs-Donnan. Una membrana semipermeable separa dos compartimentos que tienen paredes rígidas y volúmenes iguales. La membrana es permeable al Na^+, al Cl^- y al agua, pero no a la proteína Y, que tiene 150 cargas negativas. Los cálculos de ψ_i y *P* asumen una temperatura de 37 °C.

por las **macromoléculas cargadas negativamente y que no atraviesan la membrana** (es decir, proteínas) en el interior de la célula (fig. 5-15).

Imaginemos que una membrana semipermeable separa un compartimento izquierdo (análogo al espacio *extra*celular) y un compartimento derecho (análogo al espacio *intra*celular). Ambos compartimentos son rígidos y tienen volúmenes iguales durante todo el experimento. El compartimento derecho está conectado a un manómetro. La membrana es no deformable y permeable al Na^+, Cl^- y H_2O, pero no es permeable a una proteína cargada negativamente (Y). Para simplificar, supongamos que cada proteína Y tiene 150 cargas negativas y se restringe a la solución intracelular. En la figura 5-15*A* se ilustran las condiciones iónicas al comienzo del experimento. En esta condición inicial, el sistema está muy lejos del equilibrio; aunque la $[Na^+]$ es igual a ambos lados de la membrana, la $[Cl^-]$ y la $[Y^{-150}]$ tienen gradientes de concentración opuestos de 150 mM.

¿Qué ocurrirá a continuación? El sistema tenderá hacia el equilibrio. El Cl^- entrará en la célula a favor de su gradiente de concentración. Esta entrada de partículas cargadas negativamente generará un voltaje de membrana negativo en el interior, que, a su vez, atraerá Na^+ y provocará la entrada de Na^+ en la célula. En el estado de equilibrio final, tanto el Na^+ como el Cl^- estarán distribuidos de manera que la concentración de cada uno esté equilibrada contra el mismo V_m, que viene dado por la ecuación de Nernst (ecuación 5-8):

$$V_m = -\frac{RT}{F}\ln\frac{[Na^+]_i}{[Na^+]_e} \qquad \textbf{(5-28)}$$

$$V_m = -\frac{RT}{(-1)F}\ln\frac{[Cl^-]_i}{[Cl^-]_e} \qquad \textbf{(5-29)}$$

Debido a que el V_m debe ser igual en los dos casos, si se combinan las dos ecuaciones, se obtiene

$$-\ln\frac{[Na^+]_i}{[Na^+]_e} = \ln\frac{[Cl^-]_i}{[Cl^-]_e}$$
$$\frac{[Na^+]_e}{[Na^+]_i} = \frac{[Cl^-]_i}{[Cl^-]_e} = r \qquad \textbf{(5-30)}$$

donde *r* es la razón de equilibrio de Donnan porque este estado es un **equilibrio de Gibbs-Donnan** (a menudo abreviado como equilibrio de Donnan). Todos los valores de concentraciones iónicas en la ecuación 5-30 son valores *nuevos*. A medida que el Na^+ entraba en la célula, no solo aumentaba la $[Na^+]_i$ sino que la $[Na^+]_e$ también disminuía una cantidad idéntica. Lo mismo se aplica para el Cl^-. ¿Cuánto tuvieron que cambiar las concentraciones de Na^+ y Cl^- antes de que el sistema lograse el equilibrio? Una limitación importante del sistema a medida que se aproxima al equilibrio es que, en cada compartimento, el número total de cargas positivas debe equilibrarse con el número total de cargas negativas (electroneutralidad macroscópica) en todo momento. Imaginemos un estado *intermedio*, entre el estado inicial y el estado de equilibrio final, en el que 10 mM de Na^+ y 10 mM de Cl^- se han introducido en la célula (v. fig. 5-15*B*). Esta condición está todavía lejos del equilibrio porque la razón de Na^+ en la ecuación 5-30 es de 0,875, mientras que la razón del Cl^- es de solo 0,071; por tanto, estas razones no son iguales. Así, el Na^+ y el Cl^- seguirán entrando en la célula hasta que la razón de Na^+ y de Cl^- sean de 0,5, que es la razón Donnan *r* (v. fig. 5-15*C*). Esta razón *final* corresponde a potenciales de Nernst de −18,4 mV tanto para el Na^+ como para el Cl^-.

Sin embargo, aunque los iones están en equilibrio, ahora hay muchas más partículas osmóticamente activas en el interior que en el exterior. Si se ignora el efecto osmótico de Y^{-150}, la suma de $[Na^+]$ y $[Cl^-]$ en el interior es de 250 mM, mientras que es de solo 200 mM en el exterior. Debido a este gradiente de 50 mOsm (ΔOsm) a través de la membrana, el H_2O no puede estar en equilibrio, por lo que entrará en la célula. En nuestro ejemplo, el compartimento de la derecha (interior) está rodeado por una pared rígida, de modo que solo una cantidad minúscula de H_2O debe entrar en la célula para generar una presión hidrostática de 967 mmHg para oponerse a la entrada neta adicional de H_2O. Esta diferencia de presión hidrostática en equilibrio (ΔP) se opone a la diferencia de presión osmótica ($\Delta\pi$):

$$\begin{aligned}\Delta P &= \Delta\pi \\ &= RT\Delta Osm \\ &= RT[([Na^+]_i + [Cl^-]_i) - ([Na^+]_e + [Cl^-]_e)] \\ &= RT(50\ mM) \\ &= 967\ mmHg \\ &= 1{,}3\ atm\end{aligned} \qquad \textbf{(5-31)}$$

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Por tanto, en la «célula» rígida de nuestro ejemplo, lograr el equilibrio de Gibbs-Donnan requeriría desarrollar dentro de la célula modelo una presión hidrostática 1,3 atm mayor que la presión en el compartimento izquierdo (exterior).

La bomba Na-K mantiene el volumen celular realizando un trabajo osmótico que contrarresta las fuerzas de Donnan pasivas

A diferencia de lo que ocurre en el ejemplo anterior, las membranas plasmáticas de las células animales no son rígidas, sino deformables, de modo que no puede haber gradientes de presión hidrostática transmembrana. Por tanto, en las células animales, parece que la distribución de los iones hacia el estado de equilibrio de Donnan debería dar lugar inevitablemente a la entrada progresiva de agua, aumento de volumen celular y, en última instancia, lisis osmótica. Aunque el modelo de equilibrio de Donnan es artificial (p. ej., ignora todos los demás iones que no son Na^+, Cl^- e Y^{-150}), ilustra un punto que es importante para las células reales: la carga negativa de los solutos intracelulares que no atraviesan la membrana (p. ej., proteínas y fosfatos orgánicos) provocará la lisis osmótica, a menos que la célula realice un «trabajo osmótico» para contrarrestar el aumento de volumen pasivo similar al del efecto Donnan. El efecto neto de este trabajo osmótico es en gran medida excluir el NaCl de la célula y así hacer que la célula sea funcionalmente impermeable al NaCl. En cierto sentido, el NaCl actúa en el espacio extracelular como soluto que funcionalmente no atraviesa la membrana para compensar los efectos osmóticos de las cargas negativas intracelulares. Esta situación no es un equilibrio, sino un *estado estacionario* mantenido por transporte activo.

Como ilustración de la función del transporte activo, es posible considerar un modelo algo más realista de una célula (fig. 5-16). En condiciones «normales», la $[Na^+]_i$, la $[K^+]_i$ y la $[Cl^-]_i$ son constantes porque: 1) la expulsión activa de tres iones Na^+ a cambio de dos iones K^+ se equilibra por la entrada pasiva de tres iones Na^+ y la salida pasiva de dos iones K^+, y 2) el flujo neto de Cl^- es cero (es decir, suponemos que el Cl^- está en equilibrio). Cuando la bomba Na-K se inhibe, la entrada pasiva de tres iones Na^+ excede la salida pasiva neta de dos iones K^+, lo que da lugar a una ganancia de un catión intracelular y a una pequeña despolarización inmediata (es decir, la célula se vuelve menos negativa en el interior). Además, como la $[K^+]$ intracelular disminuye lentamente tras la inhibición de la bomba Na-K, la célula se despolariza aún más porque el gradiente saliente de K^+ es el principal determinante del voltaje de la membrana. El V_m negativo en el interior es la fuerza que es en gran medida responsable de excluir el Cl^- de la célula y la despolarización de la célula hace que el Cl^- entre a través de canales aniónicos. La entrada de Cl^- provoca la ganancia de un anión intracelular. La ganancia neta de un catión y un anión intracelulares aumenta el número de partículas osmóticamente activas, lo que crea el gradiente osmótico hacia el interior que causa el aumento de volumen celular. Por tanto, en el ambiente normal que rodea las células, se requiere la acción de la bomba Na-K para prevenir el aumento de volumen celular que podría producirse.

Es evidente que una célula real es mucho más compleja que la célula idealizada en la figura 5-16, pues tiene innumerables canales y transportadores interrelacionados (v. fig. 5-14). Estas otras vías, junto con la bomba Na-K, tienen el efecto neto de excluir el NaCl y otros solutos de la célula. Debido a que los gradientes de solutos que impulsan el transporte a través de estas otras vías dependen en última instancia de la bomba Na-K, la inhibición de dicha bomba elimina la fuente de energía de estas otras vías y provoca aumento de volumen celular.

Las variaciones de volumen celular desencadenan cambios rápidos de los canales iónicos o los transportadores, lo que normaliza el volumen

Se necesitan los esfuerzos conjuntos de la bomba Na-K y otras vías de transporte para mantener el volumen normal de las células. ¿Qué sucede si el volumen celular sufre una variación aguda? Un subconjunto de «otras vías» responde al cambio de volumen celular mediante la transferencia de solutos a través de la membrana, lo que normaliza el volumen.

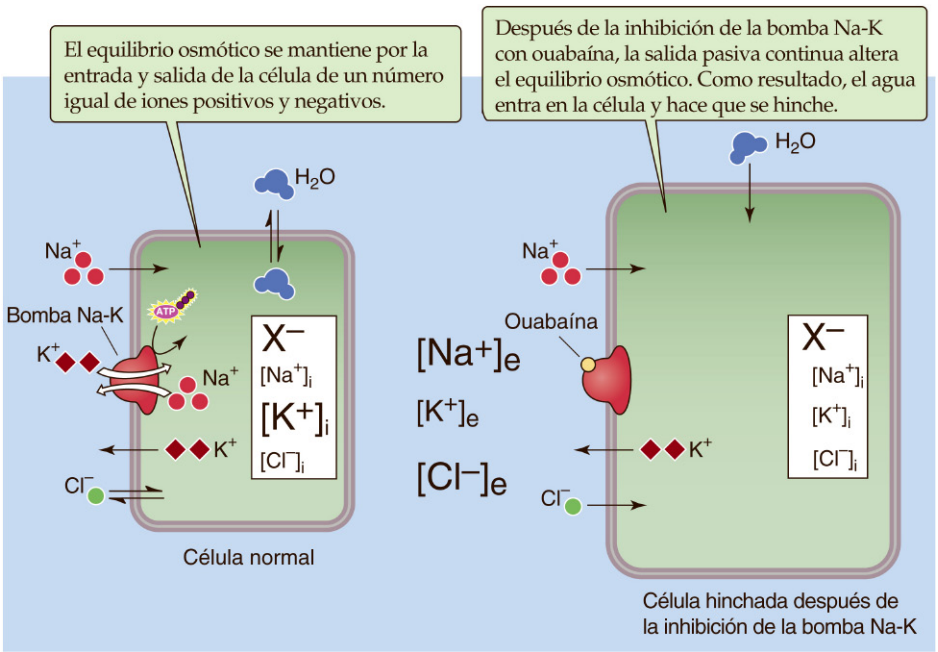


Figura 5-16 Papel de la bomba Na-K en el mantenimiento del volumen celular.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

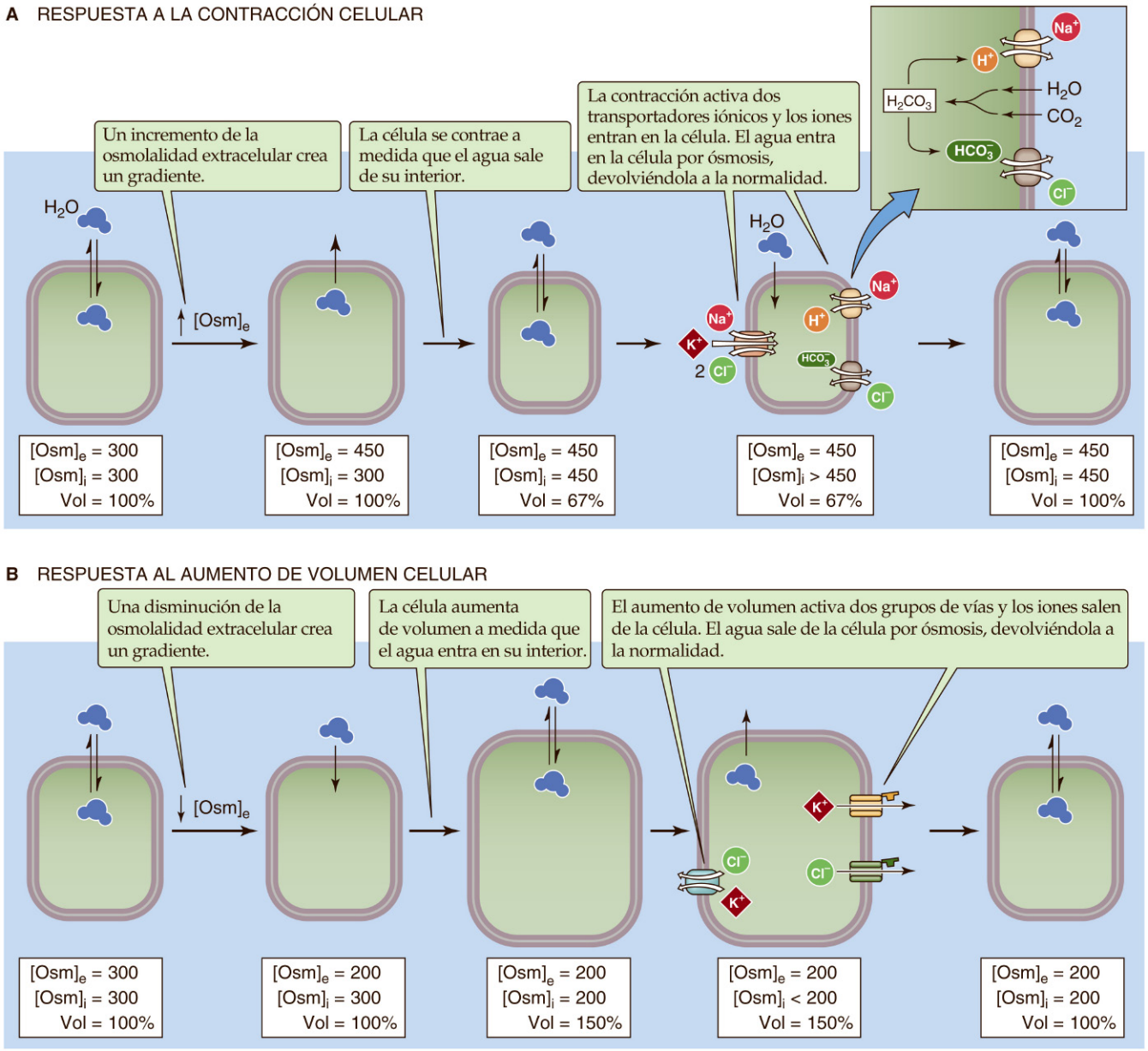


Figura 5-17 Regulación a corto plazo del volumen celular.

Respuesta a una disminución del volumen celular Si se aumenta la osmolalidad extracelular mediante la adición de un soluto que no atraviese la membrana como el manitol (fig. 5-17), la solución extracelular se vuelve **hiperosmolal** y ejerce una fuerza osmótica que expulsa H_2O fuera de la célula. La célula se encoge hasta que la osmolalidad interior y la exterior se igualan. Muchos tipos de células responden a esta disminución de volumen activando procesos de captación de solutos para aumentar el contenido celular de solutos y H_2O. Esta respuesta se denomina **aumento regulador del volumen (ARV).** Dependiendo del tipo de célula, una contracción celular activa distintos tipos de mecanismos de captación de solutos. En muchos tipos celulares, la contracción activa el NHE1, una isoforma ubicua del *intercambiador de Na-H.* Además de mediar una mayor captación de Na^+, la expulsión de H^+ alcaliniza la célula y, como consecuencia de ello, la célula activa el *intercambiador de Cl-HCO₃.* El efecto neto inicial es la entrada de Na^+ y Cl^-. Sin embargo, a continuación la bomba Na-K expulsa el Na^+ en intercambio por K^+, de manera que el efecto neto final es la ganancia de KCl intracelular. A continuación, el aumento resultante de osmoles intracelulares provoca la entrada de H_2O en la célula para restaurar el volumen celular hacia la normalidad. Alternativamente, la respuesta de ARV puede estar mediada por la activación de la isoforma NKCC1 del *cotransportador de Na/K/Cl.*

Respuesta al aumento de volumen celular Si la osmolalidad extracelular disminuye por la adición de H_2O (v. fig. 5-17*B*), la solución extracelular se vuelve **hipoosmolal** y ejerce una fuerza osmótica menor, de modo que el H_2O entra en la célula. La célula continúa aumentando de volumen hasta que la osmolalidad interior y la exterior se igualan. Muchos tipos de células responden a este aumento de volumen activando vías de salida de solutos para disminuir el contenido celular de solutos y H_2O y normalizar así el volumen celular. Esta respuesta se denomina **disminución reguladora del volumen (DRV).** Dependiendo del tipo de célula, el aumento de volumen activa diferentes tipos de mecanismos de salida de solutos. En muchos tipos de células, el aumento de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CUADRO 5-1 Trastornos de la osmolalidad extracelular

Los ajustes reguladores del volumen celular pueden ser muy importantes clínicamente. En los principales trastornos de la osmolalidad extracelular, los signos y síntomas fundamentales se deben a un funcionamiento anormal del cerebro, que puede ser mortal. Por ejemplo, es muy frecuente que los ancianos o enfermos, incapaces de mantener una ingesta adecuada de líquidos debido al exceso de calor o la discapacidad, acudan a urgencias en un estado de deshidratación grave. La hiperosmolalidad secundaria a la deshidratación puede provocar una disminución del volumen del cerebro, que en casos extremos puede causar una hemorragia intracerebral por el desgarro de los vasos sanguíneos. Si las células del cerebro compensan esta hiperosmolalidad por los mecanismos a largo plazo mencionados (p. ej., fabricación de osmoles idiogénicos), la contracción celular se puede minimizar. Sin embargo, hay que tener en cuenta las consecuencias si un médico incauto, ignorante de los matices de la regulación del volumen celular, corrige rápida y completamente la hiperosmolalidad extracelular elevada. Una entrada rápida de H_2O en las células del cerebro provocará edema cerebral (es decir, aumento de volumen del cerebro) y puede causar la muerte por herniación del tronco del encéfalo a través del tentorio. Por esta razón, las alteraciones graves de la osmolalidad del LEC habitualmente deben corregirse despacio.

volumen activa canales de Cl^- o K^+ (o ambos). Debido a que los gradientes electroquímicos para estos dos iones suelen dirigirse hacia fuera a través de la membrana plasmática, la activación de estos canales provoca una salida neta de K^+ y Cl^-, lo que reduce el contenido intracelular de solutos y provoca la salida de H_2O fuera de la célula. El resultado es la normalización del volumen celular. Alternativamente, la respuesta de DRV puede iniciarse activando el *cotransportador de K/Cl.*

En el estado estacionario normal, los mecanismos de transporte responsables del ARV y de la DRV no suelen estar totalmente inactivos. La disminución de volumen celular no solo activa las vías de transporte implicadas en el ARV (introductores de solutos), sino que también parece inhibir al menos algunas de las vías de transporte implicadas en la DRV (expulsores de solutos). En el aumento de volumen celular se produce lo contrario. En todos los casos, en última instancia la bomba Na-K genera los gradientes iónicos que impulsan los movimientos de NaCl y KCl que regulan el volumen celular en respuesta a cambios en la osmolalidad extracelular (cuadro 5-1).

Las células responden a la hiperosmolalidad a largo plazo mediante la acumulación de nuevos solutos orgánicos intracelulares

Mientras que la respuesta aguda (segundos a minutos) a la hiperosmolalidad (es decir, el ARV) implica la captación de sales, la adaptación a largo plazo (horas a días) a la hiperosmolalidad implica la acumulación de solutos orgánicos *(osmolitos)* dentro de la célula. Entre los ejemplos de estos osmolitos acumulados intracelularmente se pueden citar dos derivados alcohólicos de azúcares comunes (sorbitol e inositol) que atraviesan relativamente mal la membrana celular, así como dos aminas (betaína y taurina). La generación de solutos orgánicos *(osmoles idiogénicos)* dentro de la célula desempeña un papel importante a la hora de elevar la osmolalidad intracelular y restaurar el volumen celular durante la adaptación a largo plazo a la hiperosmolalidad (una respuesta que es particularmente cierta en las células cerebrales). El sorbitol se produce a partir de la glucosa por una reacción catalizada por la enzima **aldosa-reductasa.** La disminución de volumen celular es un potente estímulo para la síntesis de aldosa reductasa.

Además de sintetizar solutos orgánicos, las células también pueden introducirlos al citosol desde el exterior. Por ejemplo, las células utilizan sistemas específicos de cotransporte acoplados a Na^+ para acumular inositol, betaína y taurina. En algunos tipos de células, la disminución de volumen induce una expresión muy aumentada de estos transportadores, lo que provoca la acumulación de estos solutos intracelulares.

El gradiente de tonicidad (u osmolalidad efectiva) determina el flujo osmótico de agua a través de una membrana celular

El agua corporal total (ACT) se distribuye entre el plasma sanguíneo y los líquidos intersticial, intracelular y transcelular. Los mecanismos por los que el H_2O se intercambia entre el líquido intersticial y el LIC, y entre el líquido intersticial y el plasma, se basan en los principios que se acaban de exponer.

Intercambio de agua a través de las membranas celulares Debido a que las membranas de las células no son rígidas, nunca se producen diferencias de presión hidrostática entre el H_2O celular y el líquido intersticial. El aumento de la presión *hidrostática* en el espacio intersticial hará que la célula se comprima, de modo que la presión hidrostática intracelular aumenta en un grado similar. Por tanto, el H_2O no entra en la célula en estas condiciones. Sin embargo, el aumento de la presión *osmótica* intersticial y, por tanto, la producción de un $\Delta\pi$, es un proceso bastante diferente. Si se aumenta súbitamente la osmolalidad del LEC mediante la adición de un soluto que no atraviese la membrana celular, como el manitol, el gradiente osmótico resultante a través de la membrana celular provoca la salida de H_2O de la célula. Si la célula no tiene un mecanismo de ARV o si el mecanismo de ARV se bloquea, el volumen celular permanecerá reducido indefinidamente.

Por otro lado, podemos considerar lo que ocurriría si de repente se aumentase la osmolalidad del LEC añadiendo un soluto *que atraviese la membrana plasmática,* como la urea. La urea puede atravesar rápidamente las membranas celulares por difusión facilitada a través de los miembros de la familia UT de transportadores; sin embargo, las células no tienen ningún mecanismo para la expulsión de urea. Debido a que la urea atraviesa la membrana más despacio que el H_2O, el efecto inicial de la adición de urea es la contracción del tamaño de la célula (fig. 5-18). Sin embargo, a medida que la urea se equilibra gradualmente a través de la membrana celular y elimina el gradiente osmótico impuesto inicialmente, la célula vuelve a expandirse hasta su volumen inicial. Por tanto, la modificación de la concentración extracelular de un soluto que atraviese la membrana celular no provoca cambios sostenidos del volumen celular.

La diferencia entre los efectos del manitol y de la urea sobre el volumen celular final ilustra la necesidad de distinguir entre la osmolalidad total y la **osmolalidad efectiva** (también denominada tonicidad). En términos de los solutos medidos clínicamente, la osmolalidad total y efectiva del LEC se puede calcular aproximadamente como:

$$\begin{aligned}&\text{Osmolalidad total (mOsm)} \cong 2\cdot[Na^+] + \frac{\text{Glucosa (mg/dl)}}{18} + \frac{\text{BUN (mg/dl)}}{2{,}8}\\ &\text{Tonicidad u osmolalidad efectiva (mOsm)} \cong 2\cdot[Na^+] + \frac{\text{Glucosa (mg/dl)}}{18}\end{aligned} \quad \textbf{(5-32)}$$

booksmedicos.org

booksmedicos.org

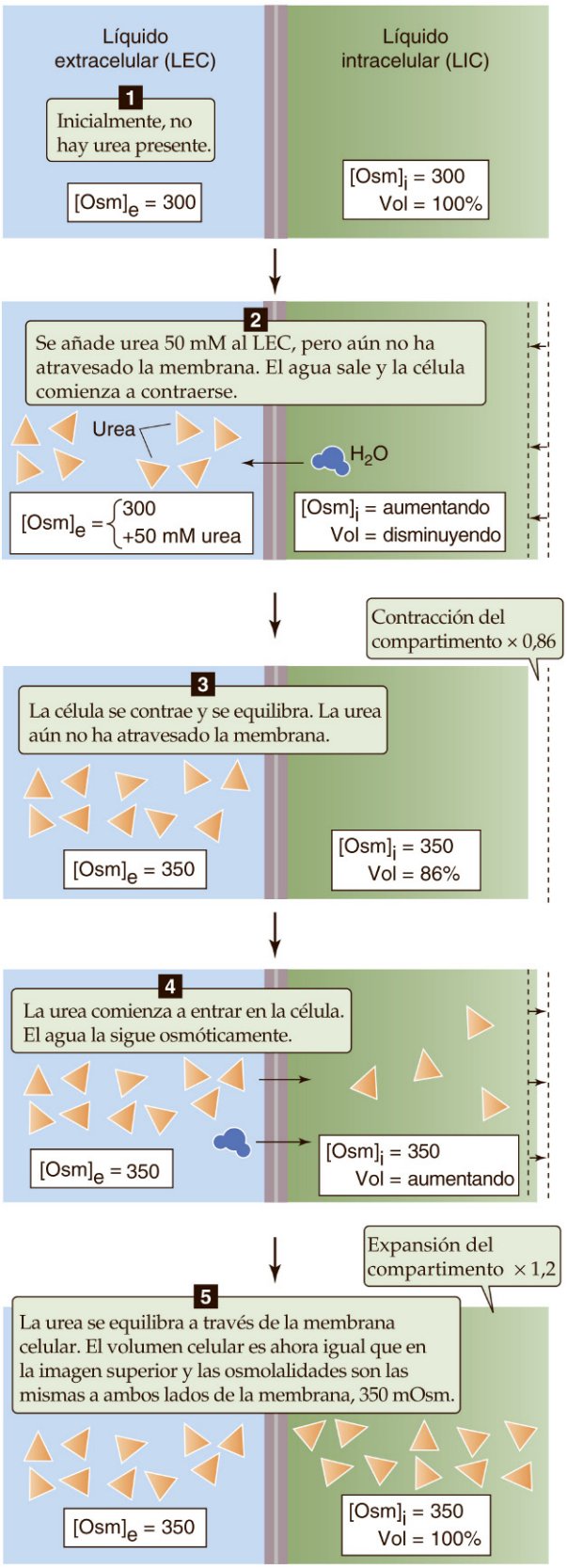


Figura 5-18 Efecto de la urea en el volumen de una sola célula bañada en un volumen infinito de LEC. Se supone que la membrana celular es permeable solamente al agua durante los momentos iniciales en los pasos 2 y 3. Más adelante, en los pasos 4 y 5, se asume que la membrana es permeable al agua y la urea.

El BUN es el **nitrógeno ureico sanguíneo *(blood urea nitrogen),*** es decir, la concentración de nitrógeno presente en el plasma como urea. El laboratorio clínico notifica el valor de $[Na^+]$ en la ecuación 5-32 en miliequivalentes por litro. Cuando se notifican las concentraciones de glucosa y BUN en términos de miligramos por decilitro, se divide la glucosa entre la décima parte del peso molecular de la glucosa y el BUN entre la décima parte de la suma de los pesos atómicos de los dos átomos de nitrógeno presentes en la urea. La tonicidad calculada no incluye el BUN porque (como se vio anteriormente) la urea se equilibra fácilmente a través de la mayoría de las membranas celulares. Por otro lado, la tonicidad calculada incluye tanto el Na^+ como la glucosa. Incluye el Na^+ porque *funcionalmente* no atraviesa la membrana celular debido a su expulsión por la bomba Na-K. La tonicidad incluye la glucosa porque este soluto no se acumula en cantidades apreciables en la mayoría de las células debido al metabolismo. En algunas situaciones clínicas, la infusión de solutos que no atraviesan la membrana celular, como los agentes de contraste radiográfico o el manitol, también puede contribuir a la tonicidad del LEC.

La osmolalidad describe el número de solutos osmóticamente activos en una solución única. Si consideramos que 290 mOsm es la osmolalidad plasmática normal, las soluciones con una osmolalidad de 290 mOsm son **isoosmolales,** las soluciones con osmolalidades >290 mOsm son hiperosmolales y las que tienen osmolalidades <290 mOsm son hipoosmolales. Por otro lado, cuando se utilizan los términos *isotónica, hipertónica* e *hipotónica,* se están comparando dos soluciones entre sí (p. ej., LIC) a través de una membrana bien definida (p. ej., una membrana celular). Una solución es **isotónica** cuando su osmolalidad *efectiva* es igual que la de la solución de referencia, que para nuestros fines es el LIC. Una solución **hipertónica** es aquella que tiene una osmolalidad efectiva mayor que la solución de referencia y una solución **hipotónica** tiene una osmolalidad efectiva más baja.

Los desplazamientos de H_2O entre los compartimentos intracelular e intersticial se deben a alteraciones de la osmolalidad *efectiva* del LEC, o *tonicidad.* Desde el punto de vista clínico, esos cambios de la tonicidad suelen deberse a disminuciones de la $[Na^+]$ en el plasma y el LEC (hiponatremia), a aumentos de la $[Na^+]$ (hipernatremia) o a incrementos de la concentración de glucosa (hiperglucemia). Los cambios de la concentración de un soluto que atraviese la membrana plasmática con gran facilidad, como la urea, que se acumula en pacientes con insuficiencia renal, no tienen ningún efecto sobre la tonicidad.

Intercambio de agua a través de la pared capilar La barrera que separa el plasma sanguíneo y los compartimentos intersticiales (la pared capilar) es, en una primera aproximación, libremente permeable a solutos menores que las proteínas plasmáticas. Por tanto, la única fuerza osmótica *neta* que actúa a través de la pared capilar es la causada por la distribución asimétrica de las proteínas entre el plasma y el líquido intersticial. Se pueden utilizar varios términos para referirse a la fuerza osmótica generada por estas proteínas plasmáticas que no atraviesan la membrana celular, como presión osmótica proteica, presión osmótica coloide y presión oncótica. Estos términos son sinónimos y pueden representarse por el símbolo $\pi_{oncótica}$. La **diferencia de presión oncótica ($\Delta\pi_{oncótica}$),** que tiende a movilizar el H_2O desde el intersticio al plasma, se contrarresta por la diferencia de presión hidrostática a través de la pared capilar (ΔP), que desplaza el líquido del plasma al intersticio. Todos los movimientos netos de H_2O a través de la pared capilar se acompañan por los pequeños solutos disueltos en este H_2O, en sus concentraciones del LEC; es decir, las vías seguidas por el H_2O a

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

través de la pared capilar son tan grandes que los pequeños solutos no son *filtrados*.

En resumen, los desplazamientos de líquido entre el plasma y el intersticio solo responden a los cambios del balance entre ΔP y $\Delta\pi_{oncótica}$. Los pequeños solutos como el Na^+, que atraviesan libremente la pared capilar, no contribuyen significativamente a las fuerzas impulsoras osmóticas a través de esta barrera y se mueven junto con el H_2O en la que están disueltos. Se volverá a tratar este tema al explicar el intercambio capilar de H_2O, en la página 467.

La adición de solución salina isotónica, agua pura o NaCl puro al LEC aumentará el volumen del LEC, pero tendrá efectos divergentes sobre el volumen del LIC y la osmolalidad del LEC

La adición de varias combinaciones de NaCl y **agua sin solutos** al LEC alterará el volumen y la composición de los compartimentos corporales de líquido. Tres ejemplos ilustran los efectos observados con una administración intravenosa. En la figura 5-19, empezamos con un ACT de 42 l (60% de una persona de 70 kg),

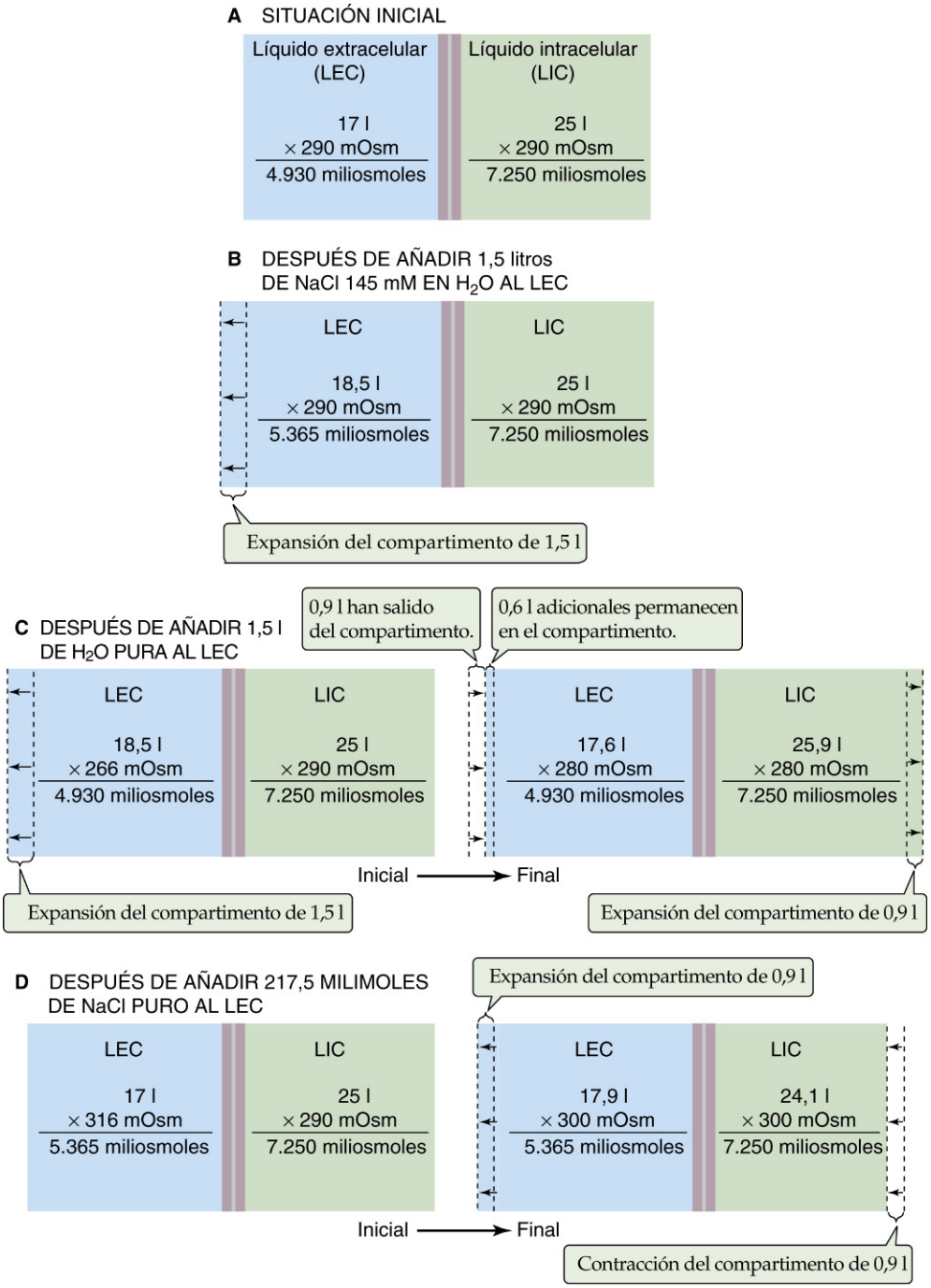


Figura 5-19 Efecto sobre los compartimentos de líquidos corporales de la infusión de soluciones diferentes.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

subdivididos en un volumen del LIC de 25 l (60% del ACT) y un volumen del LEC de 17 l (40% del ACT). Estos valores numéricos son los mismos que los que aparecen en la figura 5-1 y la tabla 5-1.

Infusión de solución salina isotónica Consideremos ahora el caso en el que se infunden o se ingieren 1,5 l de solución salina isotónica, que es una solución de NaCl al 0,9% en H_2O (v. fig. 5-19*B*). Esta solución tiene una osmolalidad efectiva de 290 mOsm en el LEC. Estos 1,5 l se distribuyen inicialmente a lo largo del LEC y aumentan el volumen de dicho LEC en 1,5 l. Debido a que la osmolalidad efectiva del LEC no se modifica, no se produce ningún cambio en el gradiente osmótico efectivo a través de las membranas celulares, y el H_2O añadida no entra ni sale del LIC. Este resultado concuerda con la definición de una solución *isotónica*. Por tanto, se observa que la adición de solución salina isotónica al cuerpo es un medio eficaz para expandir el LEC sin afectar al LIC. De forma similar, si fuese posible eliminar solución salina isotónica del cuerpo, se vería que esta medida contraería eficazmente el LEC, sin tener efecto tampoco sobre el LIC.

Infusión de agua sin solutos Ahora consideremos un caso en el que se ingieren 1,5 l de H_2O pura o se inyectan 1,5 l de una solución de glucosa isotónica (5%) (v. fig. 5-19*C*). La infusión de la solución de glucosa por vía intravenosa es equivalente, a la larga, a la infusión de H_2O pura, porque la glucosa se metaboliza en CO_2 y H_2O, sin que queden solutos en el LEC. La infusión de H_2O pura sería imprudente, ya que podría provocar que las células situadas cerca del punto de infusión sufriesen lisis osmótica.

¿Cuáles son los efectos de añadir 1,5 l de H_2O pura en comparación con los del ejemplo anterior? En primer lugar, los 1,5 l de H_2O pura se distribuirán rápidamente por todo el LEC y aumentará su volumen de 17 a 18,5 l (v. fig. 5-19*C*, izquierda [inicial]). Este H_2O añadida también diluirá los solutos preexistentes en el LEC, lo que reducirá la osmolalidad a 290 mOsm × 17/18,5 = 266 mOsm. Debido a que la osmolalidad intracelular se mantiene en 290 mOsm en esta supuesta etapa intermedia, se crea un gran gradiente osmótico que favorece la entrada de H_2O del LEC al LIC. El agua pasará al LIC y, por tanto, reducirá la osmolalidad del LIC y elevará simultáneamente la osmolalidad del LEC hasta que se restaure el equilibrio osmótico (v. fig. 5-19*C*, derecha [final]). Debido a que el H_2O añadida se distribuye entre el LIC y el LEC según la proporción inicial LIC/LEC del 60%/40%, el volumen final del LEC es de 17,6 l (es decir, 17 l aumentado el 40% de 1,5 l). Por tanto, la infusión de H_2O sin solutos es un medio de expansión del LEC relativamente *ineficaz*. La mayor parte del H_2O añadida ha terminado a nivel intracelular (60% de 1,5 l = 0,9 l de expansión). El principal efecto del H_2O ha sido diluir la osmolalidad de los líquidos corporales. El contenido corporal total inicial de solutos era de 290 mOsm × 42 l = 12.180 miliosmoles. Esta misma cantidad de solutos ahora se ha diluido en 42 + 1,5 = 43,5 l, por lo que la osmolalidad final es de 12.180/43,5 = 280 mOsm.

Ingestión de sal (NaCl) pura Los dos «experimentos» anteriores ilustran dos principios muy importantes que regulan la homeostasis de los líquidos y electrolitos; la adición o eliminación de Na^+ afectará principalmente al volumen del LEC (v. fig. 5-19*B*), mientras que la adición o eliminación de H_2O sin solutos afectará principalmente a la *osmolalidad* de los líquidos corporales (v. fig. 5-19*C*). El primer punto puede comprenderse mejor si se considera un tercer caso, en el que se añade la misma cantidad de NaCl que está contenida en 1,5 l de solución salina isotónica (es decir, al 0,9%): 1,5 l × 290 mOsm = 435 miliosmoles. Sin embargo, no se añadirá nada de H_2O. En un primer momento, estos 435 miliosmoles de NaCl se distribuirán rápidamente por los 17 l del LEC y aumentarán la osmolalidad del LEC (v. fig. 5-19*D*, izquierda [inicial]). El contenido osmolal total inicial del LEC era de 290 mOsm × 17 l = 4.930 miliosmoles. Dado que se han añadido 435 miliosmoles, ahora hay 5.365 miliosmoles en el LEC. Por tanto, la osmolalidad del LEC es 5.365/17 = 316 mOsm. La hiperosmolalidad resultante expulsa H_2O del LIC al LEC hasta que se restablece el equilibrio osmótico. ¿Cuál es la osmolalidad final? El número total de miliosmoles disueltos en el ACT corresponde a los 12.180 miliosmoles originales más los 435 miliosmoles agregados, lo que supone un total de 12.615 miliosmoles. Dado que estos miliosmoles se disuelven en 42 l de ACT, la osmolalidad final del LIC y del LEC es de 12.615/42 = 300 mOsm. En el nuevo estado de equilibrio, el volumen del LEC ha aumentado en 0,9 l aunque no se añadió nada de H_2O al cuerpo. Debido a que el volumen de LEC agregado ha provenido del LIC, el LIC se contrae 0,9 l. Este ejemplo ilustra aún más el principio de que el contenido corporal total de Na^+ es el determinante principal del volumen del LEC.

El contenido corporal total de Na^+ determina el volumen del LEC, mientras que el contenido corporal total de agua determina la osmolalidad

Los cambios de volumen del LEC son importantes porque se acompañan de cambios proporcionales del volumen del plasma sanguíneo, lo que a su vez influye en la idoneidad con la que el sistema circulatorio puede perfundir los órganos vitales con sangre (v. págs. 554-555). El volumen de sangre necesario para lograr una perfusión adecuada de los órganos clave se denomina a veces **volumen circulante efectivo.** Debido a que el cuerpo suele estabilizar la osmolalidad, un aumento del contenido de Na^+ extracelular incrementará el volumen del LEC:

$$\underbrace{\text{Contenido extracelular de Na}^+}_{\text{milimoles}} = \underbrace{[Na^+]_e}_{\text{milimoles/litro}} \times \underbrace{\text{Volumen del LEC}}_{\text{litros}}$$

$$\cong \left(\frac{\text{Osmolalidad}}{2}\right) \times \underbrace{\text{Volumen del LEC}}_{\text{litros}} \quad \textbf{(5-33)}$$

Debido a que las células contienen muy poco Na^+, el contenido de Na^+ extracelular es prácticamente el mismo que el contenido **corporal total de Na^+.**

En el capítulo 40 se verá cómo el cuerpo regula el volumen circulante efectivo. Los aumentos del volumen circulante efectivo, que reflejan los incrementos del volumen del LEC o del *contenido* corporal total de Na^+, estimulan la excreción renal de Na^+. En cambio, la *concentración* plasmática de Na^+ no regula la excreción renal de Na^+. Es lógico que la regulación de la excreción de Na^+ no sea sensible a la concentración plasmática de Na^+ porque la concentración no es un indicador del volumen del LEC.

Como se ha comentado, cuando se mantiene constante la osmolalidad, el contenido de Na^+ determina el volumen del LEC. ¿Qué pasaría si se mantuviese constante el contenido de Na^+, que es una parte importante de los **osmoles corporales totales**? Un aumento del **ACT** disminuiría la **osmolalidad.** N5-2

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

$$\underbrace{\text{Osmoles corporales totales}}_{\text{miliosmoles}} = \underbrace{[\text{Osmolalidad}]}_{\text{miliosmoles/litro}} \times \underbrace{\text{Agua corporal total}}_{\text{litros}} \quad \textbf{(5-34)}$$

Por tanto, una ganancia o pérdida neta de H_2O sin solutos tiene un impacto importante sobre la *osmolalidad* y la [Na^+] del LEC. Además, debido a que una gran parte (~60%) del agua sin solutos añadida se distribuye en el LIC, una ganancia o pérdida de H_2O sin solutos afecta más al LIC que al LEC. En la página 844 se describe cómo el cuerpo regula la osmolalidad: una pequeña disminución de la osmolalidad hace que los osmorreceptores disminuyan la sed (lo que provoca una reducción de la ingesta de H_2O sin solutos) y aumenten la excreción renal de H_2O. En los estados de emergencia con un volumen circulante efectivo y un LEC muy bajos, se produce una cierta interferencia entre los sistemas de control del volumen y de la osmolalidad. Como resultado, el cuerpo no solo intentará conservar Na^+, sino que también buscará H_2O (mediante la activación de la sed) y conservará el H_2O (mediante la concentración de la orina). Aunque el agua (en comparación con la solución salina) no es un expansor idóneo del volumen del plasma y del LEC, es mejor que nada.

TRANSPORTE DE SOLUTOS Y AGUA A TRAVÉS DE LOS EPITELIOS

Hasta ahora hemos examinado cómo las células transportan solutos y H_2O a través de sus membranas y así controlan su composición intracelular. Ahora centraremos nuestra atención en cómo el cuerpo controla el medio interno, es decir, el LEC que baña las células. Al igual que la membrana celular es la barrera entre el LIC y el LEC, los epitelios son las barreras que separan el LEC del mundo exterior. En este apartado se analizan los principios fundamentales de cómo las células epiteliales transportan solutos y H_2O a través de las barreras epiteliales.

Un epitelio es una lámina ininterrumpida de células que se unen mediante uniones intercelulares (v. pág. 43). Estas uniones actúan como una barrera con permeabilidad selectiva entre las soluciones presentes a ambos lados del epitelio y demarcan la frontera entre las regiones apical y basolateral de la membrana celular. Las membranas apical y basolateral son muy diferentes en su función de transporte. Esta polarización permite a la célula epitelial el transporte de H_2O y solutos seleccionados de un compartimento a otro. En otras palabras, el epitelio puede realizar un transporte vectorial. En muchos casos, el transporte de solutos a través de un epitelio es un proceso activo.

Las membranas pueden recibir denominaciones distintas en los diferentes epitelios. La **membrana apical** puede denominarse borde en cepillo, mucosa o membrana luminal. La **membrana basolateral** también se denomina membrana serosa o peritubular.

Las células epiteliales suelen tener gradientes electroquímicos diferentes a través de sus membranas apical y basolateral

Imaginemos una situación ficticia en la que un epitelio separa dos soluciones idénticas. Además, imaginemos que no hay diferencia de voltaje ni de presión hidrostática a través del epitelio. En estas circunstancias, las fuerzas impulsoras para el *movimiento pasivo* de solutos o H_2O en el epitelio serían nulas. Debido a que las membranas apical y basolateral de la célula comparten el mismo citosol, los gradientes electroquímicos a través de las membranas apical y basolateral serían idénticos.

Sin embargo, este ejemplo casi nunca es realista por dos razones. En primer lugar, dado que la composición del «mundo exterior» no es la misma que la del LEC, existen diferencias transepiteliales de concentración. En segundo lugar, el voltaje transepitelial no suele ser cero. Por tanto, los gradientes electroquímicos a través de las membranas apical y basolateral de una célula epitelial suelen ser muy diferentes.

Los métodos electrofisiológicos ofrecen dos tipos principales de información acerca del transporte de iones por las células epiteliales. En primer lugar, las técnicas electrofisiológicas pueden definir las fuerzas impulsoras eléctricas que actúan sobre los iones a través de todo el epitelio o a través de las membranas apical y basolateral individuales de la célula. En segundo lugar, estas mediciones eléctricas pueden definir la resistencia eléctrica global del epitelio o la resistencia eléctrica de las membranas apical y basolateral individuales de la célula.

La diferencia de voltaje entre las soluciones presentes a ambos lados del epitelio es el **voltaje transepitelial (V_{te}).** Se puede medir el V_{te} colocando un microelectrodo en la luz del órgano o conducto cuya pared es el epitelio y un segundo electrodo de referencia en la sangre o en el espacio intersticial (fig. 5-20*A*). Si en lugar de ello se inserta el primer microelectrodo directamente en una célula epitelial (v. fig. 5-20*A*), la diferencia de voltaje entre esta célula y el electrodo de referencia en la sangre o en el espacio intersticial mide el **voltaje de la membrana celular basolateral (V_{bl}).** Por último, si se compara el electrodo intracelular con un electrodo de referencia insertado en la luz (v. fig. 5-20*A*), la diferencia de voltaje es el **voltaje de la membrana celular apical (V_a).** Obviamente, la suma de V_a y V_{bl} es igual al voltaje transepitelial (v. fig. 5-20*B*). También es posible insertar microelectrodos sensibles a iones en la luz o en las células epiteliales y así determinar la actividad local de iones como el Na^+, K^+, H^+, Ca^{2+} y Cl^-.

Utilizando los mismos electrodos de voltaje que se han descrito en el párrafo anterior, se puede pasar una corriente eléctrica por todo el epitelio o por las membranas apical y basolateral individuales. Usando la ley de Ohm, se puede calcular la **resistencia eléctrica** de toda la pared del epitelio, o resistencia transepitelial (R_{te}); de la membrana apical, o resistencia apical (R_a), o de la membrana basolateral, o resistencia basolateral (R_{bl}).

Los epitelios herméticos y permeables difieren en las permeabilidades de sus uniones estrechas

Una medida del grado de hermeticidad con el que un epitelio separa los compartimentos entre sí es su resistencia al flujo de corriente eléctrica. El rango de resistencia eléctrica transepitelial es bastante amplio. Por ejemplo, 1 cm^2 de un túbulo proximal de rata tiene una resistencia de solo 6 Ω, mientras que 1 cm^2 de vejiga urinaria de conejo tiene una resistencia de 70 Ω. ¿Por qué es tan amplia la gama de valores de R_{te}? Las células de estos epitelios no difieren mucho en cuanto a las resistencias de sus membranas basolateral o apical. En lugar de ello, los epitelios con bajas resistencias eléctricas tienen una vía de baja resistencia a través de sus uniones estrechas. Por tanto, los epitelios se clasifican como «herméticos» (de alta resistencia eléctrica) o «permeables», en función de la resistencia relativa de sus uniones estrechas. Dicho de otro modo, las uniones estrechas de los epitelios permeables son relativamente más permeables a la difusión de iones que las uniones estrechas de los epitelios herméticos.

Ahora que hemos introducido el concepto de que los solutos y el H_2O se pueden mover entre células epiteliales a través de las uniones estrechas, podemos definir dos vías diferentes por las que las sustancias pueden atravesar los epitelios. En primer

booksmedicos.org

booksmedicos.org

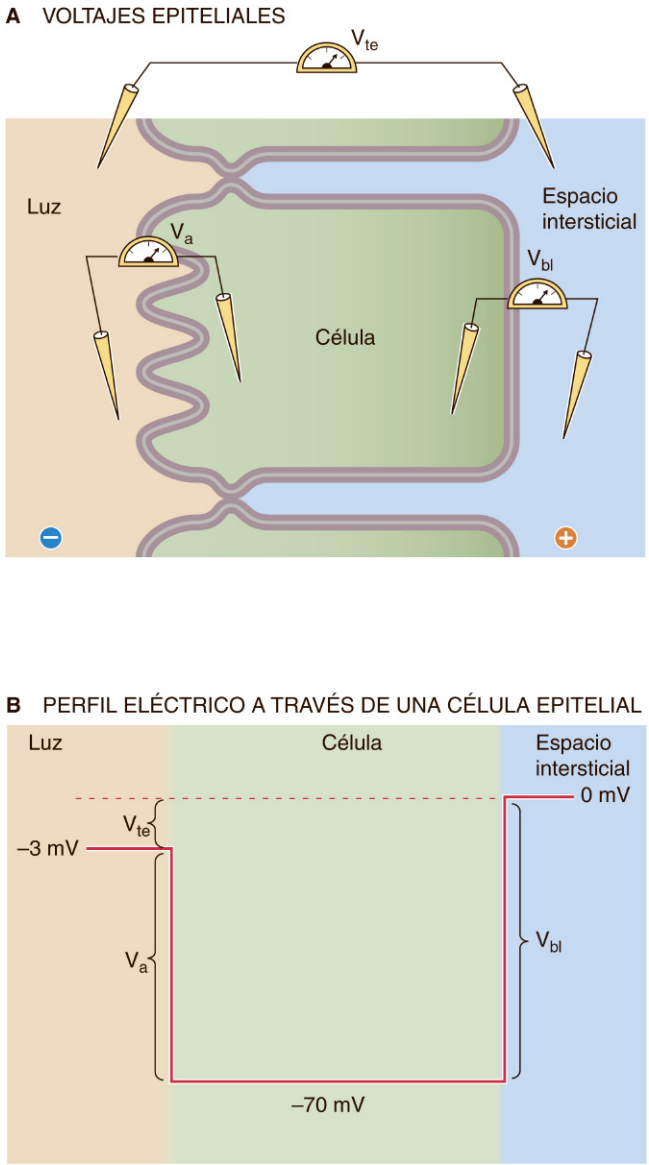


Figura 5-20 Medición de voltajes en un epitelio. **A,** La diferencia de voltaje transepitelial entre electrodos colocados en la luz y en el espacio intersticial (o la sangre) es V_{te}. La diferencia de voltaje basolateral entre los electrodos colocados en la célula y el espacio intersticial es V_{bl}. La diferencia de voltaje apical entre los electrodos colocados en la luz y la célula es V_a. **B,** Respecto al voltaje de referencia de cero en el espacio intersticial, el voltaje en el interior de la célula en este ejemplo es de −70 mV y el voltaje en la luz es de −3 mV. Estos valores son típicos de una célula del túbulo proximal renal o del intestino delgado.

lugar, una sustancia puede atravesar la célula pasando secuencialmente a través de la membrana apical y luego la membrana basolateral, o viceversa. Esta vía se denomina **vía transcelular.** En segundo lugar, una sustancia puede evitar a la célula por completo y atravesar el epitelio a través de las uniones estrechas y los espacios intercelulares laterales. Esta vía se denomina **vía paracelular.**

Como sería de esperar, los epitelios permeables no consiguen mantener grandes gradientes iónicos u osmóticos transepiteliales. En general, los **epitelios permeables** realizan un transporte transepitelial voluminoso de solutos y H_2O de forma casi isoosmótica (es decir, el líquido transportado tiene casi la misma osmolalidad que el líquido del que procede). Entre los ejemplos se encuentran el intestino delgado y el túbulo proximal renal. Como regla general, los **epitelios herméticos** generan o mantienen grandes gradientes transepiteliales de concentración iónica u osmóticos. Entre los ejemplos se incluyen la nefrona distal del riñón, el intestino grueso y el más impermeable de todos los epitelios, la vejiga urinaria (cuya función es la de ser un depósito de almacenamiento absolutamente impermeable).

Además de las uniones estrechas, los epitelios comparten varias propiedades básicas. En primer lugar, la bomba Na-K se encuentra exclusivamente en la membrana basolateral (fig. 5-21). La única excepción conocida es el plexo coroideo, donde la bomba Na-K se localiza en la membrana apical.

En segundo lugar, la mayor parte del K^+ que capta la bomba Na-K suele reciclarse saliendo también a través de la membrana basolateral por canales de K^+ (v. fig. 5-21). Una consecuencia de la abundancia de estos canales de K^+ es que el gradiente de K^+ determina predominantemente el V_{bl}, que suele ser de 50-60 mV, negativo en el interior.

En tercer lugar, al igual que en otras células, la $[Na^+]_i$, que normalmente es de 10-30 mM, es mucho menor en una célula epitelial que en el LEC. Esta $[Na^+]_i$ baja es una consecuencia de la expulsión activa de Na^+ por la bomba Na-K. El gran gradiente electroquímico entrante de Na^+ actúa como fuerza impulsora para la entrada del Na^+ a través de los canales de Na^+ apicales y para el transporte activo secundario de otros solutos a través de la membrana apical (p. ej., en el cotransporte de glucosa/Na, el intercambio de Na-H, el cotransporte de Na/K/Cl) o de la membrana basolateral (p. ej., en el intercambio de Na-Ca).

Las células epiteliales pueden absorber o secretar distintos solutos insertando canales o transportadores específicos en la membrana apical o basolateral

Al situar diferentes transportadores en las membranas apical y basolateral, los epitelios pueden realizar un transporte transepitelial neto de diferentes solutos en dirección absortiva o secretora. Por ejemplo, el túbulo proximal renal transporta la glucosa desde la luz tubular a la sangre mediante el cotransportador de Na/glucosa (SGLT) para introducir la glucosa en la célula a través de la membrana apical, pero utiliza la difusión facilitada de glucosa (GLUT) para expulsar la glucosa de la célula a través de la membrana basolateral. Es evidente que las células del túbulo proximal no podrían utilizar el mismo cotransportador de Na/glucosa en las membranas apical y basolateral, porque el gradiente electroquímico de Na^+ es similar entre ambas membranas.

Ahora se analizarán cuatro ejemplos para ilustrar cómo los epitelios pueden absorber o secretar distintos solutos utilizando los transportadores descritos anteriormente en este capítulo.

Absorción de Na^+ Consideremos el modelo de la figura 5-21*A*, que es similar al propuesto por primera vez por Hans Ussing y cols. para explicar la absorción de NaCl a través de la piel de rana. La bomba Na-K basolateral expulsa Na^+ fuera de la célula, lo que disminuye la $[Na^+]_i$ y genera un gradiente electroquímico entrante de Na^+ celular a través de la membrana apical. Este gradiente de Na^+ apical, a su vez, proporciona la fuerza impulsora para que el Na^+ entre en la célula de forma pasiva a través de la membrana apical por los canales de Na^+ ENaC. El Na^+ que entra en la célula de esta manera es expulsado a través de la membrana basolateral a cambio de K^+, que vuelve a salir a través de la membrana basolateral. Obsérvese que la bomba Na-K genera una corriente de carga positiva a través de la célula desde la luz al intersticio. Esta

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

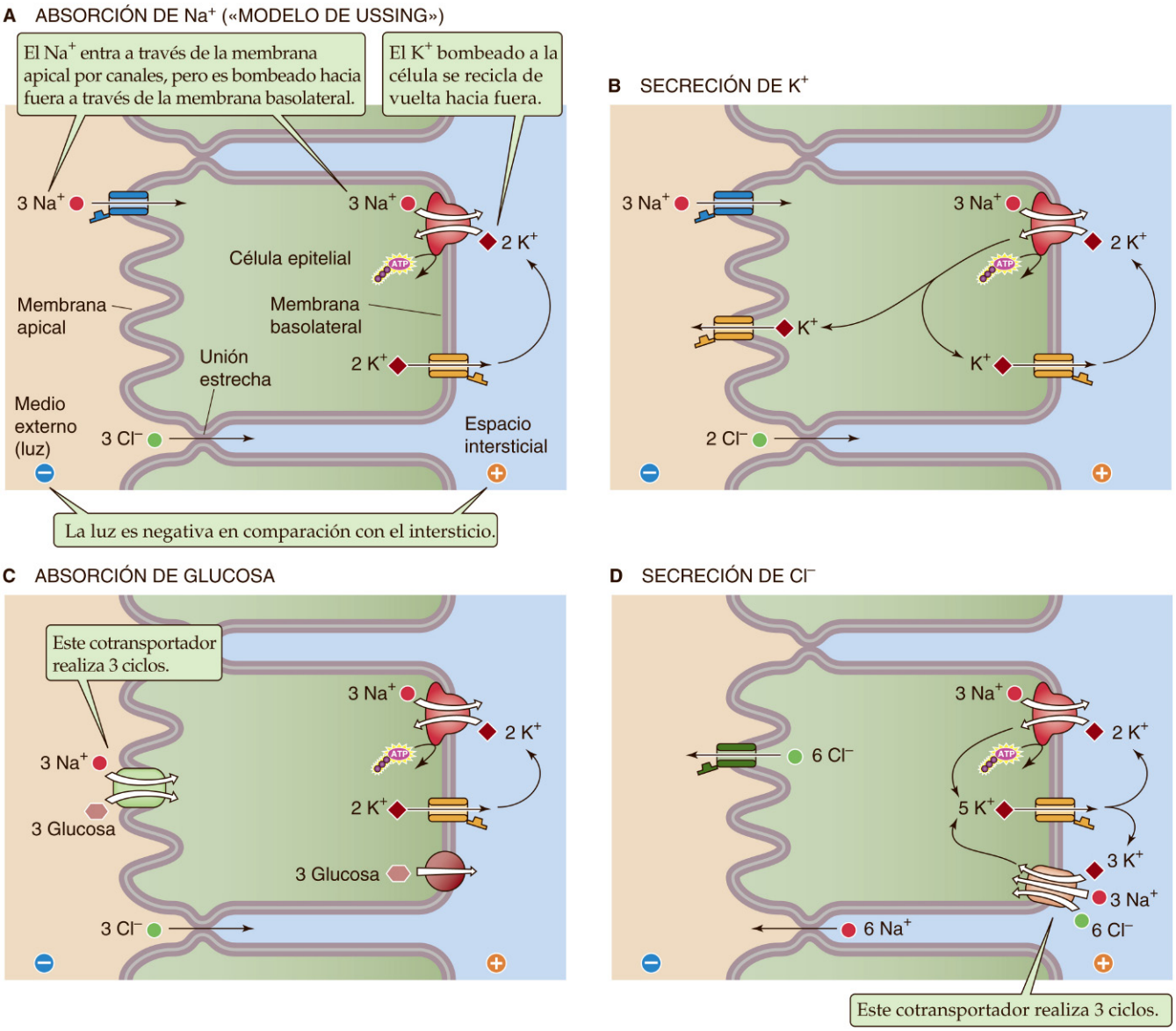


Figura 5-21 Modelos de transporte epitelial de solutos.

corriente, a su vez, crea un voltaje transepitelial negativo en la luz que puede proporcionar, a su vez, una fuerza impulsora para la absorción pasiva de Cl^- a través de las uniones estrechas, por la denominada vía paracelular. El resultado neto es la absorción de NaCl. Este proceso contribuye a la reabsorción de NaCl en los tubos colectores renales.

Secreción de K^+ Con ligeras modificaciones, el mismo modelo básico de célula puede explicar la secreción de K^+ y la absorción de Na^+ (v. fig. 5-21*B*). La adición de canales de K^+ a la membrana apical permite que parte del K^+ que es captado por la bomba Na-K a través de la membrana basolateral sea secretado a través de la membrana apical. Este mecanismo es la base de la secreción de K^+ en el tubo colector renal. Este modelo predice acertadamente que fármacos como la amilorida, que bloquea los canales de Na^+ ENaC apicales de estas células, inhibirán la secreción de K^+, así como la reabsorción de Na^+.

Absorción de glucosa El intestino delgado y el túbulo proximal absorben nutrientes que están presentes en el compartimento luminal por cotransporte activo secundario de Na^+ con solutos orgánicos. Un ejemplo es el cotransporte de Na^+ con glucosa por el SGLT (v. fig. 5-21*C*). El gradiente electroquímico entrante de Na^+ a través de la membrana apical, generado por la bomba Na-K, impulsa a su vez la entrada de Na^+ y glucosa. La glucosa, que se ha acumulado en la célula contra su gradiente de concentración, sale pasivamente a través de la membrana basolateral por transporte mediado por transportador (GLUT) que no está acoplado a Na^+. De nuevo, el flujo de corriente positiva a través de la célula genera un voltaje transepitelial negativo en la luz que puede impulsar la absorción pasiva de Cl^- a través de las uniones estrechas. El efecto neto es la absorción de NaCl y glucosa.

Secreción de Cl^- Si el mecanismo de entrada de Cl^- acoplado al Na^+ se encuentra en la membrana basolateral, el mismo modelo

booksmedicos.org

booksmedicos.org

básico de célula pueden explicar la *secreción* de NaCl hacia la luz (v. fig. 5-21*D*). En este caso, el gradiente electroquímico entrante de Na^+ impulsa la captación activa secundaria de Cl^- a través de la membrana basolateral por el cotransportador de Na/K/Cl NKCC1. El Cl^- acumulado en la célula de esta manera puede salir a continuación a través de la membrana apical de forma pasiva, por canales de Cl^- como CFTR. Obsérvese que las cargas negativas se mueven ahora a través de la célula desde el intersticio a la luz y generan un voltaje negativo en la luz que puede impulsar la secreción pasiva de Na^+ a través de las uniones estrechas (vía paracelular). El proceso neto es la secreción de NaCl, aunque el transportador activo primario (la bomba Na-K) bombee Na^+ desde la célula al intersticio. Las células secretoras en el intestino y en el epitelio de las vías respiratorias pulmonares utilizan este mecanismo para secretar NaCl.

El transporte de agua a través de los epitelios sigue pasivamente el transporte de solutos

En general, el H_2O atraviesa pasivamente un epitelio en respuesta a gradientes osmóticos. Un epitelio que secrete sal secretará líquido y uno que absorba sal absorberá líquido. La limitada permeabilidad de la bicapa lipídica básica al H_2O y la presencia de AQP en la mayoría de las membranas celulares aseguran que el equilibrio osmótico para la mayoría de las células sea rápido. Además, en particular en los epitelios permeables, las uniones estrechas proporcionan una vía para el movimiento del H_2O entre las células epiteliales. Sin embargo, la permeabilidad epitelial al H_2O (conductividad hidráulica) es muy variable debido a las diferencias en la composición de los lípidos de membrana y en la abundancia de AQP. La presencia de AQP en la membrana plasmática puede ser constitutiva o regulada.

Absorción de un líquido hiperosmótico Si el epitelio absorbe más sal que su volumen isotónico equivalente de H_2O, el líquido absorbido es hiperosmótico. Un ejemplo es la rama gruesa ascendente del asa de Henle en el riñón, que reabsorbe una gran cantidad de sal, pero relativamente poca H_2O. Como resultado, se deja líquido diluido en la luz, y el intersticio renal se vuelve hiperosmótico.

Absorción de un líquido isoosmótico En determinados epitelios, como el túbulo proximal renal y el intestino delgado, se produce un movimiento neto de H_2O sin gradientes osmóticos detectables a través del epitelio (fig. 5-22). Además, el líquido reabsorbido parece ser casi isoosmótico con respecto al líquido luminal. Por supuesto, la absorción de líquidos no podría ocurrir sin la necesaria fuerza impulsora del soluto a través del epitelio. Se han ofrecido dos explicaciones, que no son excluyentes.

En primer lugar, la permeabilidad al H_2O del epitelio que realiza la reabsorción isoosmótica de H_2O podría ser extremadamente alta debido a la elevada expresión constitutiva de AQP en las membranas apical y basolateral. Por tanto, unos gradientes osmóticos transepiteliales modestos (quizás de solo 1-2 mOsm), producidos por la absorción de solutos, serían suficientes para impulsar el transporte de H_2O en la cantidad observada. Las mediciones no pueden distinguir estos pequeños gradientes osmóticos de la ausencia de gradiente.

En segundo lugar, los espacios intercelulares laterales entre las células epiteliales (interespacios laterales; v. fig. 5-22, opción 1), así como los espacios entre las invaginaciones de la membrana basal (laberinto basal; v. fig. 5-22, opción 2), podrían ser moderadamente hiperosmóticos como consecuencia de la acumulación de solutos absorbidos en una región localizada. El gradiente osmótico localizado resultante atraería H_2O a los interespacios laterales desde la célula (a través de la porción lateral de la membrana basolateral) o desde la luz (a través de las uniones estrechas). De forma similar, un gradiente osmótico localizado atraería el H_2O al laberinto basal desde la célula (a través de la porción basal de la membrana basolateral). Cuando el líquido salga de estos espacios y alcance el intersticio, se habrá vuelto casi isoosmótico.

Absorción de un líquido hipoosmótico Si ambos lados de un epitelio están bañados por soluciones isoosmóticas, no es posible concentrar el líquido en la luz. Se podría pensar que el epitelio podría realizar esta tarea absorbiendo líquido hipoosmótico. Sin embargo, esto requeriría la absorción de más H_2O que soluto, lo que necesitaría que el transporte de H_2O «condujese» el transporte de soluto en lugar de seguirlo. En realidad, no se produce transporte activo de H_2O, N5-21 y el H_2O no puede desplazarse contra un gradiente osmótico. La absorción de líquidos hipoosmóticos sí se produce en el cuerpo, pero exige que la osmolalidad del compartimento basolateral supere a la del compartimento apical. Como se explica en la página 816, el tubo colector medular utiliza este método para concentrar la orina. El tubo colector absorbe un líquido hipoosmótico porque: 1) el líquido intersticial en la médula renal es hiperosmótico, y 2) el tubo colector renal tiene una permeabilidad elevada al H_2O debido a la inserción de AQP2 (bajo control hormonal) en la membrana apical.

Los epitelios pueden regular el transporte controlando las proteínas de transporte, las uniones estrechas y el aporte de las sustancias transportadas

Una amplia gama de estímulos fisiológicos regulan las velocidades a las que los epitelios específicos transportan los solutos particulares. Prácticamente todas las cascadas de señalización intracelular conocidas (v. cap. 3) se han implicado en la mediación de estos efectos reguladores. En última instancia, estas cascadas deben influir en las velocidades a las que determinados solutos se desplazan a través de transportadores o canales.

Aumento de la síntesis (o degradación) de las proteínas de transporte Uno de los métodos para la modificación de la actividad de transporte es variar el número de moléculas de transporte presentes en la célula. Por ejemplo, la hormona aldosterona aumenta directa o indirectamente la velocidad de transcripción de los genes que codifican las subunidades de la bomba Na-K, lo que incrementa la síntesis de dicha bomba Na-K en la nefrona distal del riñón.

Reclutamiento de proteínas de transporte a la membrana celular Las células también pueden modificar la actividad funcional de los transportadores almacenando algunos de ellos en un orgánulo intracelular que actúa como «reservorio» y luego insertándolos en la membrana celular. Por ejemplo, la histamina hace que «tubulovesículas» citoplásmicas que contienen bombas H-K (el reservorio) se fusionen con la membrana apical de las células parietales gástricas, lo que inicia la secreción de ácido gástrico.

Modificación postraduccional de proteínas de transporte preexistentes Otro método para modular la velocidad del transportador es variar la actividad de las proteínas de transporte preexistentes. Por ejemplo, los aumentos de la concentración de AMPc intracelular incrementan la fosforilación de canales de Cl^- de la membrana apical que están involucrados en la secreción de NaCl por los epitelios de las vías respiratorias y del intestino. El producto del gen de la fibrosis quística (CFTR) es un canal de Cl^- cuya

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N5-21 La controversia de la bomba de agua

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

Loo y cols. han propuesto que el cotransportador de Na/glucosa SGLT1 en el intestino delgado humano no solo cotransporta Na^+ y glucosa, sino también agua. En otras palabras, con cada ciclo, el SGLT1 podría transportar 2 iones Na^+, 1 molécula de glucosa y >200 moléculas de agua. Los autores plantean que los iones Na^+ y la molécula de glucosa, junto con las moléculas de agua, difundirían desde el líquido extracelular a través de un poro situado en la proteína cotransportadora. El cotransportador experimentaría a continuación un cambio conformacional que cerraría una compuerta externa y así excluiría estos iones y moléculas del líquido extracelular. Al abrir una compuerta interna, el cotransportador desocluye estas partículas y permite que los 2 iones Na^+, la molécula de glucosa y las más de 200 moléculas de agua entren en el citoplasma de la célula intestinal (es decir, el enterocito). No hay ninguna controversia acerca de que este modelo general (menos el agua) explica el funcionamiento de SGLT1. La pregunta es si cada ciclo del cotransportador *también* moviliza un número fijo de moléculas de agua a través de la proteína de membrana junto con el Na^+ y la glucosa. Loo y cols. sugieren que el agua bombeada por el SGLT1 representaría alrededor de la mitad del agua absorbida por el intestino delgado.

Por otro lado, Lapointe y cols. han cuestionado la conclusión de Loo y cols.; sugieren que los datos de Loo y cols. se pueden explicar más fácilmente mediante el modelo clásico. Es decir, a medida que el SGLT1 cotransporta Na^+ y glucosa del líquido extracelular al intracelular, el agua lo seguiría osmóticamente.

BIBLIOGRAFÍA

Lapointe J-Y, Gagnon M, Poirier S, Bissonnette P. The presence of local osmotic gradients can account for the water flux driven by the Na^+–glucose cotransporter. J Physiol 2002;542:61-2.

Loo DDF, Wright EM, Zeuthen T. Water pumps. J Physiol 2002;542:53-60.

Loo DDF, Zeuthen T, Chandy G, Wright EM. Cotransport of water by the Na^+/glucose cotransporter. Proc Natl Acad Sci U S A 1996;93:13367-70.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

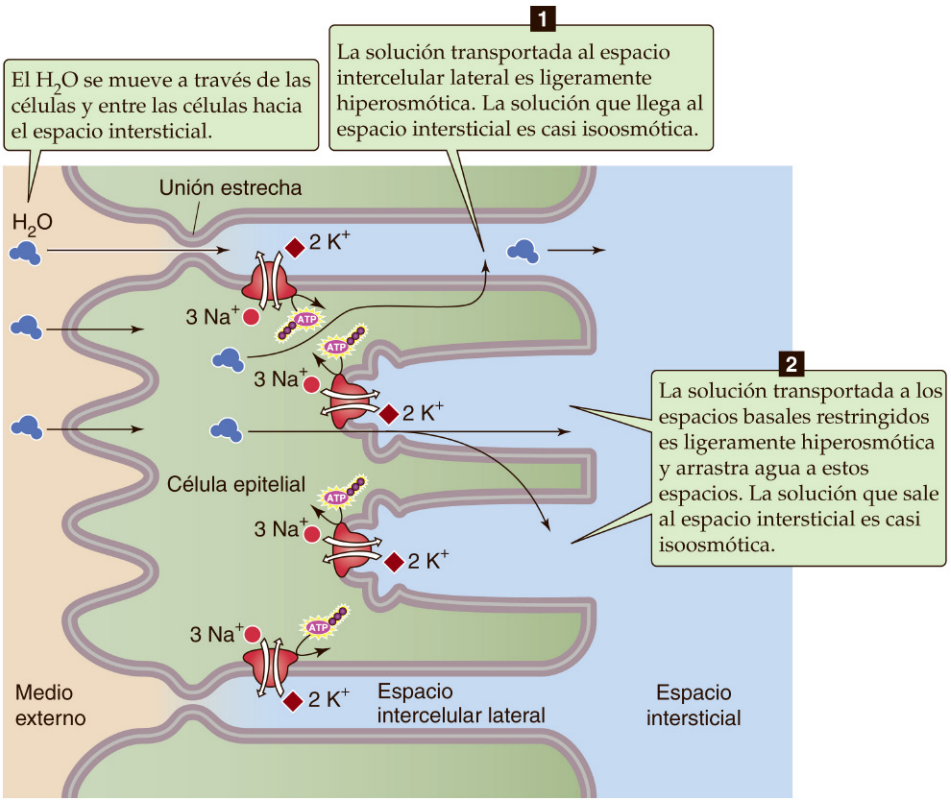


Figura 5-22 Modelo de transporte de agua isotónica en un epitelio permeable. Las bombas Na-K presentes en la membrana lateral y basal bombean Na^+ a dos espacios restringidos: el espacio intercelular lateral y los espacios restringidos formados por invaginaciones de la membrana basal. La osmolalidad localmente elevada en el espacio intercelular lateral extrae agua desde la luz y la célula. De forma similar, la osmolalidad localmente elevada en los espacios basales restringidos extrae agua de la célula. La solución que surge de estos dos espacios restringidos (y que entra en el espacio intersticial) es solo ligeramente hipertónica (casi isotónica) en comparación con la solución luminal.

función está regulada por la fosforilación. La principal anomalía fisiológica en la fibrosis quística es un defecto de la regulación de los canales de Cl^- de la membrana apical.

Cambios en la vía paracelular El movimiento pasivo de solutos a través de la unión estrecha puede contribuir al movimiento transepitelial «anterógrado» de los solutos o al paso retrógrado del soluto, dependiendo del gradiente de dicho soluto. Por tanto, el epitelio puede modular el transporte neto cambiando la permeabilidad de la vía paracelular. Por ejemplo, la permeabilidad al Na^+ de las uniones estrechas del túbulo proximal aumenta cuando se incrementa el volumen del LEC. Este aumento de la permeabilidad de la vía paracelular puede disminuir la reabsorción neta de Na^+ debido al aumento del paso retrógrado del Na^+ absorbido desde el interespacio lateral, a través de la unión estrecha, y hacia la luz.

Aporte luminal de solutos transportados y flujo Los cambios en la concentración de los solutos transportados pueden tener efectos profundos sobre la velocidad de transporte neto de dichos solutos. Cuando el líquido se desplaza a lo largo del túbulo proximal renal, por ejemplo, el propio proceso de absorción de glucosa agota la glucosa de la luz y, por tanto, reduce aún más la velocidad de la absorción de glucosa. El aumento de la velocidad a la cual el líquido nuevo con una alta concentración de glucosa entra en la luz del túbulo proximal eleva la concentración de glucosa en el sitio de captación de dicha glucosa y, por tanto, incrementa su velocidad de absorción. Además, el propio flujo, probablemente detectado por la flexión del cilio central (v. pág. 43) presente en la membrana apical de la mayoría de los tipos de células epiteliales, puede activar las cascadas de señalización que dan lugar a la alteración de la función del transportador y del canal.

BIBLIOGRAFÍA

La lista de referencias está disponible en www.StudentConsult.com.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

BIBLIOGRAFÍA

Libros y revisiones

Alper SL. The band 3–related anion exchanger (AE) gene family. Annu Rev Physiol 1991;53:549-64.

Alper SL, Sharma AK. The SLC26 gene family of anion transporters and channels. Mol Aspects Med 2013;34:494-515.

Anderson CM, Stahl A. SLC27 fatty acid transport proteins. Mol Aspects Med 2013;34:516-28.

Arroyo JP, Kahle KT, Gamba GL. The SLC12 family of electroneutral cation-coupled chloride cotransporters. Mol Aspects Med 2013;34:288-98.

Ballatori N, Christian WV, Wheeler SG, Hammond CL. The heteromeric organic solute transporter, OSTα–OSTβ/SLC51: A transporter for steroid-derived molecules. Mol Aspects Med 2013;34:683-92.

Bergeron MJ, Clémençon B, Hediger MA, Markovich D. SLC13 family of Na^+-coupled di- and tri-carboxylate/sulfate transporters. Mol Aspects Med 2013;34:299-312.

Bodoy S, Fotiadis D, Stoeger C, et al. The small SLC43 family: Facilitator system l amino acid transporters and the orphan EEG1. Mol Aspects Med 2013;34:638-45.

Boyer PD. The ATP synthase—a splendid molecular machine. Annu Rev Biochem 1997;66:717-49.

Bürzle M, Suzuki Y, Ackermann D, et al. The sodium-dependent ascorbic acid transporter family SLC23. Mol Aspects Med 2013;34:436-54.

Chou JY, Sik Jun H, Mansfield BC. The SLC37 family of phosphate-linked sugar phosphate antiporters. Mol Aspects Med 2013;34:601-11.

Claro da Silva T, Polli JE, Swaan PW. The solute carrier family 10 (SLC10): Beyond bile acid transport. Mol Aspects Med 2013;34:252-69.

Clémençon B, Babot M, Trézéguet V. The mitochondrial ADP/ATP carrier (SLC25 family): Pathological implications of its dysfunction. Mol Aspects Med 2013;34:485-93.

Donowitz M, Ming Tse C, Fuster D. SLC9/NHE gene family, a plasma membrane and organellar family of Na^+/H^+ exchangers. Mol Aspects Med 2013;34:236-51.

Forster IC, Hernando N, Biber J, Murer H. Phosphate transporters of the SLC20 and SLC34 families. Mol Aspects Med 2013;34:386-95.

Fotiadis D, Kanai Y, Palacín M. The SLC3 and SLC7 families of amino acid transporters. Mol Aspects Med 2013;34:139-58.

Frizzell RA, editor. Physiology of cystic fibrosis. Physiol Rev 1999;79(theme issue).

Gadsby DC, Dousmanis AG, Nairn AC. ATP hydrolysis cycles the gating of CFTR Cl^- channels. Acta Physiol Scand Suppl 1998;43:247-56.

Hagenbuch B, Stieger B. The SLCO (former SLC21) superfamily of transporters. Mol Aspects Med 2013;34:396-412.

Halestrap AP. The SLC16 gene family—structure, role and regulation in health and disease. Mol Aspects Med 2013;34:337-49.

Hirabayashi Y, Nomura KH, Nomura K. The acetyl-CoA transporter family SLC33. Mol Aspects Med 2013;34:586-9.

Hoffmann EK, Pedersen SF. Cell volume homeostatic mechanisms: Effectors and signalling pathways. Acta Physiol (Oxf) 2011;202:465-85.

Huang L, Tepaamorndech S. The SLC30 family of zinc transporters—a review of current understanding of their biological and pathophysiological roles. Mol Aspects Med 2013;34:548-60.

Jeong J, Eide DJ. The SLC39 family of zinc transporters. Mol Aspects Med 2013;34:612-9.

Kanai Y, Clémençon B, Simonin A, et al. The SLC1 high-affinity glutamate and neutral amino acid transporter family. Mol Aspects Med 2013;34:108-20.

Kaplan MR, Mount DB, Delpire E, et al. Molecular mechanisms of NaCl cotransport. Annu Rev Physiol 1996;58:649-68.

Khan AA, Quigley JG. Heme and FLVCR-related transporter families SLC48 and SLC49. Mol Aspects Med 2013;34:669-82.

Khananshvili D. The SLC8 gene family of sodium–calcium exchangers (NCX)—structure, function, and regulation in health and disease. Mol Aspects Med 2013;34:220-35.

Kim H, Wu X, Lee J. SLC31 (CTR) family of copper transporters in health and disease. Mol Aspects Med 2013;34:561-70.

Koepsell H. The SLC22 family with transporters of organic cations, anions and zwitterions. Mol Aspects Med 2013;34:413-35.

Lang F, Busch GL, Ritter M, et al. Functional significance of cell volume regulatory mechanisms. Physiol Rev 1998;78:247-306.

Lawal HO, Krantz DE. SLC18: Vesicular neurotransmitter transporters for monoamines and acetylcholine. Mol Aspects Med 2013;34:360-72.

Montalbetti N, Simonin A, Kovacs G, Hediger MA. Mammalian iron transporters: Families SLC11 and SLC40. Mol Aspects Med 2013;34:270-87.

Motohashi H, Inui K. Multidrug and toxin extrusion family SLC47: Physiological, pharmacokinetic and toxicokinetic importance of MATE1 and MATE2-K. Mol Aspects Med 2013;34:661-8.

Mueckler M, Thorens B. The SLC2 (GLUT) family of membrane transporters. Mol Aspects Med 2013;34:121-38.

Nakhoul NL, Lee Hamm L. Characteristics of mammalian Rh glycoproteins (SLC42 transporters) and their role in acid–base transport. Mol Aspects Med 2013;34:629-37.

Palacin M, Estevez R, Bertran J, Zorzano A. Molecular biology of mammalian plasma membrane amino acid transporters. Physiol Rev 1998;78:969-1054.

Palmieri F. The mitochondrial transporter family SLC25: Identification, properties and physiopathology. Mol Aspects Med 2013;34:465-84.

Pramod AB, Foster J, Carvelli L, Henry LK. SLC6 transporters: Structure, function, regulation, disease association and therapeutics. Mol Aspects Med 2013;34:197-219.

Reimer RJ. SLC17: A functionally diverse family of organic anion transporters. Mol Aspects Med 2013;34:350-9.

Romero MF, Chen A-P, Parker MD, Boron WF. The SLC4 family of bicarbonate (HCO_3^-) transporters. Mol Aspects Med 2013;34:159-82.

Sahni J, Scharenberg AM. The SLC41 family of MgtE-like magnesium transporters. Mol Aspects Med 2013;34:620-8.

Schiöth HB, Roshanbin S, Hägglund MGA, Fredriksson R. Evolutionary origin of amino acid transporter families SLC32, SLC36 and SLC38 and physiological, pathological and therapeutic aspects. Mol Aspects Med 2013;34:571-85.

Schnetkamp PPM. The SLC24 gene family of Na^+/Ca^{2+}–K^+ exchangers: From sight and smell to memory consolidation and skin pigmentation. Mol Aspects Med 2013;34:455-64.

Shayakul C, Clémençon B, Hediger MA. The urea transporter family (SLC14): Physiological, pathological and structural aspects. Mol Aspects Med 2013;34:313-22.

Smith DE, Clémençon B, Hediger MA. Proton-coupled oligopeptide transporter family SLC15: Physiological, pharmacological and pathological implications. Mol Aspects Med 2013;34:323-36.

Song Z. Roles of the nucleotide sugar transporters (SLC35 family) in health and disease. Mol Aspects Med 2013;34:590-600.

Steel A, Hediger MA. The molecular physiology of sodium- and proton-coupled solute transporters. News Physiol Sci 1998;13:123-31.

Ter Beek J, Guskov A, Slotboom DJ. Structural diversity of ABC transporters. J Gen Physiol 2014;143:419-35.

Traiffort E, O'Regan S, Ruat M. The choline transporter-like family SLC44: Properties and roles in human diseases. Mol Aspects Med 2013;34:646-54.

Vitavska O, Wieczorek H. The SLC45 gene family of putative sugar transporters. Mol Aspects Med 2013;34:655-60.

Wang Y, Wrennall JA, Cai Z, et al. Understanding how cystic fibrosis mutations disrupt CFTR function: From single molecules to animal models. Int J Biochem Cell Biol 2014;52:47-57.

Wright EM. Glucose transport families SLC5 and SLC50. Mol Aspects Med 2013;34:183-96.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Yonezawa A, Inui K. Novel riboflavin transporter family RFVT/SLC52: Identification, nomenclature, functional characterization and genetic diseases of RFVT/SLC52. Mol Aspects Med 2013;34:693-701.
Young JD, Yao SYM, Baldwin JM, et al. The human concentrative and equilibrative nucleoside transporter families, SLC28 and SLC29. Mol Aspects Med 2013;34:529-47.
Zhao R, Goldman ID. Folate and thiamine transporters mediated by facilitative carriers (SLC19A1-3 and SLC46A1) and folate receptors. Mol Aspects Med 2013;34:373-85.

Artículos de revista

Abramson J, Wright EM. Structure and function of Na(+)-symporters with inverted repeats. Curr Opin Struct Biol 2009;19:425-32.
Canessa CM, Schild L, Buell G, et al. Amiloride-sensitive epithelial Na^+ channel is made of three homologous subunits. Nature 1994;367:463-7.
Deng D, Xu C, Sun P, et al. Crystal structure of the human glucose transporter GLUT1. Nature 2014;510:121-5.
Doyle DA, Morais Cabral J, Pfuetzner RA, et al. The structure of the potassium channel: Molecular basis of K^+ conduction and selectivity. Science 1998;280:69-77.
Hediger MA, Coady MJ, Ikeda IS, Wright EM. Expression cloning and cDNA sequencing of the Na^+/glucose transporter. Nature 1987;330:379-81.
Preston GM, Agre P. Isolation of the cDNA for erythrocyte integral membrane protein of 28 kilodaltons: Member of an ancient channel family. Proc Natl Acad Sci U S A 1991;88:1110-4.
Shinoda T, Ogawa H, Cornelius F, Toyoshima C. Crystal structure of the sodium-potassium pump at 2.4 Å resolution. Nature 2009;459:446-50.
Skou JC. The influence of some cations on an adenosine triphosphatase from peripheral nerves. Biochim Biophys Acta 1957;23:394-401.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CAPÍTULO 6

ELECTROFISIOLOGÍA DE LA MEMBRANA CELULAR

Edward G. Moczydlowski

La física tiene que ver con la naturaleza fundamental de la materia y la energía, mientras que la meta de la fisiología médica es comprender el funcionamiento de los tejidos vivos. A pesar de que tienen perspectivas distintas, ambas ciencias comparten raíces históricas en los primeros trabajos de investigación relativos a la carga y la electricidad. A finales del siglo XVIII, Luigi Galvani, profesor de Anatomía en Bolonia, Italia, utilizó músculos de ancas de una rana diseccionada para analizar la presencia de cargas eléctricas almacenadas en diferentes dispositivos ingeniosos que fueron los predecesores de los condensadores y las pilas modernas. Observó que las ancas de las ranas se contraían enérgicamente cuando se les aplicaba una estimulación eléctrica, bien directamente en el músculo del anca o a los nervios que lo inervaban (fig. 6-1). Estos primeros experimentos fisiológicos contribuyeron al desarrollo de la teoría electromagnética enmarcada en la teoría física y electrofisiológica de la biología.

El fenómeno de la «electricidad animal» es crucial para poder comprender los procesos fisiológicos. A lo largo de todo este libro describiremos numerosas funciones básicas de tejidos y órganos en términos de señales eléctricas en las que participan membranas celulares. Mientras que las corrientes eléctricas en un alambre metálico son conducidas mediante el flujo de electrones, las corrientes eléctricas a través de las membranas celulares son transportadas por los principales iones inorgánicos de los líquidos fisiológicos: Ca^{2+}, Na^+, K^+, Cl^- y HCO_3^-. Muchos de los conceptos y términos empleados en la electrofisiología celular son los mismos que los usados para describir a los circuitos eléctricos. A nivel molecular, la corriente eléctrica a través de las membranas celulares fluye por tres clases únicas de proteínas integrales de membrana (v. págs. 17-18): canales iónicos, transportadores iónicos electrogénicos y bombas iónicas electrogénicas. El flujo de los iones a través de tipos de canales concretos constituye la base de las señales eléctricas, que son el fundamento de la actividad neuronal y del comportamiento animal. La apertura o el cierre de dichos canales son el proceso fundamental en el que se basan determinados fenómenos eléctricos como el impulso nervioso, el latido cardíaco y la percepción sensorial. Los canales proteicos también están íntimamente implicados en la secreción hormonal, la homeostasia iónica, la osmorregulación y la regulación de la contractilidad muscular.

Este capítulo comienza con una revisión de los principios básicos de la electricidad e introduce los fundamentos de la electrofisiología. También comentaremos la biología molecular de los canales iónicos y daremos una perspectiva de la estructura y la función de los canales.

BASES IÓNICAS DE LOS POTENCIALES DE MEMBRANA

Los fundamentos de la electroestática explican por qué se necesitan poros acuosos formados por canales proteicos para que difundan los iones a través de las membranas

Las membranas plasmáticas de la mayoría de las células vivas están polarizadas desde el punto de vista eléctrico, lo cual viene señalado por la presencia de un voltaje transmembrana, o **potencial de membrana,** en el rango de 0,1 V. En el capítulo 5 comentamos cómo la energía almacenada en estas pilas en miniatura puede impulsar una variedad de procesos de transporte transmembrana. Las células excitables desde el punto de vista eléctrico, como las neuronas cerebrales y los miocitos cardíacos, también usan esta energía con la finalidad de elaborar señales. Los impulsos eléctricos breves producidos por dichas células se denominan **potenciales de acción.** Para explicar los fenómenos electrofisiológicos empezaremos por una revisión básica de la energía eléctrica.

Los átomos constan de partículas elementales cargadas negativa (−) y positivamente (+), como son los electrones (e^-) y los protones (H^+), así como de partículas eléctricamente neutras (neutrones). Las cargas del mismo signo se repelen entre sí, mientras que las del signo contrario se atraen. La carga se mide en **culombios (C).** La **carga unitaria** de un electrón o un protón se indica mediante e_0 y es igual a $1{,}6022 \times 10^{-19}$ C. Los iones en solución tienen una valencia de carga *(z),* que es un número entero de cargas elementales. Por ejemplo, $z = +2$ para el Ca^{2+}, $z = +1$ para el K^+ y $z = -1$ para el Cl^-. La carga de un solo ion (q_0), medida en culombios, es el producto de su valencia y de la carga elemental:

$$q_0 = ze_0 \qquad \textbf{(6-1)}$$

En una solución acuosa o un amplio volumen de materia el número de cargas positivas y negativas es siempre el mismo. La carga también se conserva en cualquier reacción química.

A partir de la ley de Coulomb se puede obtener la fuerza electrostática de atracción entre dos iones de valencias z_1 y z_2. N6-1 Esta **fuerza *(F)*** es proporcional al producto de estas valencias e inversamente proporcional al cuadrado de la distancia *(a)* entre las dos. La fuerza también es inversamente proporcional a un término adimensional denominado **constante dieléctrica (ε_r):**

$$F \propto \frac{z_1 \cdot z_2}{\varepsilon_r a^2} \qquad \textbf{(6-2)}$$

Como la constante dieléctrica del agua es unas 40 veces mayor que la del interior hidrocarbonado de la membrana celular, la fuerza electrostática entre los iones se reduce por un factor de 40 en el agua comparado con los lípidos de la membrana.

Si intentásemos mover un ion de Na^+ desde el líquido extracelular al intracelular sin la ayuda de ninguna proteína, el Na^+ tendría que atravesar la membrana «disolviéndose» en los lípidos de la bicapa. Sin embargo, la energía necesaria para transferir un ion de Na^+ desde el agua (ε alta) al interior de la membrana fosfolipídica (ε baja) es de unas 36 kcal/mol. Este valor es unas 60 veces mayor que la energía térmica molecular a temperatura ambiente. De este modo, la probabilidad de que un ion pueda disolverse en la bicapa

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N6-1 Ley de Coulomb

Colaboración de Ed Moczydlowski

La **ley de Coulomb** describe la fuerza electrostática de atracción entre dos partículas cargadas y de signo opuesto y la fuerza electrostática de repulsión entre dos partículas cargadas y del mismo signo. La fuerza culómbica entre dos partículas que interaccionan con cargas de q_1 y q_2 es:

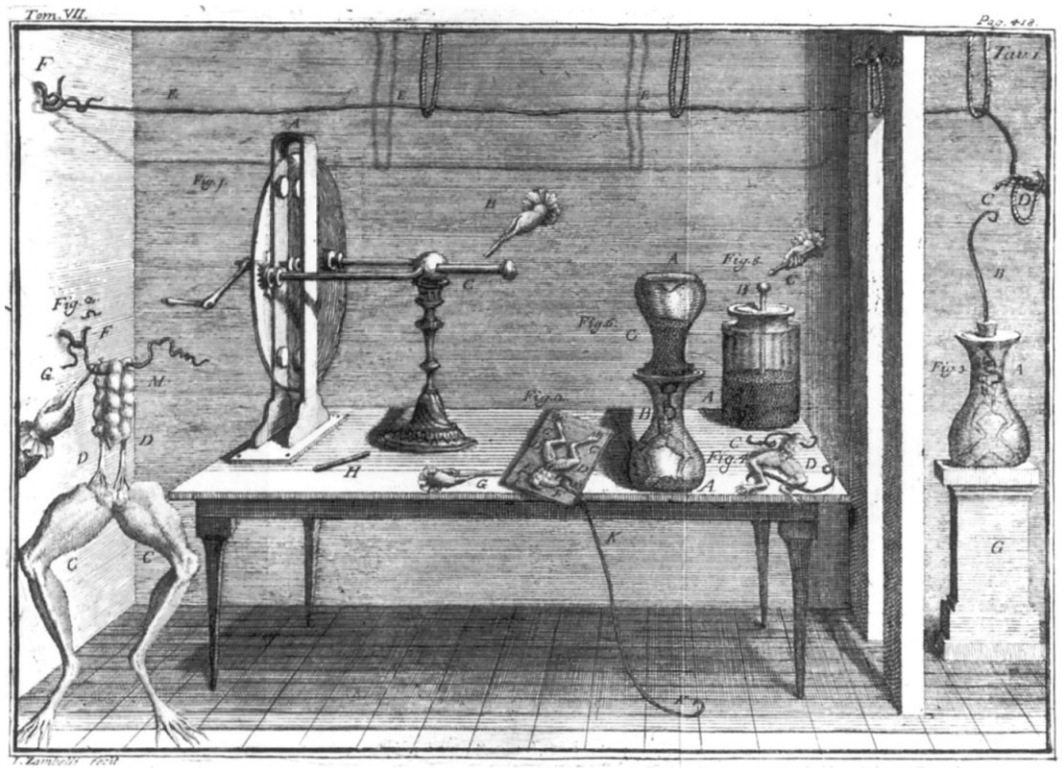
$$F = \frac{q_1 q_2}{4\pi\varepsilon_r\varepsilon_0 a^2} \qquad \textbf{(NE 6-1)}$$

La ecuación anterior demuestra que la fuerza electrostática es directamente proporcional al producto de las cargas e inversamente proporcional al cuadrado de la distancia, *a,* entre ellas. ε_0 es una constante física llamada **permisividad** del espacio libre (o permisividad de vacío) y es igual a $8{,}854 \times 10^{-12}$ $C^2N^{-1}m^{-2}$, donde C es culombio, N es newton y m es metro. El denominador de la ecuación consta también de un parámetro adimensional llamado **constante dieléctrica (ε_r),** conocida también como permisividad *relativa*. La constante dieléctrica de vacío se define como 1,0. La constante dieléctrica es una propiedad que depende de la polarizabilidad del medio que rodea a las dos cargas. La polarizabilidad hace referencia a la capacidad de las moléculas del medio para orientarse alrededor de los iones y reducir las interacciones electrostáticas. Las moléculas polares de agua son capaces de solvatar de manera eficiente a los iones disponiéndose alrededor de ellos, reduciendo de este modo las fuerzas culómbicas entre los iones vecinos. Por tanto, la constante dieléctrica del agua es relativamente alta y tiene un valor aproximado de 80. En el caso de un hidrocarburo apolar, como el decano o el interior de la cadena alquil de una bicapa fosfolipídica, ε es comparativamente baja y tiene un valor de 2.

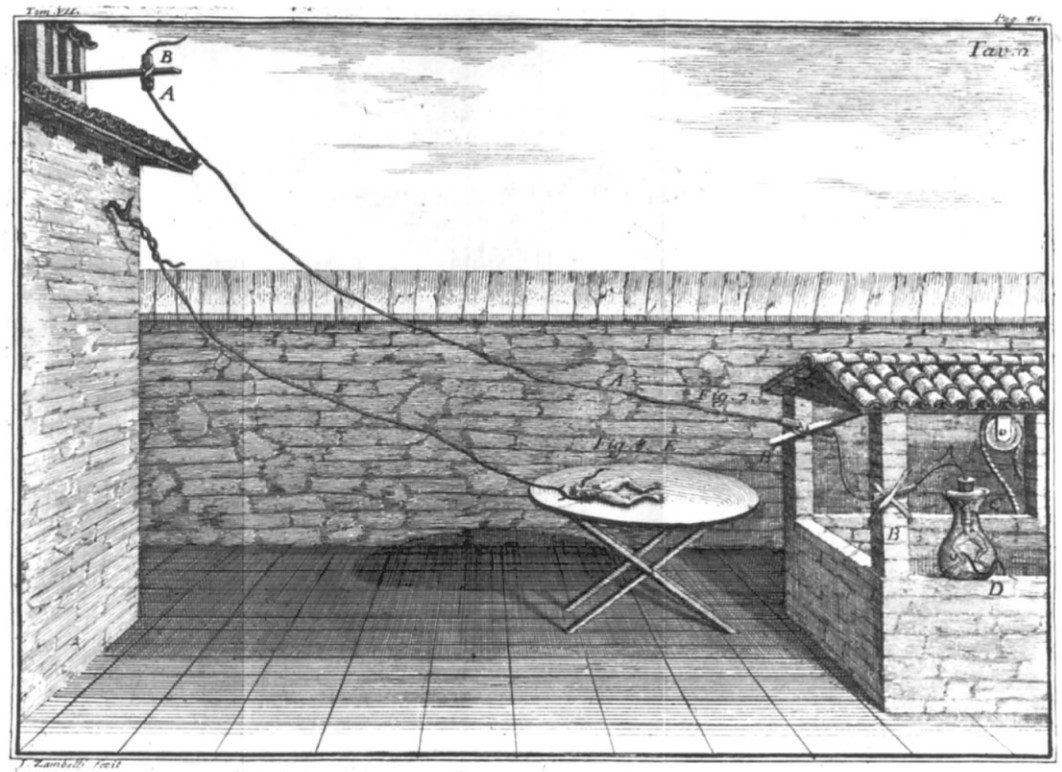
© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org



A



B

Figura 6-1 Primeros experimentos electrofisiológicos de Galvani. En el texto puede consultarse la descripción completa **N6-27**. (De Galvani L: De viribus electricitatis in motu musculari commentarius Aloysii Galvani, Bononiae. New Haven, CT, Yale University, Harvey Cushing/John Hay Whitney Medical Library, 1791.)

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N6-27 Primeros experimentos electrofisiológicos de Galvani

Colaboración de Ed Moczydlowski

En la figura 6-1 del texto se ilustran una serie de experimentos bien conocidos llevados a cabo por Luigi Galvani. **A,** Estimulación eléctrica de una rana diseccionada con diversas fuentes de electricidad. En el centro de la mesa hay una tabla con una rana diseccionada preparada para el experimento (fig. Ω). Una mano con una varilla metálica cargada (G) está preparada para tocar los nervios sacros (D), contrayendo las extremidades (C). Un alambre metálico (F) penetra en la médula espinal; un segundo alambre metálico (K) sirve como toma de tierra para el primer alambre. En el lado izquierdo de la mesa (fig. 1) hay una «máquina eléctrica» grande con un disco rotatorio (A), un conductor (C) y una mano que sujeta una varilla metálica (B) que se va a cargar. En el extremo izquierdo de la sala (fig. 2) se suspende una rana diseccionada mediante un alambre de hierro que atraviesa su médula espinal (F); el alambre está unido a la pared por un gancho. Una mano con una varilla metálica cargada (G) está tocando el alambre, estimulando a los nervios sacros (D) y provocando la fasciculación de las ancas (C). Fuera de la sala, en la parte más alejada de la derecha (fig. 3), hay una rana en una jarra de cristal (A). De dicha jarra sale un alambre de hierro (B) que está unido por uno de sus extremos a un gancho en la rana y que finaliza en un gancho (C) en el aire. Un bucle de seda (D) cerca de este gancho está conectado a un conductor largo (F) que discurre cerca del techo hasta un gancho en la pared en la parte izquierda más alejada de la sala principal. En la parte situada más frontal y a la derecha de la mesa de la sala principal (fig. 4) hay una rana diseccionada con un conductor conectado a un nervio (C) y otro conectado a un músculo (D). Justo por detrás de esta rana (fig. 5) hay una «jarra de Leiden» (A) que contiene una bala de plomo pequeña usada por los cazadores. Una mano con una varilla metálica cargada (C) está a punto de tocar a un conductor (B) que sale de la jarra. A la izquierda de la jarra de Leiden (fig. 6) hay una jarra invertida (A) con una bala de plomo (C). Esta jarra se apoya en la parte superior de una jarra similar (B) que contiene una rana suspendida y diseccionada y conectada mediante un conductor a la bala de plomo en la jarra superior. Las ancas de la rana están conectadas a tierra con la bala de plomo cerca de la parte más baja de la jarra. **B,** Estimulación eléctrica de los músculos de las ancas de una rana mediante «electricidad natural» (es decir, relámpago). En un experimento (fig. 7), un alambre de hierro (A) discurre cerca del techo a través de varios tubos de cristal aislantes (B) hasta un frasco (C) que contiene una rana recién diseccionada. Un segundo alambre (D) conecta a tierra las ancas de la rana en el agua del pozo. En un segundo experimento (fig. 8), un alambre no aislado discurre desde un gancho de hierro fijado a la pared y a la médula espinal de una rana (E), la cual está sobre una mesa embadurnada de aceite.

BIBLIOGRAFÍA

Galvani L. De viribus electricitatis in motu musculari commentarius Aloysii Galvani, Bononiae. New Haven, CT: Yale University, Harvey Cushing/John Hay Whitney Medical Library; 1791.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

(es decir, partición desde una solución acuosa en el interior lipídico de una membrana celular) es prácticamente cero. Este análisis explicaría por qué los iones inorgánicos no son capaces de atravesar una membrana fosfolipídica con facilidad sin la ayuda de otras moléculas que actúan como transportadores especializados o como canales proteicos que proporcionan un medio polar favorable para el ion a medida que este se mueve de un lado a otro de la membrana (fig. 6-2).

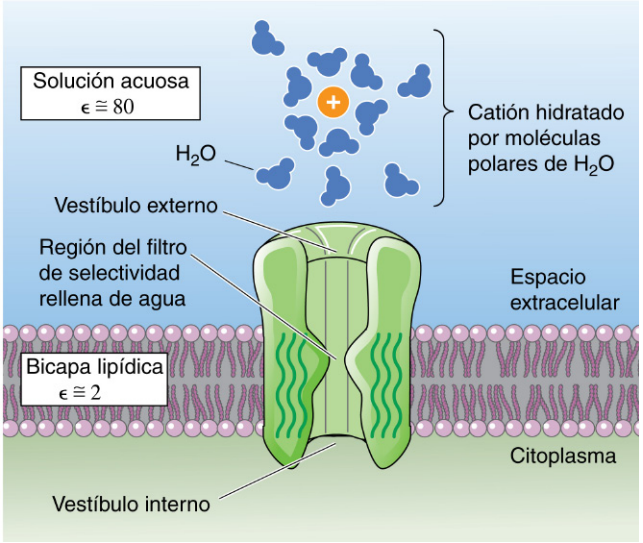


Figura 6-2 Formación de un poro acuoso por un canal iónico. La constante dieléctrica del agua (ε = 80) es unas 40 veces mayor que la constante dieléctrica de la bicapa lipídica (ε = 2).

Los potenciales de membrana pueden medirse con microelectrodos así como con colorantes o proteínas fluorescentes sensibles al voltaje

La diferencia de voltaje a través de la membrana celular, o **potencial de membrana (V_m),** es la diferencia entre el potencial eléctrico en el citoplasma (ψ_i) y el potencial eléctrico en el espacio extracelular (ψ_e). La figura 6-3*A* muestra cómo medir el V_m mediante un electrodo intracelular. La afilada punta del microelectrodo se inserta con suavidad en la célula y mide el potencial transmembrana con respecto al potencial eléctrico de la solución extracelular, definida como tierra (es decir, $\psi_e = 0$). Esta técnica proporciona una determinación precisa del V_m si no se daña la membrana celular al ensartar el electrodo y si la membrana perforada se sella herméticamente alrededor de la perforación. Esta determinación del voltaje se denomina **registro intracelular.**

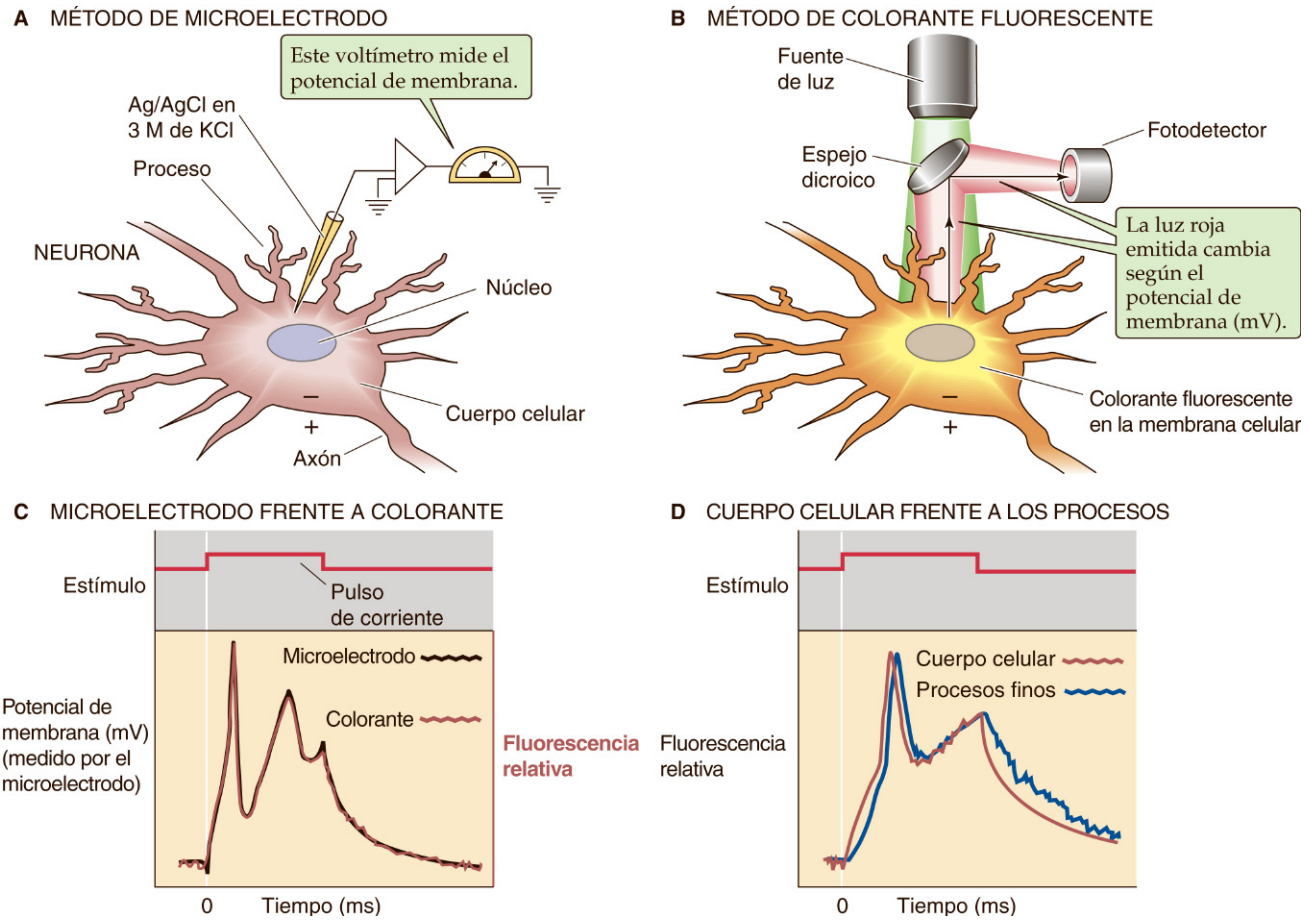


Figura 6-3 Registro del potencial de membrana. (**C** y **D,** Datos modificados de Grinvald A: Real-time optical mapping of neuronal activity: From single growth cones to the intact mammalian brain. Annu Rev Neurosci 8:263-305, 1985. © Annual Reviews www.annualreviews.org.) **N6-1**

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

El V_m en reposo de una célula muscular de un anfibio o un mamífero normalmente es de unos −90 mV, lo que significa que el interior de la célula en reposo es unos 90 mV más negativo que el exterior. Hay una relación simple entre la diferencia de potencial eléctrico a través de la membrana y otro parámetro conocido como **campo eléctrico *(E):*** N6-2

$$E = \frac{V_m \leftarrow}{a \leftarrow} \quad \begin{matrix} \text{Diferencia de potencial eléctrico} \\ \text{a través de la membrana} \\ \text{Distancia a través de la membrana} \end{matrix} \qquad \textbf{(6-3)}$$

En consecuencia, para un V_m de −0,1 V y un grosor de membrana de $a = 4$ nm (es decir, 40×10^{-8} cm), la magnitud del campo eléctrico es ~250.000 V/cm. Así pues, a pesar de que el *voltaje* transmembrana es pequeño, las membranas celulares mantienen en realidad un *campo* eléctrico muy grande. Más adelante comentaremos cómo influye este campo eléctrico sobre la actividad de una clase concreta de proteínas de señalización de membrana denominadas canales iónicos voltaje-dependientes (v. págs. 182-189).

Los potenciales de reposo normales de las células musculares, las células cardíacas y las neuronas oscilan aproximadamente entre −60 y −90 mV; los potenciales de membrana de las células del músculo liso se sitúan normalmente en el rango de los −55 mV, y el V_m del eritrocito humano es escasamente de unos −9 mV. Sin embargo, ciertas bacterias y células vegetales poseen potenciales transmembrana que pueden llegar hasta los −200 mV. En el caso de células muy pequeñas, como los eritrocitos, determinados orgánulos intracelulares pequeños como las mitocondrias y procesos finos como las terminaciones sinápticas de las neuronas, el V_m no puede medirse directamente con un microelectrodo. En lugar de ello se emplean técnicas espectroscópicas que permiten medir indirectamente los potenciales de membrana de estas membranas inaccesibles (v. fig. 6-3*B*). Dichas técnicas suponen marcar la célula o la membrana con una molécula de colorante orgánico adecuado y monitorizar la absorción o la fluorescencia del colorante. La señal óptica de la molécula de colorante puede calibrarse independientemente como una función del V_m.

Otra técnica para monitorizar por medios ópticos los cambios en el V_m consiste en usar células que expresen proteínas sensibles al voltaje que se hayan modificado genéticamente acoplándoles una versión modificada de la proteína fluorescente verde de la medusa (GFP). N6-3 Osamu Shimomura, Martin Chalfie y Roger Tsien compartieron el Premio Nobel en Química en 2008 por sus trabajos sobre la GFP. N6-4 Independientemente de que el V_m se mida directamente mediante un microelectrodo, o indirectamente mediante una técnica espectroscópica, la práctica totalidad de las membranas biológicas tiene un potencial de membrana diferente a cero. Este voltaje transmembrana constituye un determinante importante de cualquier proceso de transporte fisiológico que implica el movimiento de cargas.

Las determinaciones del V_m han demostrado que numerosos tipos de células son excitables eléctricamente. Algunos ejemplos de células excitables son las neuronas, las fibras musculares, las células cardíacas y las células secretoras del páncreas. En dichas células el V_m muestra cambios característicos tiempo-dependientes en respuesta a la estimulación eléctrica o química. Cuando se estimula eléctricamente el cuerpo celular, o soma, de una neurona, los métodos eléctricos y ópticos para medir el V_m detectan respuestas prácticamente idénticas en el cuerpo celular (v. fig. 6-3*C*). El método óptico proporciona la perspectiva adicional de que los cambios en el V_m son similares pero están retrasados en los procesos neuronales más distales inaccesibles para los microelectrodos (v. fig. 6-3*D*). Cuando la célula no presenta estas respuestas activas el V_m se mantiene en un valor constante que se conoce como **potencial de reposo.** En el apartado siguiente comentaremos el origen del potencial de membrana y colocaremos los cimientos para comprender sus respuestas activas.

El potencial de membrana se genera mediante gradientes iónicos

En el capítulo 5 introdujimos el concepto de que algunas proteínas integrales de membrana son transportadores electrogénicos por el hecho de que generan una corriente eléctrica que establece un potencial eléctrico a través de la membrana. Una clase de transportadores electrogénicos son las *bombas iónicas* dependientes de ATP. Estas proteínas utilizan la energía de la hidrólisis del ATP para producir y mantener gradientes de concentración a través de las membranas celulares. En las células animales la bomba de Na-K y la bomba de Ca son responsables de que se mantengan los gradientes normales de Na^+, K^+ y Ca^{2+}. Las reacciones catalizadas por estas enzimas de transporte iónico son electrogénicas porque dan lugar a la separación de cargas a través de la membrana. Por ejemplo, el recambio enzimático de la bomba de Na-K (v. págs. 115-117) da lugar a la translocación de tres iones de Na^+ hacia el exterior celular y de dos iones de K^+ hacia el interior de la célula, de modo que hay un movimiento neto de una carga positiva hacia el exterior. Además de las bombas electrogénicas, las células pueden expresar *transportadores activos secundarios* que son electrogénicos, como el cotransportador de Na/glucosa (v. págs. 121-122).

Podría parecer que el V_m negativo del interior se origina a partir del bombeo continuo de cargas positivas hacia el exterior de la célula mediante la bomba electrogénica de Na-K. El potencial de reposo de las células grandes, cuya relación superficie-volumen es tan grande que los gradientes iónicos van reduciéndose lentamente, se mantiene un tiempo prolongado, incluso cuando determinados venenos metabólicos bloquean el metabolismo energético dependiente de ATP. Este dato implica que una bomba dependiente de ATP no es la fuente de energía inmediata que subyace al potencial de membrana. De hecho, el axón del calamar gigante normalmente tiene un potencial de reposo de −60 mV. Cuando la bomba de Na-K en la membrana del axón gigante se inhibe específicamente con un glucósido cardíaco (v. pág. 117), el desplazamiento positivo inmediato en el V_m es de solamente 1,4 mV. Así pues, en la mayoría de los casos, la contribución directa de la bomba de Na-K al V_m de reposo es muy pequeña.

Por el contrario, numerosos experimentos han demostrado que los potenciales de membrana dependen de **gradientes de concentración** iónicos. En un experimento clásico, Paul Horowicz y Alan Hodgkin midieron el V_m de una fibra muscular de rana con un microelectrodo intracelular. La fibra muscular se bañaba en una solución fisiológica modificada en la que el sustituía al Cl^-, una manipulación que eliminaba la contribución de los aniones al V_m. En presencia de concentraciones extracelulares normales de K^+ y Na^+ para los anfibios ($[K^+]_e = 2{,}5$ mM y $[Na^+]_e = 120$ mM), la fibra muscular de rana tiene un V_m de reposo de aproximadamente −94 mV. Cuando la $[K^+]_e$ aumentaba por encima de 2,5 mM al sustituir el K^+ por Na^+ el V_m se desplazaba hacia la dirección positiva. Cuando la $[K^+]_e$ disminuía por debajo de 2,5 mM el V_m se volvía más negativo (fig. 6-4). Para valores de $[K^+]_e > 10$ mM, el V_m medido en la figura 6-4 es aproximadamente una función lineal del *logaritmo* de la $[K^+]_e$. Numerosos experimentos de esta clase han confirmado que la fuente de energía *inmediata* del potencial de membrana no es el bombeo activo de iones, sino la energía potencial almacenada

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N6-2 Campos eléctricos y potenciales

Colaboración de Ed Moczydlowski

Una manera útil de representar la fuerza eléctrica (***F***) que actúa sobre una partícula cargada es mediante el concepto del campo eléctrico. El *campo eléctrico (E)* se define como la *fuerza* que detectaría una partícula con una carga positiva q_0 en la vecindad de la fuente de la carga. Las fuerzas son parámetros vectoriales descritos por una magnitud y una dirección. La dirección de una fuerza electrostática viene definida por la dirección en la cual se movería una carga positiva: a saber, alejándose de una fuente cargada positivamente o hacia una fuente cargada negativamente. Del mismo modo, la dirección de un campo eléctrico es la dirección en la cual se movería una carga de prueba positiva dentro del campo. La definición de **campo eléctrico** es:

$$E = \frac{F}{q_0} \qquad \textbf{(NE 6-2)}$$

Aunque la carga neta de cualquier sistema en su conjunto debería ser igual a cero, se pueden usar otras formas de energía, como la energía química, para separar las cargas positivas de las negativas. El **potencial eléctrico (ψ)** describe la energía potencial que surge de esta separación de la carga. La **diferencia de potencial eléctrico (Δψ)** mide el trabajo (W_{12}) necesario para mover una carga de prueba q_0 entre dos puntos (1 y 2) en un campo eléctrico:

$$\Delta\psi = \psi_2 - \psi_1 = V = \frac{W_{12}}{q_0} = \frac{\text{julios}}{\text{culombios}} = \text{voltios} \qquad \textbf{(NE 6-3)}$$

La diferencia de potencial eléctrico *(V)* se mide en voltios (es decir, julios por culombios). Como el trabajo es igual a la fuerza por la distancia, la diferencia de potencial eléctrico también puede expresarse en términos de magnitud de la fuerza necesaria para mover una carga de prueba (q_0) a lo largo de una distancia (*d,* en centímetros) en la misma dirección que la fuerza. Con la ayuda de las dos ecuaciones anteriores podemos definir la diferencia del potencial eléctrico en términos del campo eléctrico (voltios por centímetro):

$$V = \frac{W_{12}}{q_0} = \frac{Fd}{q_0} = E\,d \qquad \textbf{(NE 6-4)}$$

De este modo, la diferencia del voltaje entre dos puntos es el producto del campo eléctrico y la distancia entre dichos puntos. Por el contrario, el campo eléctrico es la diferencia de voltaje dividida por la distancia:

$$E = \frac{V}{d} \qquad \textbf{(NE 6-5)}$$

N6-3 Medición del potencial de membrana mediante proteínas fluorescentes

Colaboración de Ed Moczydlowski

La figura 6-3 ilustra varios métodos bien establecidos para medir el potencial de membrana de las células con un afilado microelectrodo intracelular conectado a un amplificador de voltaje o gracias a colorantes de membrana sensibles al voltaje que pueden calibrarse con valores conocidos del V_m. En los últimos años ha sido posible expresar una proteína fluorescente diseñada genéticamente que detecta voltaje en una célula de interés y registrar los cambios en el V_m en forma de señales del potencial de acción neuronal midiendo la señal de fluorescencia. Este método pudo aplicarse gracias al descubrimiento de proteínas que mostraban una fluorescencia natural en la región espectral visible de la luz. Una proteína fluorescente de este tipo es la proteína fluorescente verde (GFP) de la medusa luminiscente *Aequorea victoria.* Su descubrimiento, la determinación del mecanismo de fluorescencia y la gran variedad de aplicaciones de la GFP en biotecnología fueron reconocidos otorgando el Premio Nobel en Química del año 2008 a Osamu Shimomura, Martin Chalfie y Roger Tsien. **N6-4**

A fin de que la GFP pudiera usarse para medir el V_m, el gen GFP se introdujo en un mutante no conductor del canal de K^+ de *Drosophila, Shaker.* La expresión de Shaker marcado con GFP da lugar a una fluorescencia verde apreciable en la membrana de la célula transfectada, la cual varía la intensidad de su fluorescencia en respuesta a cambios en el V_m. Más recientemente, una pareja de variantes de GFP llamadas CYP por una proteína fluorescente de color turquesa (azul turquesa) y YFP para amarillo, se fusionó con el grupo carboxiterminal de un dominio detector de voltaje de la enzima fosfatasa detectora de voltaje (Ci-VSP) de *Ciona intestinalis.* El dominio detector del voltaje de VSP es homólogo a los dominios S1 a S4 de los canales voltaje-dependientes. La expresión de dichos Ci-VSP fluorescentes en las neuronas permite que los cambios rápidos del V_m durante el potencial de acción rápido puedan registrarse ópticamente. El mecanismo de medición del V_m mediante estas proteínas diseñadas por ingeniería genética supone cambios conformacionales de las proteínas dependientes del voltaje que dan lugar a un cambio espectroscópico de la proteína fluorescente marcada. Gracias a los adelantos en estos métodos, debería ser posible registrar ópticamente señales eléctricas procedentes de células de animales transgénicos diseñados convenientemente. Así pues, esta técnica puede facilitar la comprensión de la electrofisiología celular.

BIBLIOGRAFÍA

Baker BJ, Mutoh H, Dimitrov D, et al. Genetically encoded fluorescent sensors of membrane potential. Brain Cell Biol 2008;36:53-67.

Newman RH, Fosbrink MD, Zhang J. Genetically encodable fluorescent biosensors for tracking signaling dynamics in living cells. Chem Rev 2011;111:3614-66.

N6-4 Osamu Shimomura, Martin Chalfie y Roger Tsien

En la página http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2008 puede consultarse más información acerca de Osamu Shimomura, Martin Chalfie y Roger Tsien y del trabajo que les llevó a ganar el Premio Nobel (consultado en octubre de 2014).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

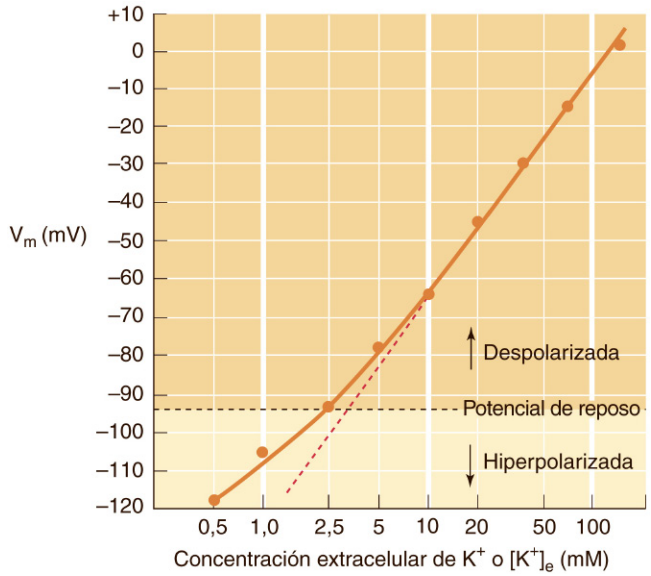


Figura 6-4 Dependencia del potencial de reposo de la concentración extracelular de K^+ en una fibra muscular de rana. La pendiente de la porción lineal de la curva es de 58 mV para un incremento 10 veces mayor de la $[K^+]_e$. Obsérvese que el eje horizontal para la $[K^+]_e$ se representa usando una escala logarítmica. (Datos de Hodgkin AL, Horowicz P: The influence of potassium and chloride ions on the membrane potential of single muscle fibers. J Physiol 148:127-160, 1959.)

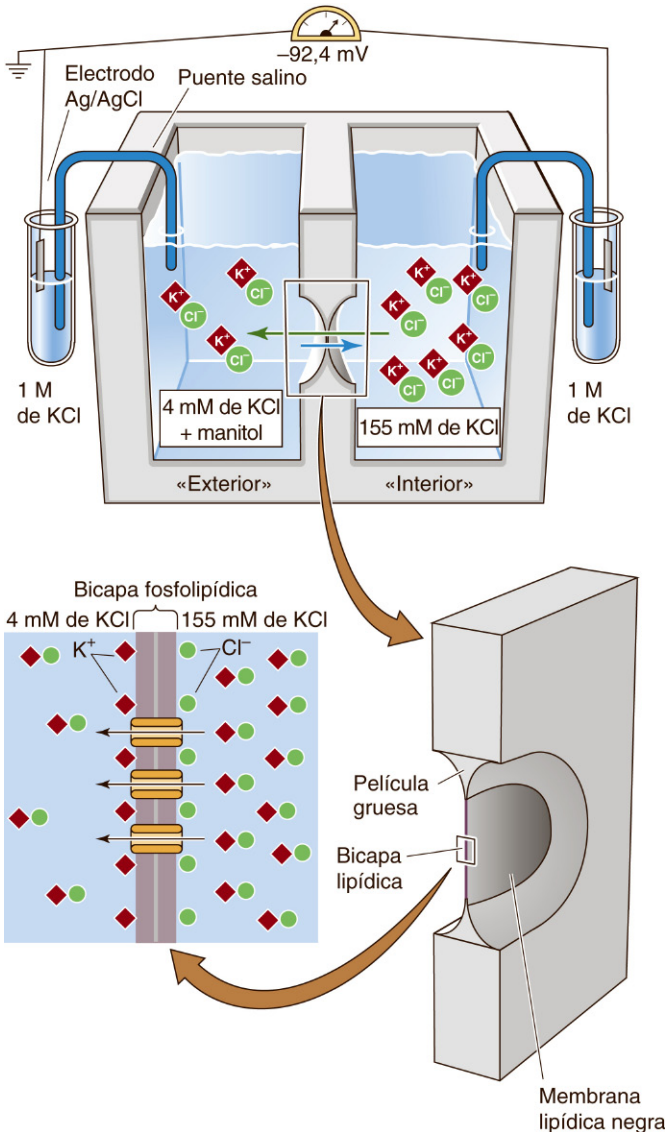


Figura 6-5 Potencial de difusión a través de una bicapa lipídica plana que contiene un canal selectivo para el K^+. N6-28

en los propios gradientes de concentración iónicos. Por supuesto, las bombas iónicas, y sus transportadores activos secundarios que obtienen su energía a partir de dichas bombas, son las responsables de generar y mantener estos gradientes iónicos.

Una forma de investigar el papel de los gradientes iónicos en la determinación del V_m es estudiar este fenómeno en un sistema *in vitro* (libre de células). Muchos investigadores han usado un modelo artificial de membrana celular denominado **bicapa lipídica plana.** Este sistema consta de una partición con un orificio de unas 200 µm de diámetro que separa a dos cámaras llenas de soluciones acuosas (fig. 6-5). Es posible delinear una bicapa lipídica plana con un grosor de solo unos 4 nm a través del orificio, sellando de este modo la partición. Al incorporar proteínas de membrana y otras moléculas a las bicapas planas es posible estudiar las características esenciales de su función aislándolas del intrincado metabolismo de las células vivas. El voltaje transmembrana puede medirse a través de una bicapa plana mediante un voltímetro conectado a un par de electrodos de Ag/AgCl que están en contacto eléctrico con una solución a cada lado de la membrana a través de un puente salino. Esta disposición experimental se parece mucho a la de los registros del voltaje intracelular, salvo por el hecho de que ambos lados de la membrana son completamente accesibles a la manipulación.

La composición iónica de las dos cámaras a ambos lados de la bicapa se puede ajustar para simular los gradientes de concentración celulares. Supongamos que colocamos 4 mM de KCl en el lado izquierdo de la bicapa y 155 mM de KCl en el lado derecho para imitar, respectivamente, las concentraciones externa e interna de K^+ de una célula muscular de mamífero. Para eliminar el flujo osmótico del agua entre los dos compartimentos (v. pág. 128) añadimos también una cantidad suficiente de una sustancia no electrolítica (p. ej., manitol) en el lado con 4 mM de KCl. N6-5 Podemos lograr que la membrana sea selectivamente permeable al K^+ introduciendo canales de K^+ purificados o ionóforos de K^+ en la membrana. N6-6 Asumiendo que los canales de K^+ están abiertos y que son impermeables al Cl^-, el compartimento de la derecha («interno») se vuelve con rapidez eléctricamente negativo con respecto al del lado izquierdo («externo») porque las cargas positivas (es decir, el K^+) difunden desde las zonas de alta concentración a las zonas de baja concentración. Sin embargo, a medida que va desarrollándose un voltaje negativo en el compartimento de la derecha, la negatividad se opone a que salga más K^+ desde el compartimento de la derecha. A la larga, la diferencia de voltaje a través de la membrana se vuelve tan negativa que se detiene el movimiento neto adicional de K^+. En este punto el sistema está en **equilibrio** y el voltaje transmembrana alcanza un valor de 92,4 mV en el lado derecho negativo. En el proceso de generación del voltaje transmembrana se ha producido una separación de la carga, de modo que el exceso de carga *positiva* en el lado izquierdo ($[K^+]$ baja) equilibra el mismo exceso de carga *negativa* en el lado derecho ($[K^+]$ alta). Así pues, la diferencia estable de voltaje (−92,4 mV) surge de la separación de los iones de K^+ de sus contraiones (en este caso Cl^-) a través de la membrana de la bicapa.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N6-5 Una bicapa impermeable

Colaboración de Ed Moczydlowski

Si una bicapa completamente impermeable *no* separase las dos soluciones, la desigualdad de las concentraciones de KCl daría lugar a la difusión de la sal en la dirección que iría desde una [KCl] alta a una baja. Sin embargo, mediante el sellado del orificio en la partición con una bicapa lipídica pura sin permeabilidad para el K^+ o el Cl^-, nos aseguramos de que el sistema carece de separaciones de la carga y por tanto el voltaje transmembrana medido es de 0 mV.

N6-28 Bicapas lipídicas planas

Colaboración de Ed Moczydlowski

Las bicapas planas pueden formarse fácilmente extendiendo una solución de fosfolípidos a través de un orificio pequeño en una partición plástica fina que separa dos cámaras llenas de solución acuosa. La solución lipídica sella el orificio y se adelgaza espontáneamente para producir una bicapa fosfolipídica estable. Esta membrana artificial se parece estructuralmente a una membrana celular, salvo por el hecho de que está completamente desprovista de proteínas. En el ejemplo de la figura 6-5 se han incorporado canales de K^+ purificados en la membrana. Como el gradiente de K^+ a través de esta membrana permeable al K^+ es grande, se desarrolla espontáneamente un voltaje transmembrana de 92,4 mV (negativo en el lado derecho) a través de la membrana.

N6-6 Ionóforos

Colaboración de Ed Moczydlowski

Podemos crear una membrana perfectamente selectiva al K^+ añadiendo ciertas moléculas orgánicas, conocidas como **ionóforos** del K^+, a una bicapa lipídica plana. Algunos ejemplos son la valinomicina y la gramicidina. Estas moléculas poseen la capacidad de lograr una partición en bicapas y catalizar la difusión del K^+ a través de las membranas fosfolipídicas. La valinomicina y la gramicidina actúan mediante mecanismos diferentes, pero ambos permiten que una corriente de iones de K^+ fluya a través de las membranas. La **valinomicina,** que se aísla de *Streptomyces fulvissimus,* es un ejemplo de una molécula transportadora que se une al K^+ y que literalmente lo transporta a través de la bicapa lipídica. Por otra parte, la **gramicidina** cataliza el movimiento del K^+ por el mismo mecanismo básico que se ha establecido para los canales proteicos en las membranas celulares. La gramicidina, un péptido pequeño pero infrecuente producido por *Bacillus brevis,* forma un poro lleno de agua a través de la membrana con un diámetro sumamente pequeño (0,4 nm). El poro es lo suficientemente pequeño como para permitir que únicamente se muevan moléculas de agua o iones de K^+ en una sola hilera. Tanto la gramicidina como la valinomicina comparten otra propiedad de los canales proteicos llamada selectividad iónica. Estos ionóforos muestran una selectividad catiónica fuerte; aceptan ciertos cationes inorgánicos, pero no Cl^- u otros aniones.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Los potenciales de Nernst en las células de mamíferos oscilan normalmente desde –100 mV para el K^+ hasta +100 mV para el Ca^{2+}

El sistema modelo de una bicapa plana (membrana impermeable), soluciones desiguales de sal (gradiente iónico) y canales iónicos selectivos (vía de conductancia) contiene los componentes mínimos esenciales para generar un potencial de membrana. La bicapa de la membrana hidrófoba constituye una barrera formidable para los iones inorgánicos y también es un mal conductor de electricidad. Se dice que los malos conductores tienen una **resistencia** alta al paso de la corriente eléctrica, en este caso de la corriente iónica. Por otra parte, los canales iónicos actúan como conductores moleculares de los iones. Introduciendo una **vía de conductancia** en la membrana y disminuyendo su resistencia.

En el experimento de la bicapa plana de la figura 6-5, el V_m se origina a partir de la difusión del K^+ a favor de su gradiente de concentración. Los potenciales de membrana que surgen por este mecanismo se denominan **potenciales de difusión.** En el equilibrio, el potencial de difusión de un ion es el mismo que el potencial de equilibrio (E_X) expresado por la **ecuación de Nernst** introducida previamente como ecuación 5-8.

$$E_X = \frac{RT}{z_x F} \ln \frac{[X]_i}{[X]_e} \qquad \textbf{(6-4)}$$

La ecuación de Nernst predice el potencial de membrana para cualquier gradiente de concentración de un ion concreto a través de la membrana. El E_X suele denominarse a menudo como **potencial de Nernst.** Los potenciales de Nernst para el K^+, el Na^+, el Ca^{2+} y el Cl^- se expresan como E_K, E_{Na}, E_{Ca} y E_{Cl}, respectivamente.

La porción lineal de la gráfica del V_m frente al logaritmo de la $[K^+]_e$ para una célula muscular de rana (v. fig. 6-4) tiene una **pendiente** de unos 58,1 mV para un cambio de 10 veces en la $[K^+]_e$, como predice la ecuación de Nernst. De hecho, si introducimos los valores apropiados para R y F en la ecuación 6-4, si seleccionamos una temperatura de 20 °C y convertimos el logaritmo en base e (ln) en un logaritmo en base 10 ($\log_{10}$) obtenemos un coeficiente de −58,1 mV, y la ecuación de Nernst se transforma en:

$$E_K = (-58{,}1\ \text{mV}) \log_{10} \frac{[K^+]_i}{[K^+]_e} \qquad \textbf{(6-5)}$$

Para un ion negativo como el Cl^-, donde $z = -1$, el signo de la pendiente es positivo:

$$E_{Cl} = (+58{,}1\ \text{mV}) \log_{10} \frac{[Cl^-]_i}{[Cl^-]_e} \qquad \textbf{(6-6)}$$

Para el Ca^{2+} ($z = +2$) la pendiente es la mitad de −58,1 mV, o aproximadamente −30 mV. Obsérvese que una pendiente Nernst de 58,1 mV es el valor para un ion monovalente a 20 °C. Este valor es de 61,5 mV para células de mamífero a 37 °C.

A valores de $[K^+]_e$ por encima de 10 mM, la magnitud del V_m y la pendiente de la gráfica en la figura 6-4 son prácticamente la misma, como cabría predecir por la ecuación de Nernst (v. ecuación 6-5), lo que sugiere que el V_m de reposo de la célula muscular es prácticamente igual al potencial de difusión para el K^+. Cuando el V_m sigue la ecuación de Nernst para el K^+ se dice que la membrana se comporta como un electrodo de potasio, ya que según la ecuación de Nernst, electrodos de iones específicos monitorizan las concentraciones de iones.

TABLA 6-1 Gradientes de concentración iónica en células de mamíferos

ION	EXTERIOR (mM)	INTERIOR (mM)	EXTERIOR/ INTERIOR	E_X* (mV)
Músculo esquelético				
K^+	4,5	155	0,026	−95
Na^+	145	12	12	+67
Ca^{2+}	1,0	10^{-4}	10.000	+123
Cl^-	116	4,2	28	−89
HCO_3^-	24	12	2	−19
La mayoría del resto de células				
K^+	4,5	120	0,038	−88
Na^+	145,4	15	9,67	+61
Ca^{2+}	1,0	10^{-4}	10.000	+123
Cl^-	116	20	5,8	−47
HCO_3^-	24	15	1,6	−13

*Potencial de equilibrio de Nernst de X a 37 °C.

En la tabla 6-1 se enumeran los potenciales de Nernst esperables para el K^+, el Na^+, el Ca^{2+}, el Cl^- y el HCO_3^- calculados a partir de gradientes de concentración conocidos de estos iones inorgánicos importantes desde el punto de vista fisiológico para el músculo esquelético de mamíferos y para las células musculares típicas. En el caso de una célula muscular de mamífero con un V_m de −80 mV, el E_K es aproximadamente 15 mV más negativo que el V_m, mientras que el E_{Na} y el E_{Ca} son aproximadamente de +67 y +123 mV, respectivamente, bastante más positivos que el V_m. El E_{Cl} es aproximadamente 9 mV más negativo que el V_m en las células musculares, pero ligeramente más positivo que el V_m típico de −60 mV en la mayor parte del resto de células.

¿Qué determina que el potencial de la membrana celular siga la ecuación de Nernst para el K^+ o el Cl^- en lugar de para el Na^+ o el Ca^{2+}? Como veremos en los dos apartados siguientes, el V_m depende de las permeabilidades relativas de la membrana celular a los diferentes iones y a las concentraciones de los iones a ambos lados de la membrana. Así pues, la estabilidad del V_m depende de la constancia de las concentraciones iónicas plasmáticas, un aspecto importante de la homeostasia del *medio interno* (v. págs. 3-4). Por tanto, los cambios en la composición iónica del plasma sanguíneo pueden afectar notablemente a la función fisiológica. Por ejemplo, las situaciones de $[K^+]$ plasmáticas bajas o altas, denominadas hipopotasemia (hipokalemia) e hiperpotasemia (hiperkalemia) (v. págs. 792-793), respectivamente, dan lugar a alteraciones neurológicas y cardíacas (v. cuadro 37-1) debidas a cambios en el V_m de las células excitables.

Las corrientes transportadas por los iones a través de las membranas dependen de la concentración de los iones a ambos lados de la membrana, del potencial de membrana y de la permeabilidad de la membrana a cada ion

Años antes de que se descubriesen los canales proteicos, los fisiólogos diseñaron un medio simple pero poderoso para predecir el potencial de membrana, incluso aunque estuviesen presentes a la vez diferentes clases de iones permeables. El primer paso, que comentaremos en este apartado, es calcular una corriente iónica, es decir, el movimiento de una sola especie de ion a través de la membrana. El segundo paso, que describiremos en el apartado siguiente, consiste en obtener el V_m sumando las corrientes transportadas por

booksmedicos.org

booksmedicos.org

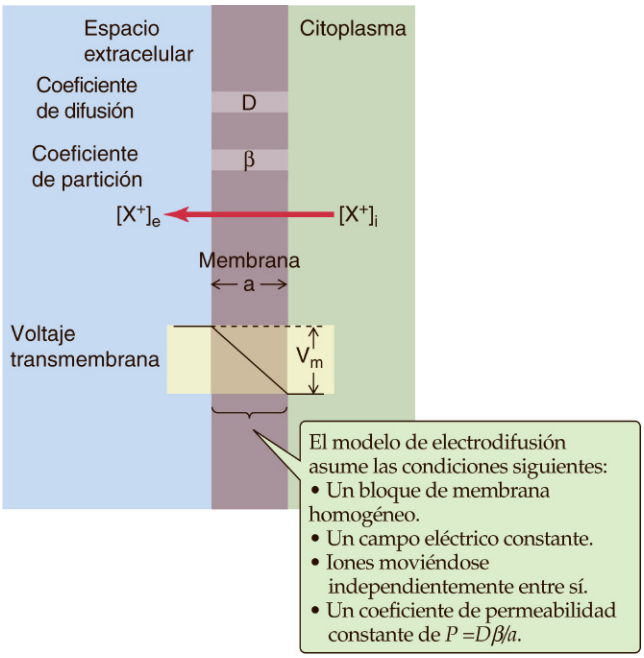


Figura 6-6 Modelo de electrodifusión de la membrana celular.

cada especie de ion presente, asumiendo que cada una se mueve independientemente de las otras.

El proceso de difusión iónica a través de la membrana se denomina **electrodifusión,** ya que los gradientes eléctricos y de concentración son responsables de la corriente iónica. Como primera aproximación, la difusión de los iones a través de la mayoría de los canales proteicos se comporta como si el flujo de dichos iones siguiese un modelo basado en la teoría de electrodifusión de Nernst-Planck, la cual se aplicó por primera vez a la difusión de iones en soluciones simples. Esta teoría da lugar a una ecuación importante de la fisiología médica denominada ecuación de campo constante, la cual predice cómo responderá el V_m a cambios en los gradientes de concentración iónica o de la permeabilidad de la membrana. Antes de introducir esta ecuación debemos considerar en primer lugar algunos conceptos y premisas importantes.

Sin conocer las bases moleculares del movimiento de los iones a través de la membrana podemos pensar en esta como una «caja negra» caracterizada por unos pocos parámetros fundamentales (fig. 6-6). Debemos asumir que el ritmo de movimiento iónico a través de la membrana depende de 1) las concentraciones externas e internas del ion X ($[X]_e$ y $[X]_i$, respectivamente), 2) del voltaje transmembrana (V_m) y 3) de un coeficiente de permeabilidad para el ion X (P_X). Además, planteamos cuatro premisas acerca de cómo se comporta el ion X en la membrana:

1. La membrana es un medio homogéneo con un grosor *a*.
2. La diferencia de voltaje varía linealmente con la distancia a través de la membrana (v. fig. 6-6). Esta premisa equivale a afirmar que el *campo eléctrico,* es decir, el cambio de voltaje con la distancia, es constante **N6-2** a lo largo de todo el grosor de la membrana. Este requisito se denomina **premisa de campo constante.**
3. El movimiento de un ion a través de la membrana es independiente del movimiento del resto de iones. Esta premisa se conoce como **principio de independencia.**
4. El coeficiente de permeabilidad P_X es una constante (es decir, no varía con las fuerzas impulsoras químicas o eléctricas). El P_X (*unidades:* centímetros por segundo) se define como $P_X = D_X\beta/a$. D_X es el coeficiente de difusión para el ion en la membrana, β es el coeficiente de partición membrana/agua para el ion y *a* es el grosor de la membrana. De este modo, P_X describe la capacidad de un ion para disolverse en la membrana (descrito por β) y de difundir de un lado a otro (descrito por D_X) a lo largo de la distancia *a*.

Mediante estas premisas podemos calcular la corriente transportada por un solo ion X (I_X) a través de la membrana usando las leyes físicas básicas que gobiernan 1) el movimiento de las moléculas en solución (ley de Fick de la difusión; v. ecuación 5-13), 2) el movimiento de las partículas cargadas en un **campo eléctrico** (electroforesis) y 3) la proporcionalidad directa de la corriente con el voltaje (ley de Ohm). El resultado es la **ecuación de *corriente* Goldman-Hodgkin-Katz (GHK),** llamada así en honor a los electrofisiólogos pioneros que aplicaron la premisa del campo constante para la electrodifusión de Nernst-Planck:

$$I_X = \frac{z^2F^2V_mP_X}{RT}\left(\frac{[X]_i - [X]_e e^{(-zFV_m/RT)}}{1 - e^{(-zFV_m/RT)}}\right) \qquad \textbf{(6-7)}$$

I_X, o tasa de los iones moviéndose a través de la membrana, tiene las mismas unidades que la corriente eléctrica: amperios (culombios por segundo). **N6-7** De este modo, la ecuación de la corriente de GHK relaciona la corriente del ion X a través de la membrana con las concentraciones interna y externa de X, con el voltaje transmembrana y con la permeabilidad de la membrana a X. Así, la ecuación de GHK nos permite predecir cómo la corriente transportada por X depende del V_m. Esta **relación entre corriente y voltaje *(I-V)*** es importante para comprender cómo fluyen las corrientes iónicas de entrada y salida de las células.

La figura 6-7*A* muestra cómo depende la corriente de K^+ (I_K) del V_m según la previsión de la ecuación 6-7 para las concentraciones interna (155 mM) y externa (4,5 mM) normales del K^+. Por convención, una corriente de iones que fluye hacia dentro de la célula **(corriente entrante)** se define en electrofisiología como una corriente negativa, mientras que una corriente que fluye hacia fuera **(corriente saliente)** se define como una corriente positiva. (Como sucede en física, la dirección de la corriente siempre es la dirección del movimiento de la carga positiva. Esta convención supone que un flujo entrante de Cl^- es una corriente saliente.) En el ejemplo con 155 mM de K^+ en el interior de la célula y 4,5 mM de K^+ fuera de ella, es de prever una corriente entrante a voltajes más negativos que los −95 mV y una corriente saliente a voltajes más positivos que −95 mV (v. fig. 6-7*A*). El valor de −95 mV se denomina **potencial de inversión (V_{rev}),** ya que es precisamente a este voltaje cuando se invierte la dirección de la corriente (es decir, la corriente neta se iguala a cero). Si establecemos que la I_K es igual a cero en la ecuación 6-7 y resolvemos para el V_{rev}, observamos que la ecuación de la corriente de GHK se reduce a la ecuación de Nernst para el K^+ (v. ecuación 6-5). De este modo, la ecuación de la corriente de GHK para un ion X predice un potencial de inversión (V_{rev}) igual al potencial de Nernst (E_X) para dicho ion; es decir, la corriente es cero cuando el ion está en equilibrio electroquímico. Para valores del V_m más negativos que el V_{rev} la fuerza impulsora neta sobre un catión es de entrada; para voltajes que son más positivos que el V_{rev} la fuerza impulsora neta es de salida. **N6-8**

La figura 6-7*B* muestra la relación análoga entre *I-V* prevista por la ecuación 6-7 para concentraciones fisiológicas de Na^+. En este caso, la corriente de Na^+ (I_{Na}) es entrante a valores de V_m más negativos que el V_{rev} (+67 mV) y saliente a voltajes que son más positivos que dicho potencial de inversión. De nuevo el V_{rev} es el mismo que el potencial de Nernst, en este caso E_{Na}.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N6-7 Cálculo de una corriente iónica a partir de un flujo iónico

Colaboración de Ed Moczydlowski

En la página 147 del texto señalamos que la corriente transportada por el ion X a través de la membrana (I_x) se expresa en amperios, lo que equivale a **culombios por segundo** (el culombio es la unidad fundamental de la carga). Con el fin de calcular cuántos **moles por segundo** de X pasan a través de la membrana necesitamos convertir los culombios en moles. Podemos calcular la cantidad macroscópica de la carga usando un factor de conversión denominado Faraday *(F)*. El Faraday es la carga (en culombios) de un mol de iones monovalentes. En otras palabras, *F* es el producto de la carga elemental (e_0; v. pág. 141) por el número de Avogadro:

$$\underset{\text{Faraday}}{F} = \underset{\text{Carga elemental}}{e_0} \times \underset{\text{N.° de Avogadro}}{N_0}$$
$$= (1{,}6022 \times 10^{-19} \text{ culombios/electrón}) \times (6{,}022 \times 10^{23} \text{ electrones/mol})$$
$$= 96.484 \text{ culombios/mol} \qquad \textbf{(NE 6-6)}$$

De este modo, para una corriente iónica concreta podemos calcular el flujo del ion:

$$I_X = F(\text{flujo del ión X}) \qquad \textbf{(NE 6-7)}$$

N6-8 Forma de la relación *I-V*

Colaboración de Ed Moczydlowski

En el texto presentamos la **ecuación de corriente GHK** como la ecuación 6-7 (mostrada aquí como ecuación NE 6-8):

$$I_X = \frac{z^2F^2V_mP_X}{RT}\left(\frac{[X]_i - [X]_e e^{(-zFV_m/RT)}}{1 - e^{(-zFV_m/RT)}}\right) \qquad \textbf{(NE 6-8)}$$

En el caso no fisiológico en el cual la $[K^+]_i$ y la $[K^+]_e$ son iguales a la $[K^+]$, la ecuación anterior se reduce a:

$$I_K = \frac{z^2F^2V_mP_X}{RT}[K^+] \qquad \textbf{(NE 6-9)}$$

En este caso, la relación entre la corriente de K^+ (I_K) y el V_m debería ser una línea recta que pasase a través del origen, tal y como se muestra por la línea discontinua de la figura 6-7*A*.

Del mismo modo, en el caso no fisiológico de que la $[Na^+]_i$ y la $[Na^+]_e$ fuesen iguales a la $[Na^+]$, la ecuación de la corriente de GHK se reduce a:

$$I_{Na} = \frac{z^2F^2V_mP_X}{RT}[Na^+] \qquad \textbf{(NE 6-10)}$$

De nuevo, la ecuación anterior que predice la relación entre la corriente de Na^+ (I_{Na}) y el V_m también debería ser una línea recta, como lo demuestra la línea discontinua de la figura 6-7*B* en el texto. Estas relaciones son **«óhmicas»,** ya que siguen la ley de Ohm: $\Delta I = \Delta V/R$, **N6-31** donde *R* representa en esta ecuación a la **resistencia.** Así pues, la pendiente de la línea es $1/R$ o conductancia:

$$\text{Corriente} = \text{conductancia} \times \text{voltaje} \qquad \textbf{(NE 6-11)}$$

Comparando la ecuación anterior con las dos que la preceden, podemos ver que, para el caso especial en el que las concentraciones iónicas ([X]) son idénticas a ambos lados de la membrana, la **conductancia** es:

$$\frac{z^2F^2P_X}{RT}[X] \qquad \textbf{(NE 6-12)}$$

De este modo, y según la ecuación de corriente GHK, la conductancia de la membrana para un ion es proporcional a la permeabilidad de la membrana y también depende de la concentración iónica.

¿Qué predice la ecuación de corriente GHK en el caso de ejemplos más realistas en los que la $[K^+]_i$ supera con creces a la $[K^+]_e$, o la $[Na^+]_i$ es mucho menor que la $[Na^+]_e$? La curva continua de la figura 6-7*A* en el texto es la predicción de la ecuación de la corriente de GHK para las concentraciones normales interna (155 mM) y externa (4,5 mM) del K^+. Por convención, una corriente de iones que fluye hacia dentro de la célula **(corriente entrante)** se define en electrofisiología como una corriente negativa, mientras que una corriente que fluye hacia fuera de la célula **(corriente saliente)** se define como una corriente positiva. (Como sucede en física, la dirección de la corriente siempre es la dirección del movimiento de la carga positiva. Esto significa que un flujo de Cl^- entrante es una corriente saliente.) El comportamiento no lineal de la relación I-V en la figura 6-7*A* del texto se debe exclusivamente a las concentraciones asimétricas interna y externa del K^+. Como el K^+ está más concentrado en el interior que en el exterior, las corrientes de K^+ *saliente* tenderán a ser mayores que las corrientes *entrantes* de K^+. Es decir, la corriente de K^+ tenderá a mostrar una **rectificación de salida,** como se muestra por la curva continua *I-V* en la figura 6-7*A*. Dicha rectificación *I-V* se conoce como **rectificación de Goldman.** Se debe exclusivamente a la asimetría de las concentraciones iónicas y no refleja un comportamiento asimétrico de los canales a través de los cuales se mueven los iones.

En el caso de 155 mM de K^+ dentro de la célula y de 4,5 mM de K^+ en el exterior, la ecuación de la corriente de GHK predice una corriente entrante a voltajes más negativos de −95 mV y una corriente saliente para voltajes más positivos de −95 mV. El valor de −95 mV se denomina **potencial de inversión (V_{rev})** ya que es precisamente en este voltaje en el que se produce la inversión de la dirección de la corriente (es decir, la corriente neta es igual a cero). Si fijásemos la I_K igual a cero en la ecuación de la corriente de GHK y resolviésemos para el V_{rev}, comprobaríamos que esta ecuación bastante complicada se reduce a la ecuación de Nernst para el K^+ (v. la ecuación 6-5 en el texto, mostrada aquí como ecuación NE 6-13):

$$E_K = (-58{,}1\text{ mV})\log_{10}\frac{[K^+]_i}{[K^+]_e} \qquad \textbf{(NE 6-13)}$$

De este modo, la ecuación de la corriente de GHK para un ion X predice un potencial de inversión (V_{rev}) igual al potencial de Nernst (E_X) para dicho ion; es decir, la corriente es cero cuando el ion está en equilibrio electroquímico. A voltajes más negativos que el V_{rev}, la fuerza impulsora neta sobre un catión es entrante; a voltajes más positivos que el V_{rev} la fuerza impulsora neta es saliente.

La figura 6-7*B* en el texto muestra un tratamiento similar para el Na^+. De nuevo, la línea discontinua que pasa a través del origen hace referencia a la situación artificial en la que la $[Na^+]_i$ y la $[Na^+]_e$ son iguales a 145 mM. Esta línea describe una relación óhmica. La curva continua en la figura 6-7*B* muestra la relación *I-V* para una serie de concentraciones fisiológicas de Na^+: $[Na^+]_e$ = 145 mM, $[Na^+]_i$ = 12 mM. La relación no es lineal exclusivamente por la asimetría de las concentraciones interna y externa del Na^+. Como el Na^+ está más concentrado fuera que dentro de la célula, las corrientes de Na^+ *entrante* tenderán a ser mayores que las corrientes de Na^+ *salientes*. Es decir, la corriente de Na^+ tenderá a mostrar una **rectificación de entrada.** De nuevo, dicha rectificación *I-V* se conoce como rectificación de Goldman.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N6-31 Curva óhmica *I-V*

Colaboración de Ed Moczydlowski

Según la ley de Ohm ($I = V/R$), la relación *I-V* es una línea recta si $1/R$ (es decir, la conductancia) es constante. La pendiente es positiva. En el caso de un circuito eléctrico simple formado por una resistencia y una fuente de voltaje, la línea pasa a través del origen (es decir, $I = 0$ cuando $V = 0$). Sin embargo, si la corriente de Na^+ (I_{Na}) fuese óhmica (es decir, si asumiéramos que la $[Na^+]$ es la misma a ambos lados de la membrana), la I_{Na} es cero cuando la fuerza impulsora ($V_m - E_{Na}$) es cero (v. ecuación 7-2 en la pág. 180 del texto). Por tanto, la gráfica *I-V* para una corriente de Na^+ pasa a través del eje *x* en el potencial de equilibrio para el Na^+ (E_{Na}).

En situaciones de la vida real, la curva *I-V* para las corrientes de Na^+ es mucho más complicada y sigue la ecuación de la corriente de Goldman-Hodgkin-Katz, tal y como se comenta en N6-8.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

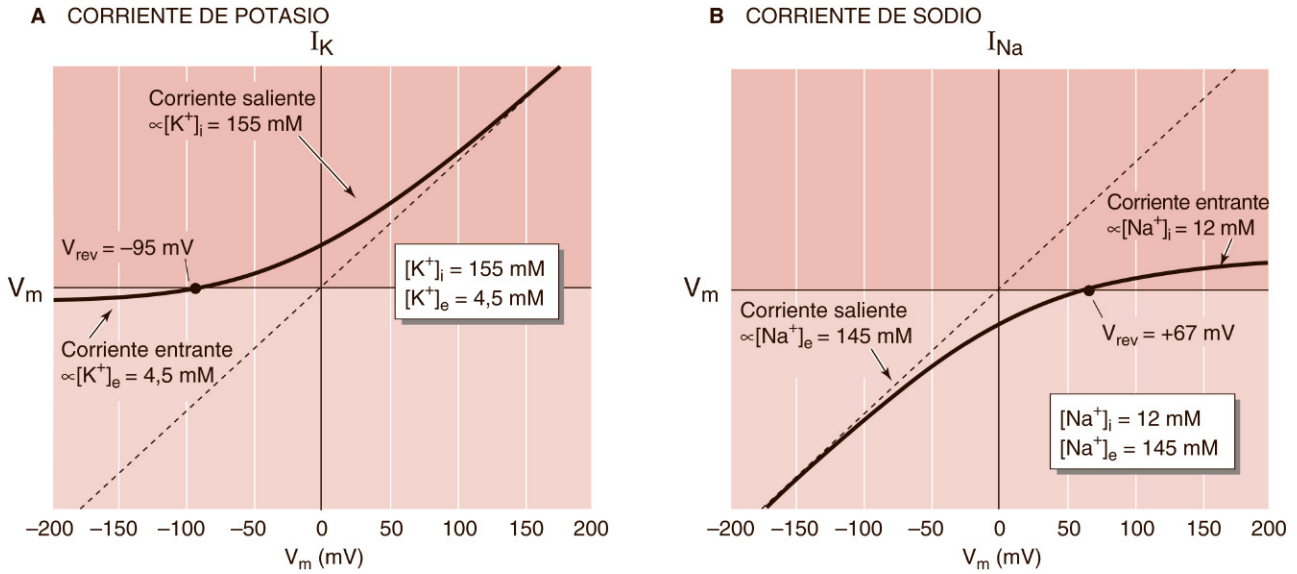


Figura 6-7 Relaciones entre corriente y voltaje predichas por la ecuación de corriente GHK. **A,** La curva continua es la corriente de K^+ predicha por la ecuación de GHK (v. ecuación 6-7), asumiendo que la membrana es perfectamente selectiva al K^+, para una $[K^+]_i$ de 155 mM y una $[K^+]_e$ de 4,5 mM. La línea discontinua representa la corriente que cabría esperar si la $[K^+]_i$ y la $[K^+]_e$ fueran de 155 mM (ley de Ohm). **B,** La curva continua es la corriente de Na^+ predicha por la ecuación de GHK, asumiendo que la membrana es perfectamente selectiva al Na^+, para una $[Na^+]_i$ de 12 mM y una $[Na^+]_e$ de 145 mM. La línea discontinua representa la corriente que cabría esperar si la $[Na^+]_i$ y la $[Na^+]_e$ fueran de 145 mM.

El potencial de membrana depende de los gradientes de concentración y de las permeabilidades de los iones

En el apartado anterior hemos comentado cómo utilizar la ecuación de corriente GHK para predecir la corriente transportada por cualquier ion *aislado,* como K^+ o Na^+. Si la membrana es permeable a iones monovalentes como K^+, Na^+ y Cl^-, y solamente a estos iones, la **corriente iónica total** transportada por dichos iones a través de la membrana es la suma de las corrientes iónicas individuales:

$$I_{total} = I_K + I_{Na} + I_{Cl} \qquad \textbf{(6-8)}$$

Las corrientes iónicas individuales mencionadas en la ecuación 6-7 pueden sustituirse en el lado derecho de la ecuación 6-8. Obsérvese que, por motivos de simplicidad, no hemos considerado a las corrientes transportadas por bombas electrogénicas u otros transportadores iónicos; podríamos haber añadido términos de «corrientes» adicionales para dichos transportadores electrogénicos. En el potencial de membrana en reposo (es decir, cuando V_m es igual a V_{rev}) la suma de todas las corrientes iónicas es cero (es decir, $I_{total} = 0$). Cuando establecemos que la I_{total} es cero en la ecuación 6-8 ampliada y resolvemos para el V_{rev} llegamos a una expresión conocida como **ecuación de *voltaje* GHK** o **ecuación de campo constante:**

$$V_{rev} = \frac{RT}{F}\ln\left(\frac{P_K[K^+]_e + P_{Na}[Na^+]_e + P_{Cl}[Cl^-]_i}{P_K[K^+]_i + P_{Na}[Na^+]_i + P_{Cl}[Cl^-]_e}\right) \qquad \textbf{(6-9)}$$

Como derivamos la ecuación 6-9 para el caso de una $I_{total} = 0$, esto solamente es válido cuando la corriente neta que fluye a través de la membrana es cero. Esta corriente neta cero es la condición de estado estacionario que existe para el potencial de *reposo* celular, es decir, cuando el V_m es igual al V_{rev}. El término logarítmico para la ecuación 6-9 indica que el V_m en reposo depende de los gradientes de concentración y de las permeabilidades de varios iones. Sin embargo, el V_m en reposo depende fundamentalmente de las concentraciones del ion más permeable. N6-9

Los principios que subyacen en la ecuación 6-9 demuestran por qué la gráfica del V_m frente a la $[K^+]_e$ en la figura 6-4, que resume los datos obtenidos a partir de una célula muscular de rana, se alejan de la pendiente ideal de Nernst a valores de $[K^+]_e$ muy bajos. Imaginemos que exponemos una célula muscular de mamífero a un rango de valores de $[K^+]_e$, sustituyendo siempre el K^+ extracelular por Na^+, o viceversa, de modo que la suma de la $[K^+]_e$ y la $[Na^+]_e$ se mantiene fija a su valor fisiológico de 4,5 + 145 = 149,5 mM. Para simplificar asumimos que la permeabilidad de la membrana al Cl^- es sumamente pequeña (es decir, $P_{Cl} \cong 0$). También podemos reordenar la ecuación 6-9 dividiendo el numerador y el denominador por P_K y representando el cociente P_{Na}/P_K como α. A 37 °C esta ecuación simplificada se convierte en:

$$V_{rev} = (61{,}5\text{ mV})\log_{10}\left(\frac{[K^+]_e + \alpha[Na^+]_e}{[K^+]_i + \alpha[Na^+]_i}\right) \qquad \textbf{(6-10)}$$

La figura 6-8 muestra que cuando α es cero, es decir, cuando la membrana es impermeable al Na^+, la ecuación 6-10 se reduce a la ecuación de Nernst para el K^+ (v. ecuación 6-4) y la gráfica del V_m frente al logaritmo de la $[K^+]_e$ es lineal. Sin embargo, si elegimos un α de 0,01, la gráfica se aleja del ideal a valores de $[K^+]_e$ bajos. Esta desviación refleja la introducción de una leve permeabilidad al Na^+. A medida que aumentamos esta P_{Na} incrementando el α a 0,03 y 0,1, la curvatura se hace incluso más notoria. De este modo, como se preveía por la ecuación 6-10, el incremento de la permeabilidad del Na^+ respecto al K^+ tiende a desplazar el V_m hacia una dirección positiva, hacia el E_{Na}. En algunas células musculares esqueléticas un valor de α de 0,01 explica mejor los datos experimentales.

La ecuación de campo constante (v. ecuación 6-9) y las relaciones simplificadas derivadas de ella (p. ej., ecuación 6-10) demuestran que el V_m en estado estacionario depende de las concentraciones de todos los iones permeables, sopesados en función de sus

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N6-9 Contribución de los iones al potencial de membrana

Colaboración de Ed Moczydlowski

En el texto hemos introducido la ecuación 6-9 (mostrada aquí como ecuación NE 6-14):

$$V_{rev} = \frac{RT}{F} \ln\left(\frac{P_K[K^+]_e + P_{Na}[Na^+]_e + P_{Cl}[Cl^-]_i}{P_K[K^+]_i + P_{Na}[Na^+]_i + P_{Cl}[Cl^-]_e}\right) \quad \textbf{(NE 6-14)}$$

en la que se señalaba que el V_m de reposo depende fundamentalmente del ion más permeable. Esta última afirmación solamente es cierta en el caso de que el ion más permeable esté también a una concentración razonable. Sería más exacto afirmar que el V_m depende de una serie de *productos de permeabilidad y concentración*. Así pues, un ion contribuye al V_m en la medida que su *producto de permeabilidad por concentración* domina la ecuación anterior. Un ejemplo interesante es el ion H^+, que omitimos de la ecuación NE 6-14. Aunque su permeabilidad P_H puede ser bastante alta en algunas células, las concentraciones de H^+ a ambos lados de la membrana suelen ser extremadamente bajas (a un pH de 7 la $[H^+]$ es 10^{-7} M). Así pues, aunque el P_H puede ser grande, el producto $P_H \times [H^+]$ suele ser despreciablemente pequeño, de manera que los H^+ no suelen contribuir de forma notable al V_m a través del término $P_H \times [H^+]$, razón por la que los omitimos de la ecuación anterior.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

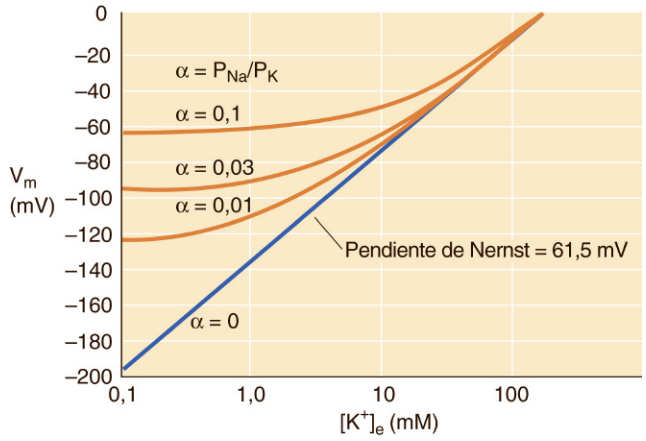


Figura 6-8 Dependencia del potencial de membrana en reposo de la $[K^+]_e$ y del cociente P_{Na}/P_K, α. La línea azul describe el caso en el que no hay permeabilidad para el Na^+ (es decir, $P_{Na}/P_K = 0$). Las tres curvas de color naranja describen el V_m predicho por la ecuación 6-10 para los tres valores de α mayores de cero y los valores asumidos de la $[Na^+]_e$, la $[Na^+]_i$ y la $[K^+]_i$ para los músculos esqueléticos, como se enumera en la tabla 6-1. La desviación de la linealidad de estas curvas de color naranja es mayor a valores bajos de $[K^+]_e$, donde la $[Na^+]_e$ es relativamente más grande.

permeabilidades relativas. Otra aplicación sumamente útil de la ecuación de campo constante es la determinación de la selectividad iónica de los canales. Por ejemplo, cuando la $[K^+]_e$ está en el rango normal, un canal de K^+ particular en los miocitos cardíacos humanos (es decir, el canal TWIK-1 K2P introducido más adelante en la tabla 6-2 y en la fig. 6-20*F*) presenta un α extremadamente bajo, ya que podríamos calcularlo a partir del V_{rev} y de las concentraciones iónicas usando la ecuación 6-10. Sin embargo, en condiciones de hipopotasemia ($[K^+]$ plasmática <3,5 mM) α se vuelve sustancialmente mayor, lo que causa una despolarización que puede desencadenar arritmias cardíacas que pueden conducir a parada cardíaca y muerte súbita. N6-10

En general, el potencial de reposo de la mayoría de las células de los vertebrados está dominado por la elevada permeabilidad al K^+, lo que justificaría que el valor del V_m de reposo esté normalmente cercano al E_K. La permeabilidad en reposo para el Na^+ y el Ca^{2+} normalmente es baja. Habitualmente, las células del músculo esquelético, las células cardíacas y las neuronas tienen potenciales de membrana en reposo que van desde los −60 a los −90 mV. Como comentaremos en el capítulo 7, las células excitables generan potenciales de acción aumentando transitoriamente la permeabilidad al Na^+ o al Ca^{2+} y llevando de este modo el V_m en una dirección positiva hacia el E_{Na} o el E_{Ca}. Unas pocas células, como las fibras del músculo esquelético de los vertebrados, muestran una permeabilidad elevada al Cl^-, que contribuye por tanto al V_m de reposo. Esta elevada permeabilidad explica también por qué el potencial en equilibrio del Cl^- en el músculo esquelético equivale prácticamente al potencial de reposo (v. tabla 6-1).

MODELO ELÉCTRICO DE UNA MEMBRANA CELULAR

El modelo de la membrana celular consta de diferentes conductancias iónicas y de fuerzas electromotrices dispuestas en paralelo con un condensador

La corriente transportada por un ion concreto varía según el voltaje de la membrana, tal y como se describía en la relación *I-V* para dicho ion (p. ej., fig. 6-7). Esta observación sugiere que la contribución de cada ion a las propiedades eléctricas de la membrana celular puede representarse por elementos de un circuito eléctrico. Los diferentes gradientes iónicos a través de la membrana proporcionan una forma de energía eléctrica almacenada de manera parecida a una pila. En física la fuente del voltaje de una pila se conoce como **fem** (fuerza electromotriz). El potencial en equilibrio de un ion concreto puede considerarse una fem para dicho ion. Cada una de estas pilas produce su propia **corriente** iónica a través de la membrana y la suma de estas corrientes iónicas individuales es la corriente iónica total (v. ecuación 6-8). Según la **ley de Ohm,** la fem o voltaje *(V)* y la corriente *(I)* están directamente relacionadas entre sí por la **resistencia *(R),*** o inversamente por el recíproco de la resistencia, o **conductancia *(G):***

$$\begin{aligned} V &= IR \quad \text{Ley de Ohm} \\ &= I/G \end{aligned} \qquad \textbf{(6-11)}$$

Así pues, las pendientes de las curvas teóricas en la figura 6-7 representan conductancias, ya que $I = GV$. En una membrana podemos representar cada vía de permeabilidad iónica con una conductancia eléctrica. Los iones con una permeabilidad o una conductancia elevada se mueven a través de vías de baja resistencia; los iones con una permeabilidad baja se mueven a través de una vía de alta resistencia. En el caso de las membranas celulares el V_m se mide en milivoltios, la corriente de membrana (I_m) se expresa en amperios por centímetro cuadrado del área de la membrana y la resistencia de la membrana (R_m) se expresa en ohms × centímetro cuadrado. La conductancia de la membrana (G_m), el recíproco de la resistencia de la membrana, se mide entonces en $ohms^{-1}$ (o siemens) por centímetro cuadrado. N6-11

Las corrientes de Na^+, K^+, Ca^{2+} y Cl^- fluyen por lo general a través de la membrana celular por medio de vías diferentes. A nivel molecular estas vías se corresponden con tipos concretos de canales proteicos iónicos (fig. 6-9*A*). Resulta de gran ayuda ejemplificar el comportamiento eléctrico de las membranas celulares mediante un diagrama de circuito (v. fig. 6-9*B*). La corriente eléctrica transportada por cada ion fluye mediante una rama paralela independiente del circuito que está bajo el control de una **resistencia variable** y una fem. Por ejemplo, la resistencia variable para el K^+ representa la conductancia proporcionada por los canales de K^+ en la membrana (G_K). La fem para el K^+ se corresponde con el E_K. Ramas paralelas similares del circuito en la figura 6-9*B* representan a otros iones importantes desde el punto de vista fisiológico. Cada ion contribuye con un componente a la conductancia total de la membrana, de manera que G_m es la suma de $G_K + G_{Na} + G_{Ca} + G_{Cl}$.

La ecuación del voltaje de GHK (v. ecuación 6-9) predice el V_m en estado estacionario, siempre y cuando sean válidas las premisas de base. También podemos predecir el V_m en estado estacionario (es decir, cuando la corriente neta a través de la membrana es cero) con otra ecuación más general que asume que los canales se comportan como conductancias óhmicas independientes:

$$V_m = \frac{G_K}{G_m} E_K + \frac{G_{Na}}{G_m} E_{Na} + \frac{G_{Ca}}{G_m} E_{Ca} + \frac{G_{Cl}}{G_m} E_{Cl} \ldots \qquad \textbf{(6-12)}$$

Así pues, el V_m es la suma de los potenciales en equilibrio (E_X), ponderados cada uno de ellos por la conductancia fraccionada de cada ion (p. ej., G_X/G_m).

Para completar nuestro modelo de membrana como un circuito eléctrico se necesita otro elemento paralelo, un **condensador.** Un condensador es un dispositivo capaz de almacenar cargas separadas. Dado que la bicapa lipídica puede mantener una

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N6-10 Papel de los canales TWIK-1 en las arritmias cardíacas

Colaboración de Ed Moczydlowski

Como se ha señalado en el texto, el V_m de reposo de numerosas células, y en particular de las células musculares y las neuronas, está dominado por una permeabilidad alta al K^+ debido a la existencia de ciertos canales de K^+ que se abren espontáneamente a potenciales de membrana negativos. Un aspecto importante de la fisiología celular consiste en mantener los canales de Na^+ y Ca^{2+} en un estado predominantemente cerrado, ya que la apertura transitoria de estos canales permite que funcionen de modo eficiente en los procesos de señalización de membrana dependientes del Ca^{2+} intracelular. Así pues, en las células excitables típicas esperaríamos que los canales de K^+ mantengan un V_m negativo, cercano al E_K, salvo cuando se estimulan para abrirse los canales de Na^+ y Ca^{2+} con el fin de activar procesos celulares como la contracción muscular o la secreción.

El genoma humano consta de 79 genes que codifican a canales de K^+, constituyendo cinco familias fundamentales de canales proteicos selectivos para el K^+ (v. tabla 6-2):

- Voltaje-dependientes (Kv).
- Activados por Ca^{2+} con una conductancia pequeña (SK e IK).
- Activados por Ca^{2+} con una conductancia grande (BK).
- Rectificadores de entrada (Kir).
- De doble poro (K2P).

De estos canales de K^+, solamente los canales Kir y K2P muestran un comportamiento de apertura y cierre de compuertas compatible con una probabilidad significativa de estado abierto a valores negativos de V_m. Así pues, es de esperar que estos últimos canales desempeñen los cometidos más relevantes en la determinación del V_m en reposo.

Como los canales de K^+ que se han estudiado con más detalle parecen conducir una corriente entrante de Na^+ muy escasa en condiciones fisiológicas, no queda del todo claro por qué el V_m se desvía del comportamiento de Nernst estricto en experimentos como aquellos cuyos resultados se muestran en la figura 6-4, donde el V_m medido es más positivo que el esperado con una $[K^+]$ extracelular baja. A menudo se ha asumido que esta desviación se debe simplemente a una permeabilidad baja pero limitada al Na^+ de los canales de K^+ (p. ej., $\alpha \cong 0{,}01$ en la ecuación 6-10) o a una fuga inespecífica de Na^+. Sin embargo, los estudios estructurales y biofísicos de los canales proteicos del K^+ **N7-13** indican que la unión del K^+ al filtro con selectividad iónica realmente estabiliza el filtro en una conformación selectiva para el K^+. Cuando se reduce la concentración de K^+ a unos pocos milimoles, el filtro de selectividad puede deformarse y permitir que otros iones, como el Na^+, pasen a través del canal. De este modo, a una concentración extracelular de K^+ baja es posible que los canales de K^+ de las membranas celulares se volviesen menos selectivos para el K^+ con respecto al Na^+.

Un ejemplo de este efecto se ha descrito en los miocitos cardíacos humanos, en los que situaciones patológicas de hipopotasemia sanguínea ($[K^+]$ plasma <3 mM) pueden dar lugar a una despolarización paradójica, arritmias cardíacas y muerte súbita. Las pruebas sugieren que este fenómeno puede deberse a un determinado canal K2P para el K^+ denominado TWIK-1 (gen humano *KCNK1*) que muestra un aumento de permeabilidad al Na^+ cuando la concentración extracelular de K^+ es baja. La hipopotasemia sérica puede ser secundaria a un tratamiento diurético, diarrea (incluido el abuso de laxantes), vómitos, o por inanición. La concentración plasmática de K^+ debería elevarse hasta las cifras normales de 3,5 a 4,8 mM para evitar que aparezcan arritmias cardíacas peligrosas en estas situaciones.

BIBLIOGRAFÍA

Ma L, Zhang X, Chen H. TWIK-1 two-pore domain potassium channels change ion selectivity and conduct inward leak sodium currents in hypokalemia. Sci Signal 2011;4(ra37):1-10.

N6-11 Unidades eléctricas

Colaboración de Ed Moczydlowski

Unidad de **resistencia:** ohmio. 1 ohmio = 1 voltio/amperio.
Unidad de **conductancia** (recíproco de la resistencia): siemens. 1 siemens = 1/ohmio. En inglés, *siemens,* llamado así en honor a Ernst von Siemens, se usa tanto en singular como en plural.
Unidad de **carga:** culombio. 1 culombio = carga eléctrica separada por las placas de un condensador de 1 faradio cargado con 1 voltio.
Unidad de **capacitancia:** faradio. 1 faradio = 1 culombio/voltio. De este modo, si cargamos un condensador de 1 faradio hasta 1 voltio, la carga de cada placa será de 1 culombio.
Unidad de **trabajo eléctrico:** julio. 1 julio = 1 voltio × 1 culombio.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

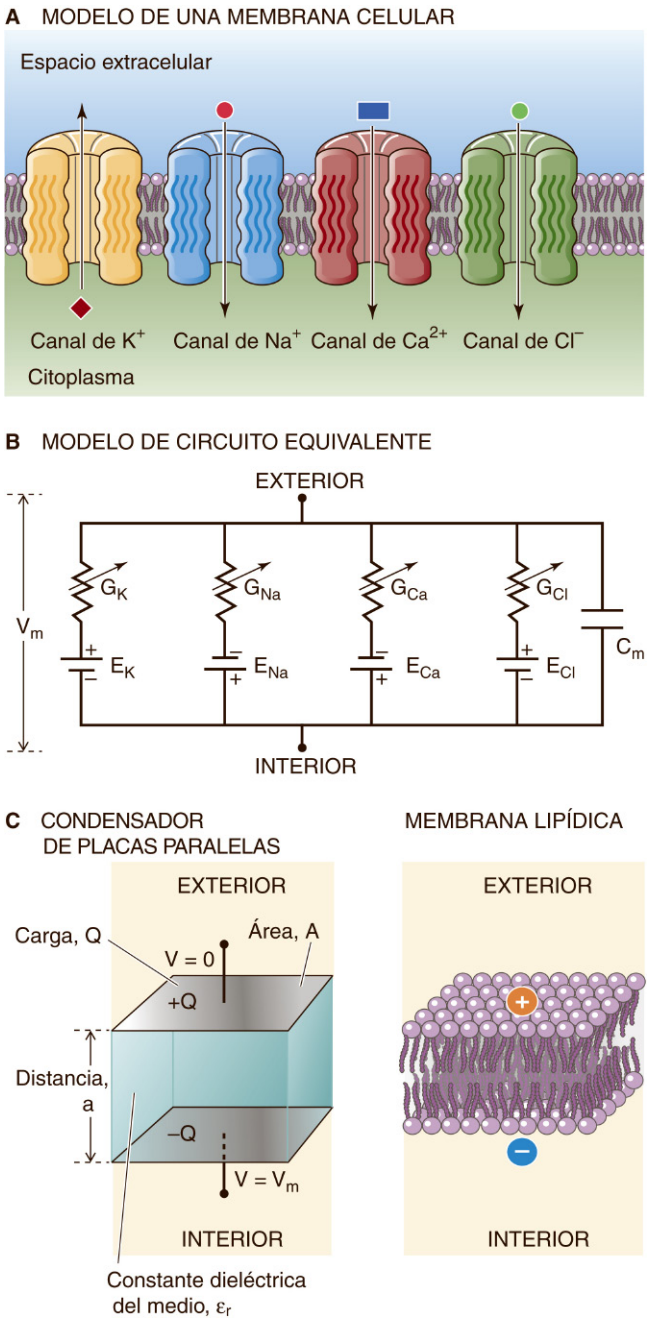


Figura 6-9 Propiedades eléctricas del modelo de membranas celulares. **A,** Cuatro canales iónicos diferentes dispuestos en paralelo en la membrana celular. **B,** El modelo representa a cada canal en **A** como una resistencia variable. El modelo representa al potencial de Nernst para cada ion como una pila en serie con cada resistencia variable. Las cuatro vías de corriente paralelas se corresponden con los cuatro canales en **A.** También se muestra la capacitancia de la membrana, que está en paralelo con cada canal. **C,** A la izquierda hay un condensador ideal formado por dos placas conductoras paralelas, cada una con un área *A* y separada por una distancia *a*. A la derecha hay un condensador formado por un trozo de la membrana lipídica. De hecho, las dos *placas* son las soluciones electrolíticas a cada lado de la membrana.

separación de la carga (es decir, un voltaje) a través de sus 4 nm de ancho, funciona efectivamente como un condensador. En física un condensador que está formado por dos placas paralelas separadas por una distancia *a* puede representarse por el diagrama de figura 6-9*C*. Cuando el condensador está cargado, una de las placas lleva una carga de $+Q$ y la otra placa una carga de $-Q$. N6-12 Dicho condensador mantiene una diferencia de potencial *(V)* entre las placas. La **capacitancia** ***(C)*** es la magnitud de la carga almacenada por unidad de diferencia de potencial:

$$C = \frac{Q}{V} \qquad \textbf{(6-13)}$$

La capacitancia se mide en faradios (F); N6-11 1 faradio = 1 culombio/voltio. En el caso de la geometría concreta del condensador de placas paralelas de la figura 6-9*C*, la capacitancia es directamente proporcional al área de superficie *(A)* de un lado de una placa, a la permeabilidad relativa (constante dieléctrica) del medio entre las dos placas (ε_r) y a la constante de permisividad en el vacío (ε_0), y es inversamente proporcional a la distancia *(a)* que separa las placas.

$$C = \frac{A\varepsilon_r\varepsilon_0}{a} \qquad \textbf{(6-14)}$$

Dada su geometría particular, la membrana celular tiene una capacitancia análoga al condensador de placas paralelas. La capacitancia de 1 cm^2 de la mayoría de las membranas celulares es de 1 μF; es decir, la mayoría de las membranas tiene una capacitancia específica de 1 μF/cm^2. Podemos usar la ecuación 6-14 para calcular el grosor de la membrana. Si asumimos que el promedio de la constante dieléctrica de una membrana biológica es $\varepsilon_r = 5$ (ligeramente mayor que el valor de 2 para el hidrocarburo puro), la ecuación 6-14 da un valor de 4,4 nm para *a*, es decir, el grosor de la membrana. Este valor es bastante cercano a los cálculos del grosor de la membrana que se han obtenido mediante otras técnicas físicas.

La separación de relativamente pocas cargas a través de la capacitancia de la bicapa mantiene el potencial de membrana

También podemos usar la capacitancia de la membrana celular para calcular la cantidad de carga que en realidad separa la membrana al generar un potencial de membrana típico. Por ejemplo, consideremos una célula esférica con un diámetro de 10 μm y una $[K^+]_i$ de 100 mM. Esta célula solo necesita perder el 0,004% de su K^+ para cargar la capacitancia de la membrana hasta un voltaje de −61,5 mV. N6-13 Esta pequeña pérdida de K^+ es claramente insignificante en comparación con la composición iónica total de la célula y no altera de manera notable los gradientes de concentración. En general, los potenciales de membrana de la célula se mantienen mediante la separación de una cantidad de carga muy pequeña.

Debido a la existencia de la capacitancia de la membrana, la corriente total de membrana tiene dos componentes (v. fig. 6-9), uno llevado por iones a través de canales y el otro transportado por iones a medida que cargan la capacitancia de la membrana.

La corriente iónica es directamente proporcional a la fuerza electroquímica impulsora (ley de Ohm)

La figura 6-10 compara los potenciales de equilibrio para el Na^+, el K^+, el Ca^{2+} y el Cl^- con un V_m de reposo de −80 mV. En nuestra descripción de la figura 6-7 vimos que la I_K o la I_{Na} se vuelven cero cuando el V_m se iguala al potencial de inversión, el cual es lo mismo que el E_X o la fem para dicho ion. Cuando el V_m es más negativo que el E_X la corriente es negativa o entrante, mientras que cuando el V_m es más positivo que el E_X la corriente es positiva o saliente. De este modo, la corriente iónica depende de la diferencia entre el V_m real y el E_X. De hecho, la corriente iónica

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N6-12 Carga transportada por un mol de iones monovalentes

Colaboración de Ed Moczydlowski

Podemos calcular la cantidad macroscópica de la carga usando un factor de conversión llamado Faraday *(F)*. El Faraday es la cantidad de carga de un mol de iones monovalentes, o e_0 × número de Avogadro:

$$\begin{aligned} F_{\text{Faraday}} &= e_{0\,\text{Carga elemental}} \times N_{0\,\text{N.º de Avogadro}} \\ &= (1{,}6022 \times 10^{-19}\ \text{culombios/electrón}) \\ &\quad \times (6{,}022 \times 10^{23}\ \text{electrones/mol}) \\ &= 96.484\ \text{culombios/mol} \end{aligned} \qquad \textbf{(NE 6-15)}$$

N6-13 Separación de la carga requerida para generar el potencial de membrana

Colaboración de Ed Moczydlowski

Para generar un potencial de membrana debe haber una separación diminuta de la carga a través de la membrana. ¿Cómo de grande es dicha carga? Imaginemos que tenemos una célula esférica con un diámetro de 10 µm. Si la $[K^+]_i$ es de 100 mM y la $[K^+]_e$ es de 10 mM, según la ecuación de Nernst el V_m sería de −61,5 mV (o −0,0615 V) para una membrana perfectamente selectiva al K^+ a 37 °C. ¿Cuál es la carga *(Q)* en 1 cm^2 de «placas» del condensador de membrana? Asumimos que la capacitancia específica es 1 µF/cm^2. A partir de la ecuación 6-13 en la página 150 del texto sabemos que:

$$Q = CV \qquad \textbf{(NE 6-16)}$$

donde Q se mide en culombios (C), C en faradios (F) y V en voltios (V). De este modo,

$$\begin{aligned} Q &= (1 \times 10^{-6}\ \text{F cm}^{-2}) \times (0{,}0615\ \text{V}) \\ &= 61{,}5 \times 10^{-9}\ \text{C cm}^{-2} \end{aligned} \qquad \textbf{(NE 6-17)}$$

El Faraday es la carga de 1 mol de iones monovalentes, o 96.480 C. **N6-12** Para saber cuántos moles de K^+ necesitamos separar para lograr una carga eléctrica de 61,5 × 10^{-9} C cm^{-2} (es decir, la Q en la ecuación previa), simplemente dividimos Q por el Faraday. Como el V_m es negativo, la célula necesita perder K^+:

$$\begin{aligned} \text{Déficit de } K^+ \text{ por cm}^2 \text{ de membrana} &= \frac{\left(\dfrac{61{,}5 \times 10^{-9}\ \text{C}}{\text{cm}^2}\right)}{\left(\dfrac{96.480\ \text{C}}{\text{mol}}\right)} \\ &= 6{,}37 \times 10^{-13}\ \text{moles cm}^{-2} \end{aligned} \qquad \textbf{(NE 6-18)}$$

El área de superficie para una célula esférica con un diámetro de 10 µm es 3,14 × 10^{-6} cm^2. Por tanto,

$$\begin{aligned} \text{Déficit total de } K^+ \text{ por célula} &= \frac{6{,}37 \times 10^{-13}\ \text{moles}}{\text{cm}^2} \times \frac{3{,}14 \times 10^{-6}\ \text{cm}^2}{1} \\ &= 2{,}0 \times 10^{-18}\ \text{moles} \end{aligned}$$

El volumen de esta célula es 0,52 × 10^{-12} l. Como la $[K^+]_i$ es de 100 mM,

$$\begin{aligned} \text{Contendio total de } K^+ \text{ en la célula} &= (0{,}1\ \text{mol/l}) \times (0{,}52 \times 10^{-12}\ \text{l}) \\ &= 0{,}52 \times 10^{-13}\ \text{moles} \end{aligned} \qquad \textbf{(NE 6-19)}$$

¿Qué fracción del contenido total de K^+ de la célula representa la carga separada por la membrana?

$$\begin{aligned} \text{Fracción de } K^+ \text{ de la célula} &= \frac{\text{Déficit de } K^+ \text{ de la célula}}{\text{Contenido total de } K^+ \text{ de la célula}} \\ &= \frac{2{,}0 \times 10^{-18}\ \text{moles}}{0{,}52 \times 10^{-13}\ \text{moles}} \\ &= 4 \times 10^{-5}\ o\ 0{,}004\% \end{aligned} \qquad \textbf{(NE 6-20)}$$

Así pues, en el proceso de generar un V_m de −61,5 mV, nuestra célula hipotética solamente necesita perder el 0,004% de su contenido total de K^+ para cargar la capacitancia de la membrana celular.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

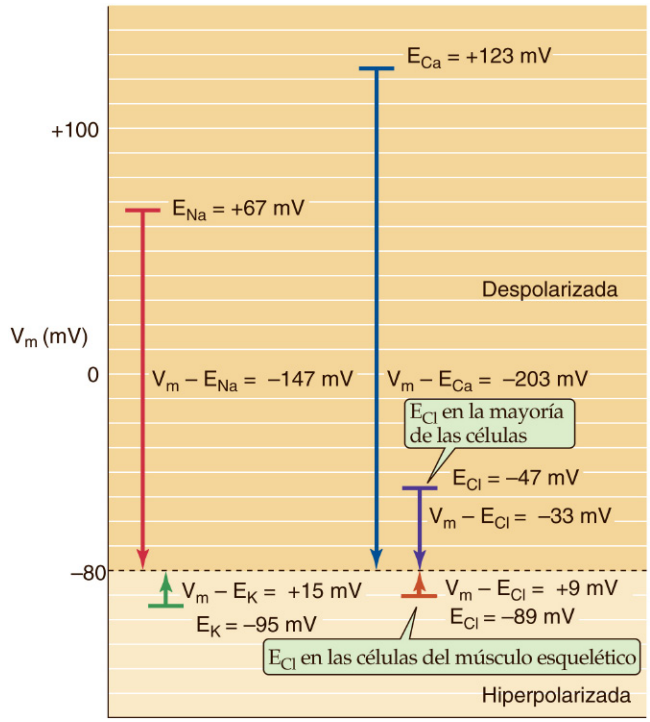


Figura 6-10 Fuerzas impulsoras electroquímicas que actúan sobre diferentes iones. Para cada ion se representa el potencial de equilibrio (p. ej., E_{Na} = +67 mV) como una barra horizontal y la fuerza impulsora neta para el ion (p. ej., $V_m - E_{Na}$ = − 147 mV) como una flecha, asumiendo un potencial de reposo (V_m) de −80 mV. Los valores para los potenciales de equilibrio son los del músculo esquelético de mamíferos mostrados en la tabla 6-1, así como un valor típico para el E_{Cl} en una célula no muscular. N6-29

a través de una vía de conductancia concreta es proporcional a la diferencia ($V_m - E_X$) y la constante de proporcionalidad es la conductancia iónica (G_X):

$$I_X = G_X(V_m - E_X) \qquad \textbf{(6-15)}$$

Esta ecuación replantea simplemente la ley de Ohm (v. ecuación 6-11). El término ($V_m - E_X$) suele definirse a menudo en electrofisiología como la **fuerza impulsora.** En nuestro modelo eléctrico de la membrana celular (v. fig. 6-9) esta fuerza impulsora está representada por la diferencia entre el V_m y la fem de la pila. Cuanto mayor sea la fuerza impulsora mayor será la corriente observada. Regresando a la relación *I-V* para el K^+ en la figura 6-7*A*, cuando el V_m es más positivo que el E_K la fuerza impulsora es positiva, generando una corriente saliente (es decir, positiva). Por el contrario, con valores de V_m más negativos que el E_K la fuerza impulsora produce una corriente entrante. N6-14

En la figura 6-10 las flechas representan las magnitudes y las direcciones de las fuerzas impulsoras para diferentes iones. Para un valor típico de potencial en reposo (−80 mV) la fuerza impulsora sobre el Ca^{2+} es la mayor de los cuatro iones, seguida por la fuerza impulsora para el Na^+. En ambos casos el V_m es más negativo que el potencial de equilibrio y por tanto arrastra al ion positivo *hacia* la célula. La fuerza impulsora sobre el K^+ es pequeña. El V_m es más positivo que el E_K y de este modo empuja al K^+ fuera de la célula. En el músculo el V_m es ligeramente más positivo que el E_{Cl} y de este modo arrastra al anión adentro. En la mayoría del resto de células, sin embargo, el V_m es más negativo que el E_{Cl} y empuja al Cl^- fuera.

La corriente capacitativa es proporcional a la tasa de cambio del voltaje

La idea de que los canales iónicos pueden considerarse elementos de conductancia (G_X) y que la corriente iónica (I_X) es proporcional a la fuerza impulsora ($V_m - E_X$) nos proporciona un marco para comprender el comportamiento eléctrico de las membranas celulares. Como ya hemos comentado, la corriente transportada por los iones inorgánicos fluye a través de canales siguiendo los principios de la electrodifusión y de la ley de Ohm. Sin embargo, cuando el V_m cambia, como sucede durante el potencial de acción, otra corriente debida a la capacitancia de la membrana da forma también a las respuestas eléctricas de las células. Esta corriente, que fluye solamente mientras el V_m cambia, se denomina corriente capacitativa. ¿Cómo produce un condensador una corriente? Cuando cambia el voltaje a través de un condensador, este gana o pierde cargas. Este movimiento de cargar o descargar el condensador es una corriente eléctrica (es decir, capacitativa).

El circuito de membrana simple de la figura 6-11*A*, compuesto de un condensador (C_m) en paralelo con una resistencia (R_m) y un interruptor, puede ayudar a ilustrar cómo surgen las corrientes capacitativas. Asumamos que el interruptor está abierto y que el condensador está cargado inicialmente hasta un voltaje de V_0, lo que causa una separación de la carga *(Q)* a través del condensador. Según la definición de la capacitancia (v. ecuación 6-13), la carga almacenada por el condensador es un producto de la capacitancia por el voltaje.

$$Q = C_m V_0 \qquad \textbf{(6-16)}$$

El condensador mantendrá la carga siempre y cuando el circuito permanezca abierto. Sin embargo, cuando el interruptor se cierra, la carga del condensador se descarga a través de la resistencia y la diferencia de voltaje entre los puntos del circuito señalados como «exterior» e «interior» en la figura 6-11*A* disminuye desde V_0 hasta un valor final de cero (v. fig. 6-11*B*). Este descenso del voltaje sigue una progresión exponencial. El tiempo necesario para que disminuya hasta el 37% de su valor inicial es un parámetro característico denominado **constante de tiempo (τ),** que se expresa en unidades de tiempo: N6-15

$$\tau = R_m \cdot C_m \qquad \textbf{(6-17)}$$

De este modo la progresión del descenso del voltaje es:

$$V = V_0 e^{-t/RC} \qquad \textbf{(6-18)}$$

La figura 6-11*C* muestra que la **corriente capacitativa (I_C)** es cero antes de que se cierre el interruptor, cuando el voltaje es estable en V_0. Cuando cerramos el interruptor la carga comienza a fluir rápidamente fuera del condensador y la magnitud de la I_C es máxima. A medida que disminuye gradualmente la carga del condensador también disminuye la tasa a la cual se descarga el condensador, hasta que la I_C es cero en el momento «infinito». Sin embargo, obsérvese que el *V* y la I_C disminuyen con la misma constante de tiempo. N6-16

En la figura 6-11 la corriente y el voltaje cambian libremente. La figura 6-12 muestra dos ejemplos relacionados en los que la corriente o el voltaje cambian abruptamente hasta un valor fijo, se mantienen constantes un cierto tiempo y vuelven al valor original. Este patrón se denomina pulso cuadrado. En la figura 6-12*A* controlamos o «fijamos» la corriente y dejamos que el voltaje varíe.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N6-14 La conductancia varía con la fuerza impulsora

Colaboración de Ed Moczydlowski

En **N6-8** señalamos que cuando la $[K^+]_i = [K^+]_e$, la relación *I-V* para las corrientes de K^+ es lineal y pasa a través del origen (v. la línea discontinua en la fig. 6-7*A*). En este caso especial, la conductancia del K^+ (G_K) es simplemente la pendiente de la línea, ya que según la ley de Ohm, $I_K = G_K \times V_m$. En otras palabras, $G_K = \Delta I_K / \Delta V_m$.

En la ecuación NE 6-8 también señalamos que cuando la $[K^+]_i$ *no es igual a la* $[K^+]_e$, la relación *I-V* es curvilínea (v. curva continua en la fig. 6-7*A* en el texto) como se describe por la ecuación de la corriente de GHK para el K^+:

$$I_X = \frac{z^2 F^2 V_m P_X}{RT}\left(\frac{[K^+]_i - [K^+]_e e^{(-zFV_m/RT)}}{1 - e^{(-zFV_m/RT)}}\right) \qquad \textbf{(NE 6-21)}$$

La ecuación anterior es idéntica a la ecuación 6-7 en el texto, pero sustituyendo el K^+ por el ion genérico X. Obsérvese que para el K^+, todos los valores de *z* son +1.

Como la conductancia de la pendiente para el K^+ (G_K) es el cambio en la corriente de K^+ (I_K) dividido por el cambio en el voltaje de la membrana (V_m), en principio podríamos derivar una ecuación para la G_K tomando la derivada de la ecuación NE 6-21 con respecto al V_m (es decir, $G_K = dI_K/dV_m$). Como el V_m aparece tres veces en la ecuación NE 6-21 (y dos veces en un exponente), esta derivada, que es G_K, se vuelve extremadamente complicada (no mostrada). No obstante, es posible demostrar que, por lo general, G_K aumenta con valores crecientes del V_m. En el caso especial en el que $V_m = E_K$, la ecuación para la G_K se simplifica a:

$$\left(\frac{dI_K}{dV_m}\right)_{V_m = E_K} = G_K = -\frac{z^3 F^3 P_K}{R^2 T^2} V_m \left(\frac{[K^+]_e \times [K^+]_i}{[K^+]_e - [K^+]_i}\right) \qquad \textbf{(NE 6-22)}$$

A partir de la ecuación NE 6-22 queda claro que la G_K aumenta a medida que el V_m se vuelve más positivo. Sin embargo, esta relación no es lineal, ya que a medida que aumenta el V_m, también debe aumentar el E_K (potencial de equilibrio para el K^+), y por tanto también debe cambiar la $[K^+]_e$ o la $[K^+]_i$ en la ecuación NE 6-22.

La ecuación NE 6-22 describe la G_K exacta en un punto, cuando $V_m = E_K$ a −95 mV. A otros valores de V_m la expresión apropiada para la G_K es bastante más complicada que la ecuación NE 6-22. No obstante, a partir de la figura 6-7*A* está claro que la pendiente de la relación *I-V* (es decir, la G_K) aumenta con el V_m. De este modo, la pendiente de la curva en la figura 6-7*A* es relativamente poco inclinada (es decir, G_K baja) para las corrientes entrantes a valores de V_m relativamente negativos (porción inferior de la gráfica) y más inclinada (es decir, G_K alta) para las corrientes salientes a valores de V_m más positivos (porción superior de la gráfica).

N6-29 Fuerzas impulsoras electroquímicas y dirección prevista de los flujos netos

Colaboración de Ed Moczydlowski

En la figura 6-10, para el Na^+ y el Ca^{2+}, las flechas que indican la fuerza impulsora apuntan hacia abajo, lo que indica que la fuerza impulsora favorece el *flujo pasivo de entrada* de estos iones. En el caso del K^+ la flecha apunta hacia arriba, indicando que la fuerza impulsora favorece el *flujo pasivo de salida* de K^+. En el caso del Cl^- en las células del músculo esquelético la flecha apunta hacia arriba, indicando que la fuerza impulsora favorece un *flujo pasivo de entrada* pequeño. En otras células la flecha para el Cl^- apunta hacia abajo, indicando que la fuerza impulsora favorece un flujo pasivo de salida.

N6-15 Unidades de la «constante de tiempo»

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

Como se describe en la ecuación 6-17 en el texto (mostrada aquí como ecuación NE 6-23), la constante de tiempo (τ) es:

$$\tau = R \cdot C \qquad \textbf{(NE 6-23)}$$

donde *R* es la resistencia (en ohmios) y *C* es la capacitancia (en faradios). Las unidades de τ son, por tanto.

$$\tau = R \cdot C = \text{ohmio} \cdot \text{faradio} \qquad \textbf{(NE 6-24)}$$

Como un ohmio es un voltio por amperio y un faradio es un culombio por voltio,

$$\tau = \frac{\text{voltio}}{\text{amperio}} \cdot \frac{\text{culombio}}{\text{voltio}}$$
$$\tau = \frac{\text{culombio}}{\text{amperio}} \qquad \textbf{(NE 6-25)}$$

Como la corriente eléctrica (en amperios) es un número de cargas (en culombios) moviéndose por unidad de tiempo (en segundos), un amperio es un culombio por segundo:

$$\tau = \frac{\text{culombio}}{\text{culombio/s}} = \text{s} \qquad \textbf{(NE 6-26)}$$

Así pues, la unidad de la «constante de tiempo» es segundos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N6-16 Constante de tiempo de la corriente capacitativa

Colaboración de Ed Moczydlowski

En la figura 6-11 del texto vimos que el cierre de un interruptor (panel **A**) provoca que el voltaje disminuya exponencialmente con una constante de tiempo τ (panel **B**) y da lugar a una corriente que fluye al máximo en el momento cero para decaer posteriormente con la misma constante de tiempo que el voltaje. En otras palabras, la corriente capacitativa solo fluye mientras cambia el voltaje. ¿Por qué? La corriente es la carga que fluye por unidad de tiempo. De este modo, podemos obtener una **corriente capacitativa (I_C)** tomando la derivada de la carga *(Q)* en la ecuación 6-16 con respecto al tiempo:

$$I_C = \frac{dQ}{dt} = C\frac{dV}{dt} \qquad \textbf{(NE 6-27)}$$

Por definición, la derivada de la carga con respecto al tiempo es la corriente (es decir, $I_C = dQ/dt$). De este modo, si el voltaje es constante (es decir, $dV/dt = 0$) no puede fluir ninguna corriente capacitativa. En la figura 6-11*C*, I_C es cero antes de que se cierre el interruptor (es decir, antes de la desviación hacia abajo de la I_C) y de nuevo es cero en el tiempo «infinito», cuando el voltaje es estable a 0. Por otra parte, cuando el voltaje es cambiante, la ecuación anterior indica que la I_C no es cero, sino que es directamente proporcional a la *C* y al ritmo con el que varía el voltaje. Sin embargo, obsérvese que *V* e I_C decaen con la misma constante de tiempo. Para comprender la progresión exponencial, obsérvese que se puede usar la ley de Ohm para expresar la corriente a través de la resistencia en la figura 6-11*A* como *V*/*R*. Si se sustituye *V*/*R* por I_C en la ecuación NE 6-27 tenemos:

$$I_C = \frac{V}{R} = C\frac{dV}{dt} \qquad \textbf{(NE 6-28)}$$

Podemos reordenar la ecuación diferencial anterior para resolver *V*:

$$V = RC\frac{dV}{dt} \qquad \textbf{(NE 6-29)}$$

Ahora podemos resolver esta ecuación diferencial para obtener la progresión de descenso del voltaje:

$$\frac{V}{V_0} = e^{-t/RC}$$
$$V = V_0 e^{-t/RC} \qquad \textbf{(NE 6-30)}$$

La ecuación NE 6-30 es la misma que la ecuación 6-18 en el texto. De este modo, el voltaje disminuye exponencialmente con el tiempo. Podemos volver ahora a la primera ecuación e insertar nuestra expresión recién derivada para *V*:

$$I_C = C\frac{dV}{dt} = C\frac{d}{dt}(V_0 e^{-t/RC}) = -\frac{V_0}{R}e^{-t/RC} \qquad \textbf{(NE 6-31)}$$

De este modo, la corriente capacitativa decae con la misma constante de tiempo que el voltaje. En el momento cero la corriente es $-V_0/R$ y en el tiempo infinito la corriente es cero.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

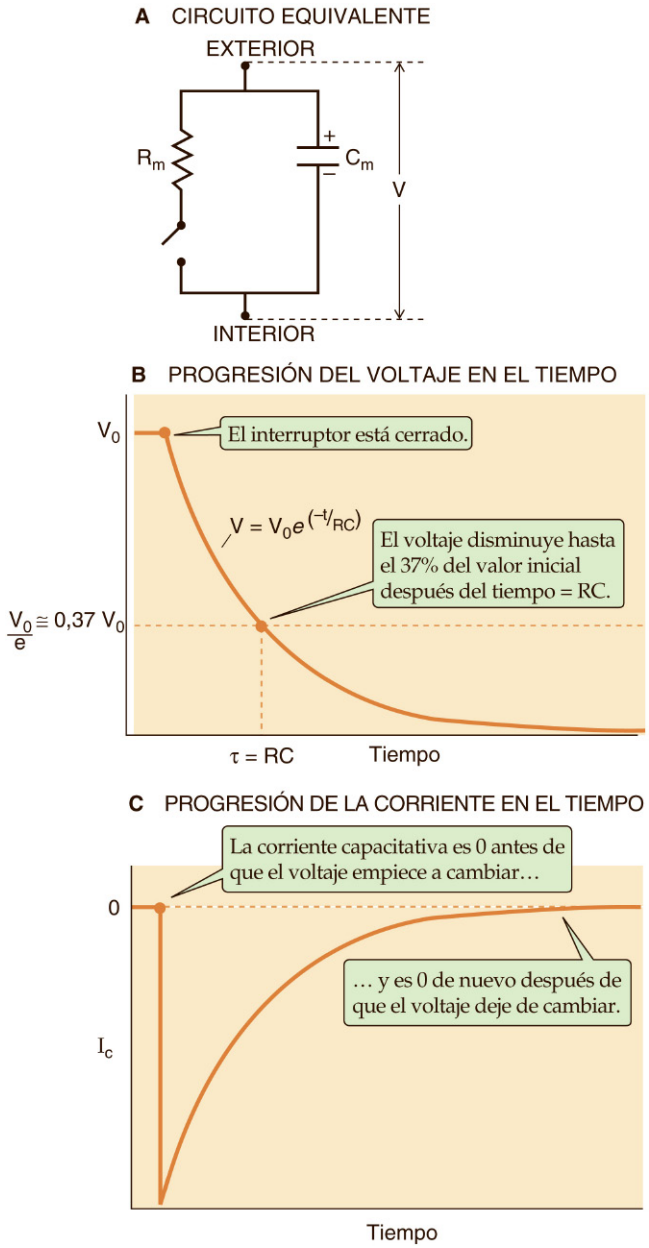


Figura 6-11 Corriente capacitativa a través de un circuito de resistencia y capacitancia (RC).

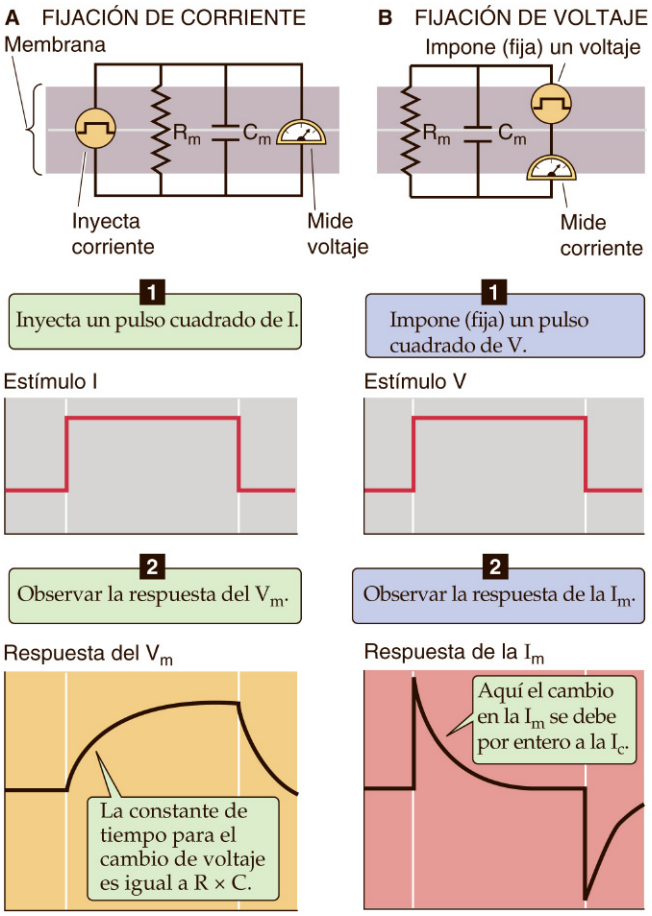


Figura 6-12 Respuestas del voltaje y la corriente causadas por la presencia de una capacitancia de membrana. N6-30

Cuando inyectamos un pulso cuadrado de corriente a través de la membrana, el voltaje cambia hasta un nuevo valor con un patrón de cambio temporal determinado aproximadamente por el valor del producto *RC* de la membrana en cada momento. En la figura 6-12*B* fijamos el voltaje y dejamos que la corriente varíe. Cuando modificamos súbitamente el voltaje hasta un nuevo valor, aparece una corriente transitoria capacitativa a medida que la carga fluye hacia el condensador. La corriente capacitativa es máxima al principio del pulso cuadrado, cuando la carga fluye más rápidamente al condensador, y a continuación decae exponencialmente con una constante de tiempo igual a *RC*. Cuando retornamos bruscamente el voltaje a su valor original, la I_C fluye en la dirección opuesta a la observada al comienzo del pulso. De este modo la I_C aparece como espigas breves al inicio y al final del pulso del voltaje.

Una fijación de voltaje permite medir las corrientes a través de las membranas celulares

Los electrofisiólogos utilizan una técnica llamada **fijación de voltaje** para deducir las propiedades de los canales iónicos. En este método se usan dispositivos electrónicos especiales para inyectar corrientes en la célula con la finalidad de establecer el voltaje de la membrana en un valor diferente del potencial de la membrana en reposo. El dispositivo mide entonces la corriente total necesaria para fijar el V_m en este valor. Un método típico de fijación de voltaje consiste en atravesar una célula con dos afilados microelectrodos, uno para monitorizar el V_m y el otro para inyectar la corriente. La figura 6-13*A* ilustra cómo puede usarse la técnica con un ovocito de *Xenopus* (es decir, una rana). N6-17 Cuando el electrodo que detecta el voltaje percibe una diferencia del voltaje de la membrana con el voltaje que se pretende mantener, llamado voltaje de comando, un amplificador retroalimentador inyecta rápidamente una corriente contraria para que el V_m permanezca constante. La magnitud de la corriente inyectada necesaria para mantener constante el V_m es igual, pero de signo contrario, a la corriente de membrana y por tanto una medida fiable de la **corriente total de membrana (I_m).**

La I_m es la suma de las corrientes individuales a través de cada una de las ramas paralelas del circuito en la figura 6-9*B*. En el caso simple en el que solamente fluya un tipo de corriente iónica (I_X) a través de la membrana, la I_m es simplemente la suma de la corriente capacitativa y de la corriente iónica:

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N6-17 Fijación de voltaje con dos electrodos

Colaboración de Ed Moczydlowski

Desde el punto de vista histórico, la técnica de fijación de voltaje con dos electrodos fue la primera que se usó para analizar corrientes iónicas en una preparación conocida como el axón perfundido del calamar gigante. Ciertas fibras nerviosas del calamar son tan grandes que su contenido intracelular puede expulsarse y la fibra hueca puede perfundirse con soluciones fisiológicas de composiciones iónicas diferentes. Es posible insertar en el axón electrodos en forma de alambres finos para fijar el potencial de membrana del axón a lo largo de toda su longitud y medir la corriente. Esta técnica fue usada por Alan L. Hodgkin y Andrew F. Huxley en 1952 para deducir la naturaleza de los cambios de la conductancia iónica que subyacen en el potencial de acción nervioso. Por este trabajo, Hodgkin y Huxley compartieron (con J.C. Eccles) el Premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1963. **N6-32** El análisis de Hodgkin-Huxley se comenta más adelante a partir de la página 176.

Otra aplicación más reciente de la técnica de fijación de voltaje con dos electrodos es el denominado **registro del ovocito** (v. fig. 6-13*A*). Un ovocito grande procedente de la rana de garras africana *Xenopus laevis,* se perfora simultáneamente con dos electrodos de micropipetas que sirven para fijar el voltaje y registrar la corriente. Los ovocitos originales de *Xenopus* tienen solamente corrientes endógenas pequeñas, pero se les puede inducir para que expresen corrientes nuevas preinyectando la célula con transcritos de ARN mensajero (ARNm) de un gen aislado que codifica a un canal proteico iónico. Por tanto, el sistema del ovocito se puede usar para caracterizar el comportamiento de la conductancia de una población relativamente pura de canales iónicos que se expresan en la membrana plasmática después de la traslación proteica del ARNm inyectado al ovocito. Se ha demostrado que esta técnica constituye un sistema de análisis valioso para aislar moléculas de ADN complementarias que codifican muchos tipos diferentes de canales y transportadores electrogénicos (v. cap. 5). Esta técnica se ha convertido en una técnica estándar para estudiar la fisiología y la farmacología molecular de los canales iónicos.

N6-30 Voltaje y corriente transitoria debido a la capacitancia de la membrana

Colaboración de Ed Moczydlowski

En el panel **A** de la figura 6-12 en el texto (fijación de corriente) establecemos que los instrumentos aumenten bruscamente la corriente inyectada para luego mantener la corriente en un valor constante. El incremento brusco en la corriente inyectada que fluye a través de la membrana hace que el V_m se eleve exponencialmente hasta que cargamos por completo el condensador de la membrana, capacitancia de la membrana (C_m). De este modo, el V_m se eleva con una constante de tiempo **N6-15** de $R_m \times C_m$ (R_m es la resistencia de la membrana). En el tiempo infinito, la carga en el condensador está en su valor máximo y toda la corriente que fluye a través de la membrana lo hace por medio de la R_m, la resistencia de membrana «óhmica».

En el panel **B** de la figura 6-12 en el texto (fijación de voltaje) establecemos que los instrumentos inyecten la corriente en la célula suficiente como para aumentar bruscamente el potencial de membrana (V_m) de la célula. La corriente necesaria para cargar el condensador de la membrana (C_m) es al principio extremadamente grande. Sin embargo, a medida que cargamos el condensador de la membrana, la corriente decae exponencialmente con una constante de tiempo **N6-15** de $R_m \times C_m$. En el tiempo infinito, el condensador de la membrana está completamente cargado y no se necesita corriente para mantener el voltaje fijado. Sin embargo, esta corriente decae exponencialmente, con una progresión determinada también por el producto $R \times C$ de la membrana.

N6-32 Alan L. Hodgkin y Andrew F. Huxley

En la página de Internet http://www.nobel.se/medicine/laureates/1963/index.html puede consultarse más información acerca de Alan Hodgkin y Andrew Huxley y el trabajo que les llevó a ganar el Premio Nobel (consultado en octubre de 2014).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

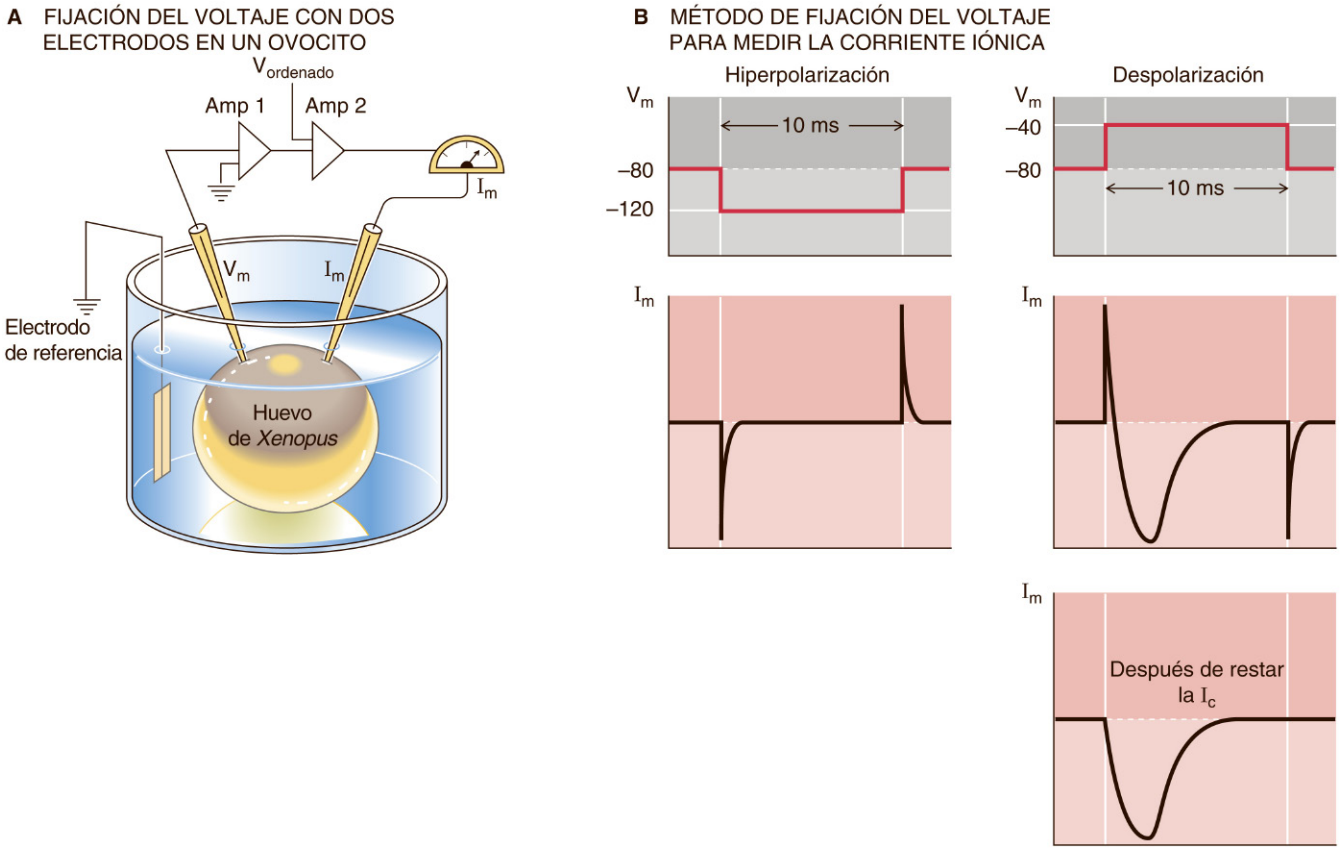


Figura 6-13 Fijación del voltaje con dos electrodos. **A,** Dos microelectrodos atraviesan un ovocito de *Xenopus*. Un electrodo monitoriza el potencial de membrana (V_m) y el otro transmite la suficiente corriente (I_m) a través de la membrana para fijar (mantener) el V_m a un voltaje determinado establecido de antemano ($V_{ordenado}$). **B,** En el panel de la izquierda la membrana se fija (mantiene) durante 10 ms a un potencial hiperpolarizante (40 mV más negativo). Como una hiperpolarización no activa a los canales, no hay flujo de corrientes iónicas. Únicamente fluyen corrientes capacitativas al inicio y al final del pulso. En el panel de la derecha la membrana está fijada (mantenida) durante 10 ms a un potencial despolarizante (40 mV más positivo). Como la despolarización abre los canales de Na^+ voltaje-dependientes, fluye una corriente grande de Na^+ entrante, aparte de una corriente transitoria capacitativa. Al sumar las corrientes capacitativas transitorias en el panel de la izquierda a la corriente total en el panel de la derecha se cancelan las corrientes capacitativas transitorias (I_c), lo que da lugar a una corriente de Na^+ pura que se muestra en la parte inferior del panel de la derecha.

$$I_m = \underbrace{I_C}_{\text{Corriente capacitativa}} + \underbrace{I_X}_{\text{Corriente iónica}} = I_C + G_X(V_m - E_X) \quad \textbf{(6-19)}$$

La ecuación 6-19 sugiere un modo potente para analizar cómo cambia la conductancia iónica (G_X) con el tiempo. Por ejemplo, si variamos bruscamente el V_m a otro valor y mantenemos constante el V_m (es decir, *fijamos* el voltaje), la corriente capacitativa aparece durante un período breve mientras el voltaje está cambiando y luego desaparece cuando V_m alcanza su nuevo valor estable (v. fig. 6-12*B*). Por tanto, una vez que la I_C ha disminuido hasta cero, cualquier cambio adicional en la I_m tiene que deberse a cambios en la I_X. Como el V_m está fijado y las concentraciones iónicas no varían (es decir, E_X es constante), solamente uno de los parámetros del lado derecho de la ecuación 6-19 queda con libertad para variar, la G_X. En otras palabras, podemos monitorizar directamente los cambios en la G_X porque este parámetro de la conductancia es directamente proporcional a la I_m cuando el V_m es constante (es decir, fijado).

La figura 6-13*B* muestra ejemplos de registros a partir de un experimento típico de fijación de voltaje en un ovocito que expresa canales de Na^+ voltaje-dependientes. En este experimento se fija inicialmente una membrana celular a un potencial en reposo de −80 mV. El V_m se fija posteriormente a −120 mV durante 10 ms (un paso de −40 mV) y finalmente se retorna a los −80 mV. Este cambio negativo del V_m se denomina **hiperpolarización.** Mediante este protocolo, solamente se observan breves espigas de corriente al principio y al final de la fijación del voltaje que se deben a la carga de la capacitancia de la membrana. Entre estas dos espigas no fluye ninguna corriente.

¿Qué sucede si variamos rápidamente el V_m en la dirección contraria llevando el voltaje desde −80 a −40 mV (un paso de +40 mV)? Este cambio del V_m en el sentido positivo se denomina **despolarización.** Además de la corriente *capacitativa* transitoria esperada, también fluye una gran corriente entrante tiempo-dependiente. Esta corriente es una corriente *iónica* que se debe a la cinética de apertura y cierre de una clase concreta de canales denominados canales de Na^+ voltaje-dependientes, que solo se abren cuando el V_m alcanza un valor suficientemente positivo. Podemos eliminar la contribución de la corriente capacitativa de la corriente total restando el inverso de la corriente transitoria rápida registrada en respuesta a un pulso hiperpolarizante de la misma magnitud. La corriente más lenta restante va hacia el interior (es decir, hacia abajo o negativa) y representa la I_{Na}, que es directamente proporcional a la G_{Na} (v. ecuación 6-19).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

La corriente iónica de la figura 6-13*B* (panel inferior derecho) se denomina **corriente macroscópica,** ya que se debe a la actividad de una población amplia de canales muestreados de una célula completa. ¿Por qué observábamos solo la corriente de Na^+ cuando llevamos el V_m en una dirección positiva desde el potencial de reposo? Como describimos más adelante, estos canales de Na^+ son en realidad miembros de una familia amplia de canales iónicos sensibles al voltaje que se activan por *despolarización*. Una corriente activada por despolarización se observa normalmente cuando se fija el voltaje de una célula eléctricamente excitable, como una neurona, bajo condiciones en las que el Na^+ es el único catión extracelular.

Un método electrofisiológico moderno denominado **fijación de voltaje de célula completa** implica utilizar un único microelectrodo, tanto para monitorizar el V_m como para introducir corriente en la célula. En este método se presiona sobre la superficie celular con un microelectrodo de vidrio con una suave punta pulida al fuego de 1 µm de diámetro (fig. 6-14*A*). Aplicando una ligera succión al interior de la pipeta se consigue un sello de gran resistencia entre el borde circular de la punta de la pipeta y la membrana celular. El trozo de membrana sellado se denomina **parche** y la pipeta se llama **pipeta de parche.** La aplicación posterior de una aspiración más potente provoca la ruptura del parche, creando una vía continua de baja resistencia entre el interior de la célula y la pipeta. En esta configuración pueden registrarse las **corrientes de la célula completa** (v. fig. 6-14*B*). Gracias a que se pueden aislar células y disociarlas de numerosos tejidos para estudiarlas en cultivos, este método ha proporcionado una manera poderosa para analizar los cometidos fisiológicos de los diferentes tipos de canales iónicos y su regulación a nivel celular. La estrategia del registro de corrientes de célula completa con una pipeta de parche fue descrita por primera vez por Erwin Neher y Bert Sakmann, que recibieron el Premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1991. N6-18

La técnica de fijación en parches permite establecer las corrientes unitarias a través de canales moleculares aislados

Los estudios de fijación de voltaje de las corrientes iónicas en la totalidad de una célula (es decir, macroscópicas) suscitaron la duda de cuántos canales están implicados en la producción de una corriente macroscópica. Los electrofisiólogos pensaron que si se reducía el área de una membrana con fijación del voltaje a una fracción muy pequeña del área de superficie celular podría observarse la actividad de un canal aislado.

Esta meta fue alcanzada cuando Neher y Sakmann desarrollaron la **técnica de fijación en parches.** Aplicando aspiración a una pipeta de parche se genera un sellado de alta resistencia entre el vidrio y la membrana celular, tal y como ya hemos descrito en el apartado previo para la fijación del voltaje de la totalidad de la célula. Sin embargo, en lugar de romper el parche de membrana encerrado como en la estrategia para la totalidad de la célula, se mantiene un área de membrana diminuta intacta en el interior del parche y se registra la corriente procedente de los canales del interior del parche. Un registro de corriente con la pipeta unida a la célula se denomina **registro de célula unida** (v. fig. 6-14*A*). Una vez establecido el parche de célula unida, también es posible retirar la pipeta para producir una **configuración de parche interior-fuera** mediante uno de dos métodos posibles (v. fig. 6-14*E* y fig. 6-14*F-H*). En esta configuración, la superficie *intracelular* del parche de membrana queda de cara a la solución que baña la célula. También se puede llegar a la orientación contraria del parche de la membrana empezando por la configuración de célula unida (v. fig. 6-14*A*), rompiendo el parche de célula unida para producir una configuración de célula única (v. fig. 6-14*B*) y retirando la pipeta a continuación del interior celular (v. fig. 6-14*C*). Cuando las membranas vuelven a sellarse el resultado es una **configuración de parche exterior-fuera,** en la que la superficie *extracelular* del parche queda de cara a la solución que baña la célula (v. fig. 6-14*D*).

Las diferentes configuraciones de parches resumidas en la figura 6-14 son de suma utilidad para estudiar las interacciones farmacológicas con los canales, los procesos mediados por receptores y los mecanismos bioquímicos reguladores que tienen lugar en la superficie interna y externa de las membranas.

Las corrientes de canal único se suman para producir las corrientes macroscópicas de membrana

La figura 6-15 ilustra los resultados de un experimento de fijación en parche que son análogos a los resultados del experimento macroscópico del lado derecho de la figura 6-13*B*. Bajo el diagrama del pulso cuadrado de voltaje de la figura 6-15*A* hay ocho registros de corrientes, y cada uno de ellos es la respuesta a una despolarización idéntica con una duración de 45 ms. Los cambios casi rectangulares de la corriente, casi se corresponden con la apertura y el cierra de un solo canal de Na^+. Cuando se abren simultáneamente dos o tres canales del parche, el nivel de la corriente medida es un múltiplo entero de la corriente del canal aislado o corriente «unitaria».

Los canales iónicos se abren y cierran por medio de **compuertas regulables *(gated)*** o **dependientes.** Los experimentos de fijación en parche han demostrado que las corrientes iónicas macroscópicas representan la apertura de las compuertas de canales aislados con una corriente unitaria determinada. El promedio de registros consecutivos de las corrientes microscópicas de Na^+ produce una corriente dependiente del tiempo (v. fig. 6-15*B*) que presenta la misma forma que la I_m macroscópica mostrada en la figura 6-13*B*. Si se lleva a cabo el experimento de la misma forma, pero se bloquean los canales de Na^+ con tetrodotoxina, la corriente promediada es equivalente a un nivel de corriente cero, lo que indica que los canales de Na^+ son los únicos canales presentes en el parche de membrana.

Al medir la corriente de un único canal en un parche para diferentes valores de fijación de voltaje revela que el tamaño de la corriente unitaria depende del voltaje (fig. 6-16*A*). Si se representa gráficamente la **corriente unitaria *(i)*** de canales aislados frente al voltaje al que fueron medidos se obtiene la relación *I-V* para un único canal (v. fig. 6-16*B*), que es parecida a la que comentamos antes para las corrientes macroscópicas (v. fig. 6-7). Esta relación *I-V* para un solo canal invierte su dirección a un potencial concreto (V_{rev}), del mismo modo que lo hace la corriente macroscópica. Si un canal solo es permeable a un tipo de ion presente en la solución, el V_{rev} se iguala al potencial de equilibrio para dicho ion (E_X). Sin embargo, si el canal es permeable a más de un ion, el potencial de inversión del canal aislado dependerá de las permeabilidades relativas de los diferentes iones, como se describe en la ecuación del voltaje de GHK (v. ecuación 6-9).

La pendiente de la relación *I-V* de un canal aislado es una medida de la conductancia de un solo canal, la **conductancia unitaria *(g)*.** Cada tipo de canal iónico tiene un valor característico de *g* bajo una serie definida de condiciones iónicas. La conductancia del canal aislado de los canales proteicos mejor conocidos se sitúa en el rango de 1 a 500 picosiemens (pS), donde 1 pS es igual a $10^{-12}\ \Omega^{-1}$.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N6-18 Erwin Neher y Bert Sakmann

En la página de Internet http://www.nobel.se/medicine/laureates/1991/index.html puede consultarse más información acerca de Erwin Neher y Bert Sakmann y el trabajo que les llevó a ganar el Premio Nobel (consultado en octubre de 2014).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

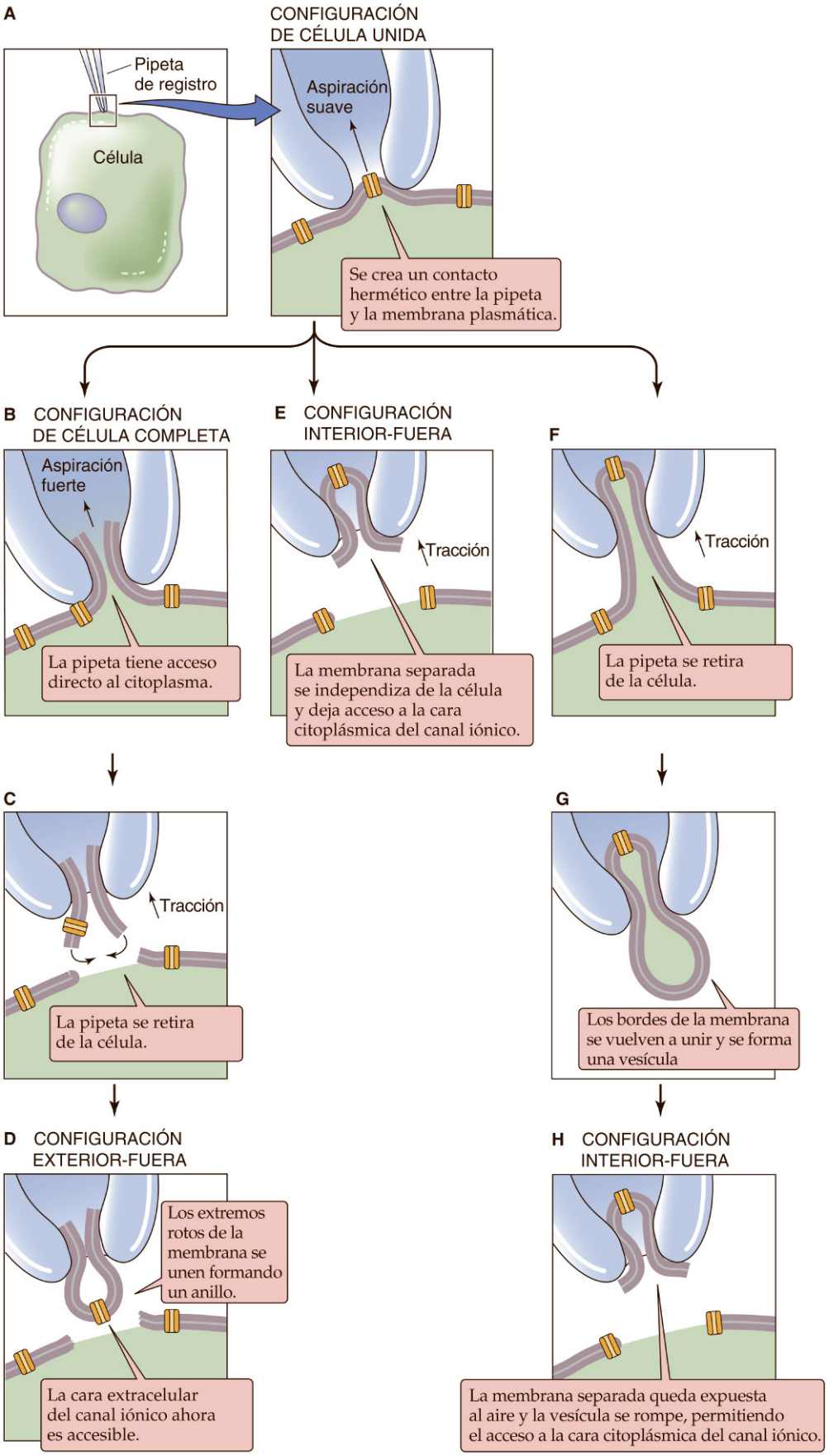


Figura 6-14 Métodos de fijación del voltaje de un parche de membrana *(patch-clamp)*. (Datos de Hamill OP, Marty A, Neher E, et al: Improved patch-clamp techniques for high-resolution current recording from cells and cell-free membrane patches. Pflugers Arch 391:85-100, 1981.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

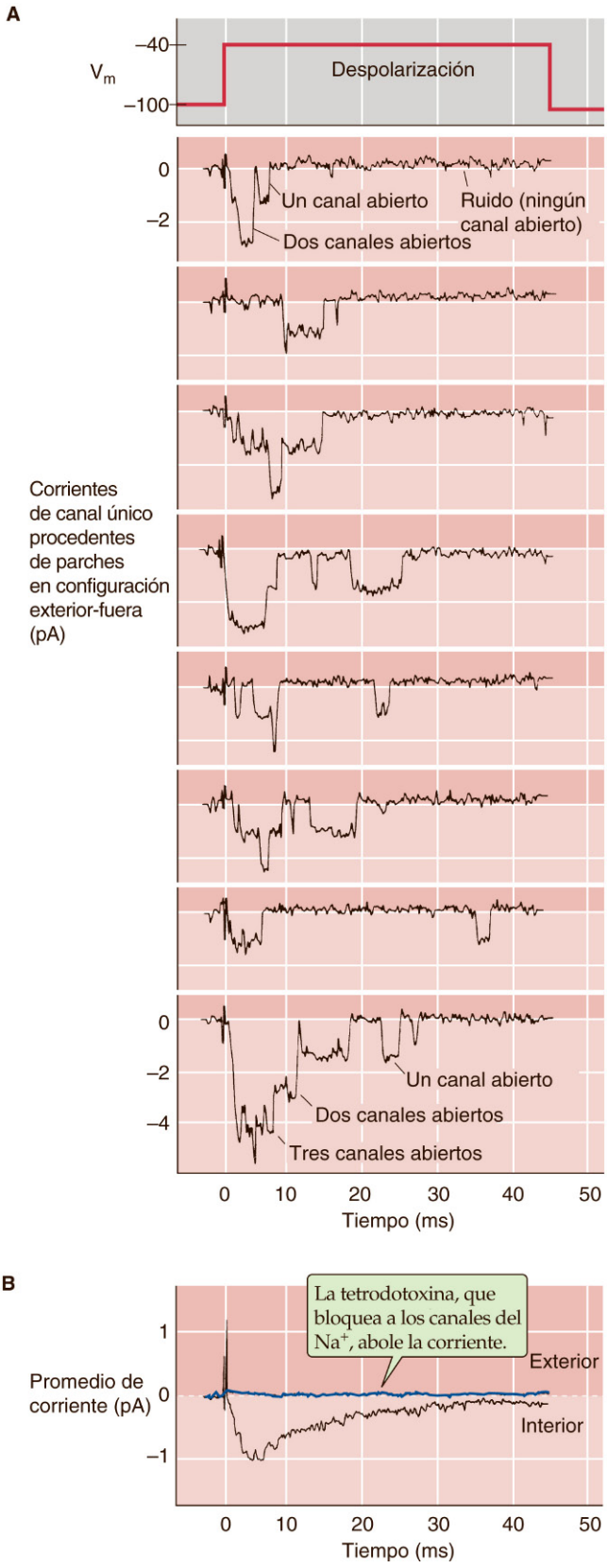


Figura 6-15 Registros de canales de Na^+ en *patch-clamp* con la configuración exterior-fuera. **A,** Ocho respuestas de corrientes aisladas en el mismo parche de membrana de un miotubo (una célula muscular esquelética cultivada) a una despolarización mantenida (lado citoplásmico del parche negativo). **B,** Promedio de la corriente. El registro en negro muestra el promedio de varios trazados de corrientes aisladas, como los de **A.** El registro azul muestra el promedio de corriente cuando la tetrodotoxina bloquea los canales de Na^+. (Datos de Weiss RE, Horn R: Single-channel studies of TTX-sensitive and TTX-resistant sodium channels in developing rat muscle reveal different open channel properties. Ann N Y Acad Sci 479:152-161, 1986.)

¿Cómo sabemos que la corriente unitaria se corresponde de hecho a un solo canal? Una buena indicación es que estas determinaciones de la conductancia se aproximan al valor teórico esperado para la difusión iónica a través de un poro cilíndrico lleno de agua que es lo suficientemente largo como para abarcar la totalidad de una membrana fosfolipídica y que tiene el diámetro suficiente para aceptar un ion. La conductancia unitaria de los canales típicos se corresponde con tasas de movimiento iónico en el rango de 10^6 a 10^8 iones por segundo por canal con una fuerza impulsora de 100 mV. Estas tasas de transporte iónico a través de canales aislados son muchos órdenes de magnitud mayores que las tasas típicas de transporte iónico que logran las bombas de iones (~500 iones/s) o mediante los contransportadores e intercambiadores iónicos más rápidos (~50.000 iones/s). El flujo iónico elevado a través de los canales los sitúa en una clase singular de proteínas de transporte cuya actividad unitaria puede resolverse mediante el registro de las corrientes empleando la técnica de fijación en parches.

Los canales aislados pueden fluctuar entre los estados abierto y cerrado

Cuando un canal se ha abierto desde el **estado cerrado** (corriente cero) hasta su valor de conductancia unitaria completa, se dice que el canal está en **estado abierto.** La regulación o dependencia de las compuertas del canal representan de este modo la transición de los estados cerrado y abierto. El registro de un canal aislado es en realidad el registro de los cambios conformacionales de una sola molécula proteica monitorizada a lo largo de la duración de los fenómenos de apertura y cierre.

El examen de registros consecutivos en un parche, como el de la figura 6-15*A*, demuestra que la apertura y el cierre de las compuertas de un canal aislado es un proceso probabilístico. Por término medio, hay cierta probabilidad de que un canal se abra en un momento concreto, pero dichas aperturas ocurren aleatoriamente. Por ejemplo, el promedio del registro de la figura 6-15*B* indica que la probabilidad de que los canales se abran es máxima 4 ms después del inicio de la despolarización.

El proceso de apertura y cierre de las compuertas del canal puede representarse con modelos cinéticos que son similares al siguiente esquema hipotético de dos estados.

$$C \underset{k_c}{\overset{k_a}{\rightleftarrows}} A \qquad \textbf{(6-20)}$$

Este esquema indica que un canal puede variar reversiblemente su conformación entre los estados cerrado (C) y abierto (A) en función de reacciones de primer orden que están determinadas por una constante la tasa de apertura (k_a) y una constante la tasa de cierre (k_c). La **probabilidad de apertura del canal (P_a)** es la fracción del tiempo total que el canal está en estado abierto.

Ya hemos visto en la figura 6-15 que el *promedio* de muchos registros de canales aislados de un parche concreto produce un

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N6-26 Bibliografías de las familias más importantes de canales proteicos iónicos humanos (tabla 6-2)

Colaboración de Ed Moczydlowski

Los datos de la tabla 6-2 se han obtenido de las fuentes siguientes:

Bosanac I, Michikawa T, Mikoshiba K, Ikura M: Structural insights into the regulatory mechanism of IP_3 receptor. Biochim Biophys Acta 1742:89–102, 2004.

Brailoiu E, Churamani D, Cai X, et al: Essential requirement for two-pore channel 1 in NAADP-mediated calcium signaling. J Cell Biol 186:201–209, 2009.

Calcraft PJ, Ruas M, Pan Z, et al: NAADP mobilizes calcium from acidic organelles through two-pore channels. Nature 459: 596–600, 2009.

Chen TY: Structure and function of ClC channels. Annu Rev Physiol 67:809–839, 2005.

Clapham DE, Runnels LW, Strübing C: The TRP ion channel family. Nat Rev Neurosci 2:387–396, 2001.

Dorwart M, Thibodeau P, Thomas P: Cystic fibrosis: Recent structural insights. J Cyst Fibros 2:91–94, 2004.

Dutzler R: The structural basis of ClC chloride channel function. Trends Neurosci 27:315–320, 2004.

Dutzler R, Campbell ER, Cadene M, et al: X-ray structure of a ClC chloride channel at 3.0 Å reveals the molecular basis of anion selectivity. Nature 415:287–294, 2002.

Foskett JK, White C, Cheung K-H, Mak DD: Inositol trisphosphate receptor Ca^{2+} release channels. Physiol Rev 87:593–658, 2007.

Hamilton SL: Ryanodine receptors. Cell Calcium 38:253–260, 2005.

Jasti J, Furukawa H, Gonzales EB, Gouaux E: Structure of acid-sensing ion channel 1 at 1.9 Å resolution and low pH. Nature 449:316–324, 2007.

Khakh BS, North RA: P2X receptors as cell-surface ATP sensors in health and disease. Nature 442:527–532, 2006.

Kellenberger S, Schild L: Epithelial sodium channel/degenerin family of ion channels: A variety of functions for a shared structure. Physiol Rev 82:735–767, 2002.

Kim D: Fatty-acid sensitive two-pore domain K^+ channels. Trends Pharm Sci 24:648–654, 2003.

Lewis RS: The molecular choreography of a store-operated calcium channel. Nature 446:284–287, 2007.

Lishko P, Kirichok Y, Ren D, et al: The control of male fertility by spermatozoan ion channels. Annu Rev Physiol 74:453–475, 2012. Epub October 13, 2011.

Lu B, Su Y, Das S, et al: The neuronal channel NALCN contributes resting sodium permeability and is required for normal respiratory rhythm. Cell 129:371–383, 2007.

Maylie J, Bond CT, Herson PS, et al: Small conductance Ca^{2+}-activated K^+ channels and calmodulin. J Physiol 554.2:255–261, 2003.

Mese G, Richard G, White TW: Gap junctions: Basic structure and function. J Invest Dermatol 127:2516–2524, 2007.

Montell C: The history of TRP channels, a commentary and reflection. Pflugers Arch 461:499–506, 2011.

Moran MM, McAlexander M, Biro T, Szallasi A: Transient receptor potential channels as therapeutic targets. Nat Rev Drug Discov 10:601–620, 2011.

Nilius B, Droogmans G: Amazing chloride channels: An overview. Acta Physiol Scand 177:119–147, 2003.

Nilius B, Owsianik G, Voets T, Peters JA: Transient receptor potential channels in disease. Physiol Rev 87:165–217, 2007.

Pederson SF, Owsianik G, Nilius B: TRP channels: An overview. Cell Calcium 38:233–252, 2005.

Pifferi S, Cenedese V, Menini A: Anoctamin2/TMEM16B: A calcium-activated chloride channel in olfactory transduction. Exp Physiol 97:193–199, 2012. Epub September 2, 2011.

Qi H, Moran MM, Navarro B, et al: All four CatSper ion channel proteins are required for male fertility and sperm cell hyperactivated motility. Proc Nat Acad Sci U S A 104: 1219–1223, 2007.

Ramsey IS, Moran MM, Chong JA, Clapham DE: A voltage-gated proton-selective channel lacking the pore domain. Nature 440:1213–1216, 2006.

Riordan JR: Assembly of functional CFTR chloride channels. Annu Rev Physiol 67:701–718, 2005.

Rooslid TP, Le K-T, Choe S: Cytoplasmic gatekeepers of K^+ channel flux: A structural perspective. Trends Biochem Sci 29:39–45, 2004.

Salkoff L, Butler A, Ferreira G, et al: High-conductance potassium channels of the SLO family. Nat Rev Neurosci 5:921–931, 2006.

Scudieri P, Sondo E, Ferrera L, Galietta LJV: The anoctamin family: TMEM16A and TMEM16B as calcium-activated chloride channels. Exp Physiol 97(2):177–183, 2012. Epub October 7, 2011.

Song MY, Yuan JXJ: Introduction to TRP channels: Structure, function, and regulation. Adv Exp Med Biol 661:99–108, 2010.

Stocker M: Ca^{2+}-activated K^+ channels: Molecular determinants and function of the SK family. Nat Rev Neurosci 5:758–770, 2004.

Taylor CW, da Fonseca PCA, Morris EP: IP_3 receptors: The search for structure. Trends Biochem Sci 29:210–219, 2004.

Vial C, Roberts JA, Evans RJ: Molecular properties of ATP-gated P2X receptor ion channels. Trends Pharm Sci 25:487–493, 2004.

Williams AJ, West DJ, Sitsapesan R: Light at the end of the Ca^{2+}-release channel tunnel: Structures and mechanisms involved in ion translocation in ryanodine receptor channels. Q Rev Biophys 34:61–104, 2001.

Wollmuth LP, Sobolevsky AI: Structure and gating of the glutamate receptor ion channel. Trends Neurosci 27:321–328, 2004.

Yu FH, Catterall WA: The VGL-chanome: A protein superfamily specialized for electrical signaling and ionic homeostasis. Science STKE 2004:re15, 2004.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

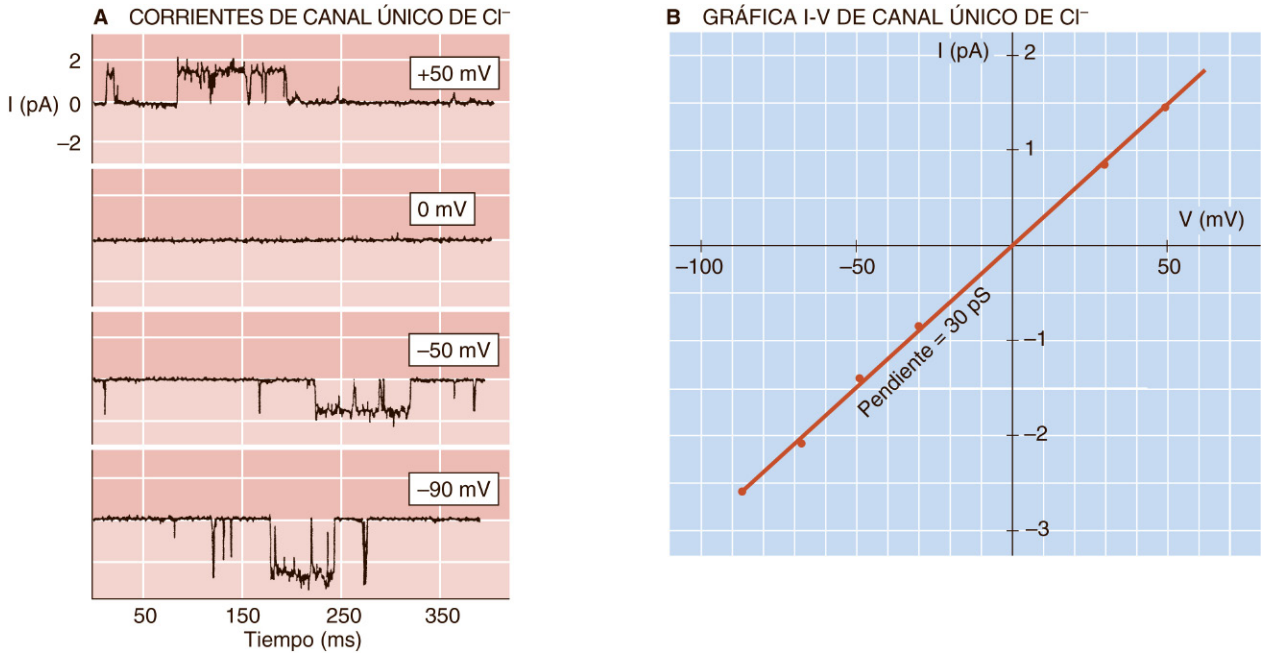


Figura 6-16 Dependencia del voltaje de las corrientes a través de canal único de Cl^- en parches de membrana en configuración exterior-fuera. **A,** El canal es un canal para el receptor $GABA_A$, que es un canal de Cl^- activado por el GABA. A ambos lados del parche de membrana había soluciones idénticas con 145 mM de Cl^-. **B,** La magnitud de las corrientes de canal único (eje *y*) varían linealmente con el voltaje (eje *x*). (Datos de Bormann J, Hamill OP, Sakmann B: Mechanism of anion permeation through channels gated by glycine and γ-aminobutyric acid in mouse cultured spinal neurones. J Physiol 385:243-286, 1987.)

curso temporal similar al de la corriente macroscópica registrada de la misma célula. Lo mismo podría decirse para la *suma* de los registros de corriente de cada canal aislado individual. Esta conclusión nos lleva a una relación importante: la corriente iónica macroscópica es igual al producto del **número de canales *(N)*** dentro del área de la membrana, a la corriente unitaria de los canales aislados y a la probabilidad de apertura del canal:

$$I = NP_a i \qquad \textbf{(6-21)}$$

La comparación de la magnitud de las corrientes macroscópicas registradas tras la fijación de voltaje de grandes áreas de membrana con la magnitud de las corrientes unitarias medidas mediante la técnica de fijación de parches indica que la densidad de canales iónicos en la superficie de membrana celular está normalmente en el rango de 1 a 1.000 canales por micra cuadrada, dependiendo del canal y del tipo celular.

FISIOLOGÍA MOLECULAR DE LOS CANALES IÓNICOS

Es posible distinguir las clases de canales iónicos basándose en la electrofisiología, en ligandos farmacológicos y fisiológicos, en mensajeros intracelulares y en la homología de la secuencia

Las células de los mamíferos expresan una serie admirable de canales iónicos. Una manera de darle sentido a esta diversidad es clasificar a los canales en función de sus características funcionales. Entre dichas características están el comportamiento electrofisiológico, la inhibición o la estimulación por diversas sustancias farmacológicas, la activación por agonistas extracelulares y la modulación por moléculas reguladoras intracelulares. Además, podemos clasificar a los canales por sus características estructurales, como la homología de la secuencia de aminoácidos y las clases de subunidades que los componen.

Electrofisiología El enfoque electrofisiológico consiste en analizar las corrientes iónicas mediante técnicas de fijación de voltaje y caracterizar posteriormente a los canales basándose en la selectividad iónica, la dependencia de la apertura y cierre de compuertas del potencial de membrana y la cinética de la apertura y el cierre.

Una de las diferencias más sorprendentes entre los canales es su **selectividad** para diversos iones. De hecho, los canales se nombran por lo general en función del ion al que son más permeables, como por ejemplo canales de Na^+, canales de Ca^{2+}, canales de K^+ y canales de Cl^-.

Otra característica electrofisiológica importante de los canales es su **dependencia del voltaje.** En las células eléctricamente excitables (p. ej., nervio, músculo esquelético, corazón) una clase importante de canales se activan, y a menudo se inactivan, en función del V_m. Por ejemplo, la probabilidad de apertura del canal del Na^+ en las células nerviosas y musculares aumenta notablemente a medida que el V_m se vuelve más positivo (v. figs. 7-7*B* y 7-8*B*). Estos canales voltaje-dependientes son por lo general sumamente selectivos para el Na^+, el Ca^{2+} o el K^+.

Los canales también se distinguen por la cinética del comportamiento de las **compuertas.** Por ejemplo, imaginemos dos canales, cada uno con una probabilidad de apertura (P_a) de 0,5. Un canal podría exhibir aperturas y cierres con una duración de 10 ms cada una por término medio, mientras el otro puede tener la misma P_a con aperturas y cierres de 1 ms cada una por término medio. Los patrones complejos de apertura y cierre de las compuertas en algunos canales se caracterizan por ráfagas de muchas aperturas breves, seguidas de períodos silentes más largos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Ligandos farmacológicos Las corrientes que son prácticamente indistinguibles mediante criterios electrofisiológicos a veces pueden distinguirse por su sensibilidad a la toxina peptídica μ-conotoxina, producida por *Conus geographus,* un miembro de la familia de los moluscos marinos venenosos llamados caracoles conos. Esta toxina inhibe fuertemente los canales de Na^+ del músculo esquelético de la rata adulta, pero ejerce pocos efectos sobre los canales de Na^+ de las neuronas y los miocitos cardíacos. Otra conotoxina (ω-conotoxina) de una especie de *Conus* diferente inhibe específicamente a los canales de Ca^{2+} voltaje-dependientes de la médula espinal. Existe una versión sintética de esta conotoxina (ziconotida) para el tratamiento del dolor neuropático en el ser humano.

Ligandos fisiológicos Algunos canales se caracterizan por su capacidad singular para activarse al unirse a una molécula concreta llamada **agonista.** Por ejemplo, en la unión neuromuscular se abre un canal llamado receptor nicotínico de la acetilcolina (ACh) en respuesta N6-19 a la unión de la ACh liberada desde el terminal nervioso presináptico. Este receptor de ACh es un ejemplo de la superfamilia Cys-loop pentamérico de **canales ligando-dependientes** o con canales agonista-dependientes (v. pág. 213). Otros canales dependientes de agonistas se activan directamente por neurotransmisores como glutamato, serotonina (5-hidroxitriptamina [5-HT]), ácido gammaaminobutírico (GABA) y glicina.

Mensajeros intracelulares Los canales pueden clasificarse en función de su regulación fisiológica por mensajeros intracelulares. Por ejemplo, los incrementos en la $[Ca^{2+}]_i$ estimulan algunas corrientes iónicas, y en particular a las corrientes de K^+ y Cl^-. Los canales que subyacen a dichas corrientes se conocen como canales de K^+ Ca^{2+}-dependientes y canales de Cl^- Ca^{2+}-dependientes, respectivamente. Otro ejemplo puede verse en la membrana plasmática de los bastones de la retina sensibles a la luz, en los que un tipo particular de canal se activa directamente por el GMPc intracelular.

Los cuatro criterios funcionales para clasificar a los canales, como electrofisiología, farmacología, agonistas extracelulares y reguladores intracelulares, no son mutuamente excluyentes. Por ejemplo, uno de los canales de K^+ Ca^{2+}-dependiente más importantes también es voltaje-dependiente.

Homología de la secuencia La diversidad de canales implicados mediante criterios funcionales requiere a la larga un enfoque biológico molecular para poder clasificarlos. Dicha estrategia comenzó a aplicarse en las décadas de los años 1970 y 1980 con la purificación bioquímica de las proteínas de los canales. Los bioquímicos especializados en la membrana utilizaron al principio fuentes naturales ricas en canales iónicos, como los órganos eléctricos de la raya *Torpedo* y la anguila *Electrophorus* para aislar proteínas del canal como el receptor nicotínico de la ACh (v. págs. 210-212) y el canal de Na^+ voltaje-dependiente, respectivamente. La secuenciación parcial de aminoácidos de las proteínas del canal purificadas proporcionó la información necesaria para diseñar sondas de oligonucleótidos con el fin de aislar las secuencias completas que codifican el canal. De este modo se identificaron inicialmente los genes que codifican a numerosos tipos de canales proteicos iónicos. Las secuencias de los genes de los canales iónicos, que en la actualidad están disponibles directamente a partir del genoma humano, demuestran que los canales son bastante más diversos de lo que sugerían los primeros estudios fisiológicos.

Actualmente podemos identificar 20 familias diferentes de canales basándonos en las secuencias de aminoácidos de las proteínas de los canales de mamíferos y que posteriormente pueden subdividirse en un número mayor de subfamilias génicas (tabla 6-2). Los progresos sustanciales que se han alcanzado al revelar las estructuras tridimensionales de los canales proceden de dos fuentes: el análisis cristalográfico de rayos X de cristales proteicos tridimensionales y la microscopia crioelectrónica de preparados de membrana que contienen series de proteínas cristalinas bidimensionales densamente empaquetadas. La información molecular recabada ha puesto de manifiesto una serie de temas importantes que comentaremos en el resto de apartados.

Numerosos canales están formados por una disposición radialmente simétrica de subunidades o dominios alrededor de un poro central

La función esencial de un canal es facilitar el flujo pasivo de iones a través de la bicapa de la membrana hidrófoba en función del gradiente electroquímico. Para dicha tarea es preciso que el canal proteico forme un poro acuoso. El ionóforo gramicidina es un péptido de pequeño tamaño que forma dímeros helicoidales que atraviesan la totalidad de la membrana; la región cilíndrica hueca del interior de la hélice es el poro del canal. Otro tipo interesante de estructura son los canales formados por la proteína **porina** (v. pág. 109) presentes en las membranas externas de las mitocondrias y en bacterias gramnegativas. Esta proteína forma un poro de gran tamaño que atraviesa el centro de una estructura con forma de barril; las 16 duelas del barril están formadas por 16 hebras de la proteína, cada una con una conformación en lámina β. Sin embargo, las unidades estructurales de un orificio mediante una hélice (gramicidina) o de un orificio a través de un barril β de 16 hebras (porina) parecen ser excepciones en lugar de la norma.

En la mayor parte de los canales de las células eucariotas, los poros acuosos se localizan en el centro de una disposición oligomérica en forma de roseta formada por subunidades homólogas en el plano de la membrana (fig. 6-17). Los canales pueden tener tres, cuatro, cinco o seis de estas subunidades, y cada una es un polipéptido que atraviesa varias veces la membrana. En algunos casos (p. ej., canales de Na^+ y Ca^{2+} voltaje-dependientes) el canal no es un verdadero homooligómero o un heterooligómero, sino un seudooligómero con una única cadena polipeptídica con dominios homólogos repetidos. En estos canales, en lugar de subunidades diferentes que rodean al poro central, los dominios repetidos se disponen formando la roseta. N6-20

Los canales de uniones en hendidura constan de dos conexones, cada uno con seis subunidades idénticas llamadas conexinas

Las uniones en hendidura son canales proteicos que conectan dos células a través de un gran poro no selectivo con un diámetro de unos 1,4 nm en la porción más estrecha, lo que permite el paso entre las células de solutos de hasta 1 kDa (p. ej., Ca^{2+}, glucosa, nucleótidos cíclicos, inositol 1,4,5-trisfosfato [IP_3], ADP, ATP) (fig. 6-18*A*). Estos canales están en la práctica totalidad de las células de los mamíferos con muy pocas excepciones, como el músculo esquelético del adulto y en los eritrocitos. Por ejemplo, las uniones en hendidura interconectan los hepatocitos del hígado, las fibras musculares cardíacas del corazón y el músculo liso del intestino, las células β del páncreas y las células epiteliales en la córnea del ojo, por nombrar unas pocas. También proporcionan vías para la comunicación química y para el acoplamiento eléctrico entre las células. La unión en hendidura consta de dos estructuras hexaméricas yuxtapuestas denominadas **conexones,** uno de cada

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N6-19 Estructura del receptor nicotínico de la acetilcolina

Colaboración de Ed Moczydlowski

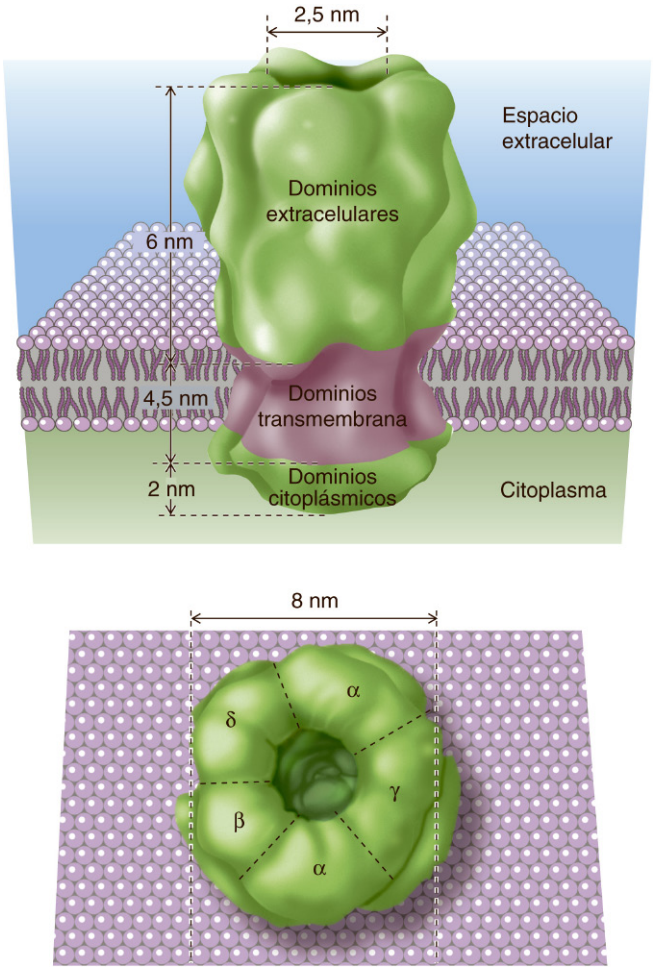
Los receptores nicotínicos de la acetilcolina (AChR), que son canales iónicos ligando-dependientes, pueden ser de dos subtipos, N_1 y N_2. Los AChR nicotínicos N_1 están en la unión neuromuscular, mientras que los AChR N_2 están en el sistema nervioso autónomo (en la membrana postsináptica de las neuronas simpáticas y parasimpáticas posganglionares) y en el sistema nervioso central. Tanto los subtipos N_1 como N_2 son canales iónicos ligando-dependientes activados por ACh o nicotina. Sin embargo, mientras que los receptores N_1 en la unión neuromuscular son estimulados por decametonio y son bloqueados preferencialmente por *d*-tubocurarina y α-bungarotoxina, los receptores N_2 autónomos son estimulados por tetrametilamonio, son bloqueados por hexametonio, pero son resistentes a la α-bungarotoxina. Cuando se activan los receptores N_1 y N_2 ambos son permeables al Na^+ y al K^+, dominando la entrada de Na^+. De este modo, la estimulación nicotínica da lugar a una despolarización rápida.

Los AChR nicotínicos en el músculo esquelético y en los ganglios autónomos son heteropentámeros. Es decir, cinco subunidades proteicas no idénticas rodean a un poro central siguiendo un patrón de roseta. N6-20 Como las cinco subunidades no son idénticas, la estructura muestra *seudo*simetría, en lugar de una simetría verdadera. Existen al menos diez subunidades α (α_1 a α_{10}) y cuatro subunidades β (β_1 a β_4). Como veremos más adelante, la base de estas distinciones es una diferencia en la composición de subunidades.

Los **receptores N_1** tienen composiciones de subunidades diferentes en función de su localización y del estadio de desarrollo. La composición de subunidades **$\alpha_2\beta\gamma\delta$** se observa en el músculo esquelético fetal, así como en regiones no sinápticas del músculo esquelético adulto desnervado. El órgano eléctrico de la anguila eléctrica *(Torpedo),* a partir del cual se purificó por primera vez al canal, posee la misma composición de subunidades. La composición de subunidades **$\alpha_2\beta\varepsilon\delta$** se observa en la unión neuromuscular del músculo esquelético del adulto. En este caso, la subunidad ε sustituye a la subunidad γ. En ambos pentámeros $\alpha_2\beta\gamma\delta$ y $\alpha_2\beta\varepsilon\delta$, las subunidades α son del subtipo α_1 y las subunidades β son del subtipo β_1.

En los AChR N_1 de *Torpedo* las subunidades α, β, γ y δ tienen longitudes polipeptídicas de 437 a 501 aminoácidos. La eFigura 6-1 muestra una visión lateral y desde arriba de este AChR.

Los **receptores N_2** en el sistema nervioso, al igual que los del músculo, son heterómeros, probablemente heteropentámeros. Los receptores N_2 utilizan α_2 a α_{10} y β_2 a β_4.



eFigura 6-1 Visión tridimensional del canal AChR nicotínico de la raya *Torpedo* o del feto humano. (Datos de Toyoshima C, Unwin N: Ion channel of acetylcholine receptor reconstructed from images of postsynaptic membranes. Nature 336:247-250, 1988.)

(Continúa)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N6-19 Estructura del receptor nicotínico de la acetilcolina *(cont.)*

Receptores nicotínicos

Tipo de receptor	Agonistas	Antagonistas
ACh nicotínico N_1	ACh (nicotina, decametonio)	*d*-tubocurarina α-bungarotoxina
ACh nicotínico N_2	ACh (nicotina, tetrametilamonio)	Hexametonio

BIBLIOGRAFÍA

Unwin N. Refined structure of the nicotinic acetylcholine receptor at 4Å resolution. J Mol Biol 2005;346:968-89.

Unwin N, Fujiyoshi Y. Gating movement of acetylcholine receptor caught by plunge-freezing. J Mol Biol 2012;422:617-34.

N6-20 Disposición en roseta de las subunidades del canal

Colaboración de Ed Moczydlowski

La disposición radial de las subunidades o los dominios alrededor de un poro central parece ser un tema común de la estructura del canal. La figura 6-17 en el texto ilustra que diversos canales proteicos de la membrana pueden clasificarse en función de si están formados por tres, cuatro, cinco o seis subunidades independientes o a partir de dominios parecidos a subunidades de un solo polipéptido. Un ejemplo de canal compuesto de subunidades no idénticas es el canal para el receptor nicotínico de la ACh. Un ejemplo de canal compuesto de subunidades idénticas es el canal de K^+ voltaje-dependiente. De este modo, estos canales de K^+ tienen una disposición homotetramérica de subunidades simétricas, mientras que la unión en hendidura posee una estructura homohexamérica.

Finalmente, los canales de Na^+ y Ca^{2+} sensibles al voltaje son ejemplos de canales formados por cuatro subunidades no idénticas, parecidas a dominios, internamente homólogas de una única y grande cadena polipeptídica de ~250-kDa. Estos últimos canales están formados por una disposición seudosimétrica de cuatro dominios homólogos, en lugar de estarlo por subunidades diferentes. En la página 182 describimos los canales catiónicos sensibles al voltaje con más detalle. Así pues, las principales familias de canales proteicos presentes en las membranas han solucionado aparentemente el problema de cómo lograr que pase un ion a través de la membrana formando un canal en la interfase central de las subunidades proteicas o dominios.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

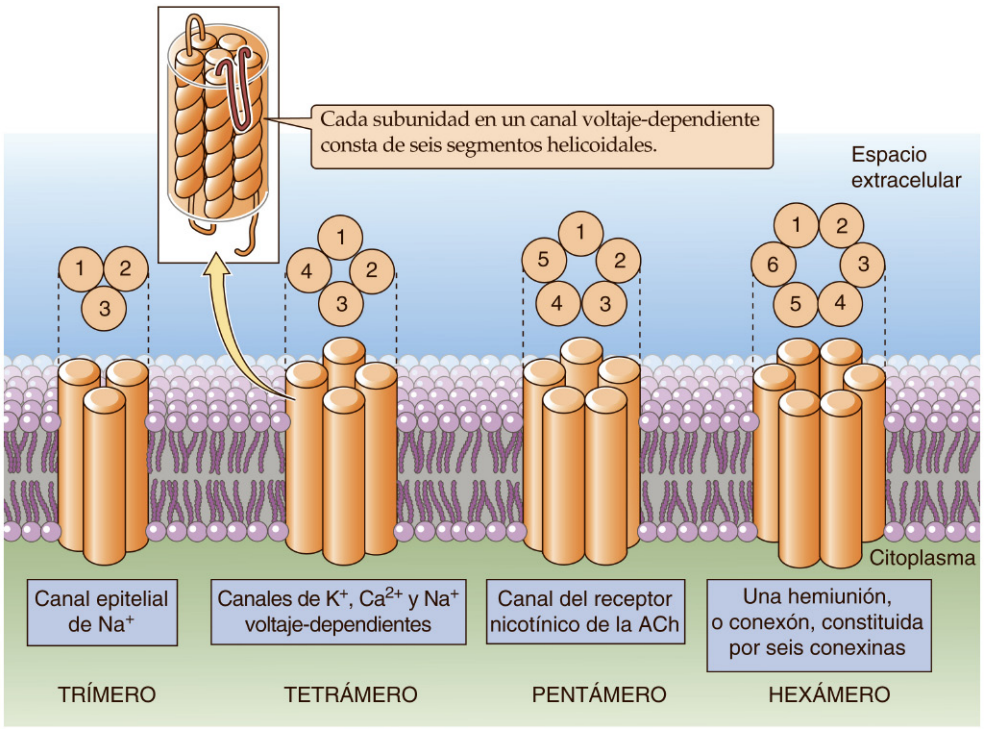


Figura 6-17 Estructura de los canales iónicos, La mayoría de los canales iónicos consta de tres a seis subunidades dispuestas en forma de roseta en el plano de la membrana. El canal puede estar formado de 1) subunidades idénticas pero independientes (homooligómero), 2) subunidades diferentes homólogas pero no idénticas (heterooligómero) o 3) dominios repetitivos parecidos a subunidades de un solo polipéptido (seudooligómero). En cualquier caso, estas subunidades rodean al poro central del canal iónico. Obsérvese que cada subunidad está constituida de varios segmentos transmembrana.

célula. Dos conexones contactan entre sí para formar un único canal de extremo a extremo de las membranas con una longitud total de 15,5 nm puenteando el hueco de 4 nm entre las dos membranas celulares yuxtapuestas. Cada conexón tiene seis subunidades idénticas, o **conexinas (Cx),** que rodean a un poro central con una simetría hexamérica radial (v. fig. 6-18*B*). Cada Cx es una proteína integral de membrana con cuatro hélices transmembrana (TM1 a TM4) y un peso molecular que va de 26 a 62 kDa para los diferentes subtipos de conexinas.

Un hexámero de conexón concreto en una membrana celular en particular puede formarse a partir de una sola conexina (homomérica) o de una mezcla de proteínas de conexina distintas (heteromérica). La yuxtaposición de dos hexámeros de conexón idénticos forma un **canal homotípico;** la yuxtaposición de dos hexámeros de conexón diferentes forma un **canal heterotípico.** Dichas variaciones estructurales en el acoplamiento de los conexones justifican la gran diversidad de su función y regulación.

Las propiedades de apertura y cierre de las compuertas de las uniones en hendidura se pueden estudiar midiendo el paso de corrientes eléctricas a través de dichas uniones disponiendo dos electrodos de fijación simultáneamente en un par de células acopladas (v. fig. 6-18*C*). Cuando se fijan las dos células a valores de V_m diferentes, de manera que la corriente fluye de una célula a la otra a través de las uniones en hendidura, la corriente medida en cualquiera de las células fluctúa como resultado de la apertura o el cierre de las uniones en hendidura individuales. Como la cantidad de la corriente que entra en una célula es la misma que la corriente que abandona la otra célula, las fluctuaciones de corriente en cada una de las dos células son imágenes especulares la una de la otra. Los estudios de este tipo demuestran que los incrementos en la $[Ca^{2+}]_i$, o los descensos en el pH intracelular, normalmente desfavorecen el cierre de los canales de las uniones en hendidura. La fosforilación también puede regular a las uniones en hendidura.

El cierre o la apertura de muchas uniones en hendidura responde a la diferencia de voltaje transunión (V_j) entre las dos células acopladas, las compuertas son dependientes de este voltaje transunión. Los canales de uniones en hendidura formados por la conexina Cx26 se cierran cuando el V_m en el lado citoplásmico es positivo (v. fig. 6-18*D*).

La conexina humana Cx26 está presente en muchos órganos, como el hígado, el cerebro, la piel y el oído interno. Las mutaciones puntuales a lo largo de la secuencia de la Cx26 humana son la causa más importante de sordera sensorioneural no sindrómica, lo que constituye la base genética de más de la mitad de todos los casos de sordera congénita (cuadro 6-1).

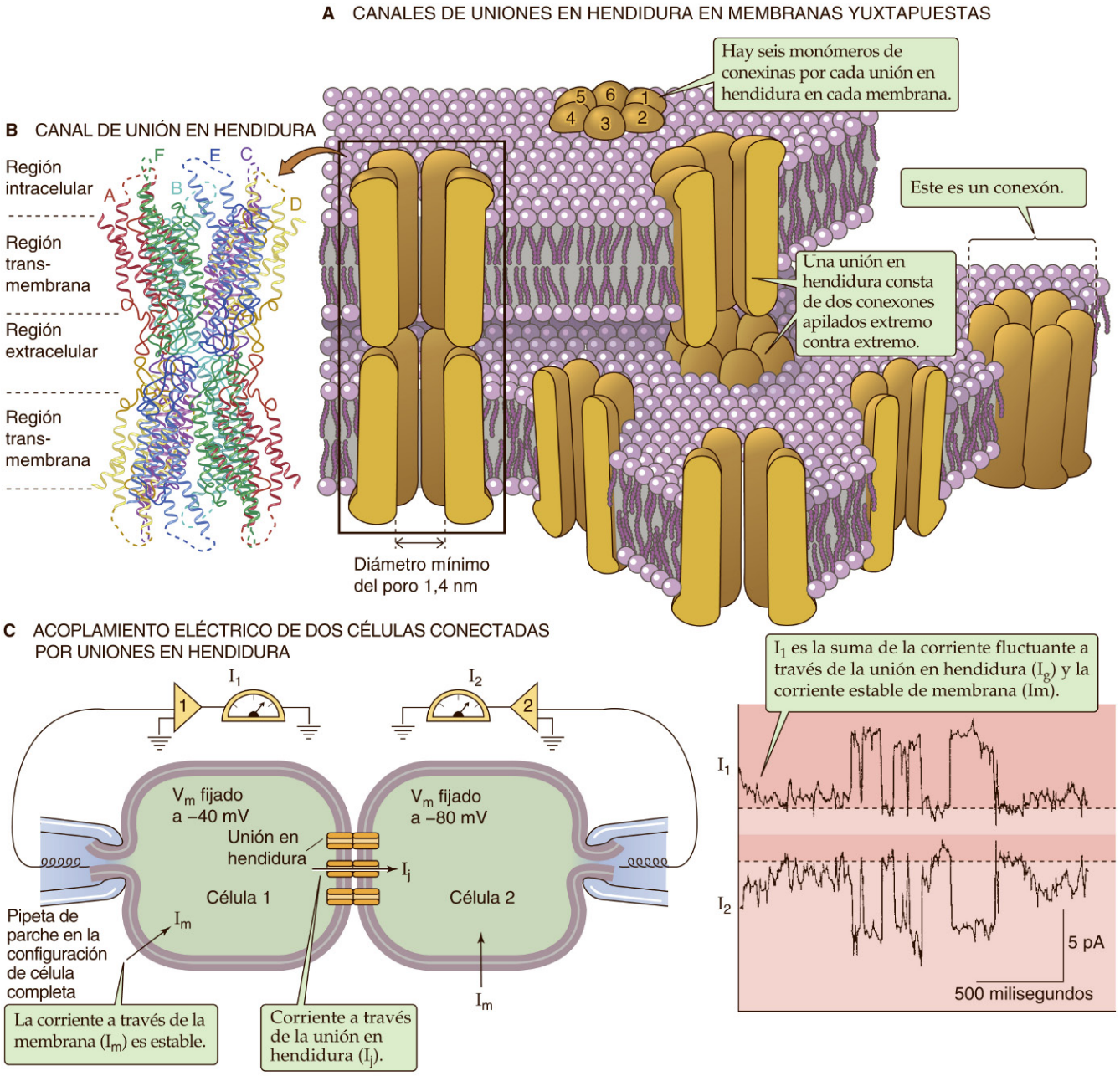
Un árbol evolutivo conocido como dendrograma ilustra la relación entre los canales iónicos

Las comparaciones de las secuencias de aminoácidos de los canales y de las secuencias de nucleótidos de los genes que los codifican nos dan una perspectiva de la evolución molecular de estas proteínas. La base de datos vigente del genoma humano contiene al menos 263 genes diferentes que codifican canales proteicos. Al igual que otras proteínas, determinadas isoformas se expresan de manera diferente en regiones distintas de las células en los diversos tejidos y en ciertas etapas del desarrollo. En concreto, en el cerebro se expresan muchas clases de canales. La gran diversidad de canales iónicos en el sistema nervioso central proporciona un medio para regular de manera específica y con precisión la compleja actividad eléctrica de 100.000 millones de neuronas cerebrales en numerosas vías funcionales.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org



booksmedicos.org

booksmedicos.org

Consideremos a las conexinas como un ejemplo de la diversidad y de relación interespecífica en una familia de canales. En la figura 6-19*A* se comparan 14 secuencias de proteínas homólogas que son miembros de la familia de las conexinas. Al igual que otras muchas proteínas, las conexinas están codificadas por una familia de genes relacionados que han evolucionado mediante duplicación y divergencia génica. En la familia de las conexinas, los diferentes subtipos reciben su nombre en función de sus pesos moleculares. Así pues, la Cx32 de rata hace referencia a la conexina de la rata con un peso molecular de 32 kDa. Las diversas conexinas difieren fundamentalmente en la longitud del dominio intracelular carboxiterminal.

Se puede reconstruir un árbol filogenético hipotético de las relaciones evolutivas alineando las secuencias de conexina en función de los aminoácidos idénticos y calculando la similitud relativa de cada par de secuencias de conexina. A dicho árbol se le denomina **dendrograma.** El de la figura 6-19*A* consta de nueve conexinas de rata, dos humanas, una de pollo y dos de rana *(Xenopus)*. Las longitudes de la rama horizontal del árbol son aproximadamente proporcionales a las diferencias de la secuencia o a la divergencia evolutiva entre las proteínas de la familia. Las secuencias en el árbol agrupadas en racimos representan a grupos de proteínas íntimamente relacionadas evolutivamente. El árbol de conexina indica que los genes de la Cx32 de las ratas y el ser humano guardan una relación estrecha, y solo difieren en 4 aminoácidos de un total de 284. Así pues, estas proteínas Cx32 probablemente representen a los mismos genes funcionales en estas dos especies, o **genes ortólogos.** Los genes de la Cx43 íntimamente relacionados de la rata y el ser humano probablemente también sean ortólogos,

Un análisis de secuencia limitado solamente a los genes de la conexina *humana* pone de relieve cinco familias, *GJA* a *GJE*, que se agrupan en el dendrograma de la figura 6-19*B*. Los canales proteicos relacionados muestran a menudo patrones de expresión tisular diferentes. Por ejemplo, la Cx32 se expresa en el hígado, las células de Schwann y los oligodendrocitos, mientras que la Cx43 se expresa en el corazón y en muchos otros tejidos.

Las propiedades funcionales de los canales concuerdan normalmente con la clasificación de los subtipos de canales basada en la evolución molecular. Por ejemplo, los canales iónicos voltaje-dependientes (v. pág. 189) comparten una gran homología en la secuencia que determina el dominio que actúa de sensor de voltaje.

CUADRO 6-1 Defectos genéticos en los genes de las conexinas

Se han identificado muchas enfermedades genéticas humanas en las que el defecto primario se ha cartografiado en mutaciones de canales iónicos proteicos. Por ejemplo, las mutaciones en los genes de la conexina 21 en el genoma humano provocan una amplia gama de enfermedades hereditarias que dan lugar a deformidades craneofaciales y óseas (Cx43), sordera (Cx26, Cx30, Cx31), enfermedades relacionadas con la mielina (Cx32), trastornos cutáneos (Cx26, Cx30) y cataratas congénitas (Cx46, Cx50). La enfermedad de Charcot-Marie-Tooth es una variedad infrecuente de neuropatía hereditaria que supone la degeneración progresiva de nervios periféricos. Se ha visto que los pacientes con esta enfermedad hereditaria tienen varias mutaciones en el gen humano *GJB1* que codifica a la Cx32 **N6-24** y que se localiza en el cromosoma X. Parece que la Cx32 está implicada en la formación de uniones en hendidura entre los pliegues de las membranas de las células de Schwann. Estas **células de Schwann** se enrollan alrededor de los axones de los nervios periféricos y forman una capa de material aislante denominada **mielina,** con un papel crucial en la conducción de los impulsos nerviosos. Las mutaciones en la Cx32 parecen detener la difusión a través de las capas concéntricas de la mielina, lo que da lugar a una desorganización de la mielina y de este modo a la degeneración axonal. Las mutaciones en Cx26, Cx30, Cx30.3 y Cx31 causan sordera sensorineural, que puede deberse a una secreción deficiente de K^+ a la endolinfa (v. fig. 15-21). Las mutaciones en Cx46 y Cx56, expresadas en las células del cristalino del ojo, ocasionan una amplia gama de trastornos congénitos de tipo catarata. **N6-25** Otras muchas enfermedades humanas, denominadas **canalopatías,** suponen un defecto genético de un canal proteico concreto o una respuesta autoinmunitaria dirigida contra una proteína del canal (v. tabla 6-2).

Los dominios hidrófobos de las proteínas del canal pueden predecir cómo atraviesan estas proteínas la membrana

La información de la secuencia de sus proteínas y de la resolución a nivel atómico de la estructura de muchos canales iónicos ha resultado en una serie de principios estructurales. Al igual que otras proteínas integrales de membrana (v. págs. 16-19), las proteínas del canal tienen normalmente varios segmentos de aminoácidos hidrófobos, cada uno con la longitud suficiente (unos 20 aminoácidos) como para atravesar la bicapa lipídica como una hélice α. Si el canal tiene *N* segmentos transmembrana, también tendrá *N* + 1 dominios

Figura 6-18 Canales de uniones en hendidura. **A,** Conexinas, conexones y canales de uniones en hendidura en membranas yuxtapuestas. **B,** Estructura cristalina de la Cx26 humana que muestra dos conexones que constan de seis conexinas (mostradas en seis colores) y cada una constituida por cuatro segmentos transmembrana. El poro acuoso, revestido fundamentalmente por la hélice transmembrana TM1, tiene un diámetro interno que va desde 4,0 nm en la ancha entrada citoplásmica tipo embudo hasta los 1,4 nm cerca de la zona media de la membrana. **C,** El panel de la izquierda muestra una preparación con dos células, cada una con su voltaje fijado mediante una pipeta en la configuración de célula completa (v. fig. 6-14). Como la célula 1 tiene su voltaje fijado a −40 mV y la célula 2 a −80 mV, la corriente fluye a través de las uniones en hendidura desde la célula 1 a la 2. El panel de la derecha muestra que la corriente registrada por el electrodo en la célula 1 es la imagen especular de la corriente registrada en la célula 2. Las fluctuaciones transitorias de la corriente representan las aperturas y los cierres de los canales individuales de las uniones en hendidura. **D,** La hélice corta aminoterminal (NTH, mostrada en *rojo*) de cada una de las seis conexinas forma un cinturón circular que reviste al embudo de la apertura citoplásmica del canal. La NTH contiene un residuo de aspartato (D), así como un residuo de triptófano (W) que interacciona con una metionina (M) de un segmento transmembrana. El lado izquierdo del panel muestra una configuración abierta del canal de la unión en hendidura cuando el potencial transunión (V_j) es cero, es decir, cuando las células superiores e inferiores tienen el mismo potencial de membrana. Cuando la célula superior es más positiva que la inferior ($V_j > 0$), las seis NTH en el conexón superior se mueven hacia el interior y se acoplan en un tapón que bloquea al poro. Cuando la célula inferior es más positiva que la superior ($V_j < 0$), las seis NTH del conexón inferior se mueven hacia el interior y se acoplan formando un tapón. (**B** y **D** adaptadas con autorización de Maeda S, Nakagawa S, Suga M, et al: Structure of the connexin 26 gap junction channel at 3.5 Å resolution. Nature 458:597-602, 2009. **C,** Datos de Veenstra RD, DeHaan RL: Measurement of single channel currents from cardiac gap junctions. Science 233:972-974, 1986.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

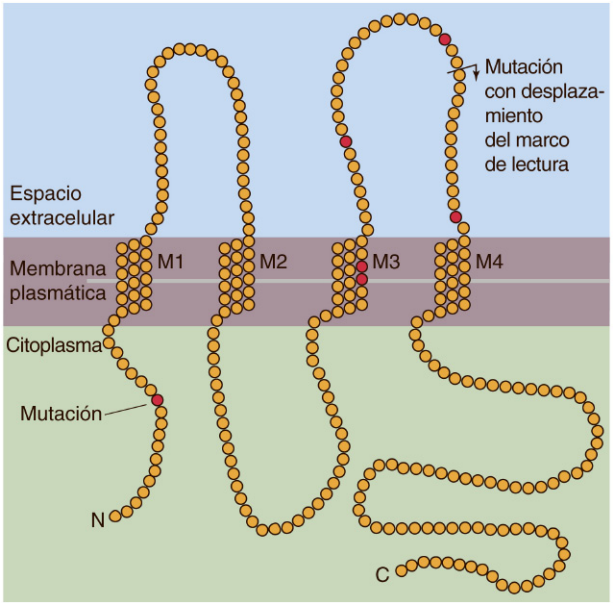
booksmedicos.org

booksmedicos.org

N6-24 Mutaciones en la Cx32 que dan lugar a la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth

Colaboración de Ed Moczydlowski

El diagrama del plegamiento proteico de la Cx32 en la eFigura 6-2 indica las localizaciones de seis mutaciones puntuales (señaladas en rojo), así como una mutación con desplazamiento del marco de lectura, que se han observado en ciertos pacientes con esta enfermedad. (Mutaciones en otros genes, aparte de la Cx32, pueden dar lugar también a la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth.)



eFigura 6-2 Plegamiento de la membrana de la conexina 32, una de las proteínas de las uniones en hendidura. M1-M4, segmentos transmembrana 1 a 4. (Datos de Bergoffen J, Scherer SS, Wang S, et al: Connexin mutations in X-linked Charcot-Marie-Tooth disease. Science 262:2039-2042, 1993.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N6-25 Defectos genéticos y autoinmunitarios de los canales iónicos

Colaboración de Ed Moczydlowski

Canal	Enfermedad	Etiología
Canales de K^+ voltaje-dependientes		
Canal de K^+ cardíaco KvLQT1 (terminología antigua), conocido también como KCNQ1	Una forma de síndrome de QT largo	Mutación del gen KCNQ en el cromosoma 11. Véase el cuadro 7-3
Canal de K^+ cardíaco (HERG)	Una forma de síndrome de QT largo	Mutación. Véase el cuadro 7-3
Canales de Na^+ voltaje-dependientes		
Canal de Na^+ del músculo esquelético (Nav1.4)	Una forma de parálisis periódica hiperpotasémica (HYPP)	Mutación del gen SCN4A localizado en el cromosoma 17 humano. Véase el cuadro 7-1
Canal de Na^+ del músculo esquelético (Nav1.4)	Paramiotonía congénita (PC)	Mutación del gen SCN4A localizado en el cromosoma 17 humano. Véase el cuadro 7-1
Canal de Na^+ del músculo cardíaco (Nav1.5)	Una forma del síndrome de QT largo	Mutación del gen SCN5A localizado en el cromosoma 17 humano. Véase el cuadro 7-1
Canales de Ca^{2+} voltaje-dependientes		
Subunidad α_{1S} (terminología antigua) del canal de Ca^{2+} de tipo L del músculo esquelético, conocido también como Cav1.1	Una forma de disgenesia muscular	Mutación del gen CACNA1S en el cromosoma 1
Canales de Ca^{2+} presinápticos (es decir, en la motoneurona) en la unión neuromuscular	Síndrome de Lambert-Eaton	Autoinmunitario; suele verse sobre todo en pacientes con ciertos tipos de cáncer, como el carcinoma pulmonar de células pequeñas. Véase el cuadro 8-1
Subunidad α_{1S} (terminología antigua) del canal de Ca^{2+} de tipo L del músculo esquelético, conocido también como Cav 1.1	Una forma de parálisis periódica hipopotasémica	Mutación del gen CACNA1S en el cromosoma 1
Subunidad α_{1A} (terminología antigua) del canal de Ca^{2+} de tipo P/Q, conocido también como Cav2.1	Migraña hemipléjica familiar	Mutación del gen CACNA1A en el cromosoma 19. Véase el cuadro 7-2
Subunidad α_{1A} (terminología antigua) del canal de Ca^{2+} del tipo P/Q, conocido también como Cav2.1	Ataxia episódica de tipo 2	Mutación del gen CACNA1A en el cromosoma 19; ataxia originada en el cerebelo. Véase el cuadro 7-2
Canales ligando-dependientes		
Receptor nicotínico N_1 de la ACh (AChR)	Miastenia grave	Enfermedad autoinmunitaria que ataca al AChR nicotínico de la unión (pentámero $\alpha_2\beta\varepsilon\delta$). Véase el cuadro 8-1
Otros canales		
Cx32 (conexina que forma parte de la unión en hendidura)	Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth	Mutación
CFTR	Fibrosis quística	Mutación. En la página 120 del texto puede profundizarse en la descripción del canal y en el cuadro 43-1 en la descripción de la enfermedad
Subunidad β o γ del canal de Na^+ epitelial ENaC	Síndrome de Liddle	Mutación de ganancia de función secundaria a una endocitosis defectuosa de los canales ENaC en la membrana apical. En las páginas 758-759 del texto puede profundizarse en la descripción del canal. El síndrome se describe en **N23-14**

booksmedicos.org

booksmedicos.org

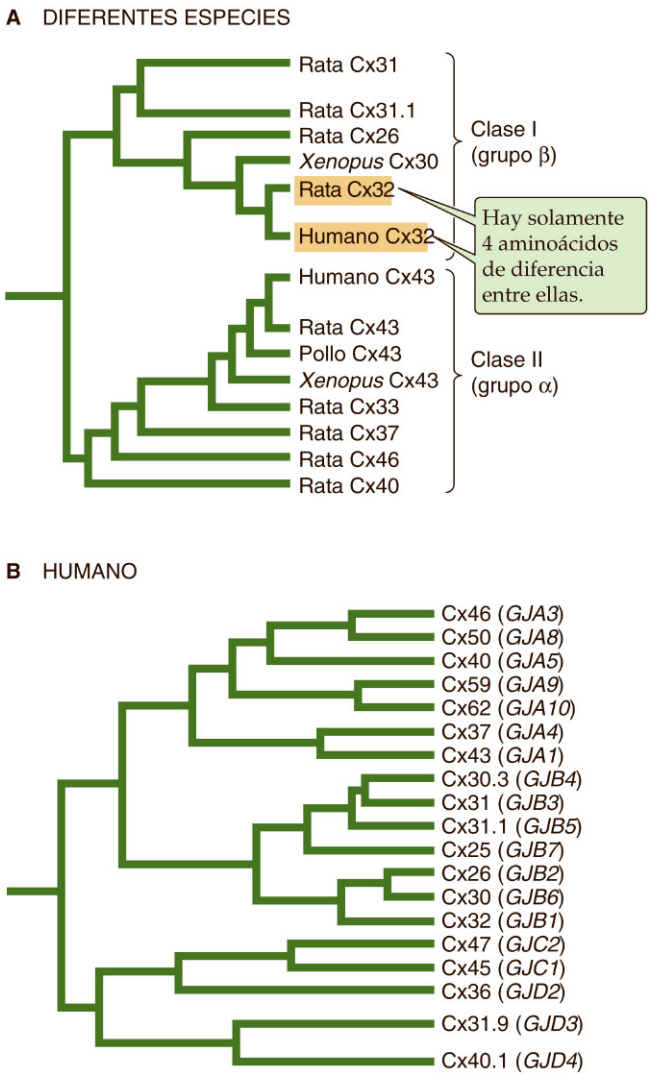


Figura 6-19 Árbol genealógico de las relaciones evolutivas hipotéticas entre las secuencias de conexinas de los canales de unión en hendidura. **A,** Dendrograma basado en las diferencias entre las secuencias de aminoácidos de 14 conexinas de distintas especies. La longitud sumada de los segmentos de la línea horizontal que conecta dos conexinas es una medida del grado de diferencia entre las dos conexinas. **B,** Dendrograma basado estrictamente en secuencias humanas. (**A,** Datos de Dermietzel R, Spray DC: Gap junctions in the brain: Where, what type, how many and why? Trends Neurosci 16: 186-192, 1993; **B,** datos de White TW: Nonredundant gap junction functions. News Physiol Sci 18:95-99, 2003.)

hidrófilos de una longitud variable que conectan o finalizan los segmentos transmembrana. En muchos de estos posibles segmentos transmembrana predichos por el análisis de hidropatía (v. tabla 2-1) se ha demostrado que son segmentos transmembrana en una conformación helicoidal α. Los segmentos hidrófilos intercalados que unen a regiones transmembrana se pliegan normalmente para formar dominios proteicos extracelulares e intracelulares en contacto con la solución acuosa.

La secuencia primaria de las proteínas del canal a menudo se representa esquemáticamente en diagramas de plegamiento hipotético, como los mostrados en la figura 6-20. Por ejemplo, en los monómeros de la conexina son identificables cuatro segmentos transmembrana hidrófobos conocidos como M1, M2, M3 y M4 (v. fig. 6-20*A*). La estructura cristalina de la Cx26 indica que los segmentos hidrófilos aminoterminal y carboxiterminal de la conexina se localizan en el lado citoplásmico de la membrana. El grupo aminoterminal está implicado en la dependencia de voltaje del canal y TM1 es la hélice que reviste la mayor parte del poro (v. fig. 6-18*B*). Las mutaciones en la Cx32 y en muchos otros genes de la conexina dan lugar a una gran variedad de anomalías fisiológicas (v. cuadro 6-1).

Las superfamilias, las subfamilias y los subtipos de proteínas constituyen la base estructural de la diversidad de los canales

La tabla 6-2 resume los aspectos funcionales y estructurales básicos de las familias de subunidades formadoras de poros de las proteínas de canales iónicos humanos. La tabla: 1) agrupa estos canales en familias de proteínas relacionadas estructuralmente; 2) describe sus propiedades; 3) enumera las siglas asignadas al gen humano, el número de genes y los nombres de las proteínas; 4) resume las funciones fisiológicas señaladas; 5) enumera las enfermedades humanas asociadas a los canales iónicos correspondientes, y 6) proporciona una referencia a la figura 6-20 que indica su hipotética topología de membrana. Como algunos de los diagramas de topología de la membrana en la figura 6-20 están basados fundamentalmente en el análisis de hidropatía, deberían considerarse las representaciones «más acertadas», a menos que se haya establecido la estructura tridimensional mediante biología estructural. Aquí resumiremos brevemente los aspectos fundamentales de la fisiología molecular de familias de canales iónicos humanos siguiendo el orden de su presentación en la tabla 6-2. **N6-22**

Conexinas ya hemos mencionado este tipo de canales en el apartado anterior sobre las uniones en hendidura en las figuras 6-18, 6-19 y 6-20*A*, así como en el cuadro 6-1.

Canales de K^+ Los canales de K^+ tetraméricos forman la familia más amplia y diversa de canales iónicos. Son parte de la superfamilia de canales con seudocompuertas dependientes del voltaje (*voltage-gated–like* [VGL]) que abarca a los canales de la figura 6-20*B* a *M*. El poro selectivo al K^+ de los canales de K^+ está formado por un dominio sumamente conservado que contiene dos segmentos transmembrana unidos por un bucle de poro etiquetado como *P* en la figura. La familia consta de cinco subfamilias distintas y todas ellas las comentaremos a partir de la página 189: 1) canales de K^+ voltaje-dependientes **(Kv)** (v. págs. 193-196), 2) canales de K^+ activados por Ca^{2+} con una conductancia pequeña **(SK_{Ca})** e intermedia **(IK_{Ca})** (v. págs. 193-196), 3) canales de K^+ activados por voltaje y Ca^{2+} con una conductancia grande **(BK_{Ca})** (v. pág. 196), 4) canales de K^+ rectificadores de entrada **(Kir)** (v. pág. 196) y 5) canales de K^+ diméricos de dos poros en tándem **(K2P)** (v. pág. 199). Para las dos primeras subfamilias, cada una de las cuatro subunidades contiene seis dominios TM denominados S1 a S6 (v. fig. 6-20*B, C*). Los canales BK_{Ca} son parecidos a los canales Kv, pero tienen un TM S0 adicional (v. fig. 6-20*D*). Los canales Kir son los miembros más sencillos de la familia de canales de K^+ desde el punto de vista estructural, ya que cada una de las cuatro subunidades contiene dos TM análogos a S5 y S6 en los canales Kv (v. fig. 6-20*E*). Los canales K2P son los equivalentes a la duplicación en tándem de los canales Kir, de manera que dos subunidades K2P forman un canal seudotetramérico (v. fig. 6-20*F*).

Canales HCN, CNG y TRP Los canales catiónicos dependientes de nucleótidos cíclicos y activados por hiperpolarización **(HCN)** (v. fig. 6-20*G*) desempeñan un papel crucial en la automaticidad eléctrica del corazón (v. pág. 488) y en las neuronas cerebrales que

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N6-22 Canales voltaje-dependiente

Colaboración de Ed Moczydlowski

Algunas familias de canales proteicos son tan grandes y diversas que se conocen como **superfamilias.** Por ejemplo, la superfamilia de los **canales voltaje-dependientes** engloba a canales de K^+, Na^+ y Ca^{2+} denominados respectivamente Kv, Nav y Cav. Estos canales tienen un motivo estructural común (v. págs. 182-199). Dichos canales desempeñan un papel fundamental en la señalización eléctrica en el sistema nervioso, donde forman la base de la despolarización dependiente del voltaje (Nav, Cav) y la hiperpolarización (Kv) de los potenciales de acción propagados (comentado en el cap. 7). El complejo formador de poros de cada uno de estos canales consta de cuatro subunidades o dominios, cada uno de los cuales consta, a su vez, de seis segmentos transmembrana denominados S1 a S6. Parece que los **canales de K^+** voltaje-dependientes representan un precursor evolutivo de los canales Nav y Cav porque su subunidad formadora de poros solamente contiene un dominio de S1 a S6 (v. fig. 6-20*B*). Los canales de K^+ voltaje-dependientes son homotetrámeros o heterotetrámeros de subunidades de monómeros. Las subunidades formadoras de poros de los **canales de Na^+ y Ca^{2+}** (v. fig. 6-20*K, L*) constan de cuatro dominios (I, II, III y IV) y cada uno contiene un motivo estructural de S1 a S6 que es homólogo de la subunidad o el monómero del canal de K^+ básico voltaje-dependiente. Como los dominios I a IV de los canales Nav y Cav están organizados en cuatro repeticiones en tándem dentro de la membrana, a estos dominios se les denomina **seudosubunidades.** La evolución molecular de la estructura de cuatro repeticiones de los canales Nav y Cav parece que se ha debido a un proceso que supone una duplicación génica consecutiva a partir de un gen primordial que contiene S1 a S6. Los miembros de la superfamilia de canales voltaje-dependientes también se reconocen por una estructura característica del segmento transmembrana S4 en el que cuatro a siete residuos cargados positivamente (lisina o arginina) se localizan en cada tercera posición. Este dominio S4 singular parece funcionar como sensores de voltaje de los canales iónicos voltaje-dependientes (v. pág. 184).

Los canales de Ca^{2+} voltaje-dependientes muestran además otra característica de algunos canales iónicos: son complejos de multisubunidades que constan de **proteínas accesorias** junto a las subunidades formadoras de canales. Por ejemplo, los canales Cav están compuestos de una subunidad α_1 seudotetramérica grande con dominios I a IV que forman el poro, más cuatro subunidades adicionales no relacionadas estructuralmente conocidas como α_2, β, γ y δ (v. fig. 6-20*L*). Al igual que la subunidad homóloga α de los canales Nav, la subunidad α_1 grande de los canales Cav especifica la mayor parte de las funciones básicas del canal, como la selectividad iónica, la sensibilidad al voltaje y los lugares de unión de diferentes fármacos. Parece que las subunidades β, γ y δ ejercen un cometido importante en la modulación de la actividad de los canales de Ca^{2+}, aunque se desconocen en gran medida sus papeles funcionales exactos. En algunos casos, las subunidades accesorias modulan la actividad de apertura y cierre de la compuerta y la farmacología de los canales complejos, mientras que en otros casos estas subunidades accesorias pueden ayudar a dirigir los canales recién sintetizados hacia sus localizaciones celulares adecuadas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

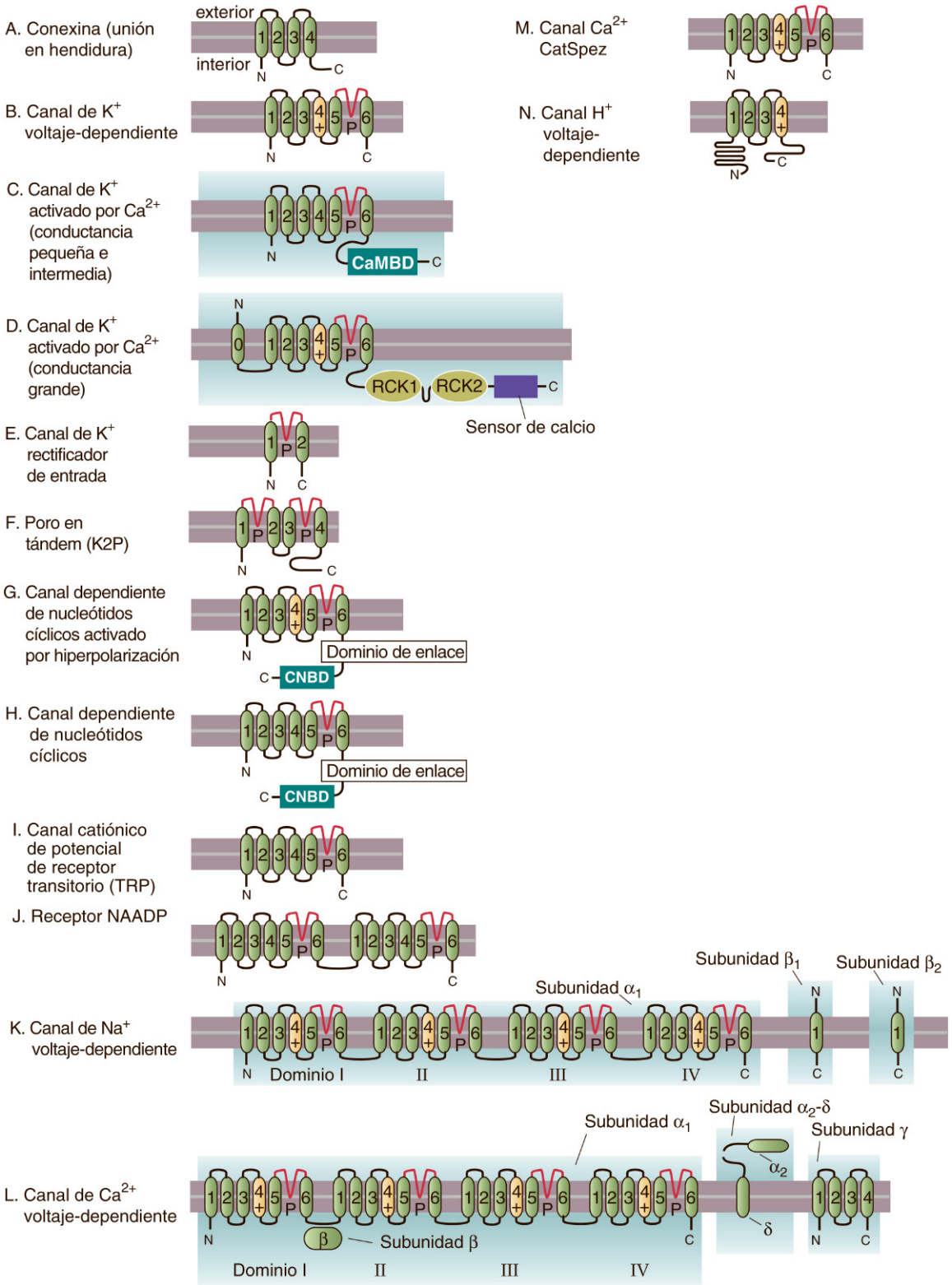


Figura 6-20 Características topológicas de la membrana de las proteínas de canal iónico. ATD, dominio aminoterminal (N); CaMBD, dominio de unión de la calmodulina; CNBD, dominio de unión del nucleótido cíclico; CTD, dominio carboxiterminal (C); NBD, dominio de unión de nucleótidos; P bucle del poro; R, dominio regulador; RCK, regulador de la conductancia del K^+; RE, retículo endoplásmico; STIM1, molécula 1 de interacción estromal. N6-26

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

O. Canal iónico ligando-dependiente

P. Canal catiónico activado por glutamato

Q. Canal catiónico purino-dependiente

R. Canal epitelial de Na^+

S. Canal de Cl^- CFTR

T. Canal de Cl^- ClC

U. Canal de Cl^- activado por Ca^{2+} CaCC

V. Canal de Ca^{2+} activado por IP_3

W. Receptor de la rianodina (RyR) o canal liberador de Ca^{2+}

X. Orai (canal de Ca^{2+} operado por almacenamiento)

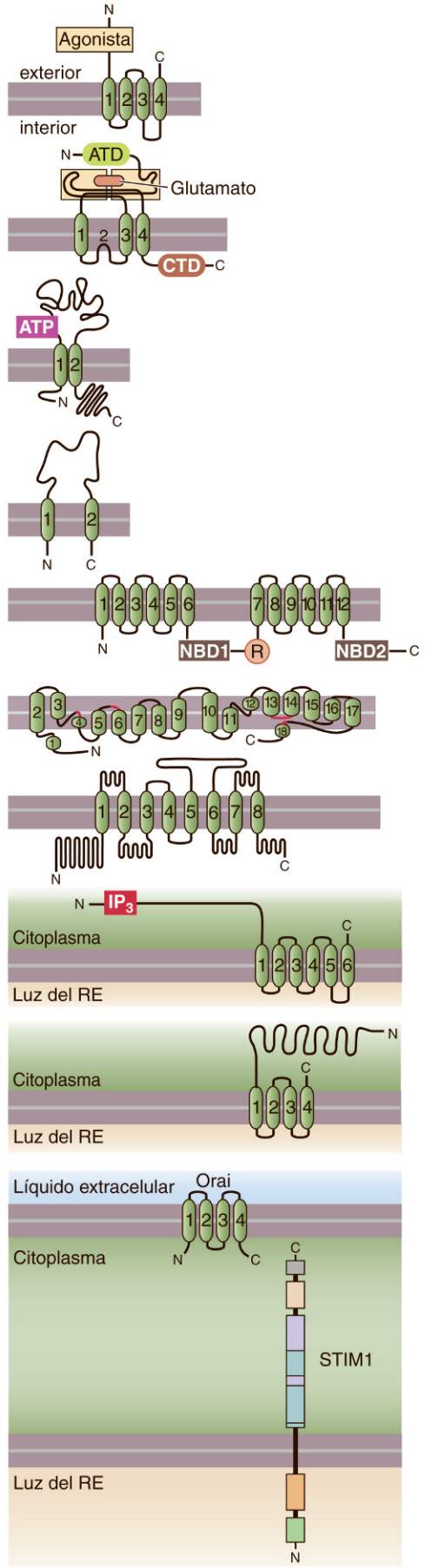


Figura 6-20 ***(cont.)***

booksmedicos.org

booksmedicos.org

descargan rítmicamente. Los canales **CNG** forman una familia de canales con selectividad catiónica que se activan directamente por el GMPc o el AMPc intracelular. Estos canales desempeñan un papel importante en la transducción sensorial visual (v. pág. 368) y olfatoria (v. pág. 359). Los CNG tienen los mismos dominios básicos de S1 a S6 que los canales de K^+, pero contienen un dominio de unión singular carboxiterminal a nucleótidos cíclicos (v. fig. 6-20*H*). Los canales catiónicos de potencial de receptor transitorio **(TRP)** (v. fig. 6-20*I*) actúan en diversos procesos sensoriales y constan de seis subfamilias: TRPA (por parecido a ankirina), TRPC (por canónico), TRPM (por melastatina), MCOLN o TRPML (por mucolipina), PKD o TRPP (por policistina 2) y TRPV (por vanilloide). El TRPV1 se activa por la capsaicina, el ingrediente «picante» de las guindillas, mientras que el TRPM8 responde al mentol, la sustancia de sabor «refrescante» de las hojas del eucalipto. El receptor TRPV1 de la capsaicina actúa en la sensación del dolor y la temperatura.

Receptor NAADP El NAADP (fosfato de dinucleótido de adenina con ácido nicotínico) es una molécula de señalización intracelular. Dos genes *TPCN* en el genoma humano codifican a una proteína con dos repeticiones en tándem de un dominio de S1 a S6 (v. fig. 6-20*J*). Estas proteínas actúan en la liberación de Ca^{2+} desde el retículo endoplásmico y los compartimentos acídicos activada por el NAADP.

Canales de Na^+ voltaje-dependientes Las 10 subunidades formadoras de poros de los canales de Na^+ voltaje-dependientes **(Nav)** comprenden cuatro dominios (I, II, III y IV), y cada uno contiene un dominio estructural de S1 a S6 (v. fig. 6-20*K*) que es homólogo a los monómeros del canal de K^+ Kv. Como los dominios I a IV de los canales Nav están organizados en forma de cuatro repeticiones en tándem en el interior de la membrana, estos dominios reciben el nombre de **seudosubunidades.** Los canales Nav se asocian a una familia singular de subunidades β auxiliares que modifican el comportamiento de apertura o cierre de las compuertas y la localización en la membrana de la subunidad α formadora del canal.

Canales de Ca^{2+} voltaje-dependientes Las subunidades formadoras de poros de los canales de Ca^{2+} voltaje-dependientes **(Cav)** (v. págs. 191-193) son análogas a las de los canales Nav (v. fig. 6-20*L*). Al igual que los canales Nav, los canales Cav son complejos de múltiples subunidades que constan de proteínas accesorias aparte de las subunidades formadoras del canal.

Canales CatSper La clase singular de canales tetraméricos CatSper, con un dominio de S1 a S6 (v. fig. 6-20*M*), se expresa en la membrana de la cola del espermatozoide. Estos canales actúan como mediadores en la corriente de Ca^{2+} dependiente del voltaje que es esencial para la fertilidad masculina (v. fig. 56-1).

Canales Hv El inusual canal proteico Hv consta de un motivo S1 a S4 sensor de voltaje pero carece del convencional dominio del poro S5-P-S6 (v. fig. 6-20*N*). La proteína Hv actúa como un canal de H^+ que solamente se abre cuando la célula se despolariza lo suficiente como para mediar el *flujo de salida* de H^+. El Hv, como complemento del complejo de la oxidasa del NADPH (dinucleótido de nicotinamida adenina fosfato reducido), es importante en la respuesta inmunitaria innata de los neutrófilos y también está implicado en la activación de los espermatozoides.

Canales ligando-dependientes Los canales activados por agonistas también están representados por tres familias genéticas grandes y diversas. La **familia del receptor pentamérico Cys-loop** (v. fig. 6-20*O*) abarca a canales iónicos con selectividad para cationes o Cl^- que se activan mediante la unión de la ACh (v. págs. 212-213), la serotonina, el GABA y la glicina (v. págs. 326-327). Los **canales catiónicos activados por glutamato** (v. fig. 6-20*P*) abarcan a dos subfamilias de receptores del AMPA (ácido α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propiónico)-kainato y NMDA (*N*-metil-D-aspartato) (v. págs. 323-324). Los **canales catiónicos dependientes de ligandos purinérgicos** (v. fig. 6-20*Q*) se activan gracias a la unión del ATP extracelular y de otros nucleótidos (v. pág. 327).

Otros canales iónicos Los canales de Na^+ sensibles a amilorida **(ENaC)** abundan en los epitelios que transportan Na^+ (v. fig. 6-20*R* y págs. 758-759). El **regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR)** es un canal de Cl^- (v. fig. 6-20*S* y pág. 120) que es un miembro de la familia proteica ABC (casete de unión al ATP). La familia ClC no relacionada de canales de Cl^- es dimérica (v. fig. 6-20*T*). **N6-23** Dos genes singulares que codifican a la familia de la anoctamima de los canales de Cl^- activados por Ca^{2+} y por voltaje se han añadido a la colección de genes que codifican canales (v. fig. 6-20*U*). En la tabla 6-2 se incluyen dos tipos de canales de liberación de Ca^{2+}. El **ITPR** (v. pág. 60) está presente en la membrana del retículo endoplásmico y se abre o se cierra por el mensajero intracelular IP_3 (v. fig. 6-20*V*). El **RYR** (v. pág. 230) se localiza en la membrana del retículo sarcoplásmico del músculo y desempeña un papel crucial en la liberación de Ca^{2+} durante la contracción muscular (v. fig. 6-20*W*). Una familia de canales proteicos con selectividad para el Ca^{2+} descubierta recientemente se conoce como **canales de Ca^{2+} operados y almacenados por Orai** (v. fig. 6-20*X*) desempeña un papel en la entrada de Ca^{2+} extracelular a través de la membrana plasmática unida al metabolismo del IP_3 y al vaciamiento del Ca^{2+} intracelular del retículo sarcoplásmico en células no excitables, como los linfocitos (v. pág. 247).

BIBLIOGRAFÍA

La lista de referencias está disponible en www.StudentConsult.com.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N6-23 Estructura de los canales de ClC

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

Rod MacKinnon y su grupo resolvió la estructura en rayos X del canal de Cl^- de tipo ClC a partir de *Escherichia coli* y *Salmonella* (v. la primera referencia bibliográfica) y también estudiaron las bases para la selectividad del canal del Cl^- (v. la segunda referencia bibliográfica).

BIBLIOGRAFÍA

Dutzler R, Campbell EB, Cadene M, et al. X-ray structure of a ClC chloride channel at 3.0 Å reveals the molecular basis of anion selectivity. Nature 2002;415:287-94.

Dutzler R, Campbell EB, MacKinnon R. Gating the selectivity filter in ClC chloride channels. Science 2003;300:108-12.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

BIBLIOGRAFÍA

Libros y revisiones

Aidley DJ, Stanfield PR. Ion Channels: Molecules in Action. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 1996.

Andersen OS, Koeppe RE. Molecular determinants of channel function. Physiol Rev 1992;72(Suppl):S89-S158.

Ashcroft FM. Ion Channels and Disease: Channelopathies. New York: Academic Press; 2000.

Catterall WA. Cellular and molecular biology of voltage-gated sodium channels. Physiol Rev 1992;72(Suppl):S15-48.

Gerasimenko JV, Sherwood M, Tepikin AV, et al. NAADP, cADPR and IP3 all release Ca^{2+} from the endoplasmic reticulum and an acidic store in the secretory granule area. J Cell Sci 2006;119(Pt 2):226-38.

Hille B. Ionic Channels of Excitable Membranes. 3rd ed. Sunderland, MA: Sinauer Associates; 2001.

Kim D. Fatty acid–sensitive two-pore domain K^+ channels. Trends Pharm Sci 2003;24:648-54.

Maeda S, Tsukihara T. Structure of the gap junction channel and its implications for biological functions. Cell Mol Life Sci 2011;68:1115-29.

Moran MM, McAlexander MA, Bíró T, Szallasi A. Transient receptor potential channels as therapeutic targets. Nat Rev Drug Discov 2011;10(8):601-20.

Neher E. Ion channels for communication between and within cells. Science 1992;256:498-502.

Newman RH, Fosbrink MD, Zhang J. Genetically encodable fluorescent biosensors for tracking signaling dynamics in living cells. Chem Rev 2011;111(5):3614-66.

Oshima A, Tani K, Hiroaki Y, et al. Three-dimensional structure of a human connexin26 gap junction channel reveals a plug in the vestibule. Proc Natl Acad Sci U S A 2007;104(2):10034-9.

Pfenniger A, Wohlend A, Kwak BR. Mutations in connexin genes and disease. Eur J Clin Invest 2011;41:103-16.

Qi H, Moran M, Navarro B, et al. All four CatSper ion channel proteins are required for male fertility and sperm cell hyperactivated motility. Proc Natl Acad Sci U S A 2007;104(4):1219-23.

Sakmann B, Neher E, editors. Single Channel Recording. 2nd ed. New York: Plenum Press; 1995.

Unwin N. Refined structure of the nicotinic acetylcholine receptor at 4A resolution. J Mol Biol 2005;346(4):967-89.

Unwin N, Fujiyoshi Y. Gating movement of acetylcholine receptor caught by plunge-freezing. J Mol Biol 2012;422(5):617-34.

Wei CJ, Xu X, Lo CW. Connexins and cell signaling in development and disease. Annu Rev Cell Dev Biol 2004;20:811-38.

White TW. Nonredundant gap junction functions. News Physiol Sci 2003;18:95-9. (Fig. 1*B* is a dendrogram of 20 human connexin proteins.).

Wollmuth LP, Sobolevsky AI. Structure and gating of the glutamate receptor ion channel. Trends Neurosci 2004;27:321-8.

Zouridakis M, Zisimopoulou P, Poulas K, Tzartos SJ. Recent advances in understanding the structure of nicotinic acetylcholine receptors. Life Sci 2009;61:407-23.

Artículos de revista

Bergoffen J, Scherer SS, Wang S, et al. Connexin mutations in X-linked Charcot-Marie-Tooth disease. Science 1993;262:2039-42.

Hamill OP, Marty A, Neher E, et al. Improved patch-clamp techniques for high resolution current recording from cells and cell-free membrane patches. Pflugers Arch 1981;391:85-100.

Ho K, Nichols CG, Lederer J, et al. Cloning and expression of an inwardly rectifying ATP-regulated potassium channel. Nature 1993;362:31-8.

Ma L, Zhang X, Chen H. TWIK-1 two-pore domain potassium channels change ion selectivity and conduct inward leak sodium currents in hypokalemia. Sci Signal 2011;4(ra37):1-10.

Maeda S, Nakagawa S, Suga M, et al. Structure of the connexin 26 gap junction channel at 3.5 Å resolution. Nature 2009;458:597-602.

Ramsey IS, Moran MM, Chong JA, Clapham DE. A voltage-gated proton-selective channel lacking the pore domain. Nature 2006;440(7088):1213-6.

Ressot C, Bruzzone R. Connexin channels in Schwann cells and the development of the X-linked form of Charcot-Marie-Tooth disease. Brain Res Rev 2000;32:192-202.

Sigworth FJ, Neher E. Single Na-channel currents observed in cultured rat muscle cells. Nature 1980;287:447-9.

Unwin N. Refined structure of the nicotinic acetylcholine receptor at 4 Å resolution. J Mol Biol 2005;346:967-89.

booksmedicos.org

Medicos.org

TABLA 6-2 Familias principales de canales proteicos iónicos en seres humanos

FAMILIA DEL CANAL	DESCRIPCIÓN Y SUBFAMILIAS	SÍMBOLOS GÉNICOS HUMANOS (NÚMERO DE GENES): NOMBRES DE PROTEÍNAS	FUNCIONES FISIOLÓGICAS OBSERVADAS	ENFERMEDADES HUMANAS GENÉTICAS Y AUTOINMUNITARIAS CONOCIDAS	NOTAS PARA LA FIGURA DE LA TOPOLOGÍA
1. Canales de conexinas	Canales hexaméricos de uniones en hendidura	*GJA* (7)	Comunicación intercelular, acoplamiento eléctrico y difusión citoplásmica de moléculas entre células interconectadas; mediador de ondas de Ca^{2+} de las células acopladas	*GJA1:* displasia oculodentodigital *GJA3, 8:* catarata congénita *GJA5:* congelación y fibrilación auricular familiar	Hexámero de subunidades 4-TM (fig. 6-20*A*)
		GJB (7)		*GJB1:* enfermedad de Charcot-Marie-Tooth *GJB2, 3, 6:* síndrome de queratitis-ictiosis-sordera *GJB3, 4:* eritroqueratodermia variable	
		GJC (3) *GJD* (3) *GJE* (1)		*GJC2:* paraplejía espástica, linfedema	
2. Canales de potasio (miembros canónicos de la superfamilia de canales VGL)	Canales homo o heterotetraméricos voltaje-dependientes (canales Kv)	*KCNA* (8): relacionados con Shaker o Kv1 *KCNB* (2): relacionados con Shab o Kv2 *KCNC* (4): relacionados con Shaw o Kv3 *KCND* (3): relacionados con Shal o Kv4 *KCNF* (1): modulador *KCNG* (4): modulador	Señalización eléctrica; repolarización de potenciales de acción; codificación de la frecuencia de los potenciales de acción	*KCNA1:* ataxia episódica de tipo 1 y mioquimia 1 *KCNA5:* fibrilación auricular 7 *KCNC3:* ataxia espinocerebelosa 3	Tetrámero de subunidades 6-TM (fig. 6-20*B*)
		KCNH (8): relacionado con eag	*KCNH2* (HERG cardíaco): canal de K^+ sensible a fármacos de forma promiscua responsable del síndrome de QT largo adquirido	*KCNH2:* síndrome de QT largo 2, síndrome de QT corto 1	
		KCNQ (5): relacionado con KvLQT		*KCNQ1* (KvLQT1 cardíaco): síndrome de QT largo 1, síndrome de Romano-Ward, síndrome de Jervell y Lange-Nielsen 1 y sordera congénita, fibrilación auricular 3, síndrome de QT corto 2 *KCNQ2, 3:* convulsiones neonatales benignas familiares, encefalopatía epiléptica infantil precoz 7 *KCNQ4:* sordera 2A	
		KCNS (3): modulador *KCNV* (2)		*KCNV2:* distrofia de conos con ceguera nocturna	
	Canales tetraméricos de K^+ activados por Ca^{2+} de conductancia pequeña o intermedia	*KCNN* (4) *KCNN1, 2, 3:* SKCa1, 2, 3 = KCa2.1, 2.2, 2.3 *KCNN4:* IKCa = SKCa4 = KCa3.1	Repolarización del PA; fase lenta del PA después de la hiperpolarización; regulación del PA en el intervalo entre espigas y frecuencia de disparo; activado por calmodulina-Ca^{2+}; insensible al voltaje		Tetrámero de subunidades 6-TM (fig. 6-20*C*)

edicos.org

Canales tetraméricos de K^+ activados por Ca^{2+}, Na^+ o H^+ de gran conductancia	*KCNMA* (1): KCa1.1 = Slo1= BKCa	Slo1 (BKCa): canal de K^+ activado por voltaje y Ca^{2+}; mediación del componente rápido del PA después de la hiperpolarización; regulación mediante retroalimentación del tono contráctil del músculo liso; regulación mediante retroalimentación de la liberación de neurotransmisores en los terminales nerviosos y en las células ciliadas auditivas	*KCNMA1:* epilepsia generalizada y discinesia paroxística	Tetrámero de subunidades 7-TM (fig. 6-20*D*)
	KCNT1 (1): KCa4.1 = Slo2.1 = Slick *KCNT2* (1): KCa4.2 = Slo2.2 = Slack	Slo2.1 (Slick) y Slo2.2 (Slack): dependencia de voltaje intrínseco bajo y activado sinérgicamente por Na^+ and Cl^- interno		
	KCNU (1): KCa5.1 = Slo3	Slo3: activado por voltaje y pH interno; implicado en la capacitación del espermatozoide y el acrosoma; se expresa exclusivamente en espermatocitos y espermatozoides maduros		
Canales homo o heterotetraméricos rectificadores de entrada	*KCNJ* (16): Kir	Génesis y regulación del potencial de membrana en reposo, regulación de la excitabilidad eléctrica		Tetrámero de subunidades 2-TM (fig. 6-20*E*)
	KCNJ1, 10, 13: Kir1.1 = ROMK1, Kir1.2, 1.4	Canal de K^+ medular externo renal	*KCNJ1:* síndrome de Bartter 2 *KCNJ10:* trastorno complejo SESAME *KCNJ13:* degeneración vitrorretiniana en copos de nieve	
	KCNJ2, 12, 4, 14: Kir2.1, 2, 3, 4 = IRK1, 2, 3, 4	IRK: rectificadores potentes de entrada; bloqueado por Mg^{2+} intracelular y poliaminas, activado por PIP_2	*KCNJ2:* síndrome de QT largo 7 (síndrome de Anderson), síndrome de QT corto 3, fibrilación auricular 9	
	KCNJ3, 6, 9, 5: Kir3.1, 2, 3, 4 = GIRK1, 2, 3, 4	GIRK: canales de K^+ acoplados a proteína G	*KCNJ5:* síndrome de QT largo 13, hiperaldosteronismo familiar 3	
	KCNJ8, 11: Kir6.1, 2 = KATP	KATP: acoplamiento del metabolismo a la excitabilidad, liberación de insulina en el páncreas	*KCNJ11:* hipoglucemia hiperinsulinémica persistente familiar 2, diabetes mellitus neonatal	
	KCNJ18: Kir2.6		*KCNJ18:* parálisis periódica hipopotasémica tirotóxica	
Canales diméricos en tándem 2-TM de doble poro	*KCNK* (15): K2P *KCNK1:* TWIK-1	Génesis y regulación del potencial de membrana en reposo; regulación de la frecuencia de disparo de los PA; percepción sensorial del tacto, el estiramiento y la temperatura; implicado en el mecanismo de la anestesia general; activado por cloroformo, halotano, calor, pH interno, PIP_2, ácidos grasos y proteínas G	*KCNK9:* síndrome de retraso mental de Birk-Barel *KCNK18:* migraña con o sin aura 13	Dímero de subunidades 4-TM (fig. 6-20*F*)

(Continúa)

Medicos.org

TABLA 6-2 Familias principales de canales proteicos iónicos en seres humanos *(cont.)*

FAMILIA DEL CANAL	DESCRIPCIÓN Y SUBFAMILIAS	SÍMBOLOS GÉNICOS HUMANOS (NÚMERO DE GENES): NOMBRES DE PROTEÍNAS	FUNCIONES FISIOLÓGICAS OBSERVADAS	ENFERMEDADES HUMANAS GENÉTICAS Y AUTOINMUNITARIAS CONOCIDAS	NOTAS PARA LA FIGURA DE LA TOPOLOGÍA
3. Canales catiónicos dependientes de nucleótidos cíclicos activados por hiperpolarización (miembro de la superfamilia VGL)	Canales HCN tetraméricos con selectividad para cationes	*HCN* (4)	Selectividad para Na^+/K^+, activado por AMPc y GMPc, corriente If en el corazón; corriente Ih activada por hiperpolarización en el corazón y las neuronas; generación de automaticidad del PA en el corazón y en neuronas del SNC; mediador de corrientes despolarizadoras que desencadenan el PA siguiente en células de disparo rítmico	*HCN4:* síndrome del seno enfermo 2, síndrome de Brugada 8 (taquiarritmia)	Tetrámero de subunidades 6-TM (fig. 6-20*G*)
4. Canales catiónicos dependientes de nucleótidos cíclicos (miembro de la superfamilia VGL)	Canales CNG tetraméricos	*CNGA* (4) *CNGB* (2)	Canales sin selectividad catiónica permeables a Na^+, K^+ y Ca^{2+}; mecanismo de transducción sensorial en los canales catiónicos selectivos dependientes de GMPc y AMPc de la visión y el olfato en los bastones, los conos y las neuronas olfativas receptoras	*CNGA1, CNGB1:* retinitis pigmentosa *CNGA3:* acromatopsia 2 (ceguera al color total) *CNGB3:* enfermedad de Stargardt 1 (degeneración macular), acromatopsia 3	Tetrámero de subunidades 6-TM (fig. 6-20*H*)
5. Canales catiónicos de potencial de receptor transitorio (miembro de la superfamilia VGL)	Canales TRP tetraméricos	*TRPA* (1) *TRPC* (6) *TRPV* (6) *TRPM* (8) *PKD* (3) *MCOLN* (3)	Canales catiónicos no selectivos permeables al Na^+, K^+ y Ca^{2+}; implicados en la transducción sensorial polimodal del dolor, el picor, la termosensibilidad, a diferentes sustancias químicas, al estrés osmótico y mecánico, al gusto (TRPM5); a la familia TRPV también se la denomina familia del receptor vanilloide, que consta del receptor de la capsaicina (TRPV1); TRPM8 es el receptor para el mentol	*TRPA1:* síndrome de dolor episódico familiar *TRPC6:* glomerulosclerosis segmentaria focal (nefropatía proteinúrica) *TRPV4:* neuropatía hereditaria motora y sensorial *TRPM1:* ceguera nocturna estacionaria congénita *TRPM4:* bloqueo cardíaco familiar progresivo *TRPM6, 7:* hipomagnesemia con hipocalcemia secundaria *PKD1, 2, 3:* nefropatía poliquística *MOCLN1:* mucolipidosis IV	Tetrámero de subunidades 6-TM (fig. 6-20*I*)
6. Canales de liberación del Ca^{2+} del receptor NAADP (miembro de la superfamilia VGL)	Canales diméricos de Ca^{2+} en tándem 6-TM de doble poro (relacionados con los canales TRP, CatSper y Cav)	*TPCN* (2)	Canales con selectividad por el Ca^{2+} activados por NAADP que actúan como mediadores en la liberación de Ca^{2+} a partir de los depósitos ácidos y de los lisosomas	*TPCN2:* las diferencias genéticas están ligadas a variaciones en la piel, el vello y la pigmentación ocular humana	Dímero de subunidades 12-TM (fig. 6-20*J*)

edicos.org

7. Canales de sodio voltaje-dependientes (miembro de la superfamilia VGL) (v. tabla 7-1)	Canales seudotetraméricos voltaje-dependientes (canales Nav)	*SCN* (10): Nav	Canales selectivos para el Na^+ activados por voltaje que actúan como mediadores de la despolarización y de la propagación de los PA en las neuronas y el músculo; se bloquean por anestésicos locales SCN7A (Nax, Nav2.1) detecta las $[Na^+]$ plasmáticas en órganos circunventriculares cerebrales	*SCN1A:* epilepsia generalizada con crisis convulsivas febriles *SCN2A:* encefalopatía epiléptica infantil *SCN4A:* parálisis periódica hiperpotasémica, paramiotonía congénita, miotonía agravada por potasio *SCN5A:* síndrome de QT largo cardíaco 3 *SCN9A:* eritermalgia primaria, trastorno de dolor extremo paroxístico, indiferencia congénita al dolor	Monómero de 4 × 6 TM (fig. 6-20*K*)
8. Canales de calcio voltaje-dependientes (miembro de la superfamilia VGL) (v. tabla 7-2)	Canales seudotetraméricos voltaje-dependientes (canales Cav)	*CACNA* (10): Cav	Los genes *CACNA* codifican a canales selectivos para el Ca^{2+} y activados por voltaje que actúan como mediadores en la despolarización prolongada de los PA en el músculo y las neuronas; la entrada de Ca^{2+} a través de los Cav desencadena la liberación de transmisor y la secreción hormonal; diana molecular de antagonistas del calcio	*CACNA1A:* ataxia episódica 2, migraña hemipléjica familiar, ataxia espinocerebelosa 6 *CACNA1A, 1B:* anticuerpos contra canales proteicos causan el síndrome de Lambert-Eaton *CACNA1C:* arritmia del síndrome de Timothy, síndrome de Brugada 3 *CACNA1F:* ceguera nocturna estacionaria congénita, distrofia de conos y bastones ligada al cromosoma X 3 *CACNA1H:* epilepsia generalizada idiopática 6 *CACNA1S:* parálisis periódica hipopotasémica, hipertermia maligna	Monómero de 4 × 6 TM (fig. 6-20*L*)
		NALCN (1): fuga de Na^+	El gen *NALCN* codifica a un canal catiónico insensible al voltaje que actúa como mediador de una corriente de fuga de Na^+ en las neuronas		
9. Canales catiónicos CatSper de los espermatozoides (miembro de la superfamilia VGL)	Canales heterotetraméricos 6-TM selectivos al Ca^{2+} voltaje-dependientes de los espermatozoides	*CATSPER* (4)	Esencial para la activación de la motilidad de los espermatozoides; se localizan en la cola del espermatozoide; se activan por un pH alto; necesarios para la fertilidad masculina	*CATSPER1:* insuficiencia espermatogénica *CATSPER2:* síndrome de sordera e infertilidad	Tetrámero de subunidades 6-TM (fig. 6-20*M*)

(Continúa)

edicos.org

TABLA 6-2 Familias principales de canales proteicos iónicos en seres humanos *(cont.)*

FAMILIA DEL CANAL	DESCRIPCIÓN Y SUBFAMILIAS	SÍMBOLOS GÉNICOS HUMANOS (NÚMERO DE GENES): NOMBRES DE PROTEÍNAS	FUNCIONES FISIOLÓGICAS OBSERVADAS	ENFERMEDADES HUMANAS GENÉTICAS Y AUTOINMUNITARIAS CONOCIDAS	NOTAS PARA LA FIGURA DE LA TOPOLOGÍA
10. Canales Hv de protones voltaje-dependientes (miembro de la superfamilia VGL)	Canales diméricos 4-TM de H^+	*HVCN1*	El monómero 4-TM es parecido a la región S1-S4 de los canales voltaje-dependientes; actúan como mediadores en el flujo de salida de H^+ desde el flagelo del espermatozoide, en la función inmunitaria innata de los neutrófilos donde el flujo de salida de H^+ compensa la carga saliente por el movimiento de los electrones a través de la oxidasa del NADPH en los fagocitos; se inhibe por Zn^{2+}		Dímero de subunidades 4-TM (fig. 6-20*M*)
11. Canales iónicos ligando-dependientes (superfamilia del receptor pentamérico Cys-loop)	Receptores pentaméricos ionotrópicos nicotínicos colinérgicos	*CHRNA* (10): subunidades α *CHRNB* (4): subunidades β *CHRNG* (1): subunidades γ *CHRND* (1): subunidades δ *CHRNE* (1): subunidades ε	Canales catiónicos no selectivos para Na^+ y K^+ activados por la unión de la ACh; mediadores de los potenciales postsinápticos despolarizantes, EPSP; lugar de acción de la nicotina	*CHCRNA1, B1, E, D:* síndromes de canal lento, síndromes de canal rápido *CHRNA2, A4, B2:* epilepsia nocturna del lóbulo frontal *CHRNA1:* anticuerpos frente a los canales proteicos que causan miastenia grave	Pentámero de subunidades 4-TM (fig. 6-20*O*)
	Receptores ionotrópicos pentaméricos de serotonina ($5HT_3$)	*HTR3A* (1) *HTR3B* (1) *HTR3C* (1) *HTR3D* (1) *HTR3E* (1)	Canales catiónicos no selectivos para Na^+ y K^+ activados por la unión de la serotonina; actúan como mediadores de los potenciales postsinápticos despolarizantes, EPSP		Lo mismo que la anterior
	Receptores ionotrópicos pentaméricos de $GABA_A$	*GABRA* (6) *GABRB* (3) *GABRD* (1) *GABRE* (1) *GABRG* (3) *GABRP* (1) *GABRQ* (1) *GABRR* (3)	Canales aniónicos selectivos para el Cl^- activados por la unión del GABA; actúan como mediadores en los potenciales postsinápticos hiperpolarizantes, IPSP; lugar de acción de las benzodiazepinas y de los barbitúricos		Lo mismo que la anterior
	Receptores ionotrópicos pentaméricos de glicina	*GLRA* (4) *GLRB* (1)	Canales aniónicos selectivos para el Cl^- activados por la unión de la glicina; mediadores de los IPSP	*GLRA1, 1B:* enfermedad de hiperreflexia y sobresalto	Lo mismo que la anterior
12. Canales catiónicos activados por glutamato (v. fig. 13-15 y tabla 13-2)	Canales con selectividad catiónica tetraméricos para el receptor AMPA	*GRIA* (4) *GRIA1, 2, 3, 4:* GluR1, 2, 3, 4 = GluA1, 2, 3, 4	Canales catiónicos no selectivos para Na^+ y K^+ activados por la unión del glutamato; mediadores de los potenciales postsinápticos despolarizantes, EPSP; implicados en la potenciación a largo plazo de la memoria neuronal		Tetrámero de subunidades 3-TM (fig. 6-20*P*)

edicos.org

	Canales tetraméricos con selectividad catiónica para el receptor de kainato	*GRIK* (5) *GRIK1:* GluR5 = GluK1 *GRIK2:* GluR6 = GluK2 *GRIK3:* GluR7 = GluK3 *GRIK4:* KA1 = GluK4 *GRIK5:* KA2 = GluK5	Lo mismo que antes		
	Canales tetraméricos con selectividad catiónica para el receptor NMDA	*GRIN* (7) *GRIN1:* NR1 = GluN1 *GRIN2A:* NR2A = GluN2A *GRIN2B:* NR2B = GluN2B *GRIN2C:* NR2C = GluN2C *GRIN2D:* NR2D = GluN2D *GRIN3A:* NR3A = GluN3A *GRIN3B:* NR3B = GluN3B	Lo mismo que antes, pero también permeable al Ca^{2+}		Lo mismo que la anterior
13. Canales de cationes purino-dependientes	Canales catiónicos triméricos del receptor P2X	*P2RX* (7) *P2RX1, 2, 3, 4, 5, 6, 7:* P2X1, P2X2, P2X3, P2X4, P2X5, P2X6, P2X7	Canales catiónicos activados por ATP permeables a Na^+, K^+ y Ca^{2+}; implicados en la transmisión sináptica excitadora y en la regulación de la nocicepción, en la regulación de la coagulación sanguínea; el canal se activa por la coliberación sináptica de ATP en las vesículas sinápticas que contienen catecolaminas		Trímero de subunidades 2-TM (fig. 6-20*Q*)
14. Canales de sodio epitelial/degenerinas	Canales de Na^+ heterotriméricos epiteliales (ENaC) sensibles a amilorida y canales catiónicos homotriméricos que detectan ácido ASIC	*SCNN1A* (1): subunidad *SCNN1B* (1): subunidad *SCNN1D* (1): subunidad *SCNN1G* (1): subunidad *ACCN* (5)	Los genes *SCNN1* codifican a los canales selectivos para el Na^+ sensibles a amilorida que actúan como mediadores en el transporte de Na^+ a través de los epitelios herméticos; los genes *ACCN* codifican a canales catiónicos ASIC activados por los H^+ externos, implicados en la sensación dolorosa en las neuronas sensoriales después de la acidosis	*SCNN1A, 1B:* seudohipoaldosteronismo 1 *SCNN1A, 1B, 1G:* bronquiectasias con o sin elevación de cloro en el sudor *SCNN1B, 1G:* síndrome de Liddle (hipertensión)	Trímero de subunidades 2-TM (fig. 6-20*R*)
15. Regulador transmembrana de la fibrosis quística (v. tabla 5-6)	CFTR; canal proteico que contiene dos dominios homólogos internamente	*ABCC7:* CFTR Parte de la familia ABC (49)	Canal selectivo para el Cl^- acoplado a la regulación del AMPc; vía de transporte para el Cl^- en los epitelios secretores y de absorción; regulado por la unión del ATP y la hidrólisis en dos dominios intracelulares de unión a nucleótidos	*ABCC7:* fibrosis quística	Monómero de 2 × 6 TM (fig. 6-20*S*)
16. Canales de cloro ClC	Canales diméricos de Cl^- ClC	*CLCN* (9) *CLCN1, 2, 3, 4, 5, 6, 7:* CLC-1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 *CLCNKA:* CLC-K1 *CLCNKB:* CLC-K2	Canales aniónicos sensibles al voltaje y selectivos para el Cl^- en el músculo, las neuronas y otros muchos tejidos; muchos canales ClC también funcionan con transportadores para el intercambio de H^+/Cl^- en los endosomas, las vesículas sinápticas y los lisosomas; implicados en la regulación de la excitabilidad eléctrica en el músculo esquelético, en la mediación del transporte de Cl^- en los epitelios, regulador de la disminución de volumen	*CLCN1:* enfermedad de Becker, enfermedad de Thomsen (miotonía congénita) *CLCN2:* epilepsia idiopática y juvenil *CLCN5:* complejo patológico de Dent, nefrolitiasis *CLCN7:* osteopetrosis *CLCNKA, CLCNKB:* síndromes de Bartter	Monómero de 14 TM (fig. 6-20*T*)

(Continúa)

edicos.org

TABLA 6-2 Familias principales de canales proteicos iónicos en seres humanos *(cont.)*

FAMILIA DEL CANAL	DESCRIPCIÓN Y SUBFAMILIAS	SÍMBOLOS GÉNICOS HUMANOS (NÚMERO DE GENES): NOMBRES DE PROTEÍNAS	FUNCIONES FISIOLÓGICAS OBSERVADAS	ENFERMEDADES HUMANAS GENÉTICAS Y AUTOINMUNITARIAS CONOCIDAS	NOTAS PARA LA FIGURA DE LA TOPOLOGÍA
17. Canales de cloro CaCC activados por Ca^{2+}	Familia anoctamina de canales de Cl^- activados por Ca^{2+} y por voltaje	*ANO* (10) *ANO1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10:* TMEM16A, B, C, D, E, F, G, H, I, J	Presentes en los epitelios, el músculo liso, los fotorreceptores, las neuronas sensoriales olfatorias; se activan con más de ~1 μM de Ca^{2+} citoplásmico; implicados en la secreción de Cl^-, la contracción del músculo liso, la amplificación del estímulo olfatorio		Dímero de subunidades 8-TM (fig. 6-20*U*)
18. Canales Ca^{2+} activados por IP_3	Canales tetraméricos del receptor del IP_3	*ITPR* (3) *ITPR1, 2, 3:* IP_3R1, 2, 3 = InsP3R-1, 2, 3	Canal catiónico intracelular permeable al Na^+, K^+ y el Ca^{2+}; se activa por la unión de IP_3 y el Ca^{2+}; acoplado a la activación del receptor de la PLC y la hidrólisis del PIP_2; regulado por la unión del ATP; mediador del acoplamiento excitación-contracción en el músculo liso y participa en la liberación de Ca^{2+} intracelular y en la señalización en muchas células	*ITPR1:* ataxia espinocerebelosa	Tetrámero de subunidades 6-TM (fig. 6-20*V*)
19. Canales RYR de liberación de Ca^{2+}	Receptor tetramérico de rianodina liberador de Ca^{2+}	*RYR* (3) *RYR1, 2, 3:* RYR1, 2, 3	Canal catiónico intracelular permeable al Ca^{2+}; canal de liberación de Ca^{2+} intracelular activado por el acoplamiento mecánico al canal Cav en el músculo esquelético o por la entrada de Ca^{2+} a través de la membrana plasmática del músculo cardíaco y liso	*RYR1:* hipertermia maligna, enfermedad del núcleo central, miopatía congénita *RYR2:* displasia arritmógena familiar del ventrículo derecho, taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica	Tetrámero de subunidades 4-TM (fig. 6-20*W*)
20. Canales de Ca^{2+} operados por almacenamiento Orai	Canales multiméricos Orai selectivos al Ca^{2+}	*ORAI* (3) (conocida también como ICRAC por corriente de Ca^{2+} activada por la liberación de Ca^{2+} o canales para la entrada de Ca^{2+} operada por el almacenamiento)	Membrana plasmática, canal de Ca^{2+} de conductancia baja que se encuentra sobre todo en células no excitables como los epitelios y los linfocitos; se activan a través de vías acopladas a la PLC que dan lugar a la liberación de Ca^{2+} activada por el IP_3 desde el RE; el agotamiento de Ca^{2+} del RE activa a una proteína de membrana del RE (STIM) que, a su vez, activa al Orai, dando lugar a la entrada de Ca^{2+} extracelular; funciones en activación de los linfocitos y secreción epitelial	*ORAI1:* síndrome de inmunodeficiencia combinada grave (SCID)	Tetrámero de subunidades 4-TM (fig. 6-20*X*)

EPSP, potencial excitatorio postsináptico; IPSP, potencial inhibitorio postsináptico; PA, potencial de acción; PIP_2, fosfatidilinositol 4,5-bifosfato; PLC, fosfolipasa C; RE, retículo endoplásmico; SESAME, convulsiones, sordera sensorineural, ataxia, retraso mental y desequilibrios electrolíticos; SNC, sistema nervioso central; TM, segmento transmembrana.

Datos de las referencias citadas en **N6-26**.

booksmedicos.org

CAPÍTULO 7

EXCITABILIDAD ELÉCTRICA Y POTENCIALES DE ACCIÓN

Edward G. Moczydlowski

La comunicación celular en el sistema nervioso se basa en fenómenos de señalización eléctrica y química mediados por canales iónicos. Ciertos tipos de células, como las neuronas y los miocitos, presentan una propiedad notoria denominada **excitabilidad eléctrica.** En las células con dicha propiedad, la despolarización de la membrana por encima de cierto **umbral** de voltaje desencadena una respuesta espontánea de todo o nada llamada **potencial de acción.** Este potencial de acción es un impulso eléctrico transitorio y regenerativo en el cual el potencial de la membrana (V_m) aumenta rápidamente hasta un máximo, que es unos 100 mV más positivo que el voltaje de reposo (V_{rep}) negativo normal. Estas señales, llamadas también espigas, pueden propagarse a distancias largas a lo largo de las fibras nerviosas o musculares. La conducción de los potenciales de acción permite que se pueda transmitir información desde órganos sensoriales a través de nervios aferentes en dirección al cerebro. Por el contrario, el cerebro ejerce un control voluntario e involuntario sobre músculos y otros órganos efectores a través de nervios eferentes que parten del cerebro.

En la primera parte de este capítulo examinaremos las bases biofísicas y moleculares de los potenciales de acción y los mecanismos en los que se fundamenta su génesis y su propagación. La segunda parte del capítulo aborda la estructura y la función de los canales voltaje-dependientes. Finalmente, también examinaremos las propiedades de conducción de las neuronas, denominadas propiedades de cable, y cómo determinan la propagación de los potenciales de acción a lo largo del axón.

MECANISMOS DE LOS POTENCIALES DE ACCIÓN DE NERVIOS Y MÚSCULOS

Un potencial de acción consiste en una despolarización transitoria desencadenada por una despolarización por encima de un umbral

El cambio en el potencial de la membrana que ocurre durante un potencial de acción puede medirse con precisión registrando el V_m con un microelectrodo intracelular. La figura 7-1*A* es un diagrama que ilustra diversas características de un potencial de acción típico registrado en una célula nerviosa o muscular estimulada con un electrodo. Por otra parte, en células a las que no se puede acceder con facilidad, como las neuronas cerebrales, podemos inducir la expresión de canales iónicos activados por luz, como los canales de rodopsinas de algas unicelulares, y utilizar la luz para modificar experimentalmente el V_m. N7-1 Si el estímulo despolarizante provoca que el V_m se vuelva más positivo que el voltaje del umbral, la despolarización desencadena un potencial de acción. La fase inicial de despolarización (hacia valores positivos) de un potencial de acción consta de un incremento rápido y homogéneo del V_m desde el potencial de reposo negativo hasta un valor positivo máximo que normalmente se sitúa entre +10 y +40 mV. A esta rápida elevación del V_m hasta el voltaje máximo del potencial de acción le sigue una fase de repolarización (retornando a negativo) más lenta. La porción del potencial de acción que se sitúa por encima de 0 mV se denomina **sobretiro *(overshoot).*** Como veremos más adelante, la progresión y la forma de la fase de repolarización varían considerablemente en los diferentes tejidos y células excitables. La fase de repolarización puede retornar al V_m de vuelta directamente al V_{rep}, o puede dar lugar a un voltaje mínimo que es más negativo que el V_{rep} una hiperpolarización *(undershoot),* antes de relajarse de nuevo de regreso al V_{rep}. Dicha hiperpolarización es un ejemplo de **hiperpolarización tardía.**

El umbral, la amplitud, la progresión y la duración del potencial de acción dependen de los siguientes factores:

1. Las propiedades de apertura y cierre de las compuertas y de la permeabilidad de los diferentes tipos de canales iónicos; estas propiedades dependen tanto del V_m como del tiempo.
2. Las concentraciones intracelulares y extracelulares de los iones que se mueven a través de estos canales, como Na^+, K^+, Ca^{2+} y Cl^-.
3. Las propiedades de la membrana, como capacitancia, resistencia y geometría de la célula.

La forma del potencial de acción en una célula concreta refleja funciones especializadas de dicha célula. Por ejemplo, los potenciales de acción breves de un axón nervioso permiten una señalización rápida, mientras que los potenciales de acción repetitivos y prolongados de las células cardíacas y de ciertos tipos de células del músculo liso actúan como mediadores de las contracciones rítmicas y más lentas de dichos tejidos. En la figura 7-1*B* se comparan los potenciales de acción registrados en la fibra nerviosa de un invertebrado (axón amielínico del calamar), una fibra nerviosa de un vertebrado (axón mielínico del conejo), una fibra muscular esquelética y un miocito auricular cardíaco. Esta comparación ilustra la diversidad en la duración y la forma de la fase de repolarización de los potenciales de acción. La forma del potencial de acción está modulada hormonalmente en ciertos tipos celulares. A modo de ejemplo, la hormona peptídica endotelina, producida por células endoteliales vasculares, acorta la duración del potencial de acción cuando se aplica al miocito auricular de un cobaya. La modulación de la forma y la frecuencia de los potenciales de acción tienen lugar mediante diferentes mecanismos reguladores bioquímicos que afectan a la función de los canales iónicos.

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N7-1 Control del potencial de membrana con canalorrodopsinas

Colaboración de Ed Moczydlowski

Una técnica óptica novedosa y apasionante supone la utilización de proteínas de membrana denominadas canalorrodopsinas (ChR) descubiertas en algas monocelulares como *Chlamydomonas reinhardtii*. Las ChR son homólogas de la proteína rodopsina de los fotorreceptores de mamíferos, salvo por el hecho de que funcionan como un canal iónico activado por la luz. La expresión de las ChR diseñadas mediante ingeniería molecular en neuronas de mamíferos permite cambiar el V_m de las neuronas transfectadas mediante su simple iluminación con luz de longitud de onda apropiada para ser absorbida por las ChR. Así pues, las ChR y los canales similares dependientes de la luz se pueden usar como interruptores ópticos para encender o apagar la actividad eléctrica de células concretas en diversos tejidos, como el cerebro. Este método ha iniciado un campo nuevo denominado *optogenética,* que permite estudiar la función de células individuales en el sistema nervioso observando la respuesta fisiológica a la activación lumínica en animales transgénicos vivos. Algún día será posible controlar determinadas arritmias en un corazón enfermo o restablecer la percepción visual de una retina deficiente mediante la aplicación de estas técnicas.

BIBLIOGRAFÍA

Bamann C, Nagel G, Bamberg E. Microbial rhodopsins in the spotlight. Curr Opin Neurobiol 2010;20:610-6.

Boyden ES, Zhang F, Bamberg E, et al. Millisecond-timescale, genetically targeted optical control of neural activity. Nat Neurosci 2005;8:1263-8.

Hegemann P, Möglich A. Channelrhodopsin engineering and exploration of new optogenetic tools. Nat Methods 2011;8:39-42.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

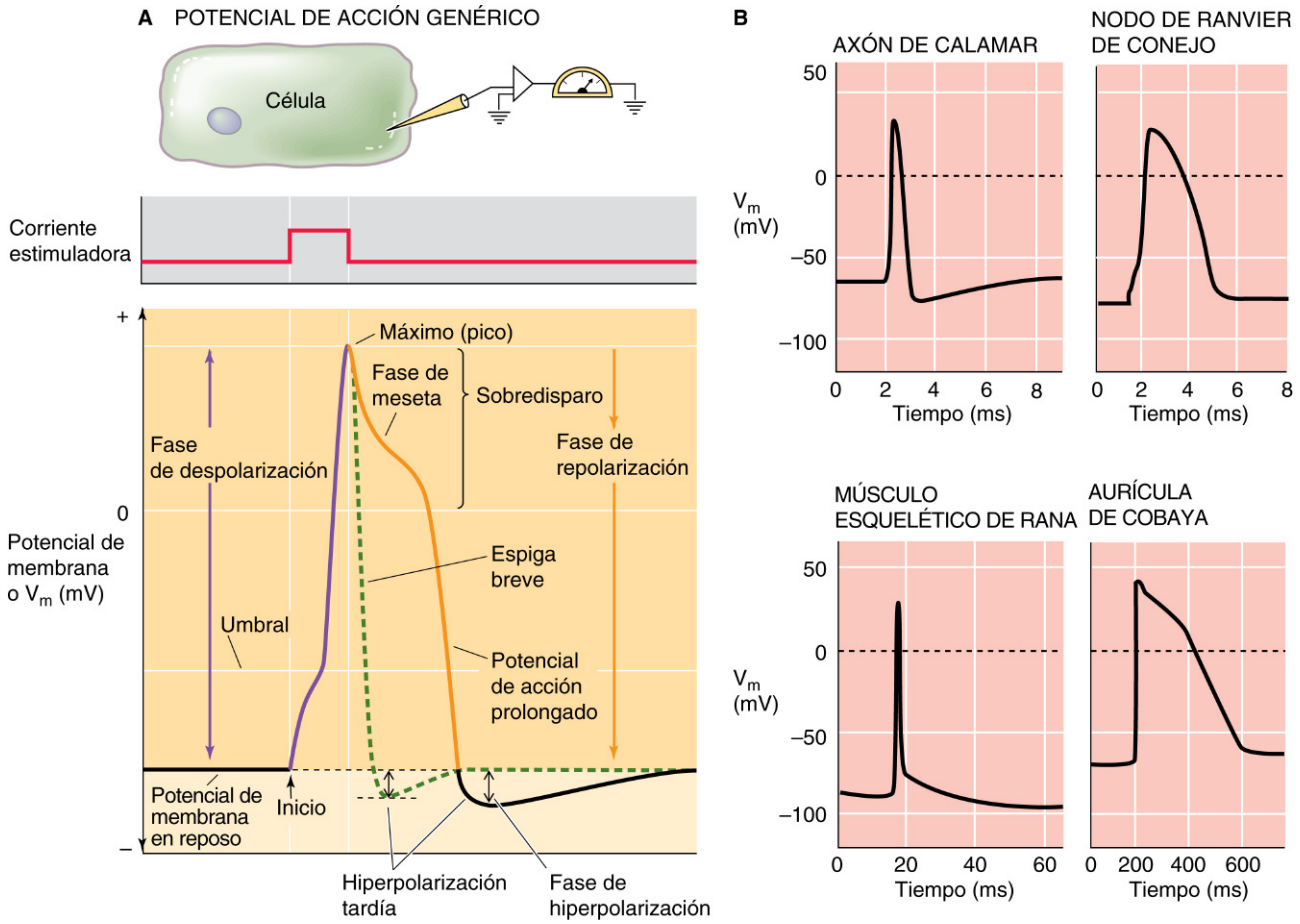


Figura 7-1 Potencial de acción.

En contraste con un potencial de acción, una respuesta graduada es proporcional a la intensidad del estímulo y decae con la distancia a lo largo del axón

No toda la actividad eléctrica en las células nerviosas o musculares es una respuesta de todo o nada. Cuando aplicamos un pequeño pulso cuadrado de corriente hiperpolarizante a la membrana celular, el V_m se hace gradualmente más negativo y a continuación se estabiliza (fig. 7-2*A*). En un experimento de este tipo, el cambio observado en el V_m sigue un curso temporal prácticamente exponencial, con una constante de tiempo (v. pág. 151) que viene determinada por el producto de la resistencia por la capacitancia de la membrana ($\tau = RC$). La figura 7-2*A* muestra también que las corrientes hiperpolarizantes progresivamente mayores producen respuestas del V_m progresivamente más grandes, pero la constante de tiempo siempre es la misma. Según la ley de Ohm, la amplitud de un **cambio del gradual del voltaje de membrana** (es decir, el ΔV_m en estado estacionario) es proporcional a la intensidad del estímulo (es decir, a la corriente).

Si en lugar de imponer un estímulo hiperpolarizante imponemos un estímulo *despolarizante,* el V_m cambia con la misma amplitud y con el mismo curso temporal que los descritos para el estímulo hiperpolarizante, pero en la dirección opuesta (v. fig. 7-2*A*). La amplitud del ΔV_m también es proporcional a la intensidad del estímulo despolarizante, hasta cierto valor. Si la membrana es excitable, un pulso cuadrado despolarizante por encima del umbral desencadenará un potencial de acción, o espiga de voltaje. Las **despolarizaciones subumbral,** o más pequeñas, no desencadenan un potencial de acción. Las *hiperpolarizaciones* siempre son ineficaces. De este modo, tanto las hiperpolarizaciones como las despolarizaciones subumbral se comportan como cambios graduales de voltaje. Es decir, la amplitud del cambio de voltaje de la célula aumenta de forma proporcional a la intensidad del estímulo. Estas respuestas graduadas pueden verse en respuesta de determinadas células a transmisores sinápticos, a estímulos sensoriales (p. ej., luz) o, en el laboratorio, a la inyección de una corriente en una célula a través de un microelectrodo.

¿Por qué muestran las células excitables un comportamiento umbral? A medida que el V_m va volviéndose progresivamente más y más positivo se activan las **compuertas** (es decir, su transición desde un estado cerrado a otro abierto) de ciertos tipos de canales iónicos voltaje-dependientes. Cuando el V_m supera el potencial umbral, la apertura de estos canales voltaje-dependientes inicia una despolarización desenfrenada que caracteriza a la fase de despolarización del potencial de acción. De este modo, la activación de un potencial de acción es un fenómeno binario de todo o nada; es decir, la espiga alcanza un voltaje máximo constante no graduado que solamente ocurre si el estímulo despolarizante supera el umbral.

Hasta ahora hemos visto que las respuestas graduadas y los potenciales de acción difieren notablemente unos de otros si los examinamos en un punto concreto de la membrana. Sin embargo, las respuestas graduadas y los potenciales de acción también se comportan de manera muy distinta en su forma de propagarse a lo largo de la membrana desde el lugar donde se originan. La figura 7-2*B* muestra cómo se propaga una respuesta hiperpolarizante graduada a lo largo del axón de una neurona o a lo largo de una fibra muscular esquelética. La amplitud de la respuesta graduada

booksmedicos.org

booksmedicos.org

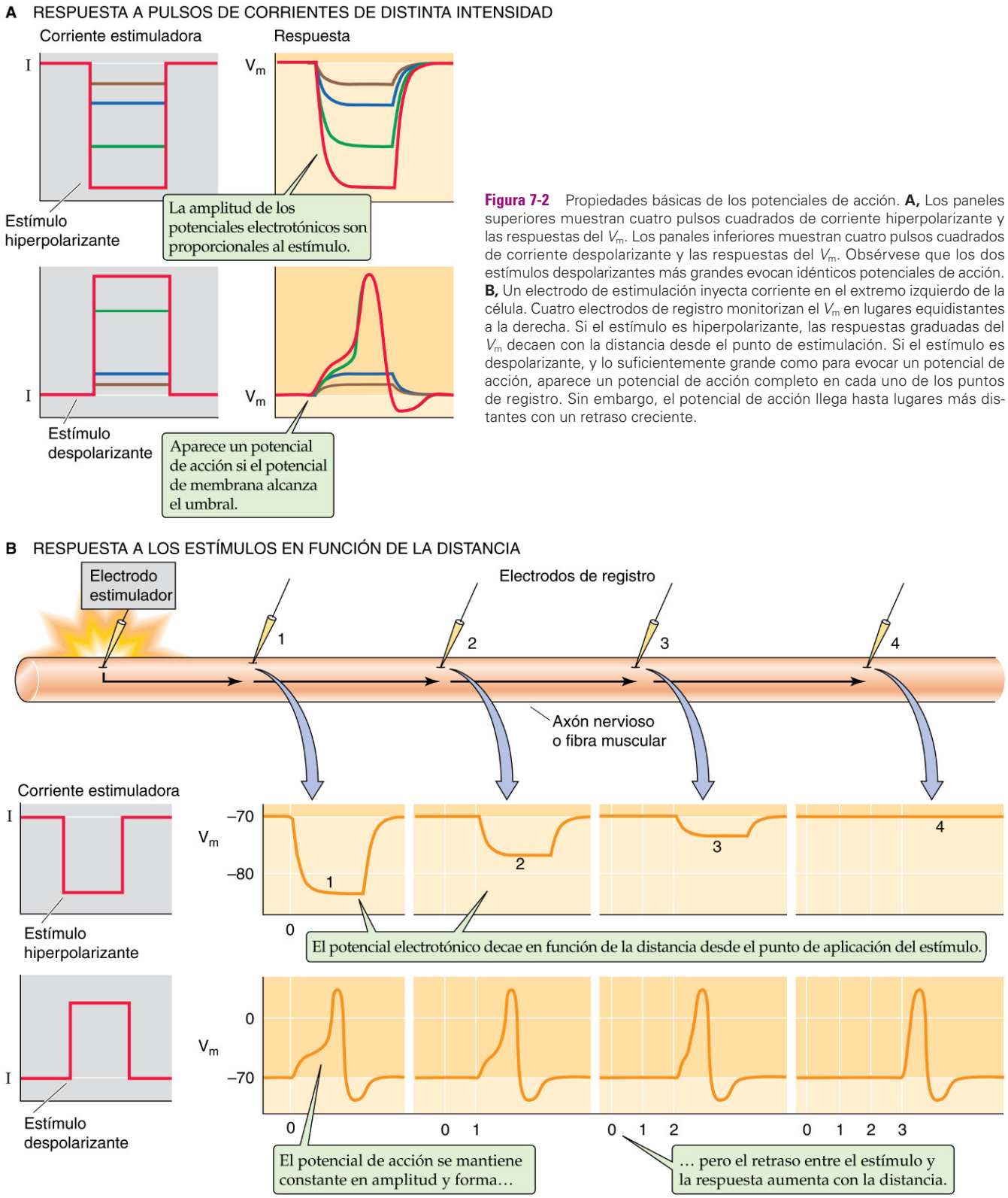


Figura 7-2 Propiedades básicas de los potenciales de acción. **A,** Los paneles superiores muestran cuatro pulsos cuadrados de corriente hiperpolarizante y las respuestas del V_m. Los panales inferiores muestran cuatro pulsos cuadrados de corriente despolarizante y las respuestas del V_m. Obsérvese que los dos estímulos despolarizantes más grandes evocan idénticos potenciales de acción. **B,** Un electrodo de estimulación inyecta corriente en el extremo izquierdo de la célula. Cuatro electrodos de registro monitorizan el V_m en lugares equidistantes a la derecha. Si el estímulo es hiperpolarizante, las respuestas graduadas del V_m decaen con la distancia desde el punto de estimulación. Si el estímulo es despolarizante, y lo suficientemente grande como para evocar un potencial de acción, aparece un potencial de acción completo en cada uno de los puntos de registro. Sin embargo, el potencial de acción llega hasta lugares más distantes con un retraso creciente.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

decae exponencialmente a medida que se aleja propagándose desde el punto de estimulación debido a la pérdida pasiva de corriente eléctrica hacia el medio. Este declive se denomina **conducción electrotónica.** Esta misma clase de propagación electrotónica se aprecia en el caso de un estímulo despolarizante subumbral. La propagación electrotónica de las respuestas graduadas está gobernada por los mismos principios físicos que determinan la propagación de la corriente eléctrica en un cable eléctrico. Al final de este capítulo comentaremos brevemente la **teoría del cable.**

La propagación activa de la señal de un potencial de acción es muy diferente de la propagación pasiva de una señal graduada. En un axón o una fibra muscular sanos, los potenciales de acción se propagan a una velocidad constante (de hasta 130 m/s) sin que cambie la amplitud o la forma. La amplitud de un potencial de acción que se propaga no disminuye con la distancia, como lo haría la respuesta graduada subumbral, ya que la activación de los canales voltaje-dependientes de las regiones adyacentes a la membrana excitada regenera progresivamente la respuesta original. Como el potencial de acción en una fibra nerviosa concreta se propaga a una velocidad constante, el retraso temporal entre el estímulo y el pico del potencial de acción aumentará linealmente con la distancia desde el punto de estimulación.

La excitación de un nervio o un músculo depende del producto (intensidad × duración) del estímulo y del período refractario

En el apartado anterior hemos visto la importancia de la *intensidad* del estímulo despolarizante como uno de los factores cruciales para el disparo de un potencial de acción. Sin embargo, la *duración* del pulso del estímulo también es importante. Un estímulo de gran intensidad desencadena un potencial de acción de forma eficaz, incluso con una duración breve, pero un estímulo de poca intensidad también puede resultar eficaz si la duración es larga (fig. 7-3*A*). Esta relación entre intensidad y duración surge porque la misma carga eléctrica mínima necesaria para disparar un potencial de acción puede proceder de una corriente breve pero grande, o prolongada pero pequeña. La excitabilidad viene determinada por el *producto* de la intensidad por la duración, y por tanto ambos parámetros guardan entre sí una relación inversa en su eficacia. Sin embargo, independientemente de la intensidad del estímulo, para que se produzca una estimulación satisfactoria se necesita una duración mínima (asíntota vertical en la fig. 7-3*A*). Inversamente, con independencia de la duración del estímulo, para que se produzca una estimulación satisfactoria se necesita una intensidad mínima (asíntota horizontal en la fig. 7-3*A*). N7-2

Una característica importante de las células excitables es su capacidad para disparar potenciales de acción repetitivos. Una vez que la célula dispara un potencial de acción, ¿con qué rapidez puede disparar el segundo? Supongamos que inyectamos un pequeño pulso de corriente para producir una respuesta graduada de voltaje y luego añadimos un segundo pulso de corriente manteniendo el primero. Mientras que el V_m no supere el umbral, la respuesta de voltaje resultante será simplemente la suma algebraica e instantánea de las dos respuestas graduadas. La situación en el caso de los potenciales de acción es bastante diferente. En primer lugar, los potenciales de acción nunca se suman. En segundo lugar, una vez que se dispara un potencial de acción debe transcurrir un cierto tiempo antes de que pueda dispararse un segundo potencial de acción. El intervalo posterior al inicio de un potencial de acción en el que es imposible o resulta más difícil producir una segunda espiga se denomina **período refractario** (v. fig. 7-3*B*). El período refractario consta de dos fases distintas. La fase inicial, o **período refractario absoluto,** dura desde el inicio de la espiga hasta un tiempo posterior al pico máximo, cuando la repolarización es casi completa. A lo largo de esta primera fase es imposible desencadenar un segundo potencial de acción, independientemente de la intensidad o de la duración del estímulo aplicado. Durante la segunda fase, o **período refractario relativo,** el estímulo mínimo necesario para la activación es de mayor intensidad o duración que el predicho por la curva de intensidad y duración del primer potencial de acción. Las dos fases del período refractario surgen de las propiedades de apertura y cierre de las compuertas de canales de Na^+ y K^+ particulares y por el solapamiento del curso temporal de sus corrientes. Los períodos refractarios determinan el límite superior de la frecuencia de disparo.

El potencial de acción se origina a partir de cambios en la conductancia de la membrana al Na^+ y al K^+

Aproximadamente 200 años después de que Luigi Galvani (1737-1798) descubriese la «electricidad animal» (v. pág. 141), finalmente

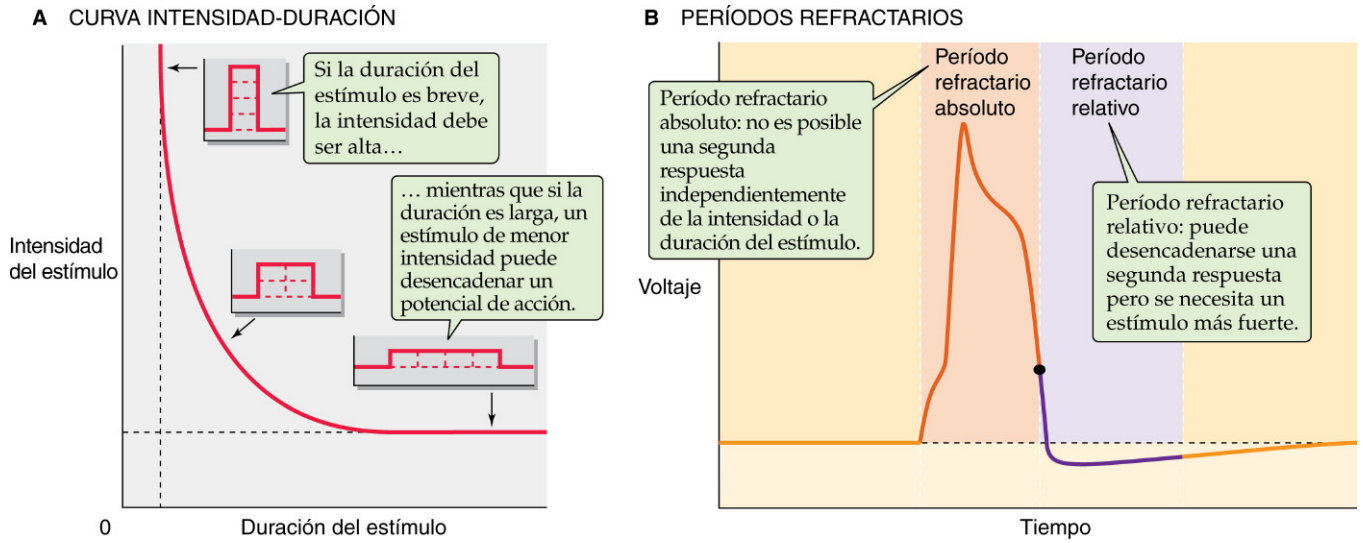


Figura 7-3 Determinantes de la excitabilidad nerviosa y muscular. La curva en **A** representa la combinación de la intensidad mínima del estímulo y la duración que se necesita para alcanzar el umbral y evocar un potencial de acción. **B** muestra un potencial de acción típico con los períodos refractarios correspondientes.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N7-2 Reobase y cronaxia

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

La figura 7-3*A* del texto muestra una curva de intensidad y duración para un nervio o un músculo. A medida que aumenta la duración del estímulo, disminuye la intensidad de estimulación mínima necesaria para desencadenar un potencial de acción. La **reobase** es la intensidad mínima de estimulación necesaria para generar un potencial de acción cuando la estimulación tiene una duración infinita (es decir, la línea discontinua horizontal de la fig. 7-3*A*). Los estímulos con una intensidad mayor que la reobase requieren menor duración. Cuando la intensidad del estímulo es el doble de la reobase, la duración mínima necesaria para alcanzar un potencial de acción se denomina **cronaxia.**

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

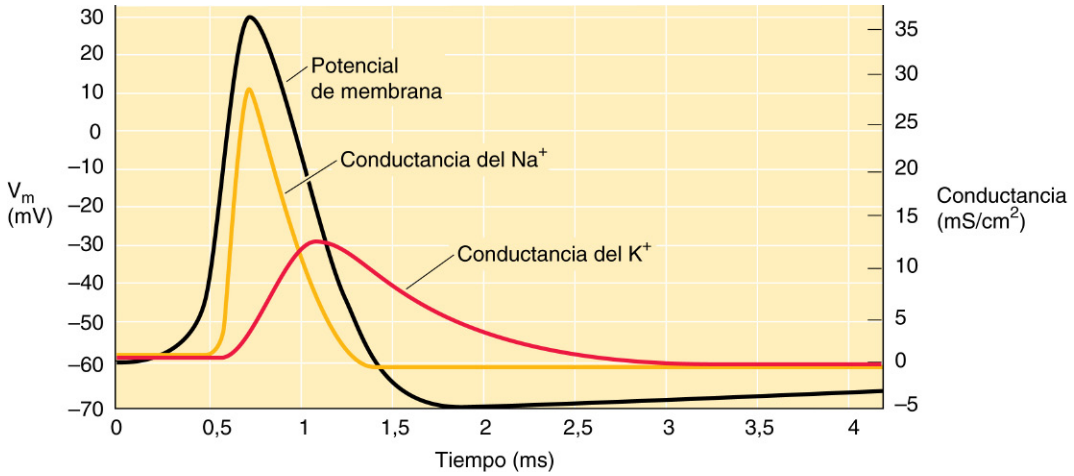


Figura 7-4 Cambios en la conductancia iónica que subyacen al potencial de acción. (Datos de Hodgkin AL, Huxley AF: A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. J Physiol 117:500-544, 1952.)

se aclararon las bases electroquímicas del potencial de acción nervioso gracias a la aplicación combinada de técnicas de registro eléctrico modernas y de la teoría de la electrodifusión (v. págs. 146-147). Ahora comprendemos que el potencial de acción nervioso es un fenómeno en el que actúan corrientes de Na^+ y K^+ voltaje-dependientes que fluyen a través de vías moleculares distintas llamadas canales de Na^+ y canales de K^+. Alan L. Hodgkin y Andrew F. Huxley compartieron en 1963 el Premio Nobel de Fisiología o Medicina **N7-3** por su descripción cuantitativa de estas corrientes iónicas en el axón del calamar gigante en estudios realizados mediante registros de fijación de voltaje con dos electrodos. **N7-4** Los axones de los invertebrados son amielínicos y los axones de ciertos nervios del calamar muestran un diámetro inusualmente grande (500 a 1.000 µm), lo que nos permite manipular experimentalmente las concentraciones iónicas externas e internas. Desde entonces se han ampliado los conceptos básicos en los que se fundamenta el análisis de Hodgkin-Huxley a una amplia gama de corrientes iónicas voltaje-dependientes.

El axón del calamar genera un potencial de acción sumamente breve sin una fase de meseta significativa (fig. 7-4). Los cambios de la permeabilidad iónica que subyacen a este impulso pueden interpretarse mediante una variante de la ecuación de campo constante (v. ecuación 6-9), que incluye solamente al Na^+ y al K^+:

$$V_{rev} = \frac{RT}{F} \ln \left(\frac{P_K[K^+]_e + P_{Na}[Na^+]_e}{P_K[K^+]_i + P_{Na}[Na^+]_i} \right) \qquad \textbf{(7-1)}$$

Según la ecuación 7-1, el V_{rev} se correspondería con un V_m de reposo de −60 mV para un cociente de permeabilidad del K^+/Na^+ (P_K/P_{Na}) de 14:1. El cambio en el V_m hasta un valor cercano a +40 mV en el pico del potencial de acción debe implicar un incremento transitorio y selectivo en la permeabilidad del Na^+ o del Ca^{2+}, ya que el potencial de equilibrio de estos cationes está en el rango de voltaje positivo (v. fig. 6-10). Experimentalmente, si se reduce la $[Na^+]_e$ sustituyéndola con una sustancia no electrolítica como la sacarosa, disminuye la amplitud del potencial de acción nervioso. En experimentos complementarios en los que se miden flujos de trazadores radioactivos de Na^+ y K^+ también se demuestra que los potenciales de acción están acompañados por un flujo de entrada pequeño de Na^+ y un flujo de salida de K^+. Estos resultados y otros relacionados confirmaban que la forma de la onda del potencial de acción del calamar se produce por vías de permeabilidad para el Na^+ y el K^+ independientes.

El curso temporal del potencial de acción (v. fig. 7-4) puede dividirse en un incremento inicial transitorio de la conductancia al Na^+ (y por tanto de su permeabilidad), seguido de un aumento similar, pero tardío, de la conductancia al K^+. Como cabría predecir de la ecuación 6-12, un aumento transitorio en la conductancia del Na^+ desplaza el V_m hacia el potencial de equilibrio positivo del Na^+ (E_{Na}). El incremento posterior en la conductancia del K^+ desplaza al V_m de vuelta hacia el potencial de equilibrio del K^+ (E_K), restableciendo así el potencial de reposo negativo original. De este modo, las fases de despolarización y repolarización del potencial de acción reflejan una inversión transitoria del cociente de las conductancias para el K^+/Na^+.

Las corrientes de Na^+ y K^+ que fluyen durante el potencial de acción son tiempo y voltaje-dependientes

La hipótesis de la existencia de canales diferentes e independientes para el Na^+ y el K^+ se ha verificado mediante experimentos farmacológicos y de sustitución iónica. En la figura 7-5 se muestra la utilización de inhibidores para separar las corrientes de Na^+ y de K^+ (I_{Na} e I_K) de la corriente total de membrana (I_m) en una preparación de membrana excitable típica, como una fibra nerviosa mielínica de vertebrados bañada en una solución fisiológica normal. En un nervio mielinizado, estas corrientes fluyen a través de pequeños segmentos desnudos del axón que *no* están recubiertos con mielina llamados nodos de Ranvier. La disección farmacológica de las corrientes de Na^+ y K^+ nos permite determinar cómo dependen del tiempo y del V_m.

Dependencia del tiempo de las corrientes de Na^+ y K^+ La *hiperpolarización* gradual de la membrana nerviosa (desde un «potencial de mantenimiento» de −80 a −140 mV) mediante la técnica de fijación de voltaje produce una corriente transitoria capacitativa (v. pág. 151), pero una escasa o nula corriente iónica (v. fig. 7-5*A*). Sin embargo, una *despolarización* graduada de una magnitud equivalente produce una corriente transitoria capacitativa que se continúa con una gran corriente iónica grande tiempo-dependiente (v. fig. 7-5*B*). Esta corriente iónica fluye en primer lugar hacia den-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N7-3 Alan L. Hodgkin y Andrew F. Huxley

En la página de Internet http://www.nobel.se/medicine/laureates/1963/index.html (consultado en octubre de 2014) puede consultarse más información acerca de Alan Hodgkin y Andrew Huxley y del trabajo que les llevó a ganar el Premio Nobel.

N7-4 Fijación de voltaje con dos electrodos

Colaboración de Ed Moczydlowski

Históricamente, la técnica de fijación de voltaje con dos electrodos se aplicó por primera vez para analizar corrientes iónicas en una preparación conocida como perfusión del axón gigante de calamar. Ciertas fibras nerviosas del calamar son tan grandes que su contenido intracelular puede expulsarse y la fibra ahora hueca puede perfundirse con soluciones fisiológicas de diversas composiciones iónicas. Pueden insertarse en el axón electrodos en forma de alambres finos con el propósito de fijar el potencial de membrana del axón a lo largo de toda su longitud y medir la corriente. Esta técnica la usaron Alan L. Hodgkin y Andrew F. Huxley en 1952 para deducir la naturaleza de los cambios de la conductancia iónica que subyacen al potencial de acción nervioso. Hodgkin y Huxley compartieron (con J.C. Eccles) por su trabajo el Premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1963. **N7-3** El análisis de Hodgkin-Huxley se comenta más adelante a partir de las páginas 176-177.

Otra aplicación más reciente de la técnica de fijación de voltaje con dos electrodos se denomina **registro del oocito** (v. fig. 6-13*A*). En un oocito grande de la rana africana con garras *Xenopus laevis* se insertan simultáneamente dos electrodos tipo micropipeta que sirven para fijar el voltaje y registrar la corriente. Los oocitos de *Xenopus* natural tienen solamente pequeñas corrientes endógenas, pero se les puede inducir para que expresen nuevas corrientes preinyectando la célula con transcritos de ARN mensajero (ARNm) obtenidos a partir de un gen aislado que codifica una proteína de canal iónico. Por tanto, el sistema del oocito se puede usar para caracterizar el comportamiento de la conductancia de una población relativamente pura de canales iónicos que se expresan en su membrana plasmática tras la traducción del ARNm inyectado en el oocito. Se ha demostrado que esta técnica constituye un sistema de análisis valioso para aislar moléculas de ADN complementarias que codifican a numerosos tipos diferentes de canales y de transportadores electrogénicos (v. cap. 5). Esta técnica se ha convertido también en el estándar para estudiar la fisiología molecular y la farmacología de los canales iónicos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

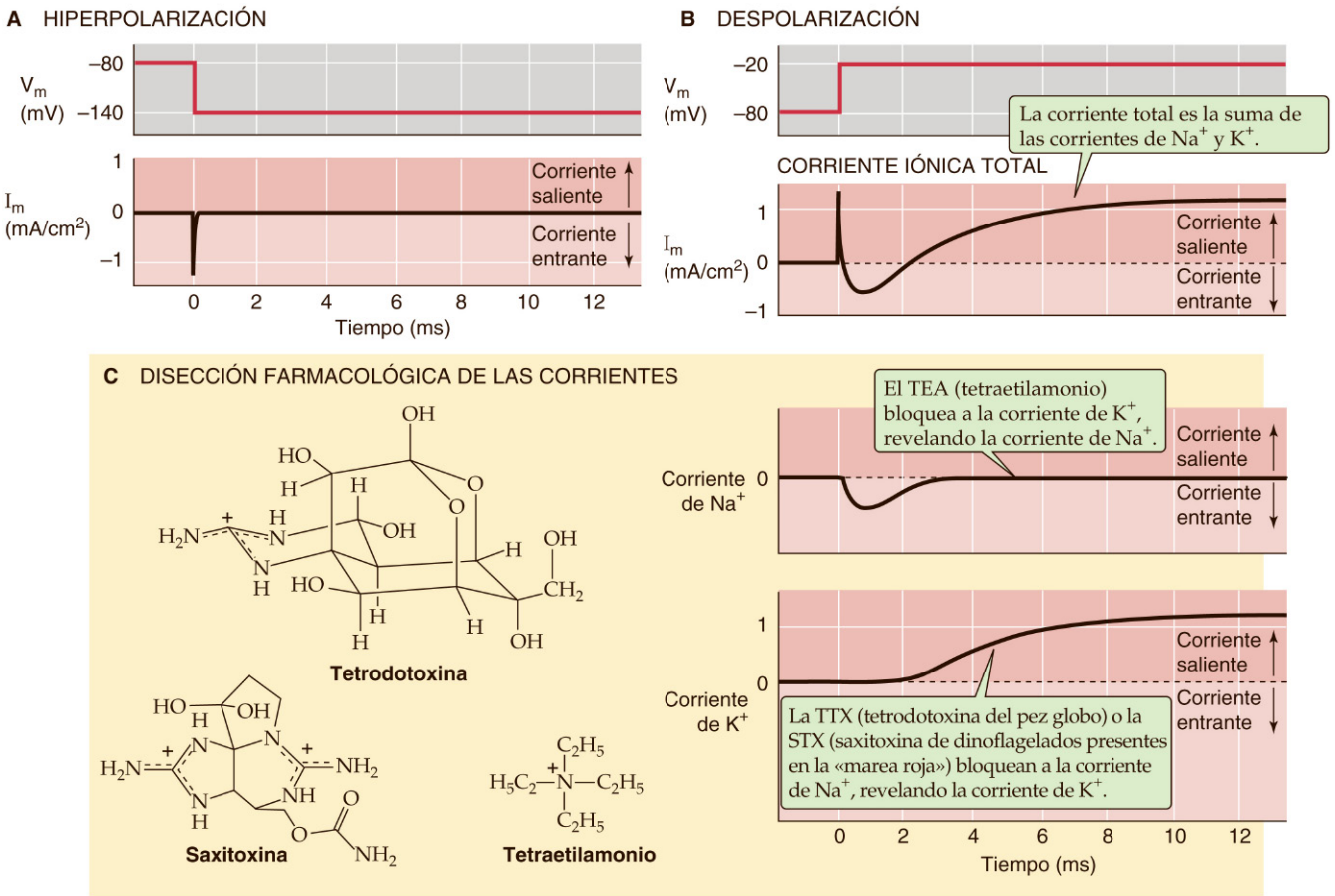


Figura 7-5 Disección de las corrientes de Na^+ y K^+ empleando la técnica de fijación de voltaje y agentes farmacológicos. **A,** En un experimento de fijación de voltaje típico, una hiperpolarización brusca desde −80 a −140 mV da lugar a una corriente transitoria capacitativa, pero no a corrientes iónicas. **B,** En un experimento de fijación de voltaje, una despolarización brusca desde −80 a −20 mV da lugar a una corriente transitoria capacitativa seguida de una corriente iónica entrante y a continuación a una corriente iónica saliente. **C,** El bloqueo de la corriente saliente con TEA deja solo la corriente entrante, transportada por Na^+. Por el contrario, un bloqueo de la corriente entrante con TTX o STX deja solo una corriente saliente, transportada por K^+.

tro, alcanza un máximo en la dirección entrante, y posteriormente se invierte hacia fuera. La corriente entrante inicial se corresponde con el movimiento de cationes hacia el interior del axón. Tras la inversión de la I_m, la corriente saliente se corresponde con un movimiento de cationes hacia fuera. Los experimentos de sustituciones iónicas, en los que iones concretos son eliminados del exterior o el interior de la célula, han confirmado que la corriente entrante se corresponde con la corriente de Na^+ y la corriente saliente con la de K^+. Aplicando un catión orgánico concreto a un axón, como tetraetilamonio (TEA), se impide la I_K saliente y solo se manifiesta la I_{Na} entrante (v. fig. 7-5*C*, registro superior de la I_m). Por el contrario, al añadir tetrodotoxina (TTX) o saxitoxina (STX), que comentaremos más adelante, se abole la I_{Na} entrante y solo se manifiesta la I_K saliente (v. fig. 7-5*C*, registro inferior de la I_m). El TEA, la TTX y la STX son moléculas catiónicas que actúan como bloqueantes específicos de canales iónicos. Las concentraciones milimolares de TEA bloquean la entrada externa de ciertos canales neuronales para K^+ y las concentraciones nanomolares de TTX (o STX) bloquean la entrada externa de los canales neuronales de Na^+. Las pruebas biofísicas sugieren que estas moléculas en concreto actúan uniéndose en el vestíbulo externo de sus canales respectivos, ocluyendo de este modo el poro del canal a los iones permeables. Por tanto, suelen emplearse los términos *bloqueantes de canales* o *sustancias bloqueantes* para describir sus efectos.

Dependencia del voltaje de las corrientes de Na^+ y K^+ La posibilidad de usar inhibidores específicos para registrar de manera separada las corrientes de Na^+ y K^+ en membranas excitables hace posible caracterizar la dependencia de dichas corrientes del V_m. En la figura 7-6*A* se ilustra una familia idealizada de registros de la corriente de membrana total (I_m) registrada en un axón nervioso mielinizado. En cada caso el V_m se fijó inicialmente en −60 mV y después se modificó rápidamente hasta un valor más positivo. Los cinco trazados de la figura 7-6*A* muestran la corriente evocada por despolarizaciones a −45, −30, 0, +30 y +60 mV. Al repetir el mismo experimento en presencia de TEA o TTX podemos obtener el curso temporal y la dependencia del voltaje de la I_{Na} y la I_K.

El curso temporal de la I_{Na} obtenida en presencia de TEA para bloquear a los canales de K^+ es claramente bifásica (v. fig. 7-6*B*). Inmediatamente después de la despolarización a un V_m de −30 mV, por ejemplo, la I_{Na} entrante (dirección descendente) alcanza un pico «máximo» y posteriormente vuelve a cero. La fase inicial del curso temporal (antes del pico) se denomina **activación** y la fase más tardía (después del pico) se denomina **inactivación.**

Al contrario que el curso temporal de la I_{Na}, una despolarización a un V_m de +60 mV, por ejemplo, provoca la activación de una I_K de salida con un retraso claro que da origen a un curso temporal sigmoideo (v. fig. 7-6*C*). Además, la I_K tarda más tiempo que la I_{Na} en alcanzar su valor máximo, el cual se mantiene posteriormente.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

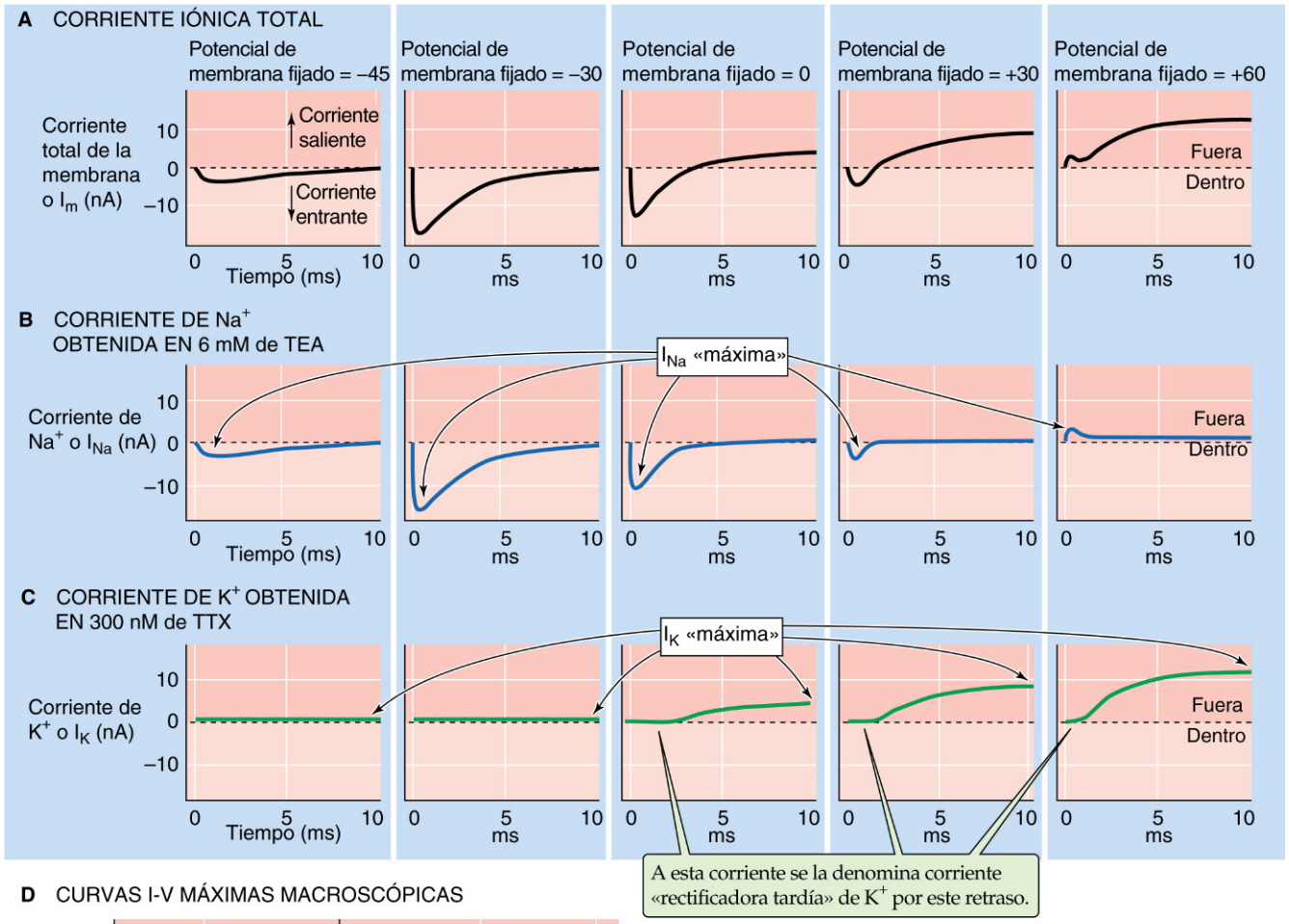


Figura 7-6 Dependencia del voltaje de las corrientes iónicas. **A,** Los paneles superiores muestran el curso temporal de la corriente iónica total. Estos datos proceden de un experimento de fijación de voltaje en un nodo de Ranvier de rana. El desplazamiento brusco del V_m desde el potencial de mantenimiento de −60 mV a −45, −30, 0, +30 y +60 mV desencadena corrientes iónicas que dependen del V_m. **B,** Estos resultados son comparables a los de **A,** salvo que el TEA abolía las corrientes salientes de K^+, dejando solo la corriente de Na^+. Obsérvese que la corriente máxima de Na^+ varía con el V_m. **C,** Estos resultados son comparables a los de **A,** salvo que la TTX abolía las corrientes entrantes de Na^+, dejando la corriente de K^+. Obsérvese que la corriente máxima de K^+ varía con el V_m. **D,** La curva azul es una representación gráfica de las corrientes máximas de Na^+ de experimentos que son similares a los de **B.** La curva verde es una representación gráfica de las corrientes máximas de K^+ de experimentos que son similares a los de **C.** Obsérvese que tanto la corriente de Na^+ como la de K^+ son lineales u óhmicas en el rango de voltaje positivo. En un rango de V_m más negativo, la corriente de Na^+ muestra una resistencia negativa; es decir, la magnitud de la corriente se vuelve más negativa en lugar de más positiva a medida que aumenta el V_m en la dirección positiva. (**A-C,** Datos de Hille B: Common mode of action of three agents that decrease the transient change in sodium permeability in nerves. Nature 210:1220-1222, 1966; y Hille B: The selective inhibition of delayed potassium currents in nerve by tetraethylammonium ions. J Gen Physiol 50:1287-1302, 1967; **D,** datos de Cole KS, Moore JW: Ionic current measurements in the squid giant axon membrane. J Gen Physiol 44:123-167, 1960.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Así, la I_K no muestra una inactivación significativa en la misma escala de tiempo rápida que la I_{Na}.

Si representásemos gráficamente los picos de corrientes máximas de Na^+ y K^+ obtenidas para cada uno de los voltajes fijados de la figura 7-6*B* y *C* frente a los voltajes fijados, obtendríamos las dos relaciones *I-V* mostradas en la figura 7-6*D*. Como las corrientes en la figura 7-6*B* y *C* representan la actividad de numerosos canales iónicos individuales, las gráficas de la figura 7-6*D* son las **relaciones corrientes-voltajes macroscópicas.** La relación *I-V* para el K^+ es la más recta de las dos. Si fijamos el V_m desde −60 mV hasta valores crecientemente más positivos, el pico de I_K será saliente y aumentará con el voltaje siguiendo un patrón monotónico, como cabría esperar por la ley de Ohm ($\Delta I = \Delta V/R$). Como estos canales de K^+ nerviosos transportan corrientes salientes y se activan con un retraso temporal (v. fig. 7-6*C*) en condiciones fisiológicas, se ha acuñado el término corriente de **K^+ rectificadora tardía** (o canal de K^+ rectificador tardío de salida) para describirlos. Más adelante describiremos con más detalle la corriente de K^+ rectificadora tardía de salida y el canal de K^+ responsable de ella.

La dependencia del voltaje del pico de corriente de Na^+ es bifásica. Realizando fijaciones de voltaje del V_m desde −60 mV hasta valores más positivos logramos al principio que la I_{Na} se vuelva cada vez más negativa (es decir, entrante) y que luego alcance un pico. A esta parte de la relación *I-V* del Na^+ a veces se la denomina región de resistencia negativa, ya que según la ley de Ohm, la pendiente negativa se corresponde con un valor de la resistencia anómalo o negativo ($\Delta I = \Delta V/R$). A valores de V_m más positivos el pico de la I_{Na} invierte su dirección y se vuelve más positivo, con una dependencia prácticamente lineal u óhmica del voltaje. **N7-5**

Las corrientes macroscópicas de Na^+ y K^+ se deben a la apertura y el cierre de numerosos canales

Las complejas relaciones macroscópicas *I-V* de las corrientes de Na^+ y K^+ (v. fig. 7-6*D*) reflejan la conductancia de un único canal y la apertura y cierre de compuertas de los canales de Na^+ y K^+. Es de esperar que el poro de un canal abierto muestre una relación *I-V* lineal u óhmica:

$$i_x = g_x\ (V_m - E_x) \qquad \textbf{(7-2)}$$

En esta fórmula, i_x es la corriente de un solo canal y g_x es la conductancia de un solo canal. Ya hemos descrito en la ecuación 6-15 una relación parecida. La figura 7-7*A* ilustra el comportamiento lineal previsto para las corrientes de canales aislados como una función del V_m para canales hipotéticos de Na^+ y K^+. Asumiendo un potencial de inversión para el Na^+ (E_{Na}) de +50 mV, la corriente de Na^+ es cero a un V_m de +50 mV. Del mismo modo, con un E_K de −80 mV la corriente de K^+ es cero a un V_m de −80 mV. Si asumimos una conductancia unitaria de 20 picosiemens (pS) para cada canal, las dos relaciones *I-V* tienen la misma pendiente. Obsérvese que estas gráficas idealizadas de *I-V* de canales aislados de Na^+ y K^+ se aproximan a la forma de las relaciones *I-V* macroscópicas de la figura 7-6*D* para el rango de V_m positivo (es decir, en el cuadrante superior derecho de la fig. 7-6*D*). En este rango de V_m, tanto los canales de Na^+ como los de K^+, a través de los cuales fluyen las corrientes, están activados al máximo en el pico de sus respectivos cursos temporales. De este modo, las relaciones *I-V* macroscópicas (v. fig. 7-6*D*) en este rango son prácticamente lineales, tal y como lo serían para canales idealizados completamente abiertos (v. fig. 7-7*A*).

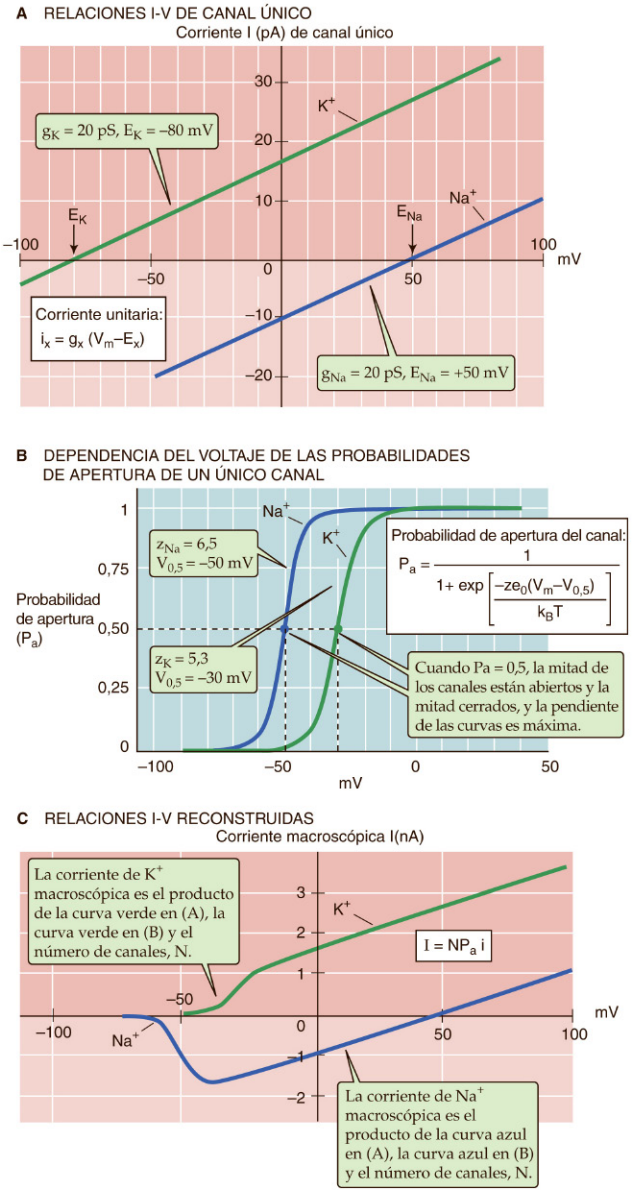


Figura 7-7 Bases microscópicas de las relaciones *I-V* macroscópicas. **A,** La línea azul representa la relación *I-V* de un canal ideal de Na^+ abierto. La línea verde representa la relación *I-V* de un canal ideal de K^+ abierto. Como se asume que los canales siempre están completamente abiertos (es decir, su conductancia no varía con el voltaje), la corriente a través de ellos es lineal u óhmica. **B,** La curva azul muestra la probabilidad de apertura de los canales de Na^+. La ecuación del recuadro blanco generará esta curva si se introducen los valores z_{Na} = 6,5 y $V_{0,5}$ = − 50 mV. La curva verde muestra la probabilidad de apertura de los canales de K^+. La ecuación del recuadro blanco generará esta curva si se introducen los valores z_K = 5,3 y $V_{0,5}$ = − 30 mV. **N7-6** **C,** Podemos obtener una estimación razonable de la corriente de Na^+ macroscópica y la corriente de K^+ macroscópica multiplicando la corriente del canal aislado en **A,** la P_a en **B** y el número de canales *(N)*. Asumimos que hay 100 canales de Na^+ y 100 canales de K^+.

Sin embargo, en el rango del voltaje negativo, las relaciones *I-V* macroscópicas para el Na^+ y el K^+ en la figura 7-6*D* se desvían del comportamiento lineal (u óhmico) de la figura 7-7*A*. ¿Por qué cuando el voltaje se vuelve más negativo la corriente de Na^+ entrante no puede aumentar más e incluso disminuye (resistencia negativa)? Igualmente, ¿por qué a medida que el voltaje se vuelve más negativo la corriente de K^+ de salida disminuye hasta cero bastante antes de que el voltaje alcance un

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N7-5 Curva *I-V* óhmica

Colaboración de Ed Moczydlowski

Según la ley de Ohm ($I = V/R$), la relación *I-V* es una línea recta si $1/R$ (es decir, la conductancia) es constante. La pendiente es positiva. En el caso de un circuito eléctrico simple que conste de una resistencia y de una fuente de voltaje, la línea pasa a través del origen (es decir, $I = 0$ cuando $V = 0$). Sin embargo, si la corriente de Na^+ (I_{Na}) fuese óhmica (es decir, si asumimos que la $[Na^+]$ es la misma a ambos lados de la membrana), I_{Na} es cero cuando la fuerza impulsora ($V_m - E_{Na}$) es cero (v. la ecuación 7-2 en la pág. 180 del texto). Por tanto, la gráfica *I-V* para una corriente de Na^+ pasa a través del eje *x* en el potencial de equilibrio para el Na^+ (E_{Na}).

En situaciones de la vida real, la curva *I-V* para las corrientes de Na^+ es mucho más complicada, y sigue la ecuación de corriente de Goldman-Hodgkin-Katz, como se comentó en **N6-8**.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

E_K de −80 mV? La respuesta es que la probabilidad de que los canales de Na^+ y de K^+ estén «abiertos» (P_a), y por tanto que sean capaces de conducir corriente, depende del voltaje. En la página 156 introdujimos el concepto de la probabilidad de apertura. Para comprobar por qué el V_m podría afectar a la P_a consideraremos un modelo simplificado.

Asumamos que una molécula proteica de un canal puede existir en dos estados conformacionales diferentes, cerrado (C) y abierto (A), y que estos dos estados conformacionales están en equilibrio entre sí:

$$C \rightleftarrows A$$

La constante de equilibrio K_{eq} para esta reacción es el cociente de las concentraciones de los canales abiertos frente a los cerrados, lo cual puede expresarse como el cociente de la probabilidad de que el canal esté abierto (P_a) por la probabilidad de que el canal esté cerrado (P_c):

$$K_{eq} = \frac{[\text{Abierto}]}{[\text{Cerrado}]} = \frac{P_a}{P_c} \qquad \textbf{(7-3)}$$

En el caso de los canales voltaje-dependientes, los cambios del V_m influyen sobre la K_{eq} y por tanto en la distribución de los canales entre los estados abierto y cerrado. N7-6 La probabilidad de que un canal esté abierto depende del V_m, de acuerdo con la distribución de Boltzmann (v. fig. 7-7*B*). En consecuencia, si la valencia *(z)* del sensor de voltaje del canal (es decir, la «carga de compuerta») es positiva, la probabilidad de apertura del canal debería aumentar desde 0 a 1 siguiendo una curva sigmoidea a medida que el V_m se hace más positivo. La figura 7-7*B* muestra el comportamiento de la P_a para canales de Na^+ y K^+ hipotéticos que simulan a canales de Na^+ y K^+ en células reales.

Por resumir, en la figura 7-7*A* se muestra que, una vez que un canal aislado se abre, la corriente que fluye a través de dicho canal guarda una relación lineal con el V_m. La figura 7-7*B* demuestra que la probabilidad de que el canal esté abierto depende del V_m, siguiendo una curva sigmoidea. La corriente macroscópica real (I_X) depende del número de canales *(N)* en la zona de la membrana que se está registrando, de la probabilidad de apertura y de la corriente del canal único, como ya señalamos en la ecuación 6-21:

$$I_X = NP_a i_X \qquad \textbf{(7-4)}$$

Así pues, podemos usar la ecuación 7-4 para calcular las corrientes macroscópicas *(I)* contribuidas por nuestros canales de Na^+ y K^+ hipotéticos. Sencillamente multiplicamos el número de canales (que asumimos que son 100 para ambos cationes), la probabilidad de apertura para los canales de Na^+ y K^+ en la figura 7-7*B* y las corrientes de los canales aislados para el Na^+ y el K^+ en la figura 7-7*A*. Si comparamos las curvas de I_{Na} e I_K hipotéticas resultantes en la figura 7-7*C,* que están basadas en una teoría simple, con los datos reales de las relaciones *I-V* macroscópicas (v. fig. 7-6*D*), observamos que este modelo proporciona una descripción razonable de las corrientes iónicas sensibles al voltaje.

El modelo de Hodgkin-Huxley predice las corrientes macroscópicas y la forma del potencial de acción

Antes incluso de que aparecieran los conceptos de los canales únicos y de los canales proteicos, Hodgkin y Huxley formularon en 1952 una serie de parámetros dependientes del tiempo y del voltaje para predecir las corrientes iónicas que subyacen al potencial de acción del axón de un calamar gigante. Definieron una serie de tres parámetros adimensionales, *n, m* y *h,* cada uno con un valor entre 0 y 1. El parámetro de la activación *n* describe la probabilidad de que los canales de K^+ estén abiertos (fig. 7-8*A*). El parámetro de la activación *m* describe la probabilidad de que los canales de Na^+ estén abiertos (v. fig. 7-8*B,* curva azul). Como Hodgkin y Huxley observaron que la corriente de Na^+ se **inactiva,** introdujeron el parámetro de inactivación *h* para describir este proceso (v. fig. 7-8*B,* curva violeta).

Hodgkin y Huxley desarrollaron una ecuación para la corriente total de la membrana (I_m) y la usaron para predecir la forma del potencial de acción en el axón del calamar gigante. N7-7 La figura 7-8*C* muestra los potenciales de acción *predichos,* que se desencadenan por una despolarización breve. La figura 7-8*D* muestra un registro real. La gran concordancia entre la teoría de Hodgkin-Huxley (HH) y los resultados experimentales indica que este modelo proporciona una descripción razonable de la excitación nerviosa. La observación fundamental de Hodgkin y Huxley fue que un aumento de la conductancia del Na^+ da lugar a una fase de ascenso o despolarizante del potencial de acción a medida que el V_m se aproxima rápidamente al E_{Na}, mientras que la inactivación de la conductancia al Na^+ y la activación retrasada de la conductancia al K^+ subyacen a la repolarización del V_m hasta su valor de reposo cercano al E_K. La importancia del modelo de HH en la electrofisiología es que fue el primer análisis para describir con exactitud el curso temporal y la dependencia del voltaje de las corrientes iónicas que tienen lugar durante un potencial de acción.

Aparte de delinear las bases de la forma de la onda del potencial de acción, el modelo de HH también explica el comportamiento del umbral y del período refractario. Para que se dispare un potencial de acción, un estímulo externo debe despolarizar a la membrana por encima de un valor de potencial umbral capaz de activar un número suficiente de canales de Na^+. El estímulo externo puede proceder de un electrodo, de un fenómeno sináptico o de la propagación de una onda de despolarización a lo largo de la membrana celular. ¿Qué es lo que determina si un estímulo será suficiente para alcanzar el umbral del V_m para disparar un potencial de acción? El número de canales de Na^+ activados por el estímulo viene determinado por la dependencia del voltaje del proceso de *activación* (es decir, el parámetro *m*). Oponiéndose a la despolarización local producida por la corriente que fluye a través de estos canales estarían las corrientes que se pierden por su propagación pasiva por el líquido intracelular y extracelular (v. la descripción de la teoría del cable en las págs. 201-203). Oponiéndose también a la despolarización está el efecto hiperpolarizante de las corrientes a través de los canales de K^+ o Cl^- en la membrana. Así pues, el **umbral** es el nivel de despolarización al cual el efecto despolarizante de los canales de Na^+ abiertos se vuelve lo suficientemente autorreforzado como para vencer las influencias que se le oponen. Una vez alcanzado el umbral, una activación adicional de los canales de Na^+ impulsará rápidamente al V_m hacia el E_{Na}.

La base del **período refractario absoluto,** que es el período durante el cual no puede producirse un segundo potencial de acción bajo ninguna circunstancia, es la *inactivación del canal de* Na^+. En otras palabras, resulta imposible reclutar un número suficiente de canales de Na^+ para generar una segunda espiga, a menos que los canales de Na^+ activados previamente se hayan recuperado de la inactivación (es decir, parámetro *h*), en un proceso que tarda varios milisegundos. El **período refractario relativo,** durante el cual se necesita un estímulo más fuerte de lo normal para desencadenar

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N7-6 Distribución de Boltzmann de la apertura y el cierre de canales iónicos voltaje-dependientes

Colaboración de Ed Moczydlowski

Si un canal puede existir solamente en una conformación cerrada o abierta, la suma de la probabilidad de apertura del canal (P_a) y de la probabilidad del cierre (P_c) debe ser 1, de manera que la constante de equilibrio K_{eq} es:

$$K_{eq} = \frac{[\text{Abierto}]}{[\text{Cerrado}]} = \frac{P_a}{P_c} = \frac{P_a}{1-P_a} \qquad \textbf{(NE 7-1)}$$

Las dos primeras igualdades de la ecuación anterior son lo mismo que la ecuación 7-3 del texto.

Según la mecánica estadística, la probabilidad relativa de que el canal esté abierto frente a cerrado (P_a/P_c) está determinada por la diferencia de energía libre (ΔG) entre el estado abierto (G_a) y el estado cerrado (G_c) del canal. Aplicando la **distribución de Boltzmann,** una ley de química física que describe la distribución estadística de estados o especies químicas en equilibrio químico, vemos que:

$$\frac{P_a}{P_c} = \frac{P_a}{1-P_a} = \exp\left[\frac{-\Delta G}{k_B T}\right] \qquad \textbf{(NE 7-2)}$$

Aquí k_B es la constante de Boltzmann ($1{,}381 \times 10^{-23}$ J K^{-1}) y T es la temperatura absoluta. Según la ecuación NE 7-2, cuando la mitad de los canales están abiertos y la mitad cerrados (es decir, $P_a = 0{,}5$ y $P_a/P_c = 1$), ΔG debe ser cero. En otras palabras, si la energía del estado abierto es la misma que la del estado cerrado deberá haber el mismo número de canales en cada estado. La energía libre ΔG para la apertura de un canal voltaje-dependiente debería ser la suma de los términos, una diferencia de energía libre química ($\Delta G_{química}$) y una diferencia de energía libre eléctrica ($\Delta G_{eléctrica}$). El término $\Delta G_{química}$ describe la diferencia de energía libre entre los estados conformacionales abierto y cerrado de un solo canal en ausencia de un campo eléctrico aplicado. El término $\Delta G_{eléctrica}$ describe la energía gastada cuando una porción de la molécula proteica del canal cargada eléctricamente se mueve por el campo eléctrico a medida que se abre el canal. De este modo, el cambio total en la energía libre para un canal voltaje-dependiente es la suma de los términos químico y eléctrico:

$$\Delta G = \Delta G_{química} + \Delta G_{eléctrica} \qquad \textbf{(NE 7-3)}$$

Obsérvese que esta ecuación se parece a la ecuación 5-6 que introdujimos al describir la diferencia de potencial electroquímico (es decir, $\Delta\tilde{\mu}_x$) para un *mol* de iones X. **N5-3** La diferencia es que aquí estamos aplicando la ecuación 7-3 a la molécula de un *único* canal. Ya hemos visto en el capítulo 5 que el término eléctrico para un mol de X es el producto zFV_m, donde z es la valencia y F es la carga de un mol de partículas. Del mismo modo, el término eléctrico $\Delta G_{eléctrica}$ para una sola molécula es el producto de la valencia *(z)* de la porción móvil del canal (el «sensor de voltaje»), la carga elemental ($e_0 = 1{,}602 \times 10^{-19}$ culombios) y el voltaje de membrana aplicado, V_m. Así pues,

$$\Delta G = \Delta G_{química} + Ze_0V_m \qquad \textbf{(NE 7-4)}$$

Obsérvese que ze_0V_m es la energía necesaria para mover la carga del «sensor de voltaje» del canal a través del campo eléctrico de la totalidad de la membrana.

Al derivar una expresión para la P_a, resulta de gran utilidad expresar $\Delta G_{química}$ en términos eléctricos. Como ya hemos señalado antes, cuando la mitad de los canales están abiertos y la mitad cerrados (es decir, $P_a = P_c = 0{,}5$), ΔG es cero. La ecuación NE 7-4 se convierte entonces en:

$$\begin{aligned} 0 &= \Delta G_{química} + ze_0V_{0,5} \\ \Delta G_{química} &= -ze_0V_{0,5} \end{aligned} \qquad \textbf{(NE 7-5)}$$

En este caso, $V_{0,5}$ es el voltaje al cual la P_a es 0,5. Combinando las ecuaciones NE 7-4 y NE 7-5 tenemos:

$$\begin{aligned} \Delta G &= -ze_0V_{0,5} + ze_0V_m \\ \Delta G &= ze_0(V_m - V_{0,5}) \end{aligned} \qquad \textbf{(NE 7-6)}$$

La ecuación NE 7-6 puede sustituirse en la ecuación NE 7-2 y reordenarse para dar lugar a la expresión siguiente para la dependencia de la probabilidad de apertura del voltaje:

$$P_a = \frac{1}{1+\exp\left[\dfrac{-ze_0(V_m - V_{0,5})}{k_B T}\right]} \qquad \textbf{(NE 7-7)}$$

La ecuación anterior aparece en el texto como añadido de la figura 7-7*B*.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N7-7 Modelo clásico de Hodgkin-Huxley del potencial de acción

Colaboración de Ed Moczydlowski

El análisis de HH sigue los principios básicos del modelo simple de dos estados (es decir, cerrado-abierto) de apertura y cierre de un canal aislado que describimos en la ecuación 7-3. El análisis de HH proporciona una descripción de las corrientes macroscópicas para el Na^+ (I_{Na}) y el K^+ (I_K), pero relaciona dichas corrientes macroscópicas, no con las corrientes de un canal aislado, sino con la conductancia máxima de la membrana al Na^+ ($\bar{G}_{Na}$) o al K^+ ($\bar{G}_K$). En el modelo de canal aislado de Boltzmann, **N7-6** estas conductancias máximas se alcanzarían cuando P_a es 1. De este modo, $\bar{G}_{Na}$ o $\bar{G}_K$ serían el producto de la conductancia del canal aislado (g_{Na} o g_K) por el número de canales abiertos *(N)*. En el análisis de HH la probabilidad de observar la conductancia máxima se describe mediante tres parámetros empíricos sensibles al voltaje, *m* y *h* para la conductancia para el Na^+ y *n* en el caso de la conductancia para el K^+. Al igual que P_a en el modelo de canal aislado de Boltzmann, *m, h* y *n* varían entre 0 y 1. Las ecuaciones originales de HH para las corrientes macroscópicas de K^+ y Na^+ son:

$$I_K = n^4 \bar{G}_K (V_m - E_K) \qquad \textbf{(NE 7-8)}$$

$$I_{Na} = m^3 h \bar{G}_{Na} (V_m - E_{Na}) \qquad \textbf{(NE 7-9)}$$

En este caso, V_m es el potencial de membrana, E_K es el potencial de equilibrio para el K^+ y E_{Na} es el potencial de equilibrio para el Na^+.

Hodgkin y Huxley usaron el parámetro *n* para describir la probabilidad (que varía de 0 a 1) de que una «partícula» activadora o compuerta esté en la configuración permisiva para la apertura del canal de K^+. Sin embargo, observaron que era necesario usar la cuarta potencia de *n* para justificar la dependencia del tiempo con una configuración sigmoidea (o fase de retraso) de la activación de la corriente de K^+. La interpretación molecular de esta dependencia de n^4 es que debe haber cuatro partículas de activación independientes (o compuertas de apertura y cierre) en un estado permisivo para que se abra el canal.

Igualmente, el parámetro m^3 en la ecuación NE 7-9 es la probabilidad de apertura del canal de Na^+. En términos moleculares, esta dependencia de m^3 establece que debe haber tres partículas de apertura y cierre independientes en una configuración permisiva para que se produzca la apertura. Para intentar justificar la fase de inactivación de la corriente de Na^+, Hodgkin y Huxley propusieron que el canal posee una puerta de inactivación independiente descrita por el parámetro *h* en la ecuación NE 7-9. El parámetro *h* se define como la probabilidad (de 0 a 1) de que el canal *no* esté *in*activado. Así pues, la corriente es máxima cuando *m* y *h* son 1.

Los parámetros de probabilidad *n, m* y *h* del modelo de HH dependen del V_m según la función de la distribución de Boltzmann como la de **N7-6**. La curva verde en la figura 7-8*A* muestra la dependencia del estado estacionario del parámetro *n* (que gobierna la $\bar{G}_K$) del V_m, tal y como lo derivaron Hodgkin y Huxley. Como este parámetro se mide en el tiempo infinito, se representa como n_∞. La figura 7-8*B* muestra lo mismo para los dos parámetros en estado estacionario que gobiernan la $\bar{G}_{Na}$, m_∞ (curva azul) y h_∞ (curva roja). La dependencia de n_∞ y m_∞ del V_m determina el rango de voltaje para la activación de las corrientes de K^+ y Na^+, respectivamente. El parámetro h_∞ para la inactivación de la corriente de Na^+ abarca a un rango de voltaje que es más negativo que la activación descrita para el parámetro m_∞. Así pues, cualquier voltaje capaz de activar al canal de Na^+ también favorece la inactivación. El motivo de que los canales de Na^+ sean capaces de abrirse en primer lugar es que una vez que se inicia la despolarización, la activación ocurre *más rápido* que la inactivación. (Obsérvese que los parámetros m_∞ y h_∞ describen a *m* y a *h* a tiempo infinito y no afirman nada sobre la rapidez con la que *m* alcanza a m_∞, o *h* alcanza a h_∞.)

En su análisis del potencial de acción del axón del calamar, Hodgkin y Huxley modelaron la membrana del axón como un circuito eléctrico equivalente que constaba de $\bar{G}_K$ y $\bar{G}_{Na}$, que acabamos de comentar, así como del componente de fuga ($\bar{G}_L$), que se corresponde con una conductancia óhmica de fondo inespecífica atribuible a otros tipos de canales de K^+ y Cl^- y a una capacitancia de membrana (C_m). La teoría de HH predice que la corriente total de la membrana (I_m) es la suma de la corriente capacitativa y de las diferentes corrientes iónicas (v. ecuación 6-19 en el texto). Para el modelo de HH,

$$I_m = C_m (dV_m/dt) + \bar{G}_K n^4 (V_m - E_K) + \bar{G}_{Na} m^3 h (V_m - E_{Na}) + \bar{G}_L (V_m - E_L) \qquad \textbf{(NE 7-10)}$$

Hodgkin y Huxley usaron esta ecuación para predecir la forma del potencial de acción en el axón del calamar gigante. Una comparativa de su predicción (v. fig. 7-8*C*) con un registro real de un potencial de acción en un axón de un calamar gigante (v. fig. 7-8*D*) demuestra que su teoría lograba definir con eficacia este fenómeno.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

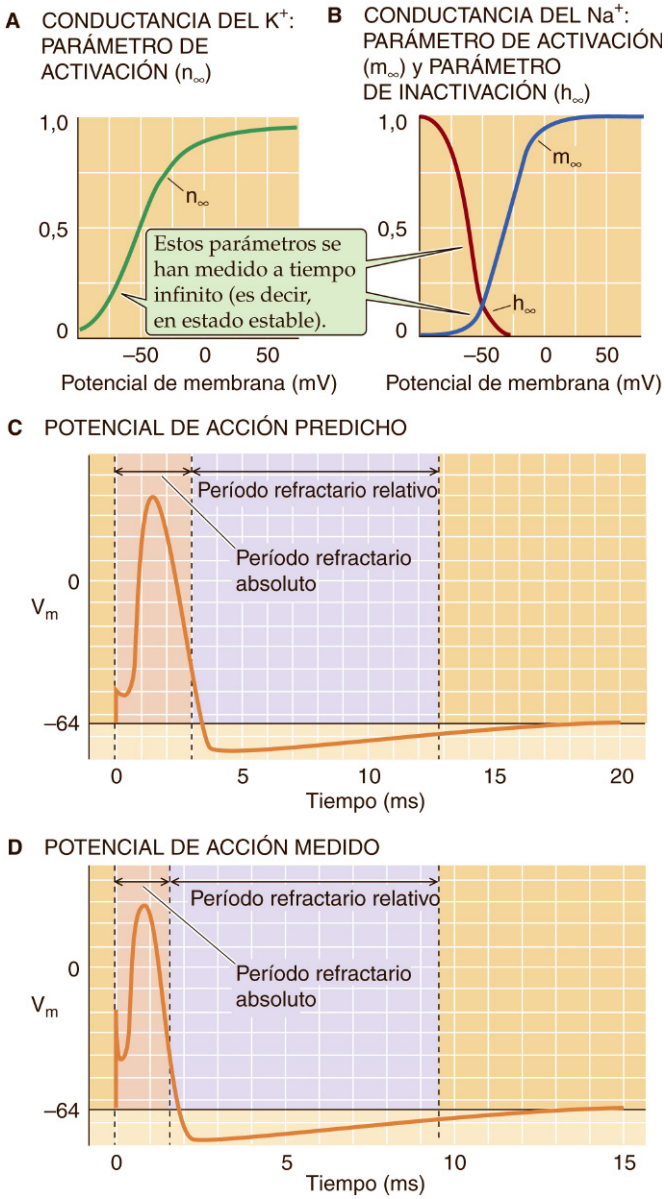


Figura 7-8 Parámetros voltaje-dependientes del modelo de HH y su uso para predecir la forma del potencial de acción. **A,** El parámetro *n* describe la probabilidad de que cada una de las cuatro «partículas» en el canal de K^+ esté en el estado adecuado para la apertura del canal. Se cree que estas cuatro partículas son las compuertas de las cuatro subunidades del canal de K^+. El parámetro representado gráficamente aquí es el valor de *n* a tiempo infinito. **B,** El parámetro *m* describe la probabilidad de que cada una de las tres partículas en el canal de Na^+ esté en el estado adecuado para la apertura del canal. El parámetro *h* describe la probabilidad de que una partícula de inactivación *no* esté en el estado adecuado para inactivar al canal de Na^+. Así pues, un valor de *h* alto favorece el estado abierto del canal. Los parámetros representados gráficamente aquí son los valores de *m* y *h* a tiempo infinito. **C,** Hodgkin y Huxley usaron datos parecidos a los de **A** y **B** para calcular el curso temporal del potencial de acción en el axón del calamar gigante. **D,** Los datos reales son muy parecidos al potencial de acción calculado en **C.** (Datos de Hodgkin AL, Huxley AF: A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. J Physiol 117:500–544, 1952.)

un segundo potencial de acción, depende en gran medida de la *apertura retardada del canal de* K^+ (es decir, parámetro *n*). En otras palabras, durante un cierto tiempo tras el máximo del potencial de acción, la conductancia creciente del K^+ tiende a hiperpolarizar la membrana, de manera que se necesita un estímulo despolarizante más fuerte para activar a la población de canales de Na^+ que mientras tanto se han recuperado de la inactivación.

Otra característica fundamental del modelo de HH es que implica que el V_m activa a un canal induciendo el movimiento de partículas de compuerta cargadas eléctricamente o a un sensor de voltaje a través de la membrana. Desde el punto de vista físico, esta apertura y cierre de compuerta podría ocurrir por el movimiento de una porción cargada del canal a lo largo de todo o de parte del campo eléctrico transmembrana o bien por la reorientación de un dipolo eléctrico (una estructura neutra con polos positivo y negativo) dentro del campo eléctrico de la membrana. De este modo, el modelo de HH predecía correctamente que la activación de un canal de Na^+ o un canal de K^+ con compuertas voltaje-dependientes debería estar acompañada de un pequeño movimiento de la carga de la compuerta, lo que debería producir una **corriente de compuerta.** N7-8 Esta predicción se verificó en 1973 cuando Armstrong y Bezanilla registraron una corriente de salida rápida y sumamente pequeña que se activaba por la despolarización en un axón de calamar con su voltaje fijado y en el que la corriente iónica de los canales de Na^+ había sido bloqueada por completo mediante TTX (v. fig. 7-5*C*, registro inferior de la I_m). Esta diminuta corriente transitoria de compuerta finaliza prácticamente en el momento en el que empieza a fluir la corriente más lenta de K^+. Las propiedades de tales corrientes de compuerta son responsables de la dependencia del voltaje de la cinética de activación del canal. Aunque las características fundamentales de la teoría de HH son correctas, los estudios modernos de fijación en parches de membrana de canales únicos de Na^+ y K^+ han revelado que la cinética de compuertas del canal es mucho más complicada de lo que se pensaba al principio. Dicha complejidad es esperable, dado que, por lo general, la dinámica conformacional de las moléculas proteicas de gran tamaño no puede describirse de un modo adecuado mediante modelos simples que incorporan solo a unos pocos estados discretos.

FISIOLOGÍA DE LOS CANALES VOLTAJE-DEPENDIENTES Y SUS FAMILIARES

Una superfamilia amplia de proteínas de membrana relacionadas estructuralmente abarca a los canales voltaje-dependientes y sus familiares

Los canales de Na^+ voltaje-dependientes, los canales de Ca^{2+} y los canales de K^+ forman parte de una superfamilia de canales denominada **superfamilia de canales iónicos parecidos a voltaje-dependientes** (**VGL,** por las siglas en inglés para *voltage-gated-like*) (v. tabla 6-2). Esta superfamilia abarca también a canales afines estructuralmente que no son activados estrictamente por el voltaje. La figura 7-9 muestra un dendograma basado en un análisis de relaciones evolutivas de regiones mínimas del poro de 143 canales humanos que pertenecen a la superfamilia VGL. Las ramas principales del árbol definen a grupos de genes de canales afines presentes en el genoma humano. En este apartado describiremos cómo las relaciones estructurales entre estas proteínas determinan sus funciones fisiológicas.

Los primeros progresos hacia la caracterización bioquímica de los canales iónicos voltaje-dependientes responsables de potenciales

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N7-8 Pruebas de las corrientes de compuerta

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

Dos grupos de investigadores, trabajando en preparaciones diferentes, descubrieron casi de forma simultánea las corrientes de compuerta predichas 2 décadas antes por Alan Hodgkin y Andrew Huxley. En un artículo publicado en marzo de 1973, Martin Schneider y W. Knox Chandler demostraron la presencia de una corriente de compuerta para los canales Na^+ en el músculo esquelético de rana. En un artículo publicado en abril de 1973, Clay Armstrong y Pancho Bezanilla demostraron la presencia de una corriente de compuerta para los canales de Na^+ en axones de calamar gigante.

BIBLIOGRAFÍA

Armstrong CM, Bezanilla F. Currents related to movement of the gating particles of the sodium channels. Nature 1973;242:459-61.

Schneider MF, Chandler WK. Voltage dependent charge movement of skeletal muscle: A possible step in excitation-contraction coupling. Nature 1973;242:244-6.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

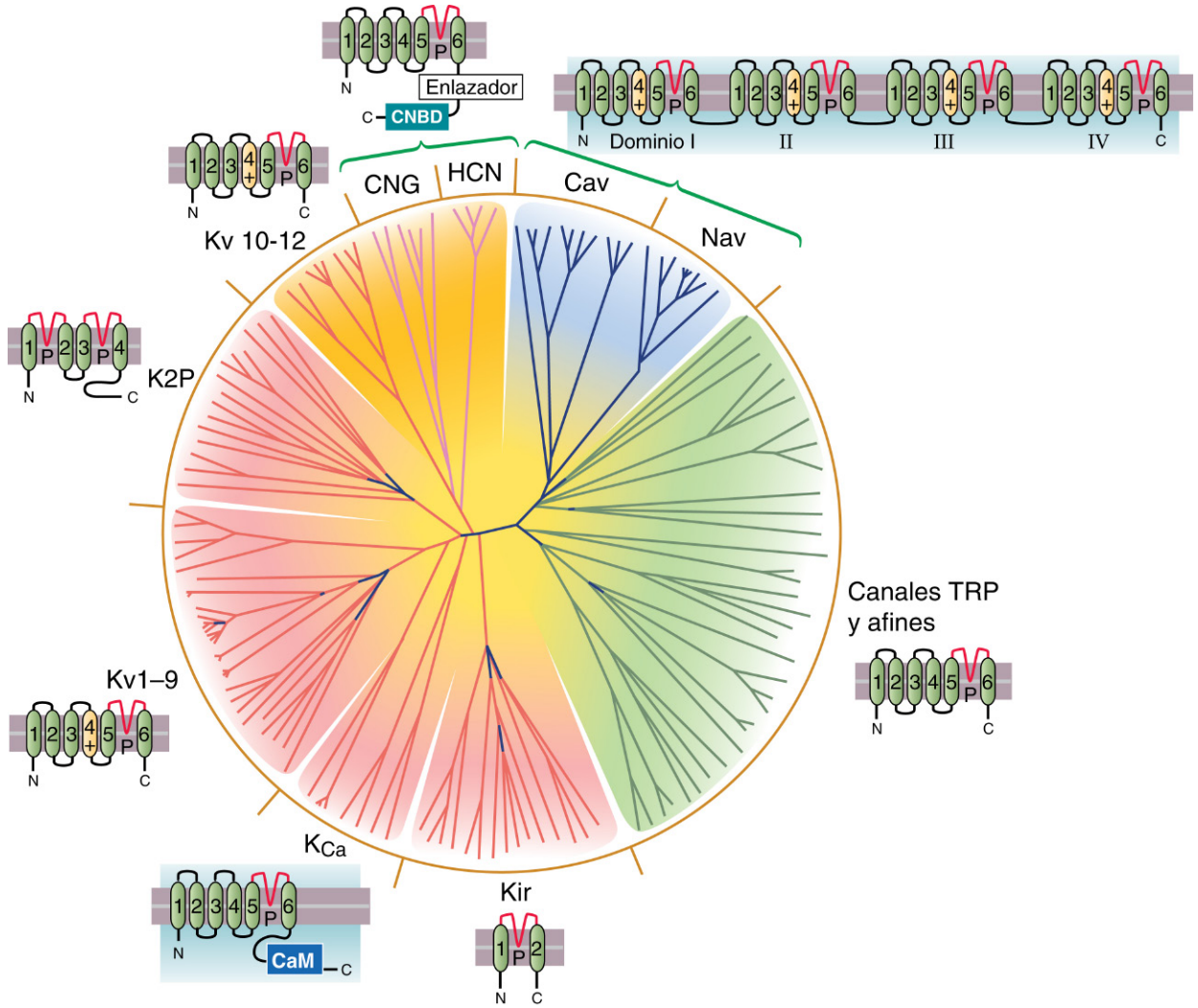


Figura 7-9 Árbol genealógico de las relaciones evolutivas hipotéticas entre canales catiónicos voltaje-dependientes representados en el genoma humano, basado en las secuencias del dominio del poro. Este dendograma de la superfamilia de los canales VGL (v. tabla 6-2) muestra ramas de colores diferentes para indicar los diversos canales de K^+ tetraméricos (Kv, K_{Ca}, Kir, K2P) en rojo, los canales CNG y HCN en rosa y los canales TRP en verde. CaM, calmodulina; CNBD, dominio de unión de nucleótidos cíclicos. Una rama separada abarca a los canales Cav y Nav seudotetraméricos en azul. (Datos de Yu FH, Catterall WA: The VGL-chanome: A protein superfamily specialized for electrical signaling and ionic homeostasis. Sci STKE 2004:re15, 2004.)

de acción comenzaron con el descubrimiento de neurotoxinas naturales específicas y de gran afinidad como la TTX y la STX y su uso como sondas bioquímicas. Se diseñaron químicamente derivados de la TTX y la STX marcados con tritio y se usaron como radioligandos en ensayos de ligamiento para medir directamente el número de canales de Na^+ voltaje-dependientes en tejidos excitables.

William Agnew y sus colaboradores demostraron en 1978 que el órgano eléctrico de la anguila eléctrica *Electrophorus electricus* N7-9 constituía una fuente conveniente de tejido para la primera purificación bioquímica satisfactoria del canal para el Na^+. Estos canales de Na^+ constan de una subunidad α glucosilada grande de unos 200 kDa que contiene una zona para la unión de la TTX. Los experimentos de reconstitución revelaron que la subunidad α es, por sí sola, la proteína formadora del canal que actúa como mediadora de la selectividad iónica del Na^+, de las compuertas voltaje-dependientes y de la sensibilidad farmacológica a diversas neurotoxinas. Enfoques parecidos con músculo esquelético y cerebro condujeron a la identificación de subunidades α análogas de canales de Na^+ de mamíferos que son productos proteicos de genes relacionados.

Además de la subunidad α, el complejo funcional del canal de Na^+ del músculo esquelético de la rata contiene una subunidad de 38 kDa y el canal de Na^+ del cerebro de la rata contiene una subunidad de 33 kDa y otra de 36 kDa. Estas **subunidades β** más pequeñas de los canales de Na^+ de los mamíferos contienen una sola proteína transmembrana que parece desempeñar un papel accesorio en la modulación de la apertura o el cierre del canal, o en su expresión. En los seres humanos, cuatro genes (*SCN1B* a *SCN4B*) codifican subunidades β, llamadas β_1 a β_4, que se asocian preferentemente a subunidades α diferentes en distintos tejidos.

Los estudios de biología molecular de los canales voltaje-dependientes empezaron en 1984 con la clonación de la subunidad α del **canal del Na^+** de *Electrophorus* por parte del laboratorio de Shosaku

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N7-9 Órgano eléctrico de la anguila eléctrica

Colaboración de Ed Moczydlowski

El órgano eléctrico de la anguila eléctrica *(Electrophorus electricus)* está compuesto de células especializadas llamadas **electrocitos** que son una adaptación evolutiva de las células del músculo esquelético. La cara de la membrana inervada de los electrocitos contiene una gran densidad de **receptores nicotínicos de acetilcolina** y **canales de Na^+** voltaje-dependientes. Así pues, este tejido es una fuente rica de ambas proteínas. De hecho, este tejido desempeñó un cometido crucial en la purificación, caracterización bioquímica, reconstitución en membranas lipídicas y caracterización fisiológica de ambas proteínas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

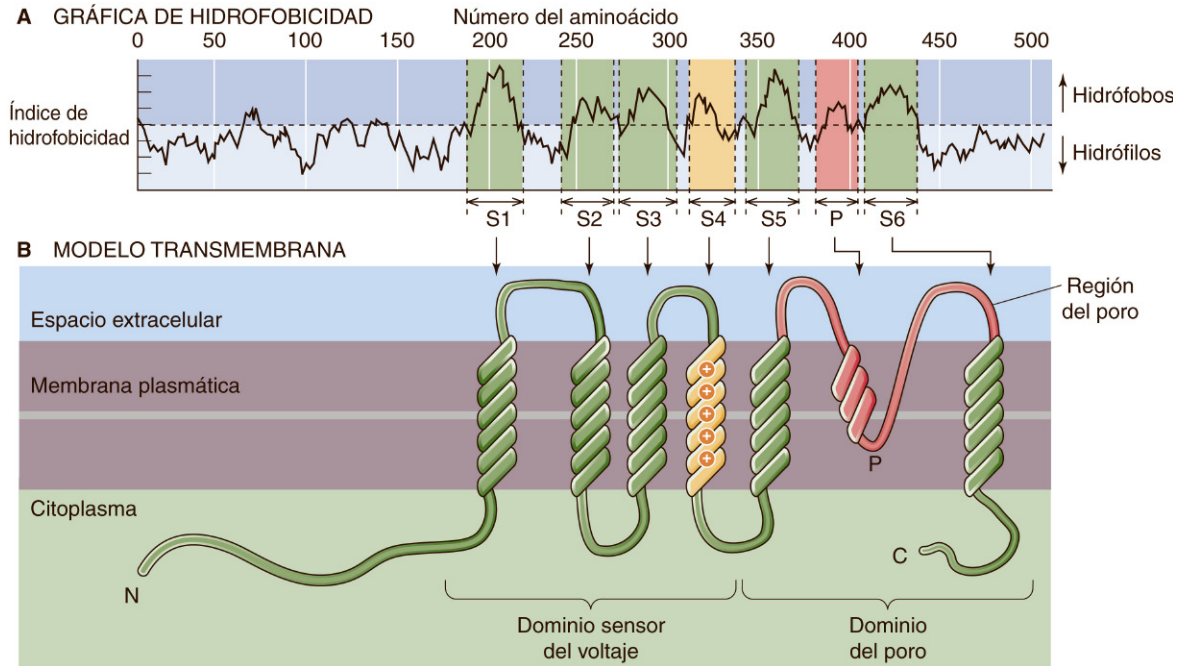


Figura 7-10 Modelo de topología de la membrana de una sola subunidad de un canal de K^+ voltaje-dependiente. **A,** Este canal de K^+ voltaje-dependiente, un miembro de la familia Shaker (Kv1.1), tiene seis segmentos transmembrana (S1 a S6) con un índice alto de hidrofobicidad. Cada uno de estos seis segmentos (destacados en verde o amarillo) atraviesan supuestamente la membrana por completo. Además, el canal posee una región similar más pequeña (destacada en rojo) con un índice de hidrofobicidad en cierto modo menor, denominado región P. **B,** Este modelo de topología está basado en los datos de hidrofobicidad de **A.** Los seis segmentos transmembrana son supuestamente hélices α. El segmento S4 (destacado en amarillo) posee un número elevado de residuos de lisina y de arginina cargados positivamente y forma parte del dominio sensor del voltaje que comprende la totalidad de S1 a S4. S5 y S6, así como la región P intercalada, forman el dominio del poro S5-P-S6 (v. fig. 7-11). **N7-13** (Datos de Shen NV, Pfaffinger PJ: Conservation of K^+ channel properties in gene subfamilies. En Peracchia C [ed.]: Handbook of Membrane Channels: Molecular and Cellular Physiology. Nueva York, Academic Press, 1994, pp 5-16.)

Numa. Estos investigadores usaron anticuerpos contra la subunidad α para examinar una biblioteca de ADN complementario (ADNc) y aislar el ADNc que codifica al canal de Na^+ del órgano eléctrico de la anguila. Además, la secuenciación directa de los péptidos del canal proporcionó información sobre la secuencia parcial de aminoácidos para su confirmación. Estrategias parecidas condujeron a la purificación y la clonación de proteínas del **canal de Ca^{2+}** voltaje-dependiente a partir de músculo y tejido cerebral. Desde el punto de vista estructural, la secuencia fundamental de la subunidad α_1 del canal del Ca^{2+} es homóloga a la subunidad α del canal del Na^+.

Mientras que en el caso de los canales de Na^+ y Ca^{2+} se aplicó una estrategia bioquímica para descubrirlos, el gran avance en la biología molecular de los **canales de K^+** vino del estudio de mutantes *Shaker* de la mosca de la fruta *Drosophila*. Estos mutantes se denominan Shaker porque sus cuerpos se sacuden literalmente bajo la influencia del anestésico éter. Este fenómeno se debe a que los canales de K^+ voltaje-dependientes son defectuosos. El laboratorio de L.Y. Jan y Y.N. Jan, y los de O. Pongs y M. Tanouye, usaron técnicas genéticas moleculares para identificar y clonar los primeros genes del canal del K^+ en 1987.

En el caso de los canales de K^+ voltaje-dependientes, las gráficas basadas en el índice de hidrofobicidad de cada aminoácido (v. tabla 2-1) revelan normalmente seis picos diferentes de hidrofobicidad (fig. 7-10*A*) que se corresponden con los segmentos transmembrana S1 a S6, un rasgo estructural conservado de todos los canales de K^+ voltaje-dependientes. Los segmentos transmembrana S1 a S6 tienen una estructura secundaria α helicoidal y están conectados mediante regiones de enlace citoplásmicas y extracelulares (v. fig. 7-10*B*).

Estudios de mutagénesis extensos en genes del canal clonados han relacionado diversas funciones del canal y propiedades de unión con determinados dominios. La porción aminoterminal del canal, incluyendo a los segmentos transmembrana S1 a S4, forma un **dominio sensor de voltaje** (v. fig. 7-10*B*). El **segmento S4** posee de cuatro a siete residuos de arginina o lisina que aparecen en cada tercer residuo S4 en los canales de K^+, Na^+ y Ca^{2+} voltaje-dependientes. El segmento S4 cargado positivamente actúa como **sensor de voltaje** para la activación del canal moviéndose hacia fuera cuando la membrana se despolariza. Este movimiento provoca que las cuatro hélices de S6, que forman el revestimiento interno del poro, se doblen alejándose del eje del poro, abriendo de este modo el canal.

La región de enlace extracelular entre los segmentos S5 y S6 se denomina **región P** (por región del poro) y contiene residuos que forman sitios de unión para toxinas y moléculas bloqueadoras externas como el TEA. El **dominio del poro** formado por S5-P-S6 es la estructura mínima necesaria para formar un poro conductor de iones para esta clase de canales (v. fig. 7-10*B*). La región P contiene también residuos conservados que forman el **filtro de selectividad,** el cual determina la selectividad iónica para los cationes permeables. **N7-10**

Desde el descubrimiento y el reconocimiento de diversos genes que pertenecen a la superfamilia de canales voltaje-dependientes, los estudios de biología estructural han ampliado sustancialmente

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N7-10 Filtro de selectividad

Colaboración de Ed Moczydlowski

Las pruebas de análisis mutacionales y estructurales han revelado el mecanismo básico mediante el cual los canales de K^+, Na^+ y Ca^{2+} voltaje-dependientes consiguen discriminar a los iones permeables. En el caso de los canales de K^+ Kv, se forman cuatro lugares de unión selectivos para el K^+ en el interior de cajas de ocho átomos de oxígeno del *esqueleto peptídico* y de grupos hidroxilo de Thr (v. en la tabla 2-1 la codificación para los aminoácidos). En los canales de Ca^{2+}, los grupos carboxilo de las *cadenas laterales* de cuatro residuos de Glu cargados negativamente, llamados **locus EEEE,** forman dos lugares de unión para el Ca^{2+}. Los canales de Na^+ tienen un filtro de selectividad similar al de los canales para el Ca^{2+}, pero contienen un **locus DEKA** conservado que consta de residuos de Asp, Glu, Lys y Ala.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

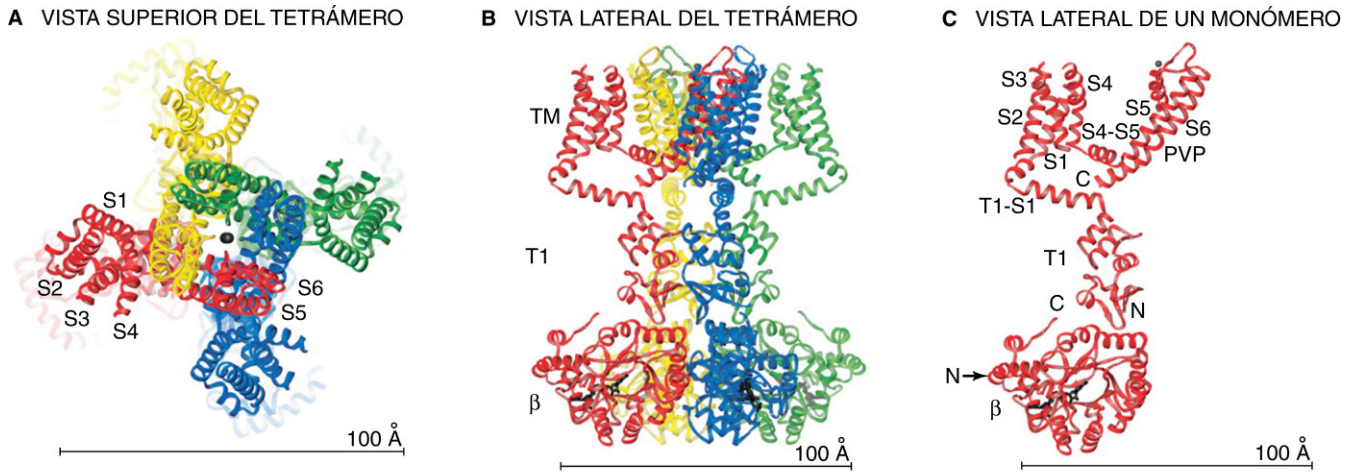


Figura 7-11 Estructura cristalizada del canal de K^+ de mamífero Kv1.2 a una resolución de 2,9 Å. **A,** Cuatro subunidades α del canal, cada una de un color diferente, vistas desde el lado extracelular. En el poro central abierto se aprecia un ion de K^+. **B,** Vista lateral de las cuatro subunidades α y las cuatro subunidades β del canal, cada una de un color diferente, con la solución extracelular en la parte superior y la solución intracelular en la parte inferior. El dominio transmembrana (TM) de la subunidad está precedido de un $–NH_2$ terminal (dominio T1). El dominio T1 está localizado sobre la vía de entrada intracelular al poro pero permite el acceso de iones de K^+ al poro a través de portales laterales. El dominio T1 también es una plataforma de atraque para la oxidorreductasa de la subunidad β. Cada subunidad β está coloreada de acuerdo a la subunidad α con la que contacta. **C,** Vista lateral de una subunidad α y la subunidad β adyacente. Los segmentos transmembrana están etiquetados de S1 a S6. Los tetrámeros de los segmentos S5, el poro helicoidal y el S6 constituyen el poro de conducción en forma de una «carpa cónica (tienda de campaña India)» invertida. El filtro de selectividad descansa en la porción ancha (extremo extracelular) de la carpa invertida. Las hélices S1 a S4 constituyen los sensores de voltaje que están conectados mediante una hélice enlazante (S4-S5) al poro. La secuencia PVP (Pro-Val-Pro) en S6 es crucial para la apertura y el cierre. (De Long SB, Campbell EB, MacKinnon R: Crystal structure of a mammalian voltage-dependent Shaker family K^+ channel. Science 309:897-903, 2005.)

nuestros conocimientos acerca de la estructura tridimensional de ciertos canales. N7-11 En 1998 se produjo uno de los adelantos más notables acerca del conocimiento de la estructura de los canales iónicos cuando MacKinnon y sus colaboradores publicaron la estructura cristalizada de un canal bacteriano para el K^+ denominado KcsA. Este trabajo reveló la estructura tridimensional de una proteína que contenía segmentos análogos a la porción S5-P-S6 de los canales voltaje-dependientes que forma la vía de conductancia iónica. Roderick MacKinnon compartió el Premio Nobel de Química en 2003 por su trabajo sobre la biología estructural de los canales iónicos. N7-12

En el año 2005 el laboratorio de MacKinnon resolvió la estructura de un canal de K^+ voltaje-dependiente en mamíferos que contenía al dominio sensor de voltaje S1 a S4 y el dominio de poro S5-P-S6 (fig. 7-11). N7-13

La figura 7-12 muestra una comparativa de los diagramas de plegamiento previstos en la membrana de tres familias de canales voltaje-dependientes: canales de Na^+, Ca^{2+} y K^+. La subunidad formadora del canal de cada tipo de canal se llamó subunidad α para los canales de Na^+ y K^+, y subunidad α_1 para los canales de Ca^{2+}. Otras subunidades accesorias son la β_1 y la β_2 para los canales de Na^+; α_2, δ, β y γ para los canales de Ca^{2+}, y β para los canales de K^+.

La subunidad α de los canales de Na^+ (v. fig. 7-12*A*) y la subunidad α_1 de los canales de Ca^{2+} (v. fig. 7-12*B*) constan de cuatro repeticiones homólogas internamente, dominios I, II, III y IV, y cada una contiene un dominio de S1 a S6 compuesto del dominio sensor de voltaje de S1 a S4 y el dominio de poro S5-P-S6. Por el contrario, los canales de K^+ voltaje-dependientes (v. fig. 7-12*C*) son homotetrámeros de cuatro subunidades α idénticas (v. pág. 162), mientras que los canales de Na^+ y Ca^{2+} son seudotetrámeros. La evolución molecular de la estructura del dominio seudotetramérico I a IV de los canales de Na^+ y Ca^{2+} parece haberse producido mediante una duplicación génica consecutiva de un gen primordial que codifica una estructura parecida al dominio básico S1 a S6 de los canales de K^+.

Los canales de Na^+ generan la rápida despolarización inicial del potencial de acción

Como el potencial de equilibrio para el Na^+ y el Ca^{2+} está en el rango de voltaje positivo para gradientes iónicos celulares normales, los canales con una permeabilidad selectiva a dichos iones son responsables de la despolarización eléctrica. Sin embargo, una despolarización celular prolongada es una situación adversa, puesto que da lugar a una contracción mantenida y a rigidez de las fibras musculares, a disfunción cardíaca y a concentraciones anormalmente elevadas de Ca^{2+} intracelular, lo que conduce a la muerte de la célula. De este modo, resulta crucial que los canales de Na^+ y Ca^{2+} se asienten normalmente en una conformación cerrada en el potencial de membrana en reposo. Su apertura es un proceso intrínsecamente transitorio que está determinado por la cinética de las compuertas del canal.

El cometido fundamental de los canales de Na^+ voltaje-dependientes es producir la fase de despolarización inicial de los potenciales de acción rápidos en las neuronas y en el músculo esquelético y cardíaco. La selectividad de los canales de Na^+ para este ion es mucho mayor que para otros cationes alcalinos. El cociente de la permeabilidad del Na^+ con respecto al K^+ (P_{Na}/P_K) se sitúa en el rango de 11 a 20 en condiciones fisiológicas. Los canales de Na^+ voltaje-dependientes son prácticamente impermeables al Ca^{2+} y a otros cationes divalentes en condiciones fisiológicas normales.

Aunque los canales de Na^+ no conducen de manera significativa iones de Ca^{2+} a través de la membrana celular, la dependencia del voltaje de la apertura o el cierre del canal de Na^+ depende aún con

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

edicos.org

N7-11 Estructuras cristalizadas de los canales iónicos

Colaboración de Ed Moczydlowski

La tabla siguiente resume los datos de 12 canales iónicos que se han cristalizado.

Estructuras cristalizadas de canales iónicos

Canal	Notas de resumen	Ficha de estructura PDB	Bibliografías	Resolución	Abierto/ cerrado	Acceso al banco génico	Especies
1. KcsA	Primera estructura cristalizada del dominio de un poro de un canal de K^+ tetramérico que revelaba la base para la selectividad del K^+. Reconocido con el Premio Nobel de Química en 2003	1BL8	Doyle et al: Science 280:69-77, 1998	3,2 Å	Cerrado	GI:61226909	*Streptomyces lividans*
KcsA de alta resolución	Estructura de KcsA de mayor resolución que forma un complejo con fragmentos de anticuerpos Fab demostrando la localización de 7 lugares de unión para el K^+	1K4C	Zhou et al: Nature 414:43-48, 2001	2,0 Å	Cerrado	GI:17942556	
KcsA de longitud completa	Estructura de KcsA de longitud completa que muestra el haz citoplásmico de 4 hélices que se perdió en estructuras previas	3EFF	Uysal et al: Proc Natl Acad Sci U S A 106:6644-6649, 2009	3,8 Å	Cerrado	GI:226887747	
2. KirBac1.1	Estructura cristalizada de un canal K^+ tetramérico de procariota rectificador de entrada. Demuestra la localización de residuos cargados negativamente en el dominio del vestíbulo carboxiterminal que desempeña un papel en el bloqueo intracelular por parte de Mg^{2+} y poliaminas	1P7B	Kuo et al: Science 300:1922-1926, 2003	3,65 Å	Cerrado	GI:33357898	*Burkholderia pseudomallei*
3. KirBac1.3-Kir3.1 quimera	Estructura de un canal de K^+ tetramérico quimérico rectificador de entrada con un dominio de poro procariota y un dominio de vestíbulo citoplásmico de Kir3.1 de ratón. Muestra la localización de residuos cargados positivamente en la interfase de la membrana intracelular que desempeña un papel en la activación lipídica del PIP_2	2QKS	Nishida et al: EMBO J 26:4005-4015, 2007	2,20 Å	Cerrado	GI:158430248	*Burkholderia xenovorans* (KirBac1.3) y *Mus musculus* (Kir3.1)
4. Kir2.2	El canal Kir del pollo es un 90% idéntico al ortólogo humano. Se identifican posibles lugares de unión para el Mg^{2+} a partir de cristales que han crecido en presencia de varios cationes inorgánicos. Estructuras adicionales muestran la localización de los lugares para la unión del lípido PIP_2	3JYC 3SPI 3SPC	Tao et al: Science 326:1668-1674, 2009 Hansen et al: Nature 477:495-498, 2011	3,1 Å		GI:283807125	*Gallus gallus*
5. Kv1.2	Primera estructura de un canal de K^+ tetramérico de mamífero voltaje-dependiente que muestra la estructura de los dominios del sensor del voltaje y la subunidad β citoplásmica	2A79	Long et al: Science 309:897-903; 309:903-908, 2005	2,9 Å	Abierto	GI:25742772	*Rattus norvegicus*
6. KvAP	Estructura de un canal de K^+ tetramérico voltaje-dependiente de una arqueobacteria termófila con sensores de voltaje en una conformación no-nativa	1ORQ 1ORS	Jiang et al: Nature 423:33-41, 2003	3,2 Å	Abierto	GI:38605092	*Aeropyrum pernix*

edicos.org

N7-11 Estructuras cristalizadas de los canales iónicos *(cont.)*

Estructuras cristalizadas de canales iónicos

Canal	Notas de resumen	Ficha de estructura PDB	Bibliografías	Resolución	Abierto/ cerrado	Acceso al banco génico	Especies
	Estructura adicional de KvAP con información sobre la orientación variable del dominio del poro con adherencia holgada a dominios sensores de voltaje	2A0L	Lee et al: Proc Natl Acad Sci U S A 102:15441-15446, 2005	3,9 Å	Abierto	GI:82407656	
7. MthK	Estructura de un canal tetramérico de K^+ activado por Ca^{2+} de procariota que muestra el anillo intracelular de apertura y cierre compuesto de dos dominios RCK	1LNQ	Jiang et al: Nature 417:515-522; 417:523-526, 2002	3,3 Å	Abierto	GI:21542150	*Methanobacterium thermoautotrophicum*
8. Canal BK_{Ca}	Estructura del anillo intracelular de apertura y cierre del canal de K^+ activado por Ca^{2+} de gran conductancia humano (HSlo, BK_{Ca}) que proporciona una perspectiva del mecanismo de activación por el Ca^{2+}	3MT5 3NAF	Yuan et al: Science 329:182-186, 2010 Wu et al: Nature 466:393-397, 2010	3,0 Å		GI:297787762 GI:299856894 GI:408358007	
9. NaK	Estructura de un canal catiónico tetramérico procariota no selectivo para Na^+ y K^+ con un filtro de selectividad TVGDG (nombrado así por los códigos de las primeras letras de cinco aminoácidos) parecido al de los canales dependientes de nucleótidos cíclicos	2AHZ	Shi et al: Nature 440:570-574, 2006	2,8 Å	Cerrado	GI:229042533	*Bacillus cereus*
	Estructuras de alta resolución del canal NaK en estado abierto revelando los cambios implicados en la apertura y el cierre del poro. Los complejos con diferentes cationes inorgánicos revelan el mecanismo implicado en la selectividad iónica	3E86 3E8H 3E8F 3E8B 3E89 3E83 3E8G	Alam & Jiang: Nat Struct Mol Biol 16:30-34; 16:35-41, 2009	1,8 Å	Abierto	GI:218766679	
10. TRAAK (canal de K^+ estimulado por ácido araquidónico y relacionado con TWIK)	Estructura de un canal dimérico de fuga de K^+ de doble poro activado por ácido araquidónico y deformación mecánica de la membrana. La estructura muestra una tapa helicoidal singular de 35 Å de alto que tapa la entrada extracelular del poro creando una vía de entrada bifurcada para el K^+	3UM7	Brohawn et al: Science 335:436-441, 2012	3,8 Å	Abierto	GI:374977794	*Homo sapiens*
11. NaAb	Estructura de un tetrámero procariota homólogo a los canales selectivos para el Na^+ voltaje-dependientes que muestra el filtro de selectividad que distingue a los canales Nav y Cav de los canales del K^+. Las estructuras adicionales muestran los cambios asociados con la inactivación de compuertas	3RVY 3RVZ 3RW0 4EKW	Payandeh et al: Nature 475:353-358, 2011 Payandeh et al: Nature 486:135-139, 2012	2,7 Å	Cerrado	GI:339961372	*Arcobacter butzleri*
12. NavRh	Estructura de un homólogo tetramérico bacteriano de canales de Na^+ voltaje-dependientes que muestra detalles de la selectividad y la inactivación de compuertas	4DXW	Zhang et al: Nature 486:130-134, 2012	3,05 Å	Cerrado	GI:388326721	*Proteobacterium alfa,* especies de *Rickettsia*

PDB, Protein Data Bank.

booksmedicos.org

N7-12 Roderick MacKinnon

En la página de Internet http://nobelprize.org/chemistry/laureates/2003/index.html (consultado en octubre de 2014) puede consultarse más información acerca de Roderick MacKinnon y del trabajo por el que le concedieron el Premio Nobel.

N7-13 Estructura de un canal de K^+ de vertebrados cristalizado

Colaboración de Ed Moczydlowski

En el año 2005, el laboratorio de MacKinnon resolvió la estructura de un cristal de un canal de K^+ de rata voltaje-dependiente llamado Kv1.2, que es homólogo del canal Shaker de *Drosophila* y de los canales de K^+ humanos Kv1 que actúan en la repolarización de los potenciales de acción del nervio y del músculo. Esta estructura, que muestra al canal en un estado abierto, revela que el dominio S1 a S4 que contiene al elemento S4 sensor del voltaje está separado espacialmente del dominio del poro del K^+ (S5-P-S6). El canal tetramérico Kv1.2 tiene una forma de molinete cuando se ve desde la superficie extracelular (v. fig. 7-11*A*). La porción cuadrada central del molinete Kv1.2 es el poro, formado por la unión de cuatro dominios del poro S5-P-S6, uno de cada monómero, que se parecen mucho al canal KcsA bacteriano *total* **N7-22.** Las cuatro aspas del molinete se corresponden con cuatro dominios sensores de voltaje de S1 a S4. Los cuatro monómeros Kv1.2 (amarillo, verde, azul y rojo en la fig. 7-11*A*) forman una unión entrelazada en la que el dominio sensor de voltaje de S1 a S4 de cualquiera de los monómeros se sitúa lo más cerca posible del dominio S5-P-S6 de un monómero colindante.

Una vista lateral del Kv1.2 muestra un dominio T1 intracelular formado por cuatro segmentos aminoterminales del canal (v. fig. 7-11*B*). El dominio T1 de los canales Kv también se llama **dominio de tetramerización,** ya que ayuda a ensamblar y mantener la estructura tetramérica del canal. Esta vista muestra también cuatro subunidades β intracelulares unidas por separado (v. pág. 183). Estas subunidades β de los canales Kv forman parte de una familia de genes de proteínas accesorias solubles con homología estructural con enzimas oxidorreductasas. Ciertas variantes del dominio T1 y de las subunidades β pueden contener un péptido aminoterminal que produce una inactivación rápida de tipo N (mecanismo de bola y cadena) de algunos canales Kv, taponando la entrada intracelular al poro.

La figura 7-11*C* muestra una vista lateral de un solo monómero del Kv1.2 en una configuración abierta así como una sola subunidad β. Con la despolarización, el segmento S4 se mueve hacia el lado extracelular de la membrana. Este movimiento mecánico del segmento S4 desplaza a un enlazador S4-S5 con forma helicoidal α, provocando que se doble la hélice α transmembrana S6 desde una configuración lineal en el estado cerrado hasta una configuración curva en el estado abierto del canal. De este modo, la activación del canal dependiente de voltaje es un mecanismo de acoplamiento electromecánico.

Otras características importantes de la función del canal de K^+ se desprenden de la estructura de los cristales (no mostradas) de un canal de K^+ rectificador de entrada Kir2.2 de pollo y del anillo intracelular de compuerta de un canal de K^+ activado por Ca^{2+} de alta conductancia BK_{Ca} (KCa1.1). Las estructuras del Kir2.2 muestran la localización del lugar de unión lipídico del PIP_2 en la cara interna de la bicapa lipídica a nivel de la interfase entre el dominio del poro y el dominio citoplásmico. El PIP_2 estabiliza la interacción de estos dos dominios proteicos favoreciendo la apertura del canal, lo que concuerda con el mecanismo de activación de los canales Kir por el PIP_2.

Las estructuras cristalizadas (no mostradas) del dominio del anillo intracelular de compuerta del canal BK_{Ca} humano muestran un ensamblaje tetramérico de dos C-terminales en tándem de los **dominios reguladores de conductancia del K^+** (dominios RCK1 y RCK2). Una región del dominio RCK2 rica en residuos de Asp llamada **cuenco de calcio** forma cuatro lugares de unión para el Ca^{2+}, uno en cada subunidad del canal BK_{Ca}. La unión del Ca^{2+} a estos lugares localizados en la interfase entre los dominios RCK facilita los cambios conformacionales del anillo de compuerta favoreciendo la apertura del canal. El análisis estructural detallado de los canales nos permite comprender cómo afectan a la función del canal los defectos genéticos y los fármacos.

BIBLIOGRAFÍA

Hoshi T, Lahiri S. Oxygen sensing: It's a gas! Science 2004;306:2050-1.
Schnermann J, Chou C-L, Ma T, et al. Defective proximal tubular fluid reabsorption in transgenic aquaporin-1 null mice. Proc Natl Acad Sci U S A 1998;95:9660-4.
Williams SEJ, Wootton P, Mason HS, et al. Hemoxygenase-2 is an oxygen sensor for a calcium-sensitive potassium channel. Science 2004;306:2093-7.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

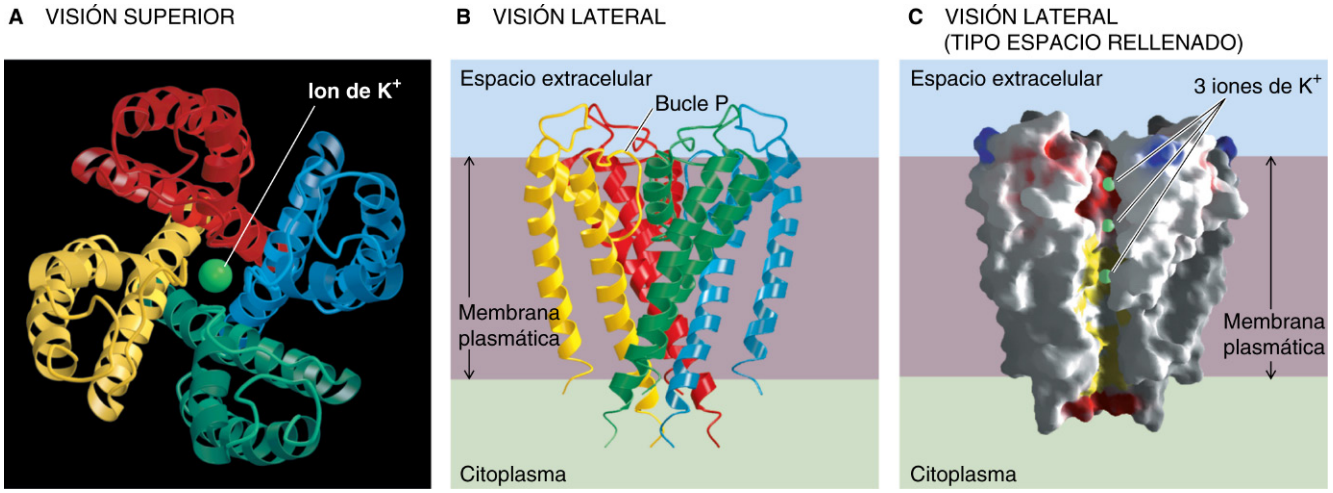
N7-22 Estructura cristalizada del canal de K^+ KcsA

Colaboración de Ed Moczydlowski

En 1998 el laboratorio de Roderick MacKinnon en la Rockefeller University utilizó la difracción de rayos X para resolver la estructura tridimensional de una proteína de membrana llamada KcsA cristalizada. La KcsA es el producto proteico de un gen procedente de la bacteria actinomiceta *Streptomyces lividans*. La KcsA es homóloga a la región S5-P-S6 del canal de K^+ Shaker y se sabe que actúa como un canal de K^+ en las membranas de bicapas planas. La KcsA carece de la región de sensor de voltaje S1 a S4 y consta de un dominio formador de poro equivalente al de la familia génica del canal de K^+ rectificador de entrada de vertebrados (Kir) que hemos descrito en este capítulo. Al igual que ocurre en los canales de K^+ de tipo Shaker, la KcsA es un homotetrámero. La secuencia de la región P de la KcsA se parece mucho a la región P del canal de K^+ Shaker, la cual contiene residuos de aminoácidos cruciales para la selectividad al K^+, así como para la sensibilidad extracelular al bloqueo con TEA y caribdotoxina. La eFigura 7-1 acompañante muestra una representación en un diagrama de lazo de la estructura de la KcsA, en una vista mirando desde la parte alta de la membrana (v. eFig. 7-1*A*) y en una segunda vista lateral (v. eFig. 7-1*B*). Cada una de las cuatro subunidades del monómero de la proteína se muestra en un color diferente. Partiendo del grupo aminoterminal intracelular, el primer segmento transmembrana («hélice externa» correspondiente al S5 Shaker) forma una hélice α que actúa como la periferia del canal. Tras cruzar la membrana hasta el lado extracelular, el esqueleto peptídico forma a continuación un bucle que se corresponde con la **región P.** La primera mitad de este bucle es una hélice α corta que se pliega en el plano de la membrana y que inmediatamente sale por el lado extracelular de la membrana. En el complejo tetramérico que constituye el canal, esta porción final del bucle P forma una región estrecha en forma de embudo llamada **filtro de selectividad iónica.** Tras salir a la cara extracelular de la membrana, el esqueleto peptídico se gira de nuevo para formar una tercera hélice α («hélice interna», correspondiente al S6 Shaker) que atraviesa la membrana hasta el lado intracelular. Las cuatro hélices internas del tetrámero forman el andamiaje del poro del canal iónico. Estas cuatro hélices internas están inclinadas siguiendo una configuración singular en forma de flor que se ha comparado con los cuatro palos de una tienda de campaña india invertida.

La estructura de la KcsA revela la base molecular de la selectividad para el K^+ de los poros del canal de K^+. La región del filtro de selectividad está delimitada no por las cadenas laterales de los aminoácidos, sino por cuatro anillos de átomos de oxígeno de grupos carbonilo de cuatro residuos de aminoácidos en la región P del esqueleto peptídico. Los iones de K^+ en el filtro de selectividad de 12 Å de largo (cerca de la superficie extracelular del canal) se unen en una caja gracias a su coordinación con los cuatro átomos de oxígeno de cada una de las cuatro subunidades. Esta caja es justo del tamaño de un ion de K^+. Un ion de Na^+ más pequeño encajaría con demasiada holgura, de modo que su unión en la caja no sería favorable desde el punto de vista energético, en comparación con su unión al agua en su estado hidratado normal. La eFigura 7-1*C* es una visión de la superficie de un corte del poro que muestra la localización de los tres iones de K^+ en la estructura cristalizada. Se han identificado hasta siete lugares diferentes para la unión de K^+ en estudios de alta resolución para el poro de la KcsA. La presencia de múltiples iones de K^+ en el poro concuerda con los resultados de numerosos estudios electrofisiológicos que sugieren que múltiples iones de K^+ se mueven a través del canal en una sola hilera.

Roderick MacKinnon compartió en el año 2003 el Premio Nobel de Química por su trabajo sobre la biología estructural de los canales iónicos. N7-12



eFigura 7-1 Estructura del canal de K^+ de *Streptomyces* (KcsA). **A,** KcsA es un homotetrámero. Cada monómero está representado en un color diferente y solamente contiene dos elementos transmembrana, que son análogos a la porción S5-P-S6 de los canales de K^+ de tipo Shaker. **B,** La visión lateral muestra más claramente la región P, que es muy parecida a la región P del canal de K^+ Shaker. La región P parece formar el filtro de selectividad del canal. **C,** Esta visión del poro cortado muestra a tres iones de K^+. Los dos iones de K^+ superiores están unidos en una caja hermética que está formada por esqueletos peptídicos de las regiones P de cada una de las cuatro subunidades del canal. (Datos de Doyle DA, Morais Cabral J, Pfuetzner RA, et al: The structure of the potassium channel: Molecular basis of K^+ conduction and selectivity. Science 280:69-77, 1998.)

booksmedicos.org

booksmedicos.org

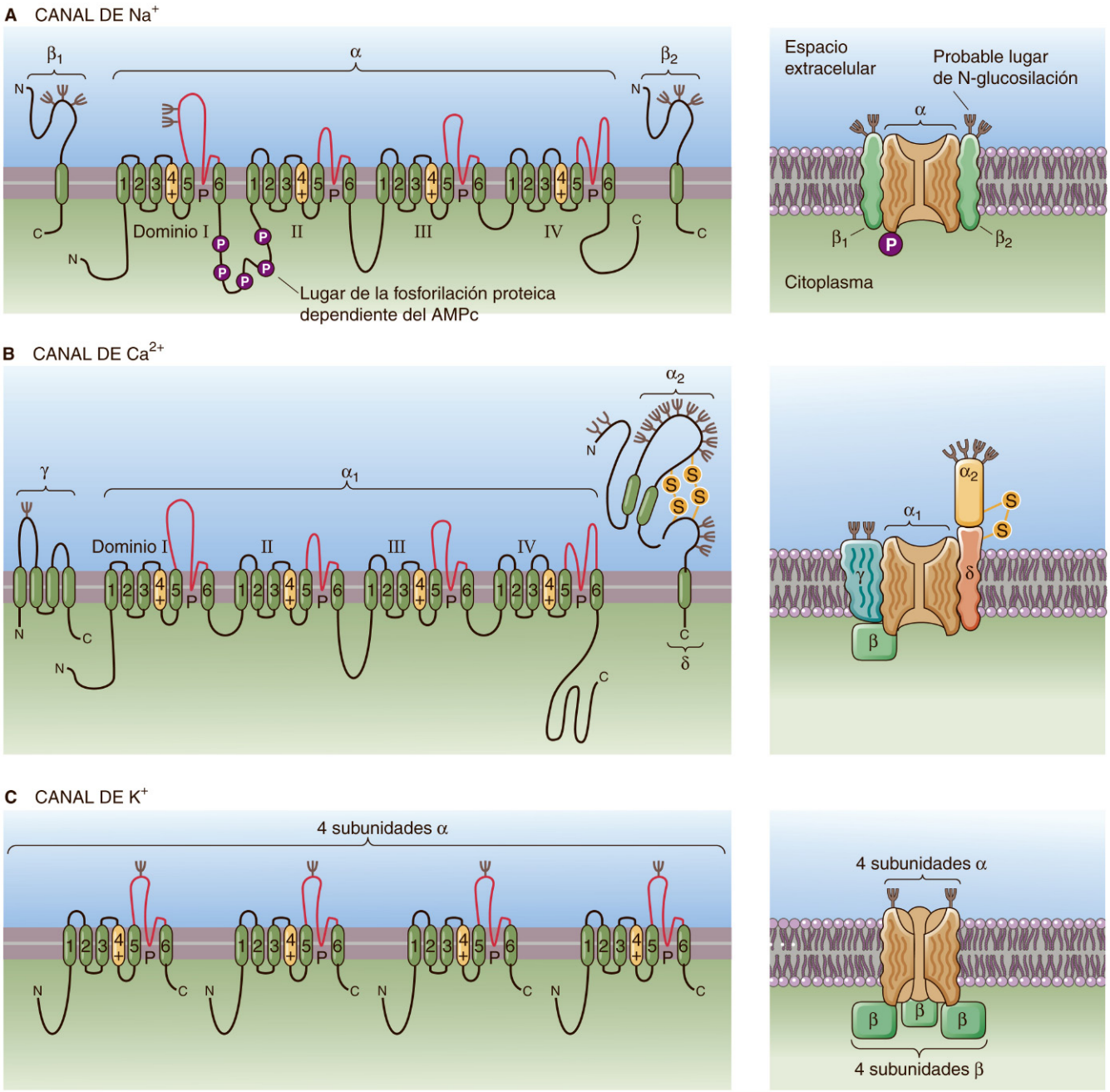


Figura 7-12 Estructura de la subunidad y modelos de plegamiento de la membrana de los canales voltaje-dependientes. **A,** Un canal de Na^+ voltaje-dependiente (Nav) está constituido por una subunidad α seudooligomérica así como de subunidades transmembrana β_1 y β_2. **B,** Un canal de Ca^{2+} voltaje-dependiente (Cav) está constituido por una subunidad α_1 seudooligomérica, así como por una subunidad α_2 extracelular, una subunidad β citoplásmica (no mostrada en el panel izquierdo) y subunidades transmembrana γ y δ. Obsérvese que los dominios I a IV de las subunidades α de Nav y de Cav son homólogas de una subunidad aislada de un canal de K^+ voltaje-dependiente (v. **C**). **C,** Un canal de K^+ voltaje-dependiente está formado por cuatro subunidades α, así como por cuatro subunidades β citoplásmicas (no mostradas en el panel izquierdo). (Datos de Isom LL, De Jongh KS, Catterall WA: Auxiliary subunits of voltage-gated ion channels. Neuron 12:1183-1194, 1994.)

todo de la concentración extracelular de Ca^{2+} ($[Ca^{2+}]_e$). Si la $[Ca^{2+}]_e$ aumenta de forma progresiva por encima del valor fisiológico normal, el rango del voltaje de activación de los canales de Na^+ va desplazándose progresivamente hacia voltajes más positivos. En la figura 7-13 este cambio está representado como un desplazamiento en la relación de la P_a frente al V_m. Del mismo modo, si disminuye la $[Ca^{2+}]_e$, el rango del voltaje de activación se desplaza hacia voltajes más negativos. Este fenómeno tiene implicaciones clínicas importantes, ya que un desplazamiento negativo se corresponde con una **reducción del voltaje umbral** de disparo del potencial de acción y da lugar a hiperexcitabilidad y fasciculaciones musculares espontáneas. Del mismo modo, un desplazamiento positivo del voltaje de activación de compuertas del canal de Na^+ se corresponderá con una disminución de la excitabilidad eléctrica (es decir, ahora el umbral se aleja más del V_m de reposo), lo que condicionará debilidad muscular. Así pues, trastornos metabólicos que conducen

booksmedicos.org

booksmedicos.org

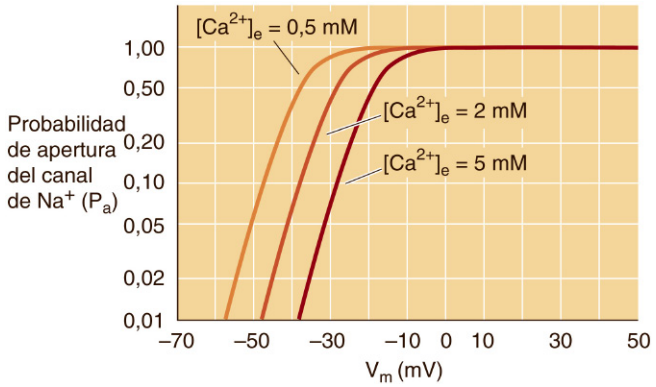


Figura 7-13 Efecto de la concentración de Ca^{2+} extracelular sobre la activación del canal de Na^+. Una $[Ca^{2+}]_e$ alta desplaza la P_a frente al V_m hacia voltajes más positivos (es decir, menos excitable). De este modo, la *hipo*calcemia da lugar a *hiper*excitabilidad.

TABLA 7-1 Subunidades α del canal de Na^+

CANAL	GEN HUMANO	TEJIDO	SENSIBILIDAD A LA TTX (MOLAR)
Nav1.1	*SCN1A*	SNC, SNP, corazón	10^{-9}
Nav1.2	*SCN2A*	SNC	10^{-9}
Nav1.3	*SCN3A*	SNC, SNP, corazón	10^{-9}
Nav1.4	*SCN4A*	Músculo esquelético, corazón	10^{-9}
Nav1.5	*SCN5A*	Corazón, músculo esquelético desnervado	Insensible, 10^{-6}
Nav1.6	*SCN8A*	SNC, SNP	10^{-9}
Nav1.7	*SCN9A*	SNP (nocicepción)	10^{-9}
Nav1.8	*SCN10A*	SNP (nocicepción)	Insensible, 10^{-6}
Nav1.9	*SCN11A*	SNP (nocicepción)	Insensible, 10^{-6}
Nax	*SCN7A*	SNC/órganos circunventriculares (sensor de Na^+)	Desconocido

SNC, sistema nervioso central; SNP, sistema nervioso periférico.

a $[Ca^{2+}]$ plasmáticas anormales, como el hipoparatiroidismo ($[Ca^{2+}]$ baja) y el hiperparatiroidismo ($[Ca^{2+}]$ alta), pueden ocasionar la aparición de síntomas neurológicos y neuromusculares notables. El mecanismo del desplazamiento del voltaje de activación de compuertas del canal de Na^+ por cationes divalentes extracelulares como el Ca^{2+} parece deberse a una alteración del campo eléctrico transmembrana que es detectado por el propio canal. Presumiblemente, este efecto se debe a la unión del Ca^{2+} o al filtro electrostático de las cargas negativas en la superficie de la membrana.

Los seres humanos tienen 10 genes homólogos (tabla 7-1) que codifican la subunidad α formadora del poro de los **canales de Na^+ voltaje-dependientes (Nav).** Las isoformas codificadas por dichos genes se expresan en diferentes tejidos excitables y pueden discriminarse parcialmente basándose en su sensibilidad a la TTX. Cuatro de las isoformas (Nav1.1, 1.2, 1.3 y 1.6) se expresan diferencialmente en diversas regiones del cerebro. Las isoformas Nav1.4 y Nav1.5 son las más importantes en el músculo esquelético y en el músculo cardíaco, respectivamente. Un gen Nax divergente del canal de Na^+ *(SCN7A)* funciona a modo de sensor homeostático de la $[Na^+]$ plasmática en órganos circunventriculares del cerebro (v. págs. 284-285).

Los canales de Na^+ se bloquean por neurotoxinas y por anestésicos locales

Los estudios relativos al mecanismo de acción de las neurotoxinas han aportado una perspectiva importante de la función y la estructura del canal. Las **toxinas** de guanidinio TTX y STX (v. fig. 7-5*C*) son bloqueantes específicos de los canales de Na^+ que actúan en el lado extracelular de la membrana celular.

La **TTX** es producida por ciertas bacterias y se acumula en tejidos de varios invertebrados marinos, anfibios y peces. Las vísceras del pez globo *Fugu* que se consume en Japón contienen a menudo cantidades letales de TTX. La carne de este pez debe prepararse cuidadosamente para evitar una intoxicación alimentaria.

La **STX** es producida por especies concretas de dinoflagelados marinos que son responsables de la «marea roja» en el océano, así como por cianobacterias de agua dulce que pueden intoxicar estanques y ríos. Es la sustancia responsable de la intoxicación paralizante por crustáceos secundaria a la ingestión de marisco tóxico que ha acumulado plancton productor de STX. La muerte por una intoxicación por TTX y STX, que a la larga se debe a una parálisis respiratoria, puede evitarse instaurando a tiempo una ventilación mecánica.

Los caracoles marinos venenosos del género *Conus* producen una variedad de péptidos cuyas dianas son los canales iónicos. Las **μ-conotoxinas** N7-14 bloquean canales de Na^+ musculares al unirse cerca del lugar de unión externo para la TTX y la STX.

La TTX, la STX y las μ-conotoxinas constituyen sondas farmacológicas importantes, ya que pueden usarse para discriminar funcionalmente entre varias isoformas diferentes de canales de Na^+ (v. tabla 7-1). Otras neurotoxinas importantes que actúan sobre los canales de Na^+ son la batracotoxina (un alcaloide esteroideo procedente de ciertas ranas y aves tropicales), diversos alcaloides vegetales (veratridina, grayanotoxina, aconitina), insecticidas vegetales naturales (piretrinas), brevetoxinas (poliéteres cíclicos procedentes de dinoflagelados), toxinas peptídicas α y β del escorpión y toxinas peptídicas de tarántulas. Algunas de estas neurotoxinas son estimuladoras y actúan principalmente alterando la cinética de apertura y cierre, de manera que los canales de Na^+ estarán abiertos a voltajes en los que normalmente deberían estar cerrados o inactivados. Otras toxinas bloquean al canal estabilizando al sensor de voltaje en la conformación de reposo (es decir, canal cerrado).

Los **anestésicos locales** son un grupo amplio de fármacos sintéticos que por lo general se caracterizan por una molécula aromática unida a un sustituto de amina terciaria mediante un enlace éster o amida (fig. 7-14*A*). El desarrollo farmacológico de los anestésicos locales se inició a finales del siglo XIX gracias al reconocimiento por parte de Karl Koller y Sigmund Freud de que el alcaloide vegetal **cocaína** entumecía la sensibilidad de la lengua y suprimía los movimientos oculares durante procedimientos oftalmológicos, aparte de producir efectos psicoactivos sobre el sistema nervioso central (SNC). Los intentos por sintetizar alternativas más seguras a la cocaína condujeron al descubrimiento de la **procaína,** que imita el efecto anestésico local de la cocaína sin los efectos sobre el SNC.

Los anestésicos locales que se usan en la clínica, como procaína, **lidocaína** y **tetracaína,** bloquean reversiblemente la generación y la propagación del impulso nervioso inhibiendo a los canales de Na^+ voltaje-dependientes. La acción de dichos fármacos «depende del uso», lo que significa que la inhibición de la corriente de Na^+

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N7-14 Efectos de la μ-conotoxina

Colaboración de Ed Moczydlowski

Las μ-conotoxinas son antagonistas específicos del subtipo de canales de Na^+ voltaje-dependientes presentes en el músculo esquelético adulto (Nav1.4). Esta conclusión se puede verificar realizando un experimento electrofisiológico simple en una preparación de «nervio-músculo» que consta de un nervio motor y de las fibras musculares esqueléticas inervadas. La técnica consiste en registrar el potencial de membrana de una fibra muscular mientras se estimula artificialmente la preparación con una despolarización eléctrica breve aplicada en el nervio o directamente en el músculo. En una preparación normal, cualquier estímulo es capaz de evocar el potencial de acción muscular. Sin embargo, en una preparación expuesta a μ-conotoxina no se observa respuesta al estimular directamente la *fibra muscular,* pero al estimular el nervio directamente se observa un potencial postsináptico graduado en la región de la placa terminal. Esta última respuesta demuestra que la μ-conotoxina no afecta ni al nervio motor ni a la unión neuromuscular (p. ej., el receptor nicotínico para acetilcolina de la placa motora terminal).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

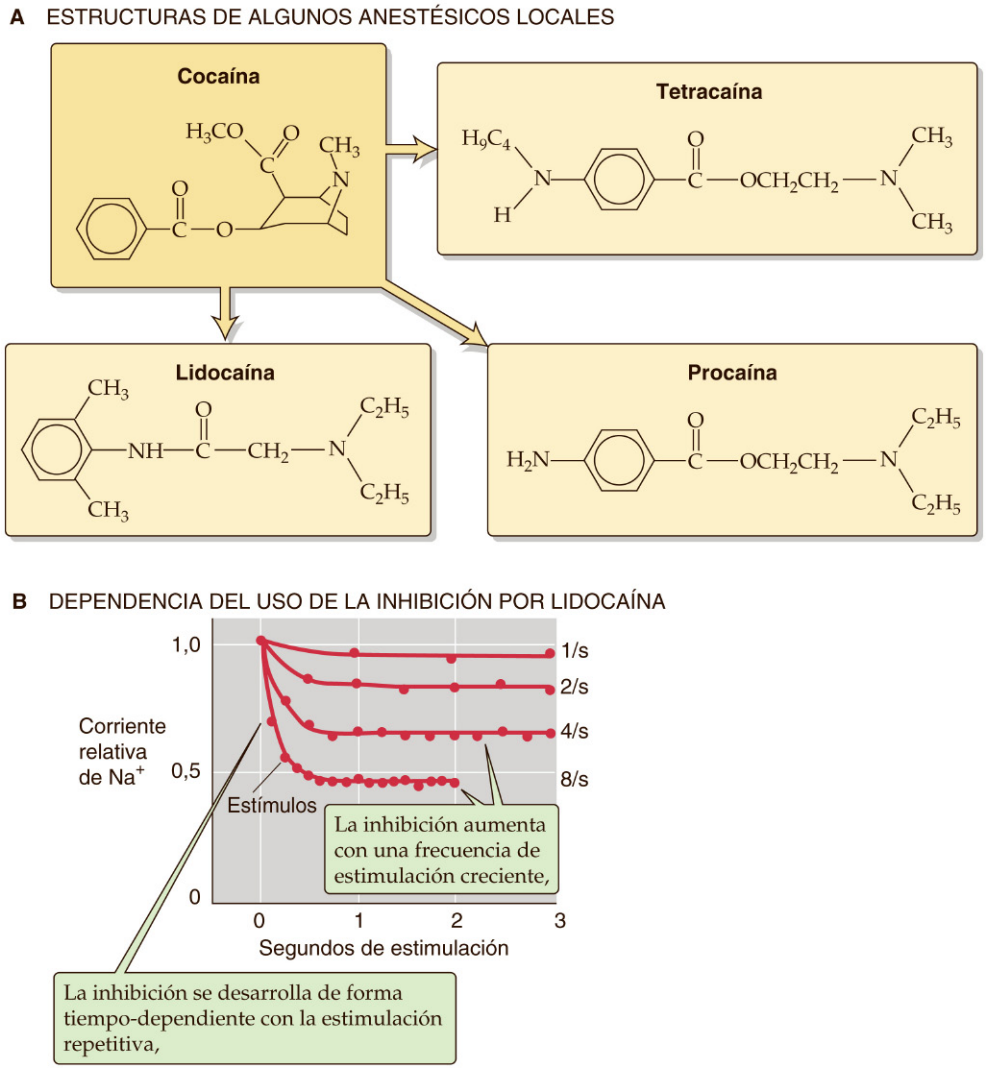


Figura 7-14 Efecto de los anestésicos locales. **A,** Los tres anestésicos locales de utilidad clínica mostrados aquí son análogos sintéticos del alcaloide vegetal cocaína. **B,** En presencia de lidocaína, la corriente relativa de Na^+ decae con el tiempo durante la estimulación repetitiva. Sin embargo, la inhibición se vuelve más notoria a medida que el ritmo de estimulación aumenta desde 1/s a 8/s; estos resultados demuestran la inhibición dependiente del uso. (Datos de Hille B: Local anesthetics: Hydrophilic and hydrophobic pathways for the drug-receptor reaction. J Gen Physiol 69:497-515, 1977.)

CUADRO 7-1 Defectos genéticos de los canales de Na^+ voltaje-dependientes

Se ha cartografiado un espectro diverso de enfermedades genéticas humanas con defectos hereditarios en los genes de la subunidad α para los canales de Na^+ voltaje-dependientes (v. tabla 7-1). Las enfermedades genéticas se han relacionado con cinco genes Nav diferentes: *SCN4A* (Nav1.4) expresado en el músculo esquelético, *SCN5A* expresado en el corazón (Nav1.5), y tres genes, *SCN1A* (Nav1.1), *SCN2A* (Nav1.2) y *SCN9A* (Nav1.7), expresados en neuronas centrales y periféricas.

Un trastorno del músculo esquelético que se debe a mutaciones en el Nav1.4 recibe el nombre de **parálisis periódica hiperpotasémica** (**HYPP** o **HyperPP**) ya que la debilidad muscular es desencadenada por una elevación de la $[K^+]$ sérica que puede aparecer después de un ejercicio intenso o de la ingestión de alimentos ricos en K^+. Un segundo trastorno relacionado con el Nav1.4 se denomina **paramiotonía congénita (PC).** Esta variedad de parálisis periódica puede inducirse en los individuos afectados mediante su exposición a temperaturas frías y da lugar a síntomas de miotonía (rigidez muscular) asociada a una descarga repetitiva anormal de potenciales de acción musculares.

Los **síndromes de QT largo** abarcan a un número diverso de defectos hereditarios del ritmo cardíaco que pueden dar lugar a muerte súbita por arritmias cardíacas, como la fibrilación ventricular. El QT largo hace referencia al alargamiento de la duración del potencial de acción cardíaco medido por el intervalo QT del electrocardiograma (v. pág. 505). Una variante de estos síndromes, clasificada como LQT3, es el resultado de una deleción de tres aminoácidos, ΔKPQ, en la región que enlaza los dominios repetitivos III y IV del canal de Na^+ Nav1.5 del corazón. Otras muchas mutaciones LQT3 del Nav1.5 se han cartografiado en familias afectadas. Los defectos genéticos en diversos canales de K^+ cardíacos causan también síndromes de QT largos, tal y como se describe en el cuadro 7-3.

Mutaciones en dos canales Nav diferentes expresados en el cerebro dan lugar a dos síndromes llamados **epilepsia generalizada**

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CUADRO 7-1 Defectos genéticos de los canales de Na^+ voltaje-dependientes *(cont.)*

con convulsiones febriles prolongada en edad (**GEFS + ;** Nav1.1) y **encefalopatía epiléptica infantil** (Nav1.2).

Ciertos defectos en el Nav1.7 en nervios periféricos dan lugar a una gama de síndromes que alteran la percepción del dolor **(nocicepción).** Varias sustituciones de aminoácidos aislados en el Nav1.7 dan lugar a síndromes con una sensibilidad aumentada e intensificada al dolor conocidos como **eritermalgia primaria (EP)** o **eritromelalgia familiar** N7-21 (del griego *erythros* [rojo] + *melos* [extremidad] + *algos* [dolor]) y **trastorno de dolor extremo paroxístico (TDEP).** Por el contrario, la *ausencia* de expresión funcional de este canal por una mutación sin sentido impide que se dispare el potencial de acción en las neuronas sensoriales nociceptivas aferentes, dando lugar a una incapacidad completa para percibir el dolor, o **insensibilidad al dolor asociada a una canalopatía (CIP).** Así pues, el desarrollo de fármacos que bloqueen selectivamente a los canales Nav1.7 podría dar lugar a una nueva clase de analgésicos.

La figura 7-15 ilustra la localización de varias mutaciones en el diagrama de topología de la membrana de un canal Nav genérico. La mayor parte de estas mutaciones del canal Nav provocan hiperexcitabilidad del nervio o el músculo debido a una alteración de la cinética de apertura o de cierre voltaje-dependiente que da lugar a una apertura excesiva o prolongada del canal.

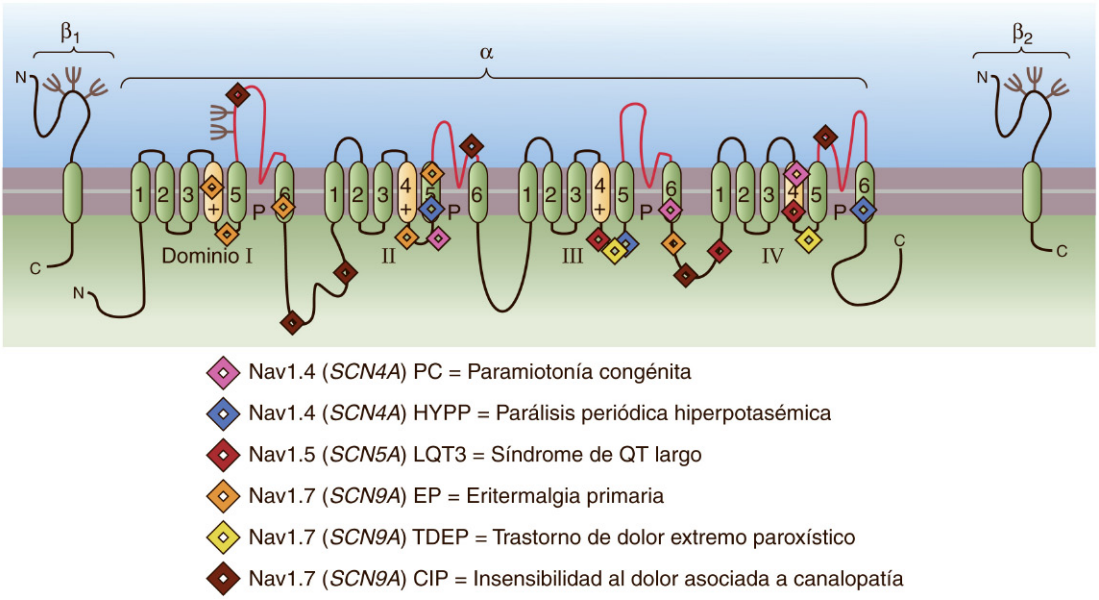


Figura 7-15 Mutaciones del canal de Na^+ en enfermedades genéticas humanas. El diagrama de topología muestra unos pocos ejemplos de localizaciones de mutaciones cartografiadas en tres genes de canales de Na^+ para seis canalopatías genéticas humanas. Los símbolos muestran lugares en una subunidad α del canal de Na^+ genérico. Todas estas mutaciones patológicas son mutaciones sin sentido que dan lugar a cambios o deleciones de aminoácidos, salvo en el caso de la insensibilidad al dolor asociada a una canalopatía, que se debe a mutaciones sin sentido que dan lugar a la falta de expresión funcional del canal Nav1.7. (Datos de Catterall WA: Cellular and molecular biology of voltage-gated sodium channels. Physiol Rev 72:S15-S48, 1992; Ashcroft FM: Ion Channels and Disease, Academic Press, 2000; and Drenth JPH, Waxman S: Mutations in sodium-channel gene SCN9A cause a spectrum of human genetic pain disorders. J Clin Invest 117:3606-3609, 2007.)

aumenta de manera tiempo-dependiente creciendo con la estimulación repetitiva o con la frecuencia de descarga de potenciales de acción (v. fig. 7-14*B*). La **dependencia del uso** ocurre porque el fármaco se une con mayor eficacia solo después de que el canal de Na^+ ya esté abierto. Esta acción dependiente del uso del fármaco aumenta más la inhibición de los impulsos nerviosos en los lugares en los que tiene lugar una descarga repetitiva de potenciales de acción. Los anestésicos locales se utilizan de forma generalizada para controlar el dolor durante procedimientos odontológicos, en muchas intervenciones de cirugía menor y para el trabajo de parto.

Los canales de Ca^{2+} contribuyen a los potenciales de acción en algunas células y también actúan en los mecanismos de acoplamiento eléctrico y químico

Los canales de Ca^{2+} pueden desempeñar cometidos importantes en la fase de despolarización de ciertos potenciales de acción, en el acoplamiento de la excitación eléctrica a la secreción o la contracción muscular y en otros procesos de transducción de señal. Como la $[Ca^{2+}]_e$ es de unos 1,2 mM, mientras la $[Ca^{2+}]_i$ de reposo es solamente de 10^{-7} M, un gradiente enorme favorece el flujo de entrada pasivo de Ca^{2+} al interior celular. A las $[Ca^{2+}]_e$ relativamente elevadas presentes en condiciones fisiológicas los canales de Ca^{2+} voltaje-dependientes son sumamente selectivos para el Ca^{2+}, con una permeabilidad para este catión que es unas 1.000 veces mayor que para el Na^+. Los canales de Ca^{2+} también son permeables a otros cationes divalentes alcalinotérreos como Sr^{2+} y Ba^{2+}, y a menudo se usan como sustitutos iónicos para registrar la actividad de los canales de Ca^{2+} en estudios electrofisiológicos. Sin embargo, si se reduce experimentalmente la $[Ca^{2+}]_e$ hasta un valor *no fisiológico* de $<10^{-6}$ M usando sustancias quelantes, los canales de Ca^{2+} pueden también conducir grandes corrientes de cationes alcalinos monovalentes, como Na^+ y K^+. Así pues, en términos de selectividad iónica intrínseca, el canal de Ca^{2+} se parece funcionalmente al canal de Na^+, salvo que la unión de alta afinidad del Ca^{2+} en el poro impide de manera eficaz el paso al resto de iones fisiológicos, salvo al propio Ca^{2+}.

El mecanismo de este comportamiento extraordinariamente selectivo se basa en interacciones interiónicas en el filtro de selectividad del poro. N7-10 Para que el canal de Ca^{2+} conduzca

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N7-21 Eritromelalgia o eritermalgia primaria

Colaboración de Ed Moczydlowski

Ciertos defectos en el gen humano *SCN9A,* que codifica al canal de Na^+ del nervio periférico Nav1.7, dan lugar a una variedad de síndromes que alteran la percepción dolorosa. La ausencia de expresión funcional de este canal por una mutación sin sentido da lugar a una insensibilidad completa al dolor. Diversas sustituciones de aminoácidos aislados por mutaciones sin sentido del gen del canal dan lugar a síndromes de ganancia funcional que conducen a una sensibilidad aumentada e intensificada al dolor conocida como eritermalgia primaria o **eritromelalgia** (del griego *erythros* [rojo] + *melos* [extremidad] + *algos* [dolor]) y **trastorno de dolor extremo paroxístico.** Estos hallazgos sugieren que el Nav1.7 podría ser una buena diana en la investigación de nuevos fármacos para el tratamiento del dolor.

BIBLIOGRAFÍA

Drenth JPH, Waxman SG. Mutations in sodium-channel gene SCN9A cause a spectrum of human genetic pain disorders. J Clin Invest 2007;117:3606-9.

Fischer TZ, Gilmore ES, Estacion M, et al. A novel Nav1.7 mutation producing carbamazepine-responsive erythromelalgia. Ann Neurol 2009;65:733-41.

Wikipedia. s.v. Erythromelalgia. http://en.wikipedia.org/wiki/Erythromelalgia. Consultado el 12 de julio de 2015.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

TABLA 7-2 Propiedades y clasificación de las subunidades α del canal de Ca^{2+}

	CANAL				
PROPIEDAD	**L**	**T**	**N**	**P/Q**	**R**
Cinética	Duración larga	Transitorio	Duración intermedia a larga	Duración intermedia a larga	Duración intermedia
Voltaje de activación	Umbral alto (> − 30 mV)	Umbral bajo (< − 30 mV)	Umbral alto (> − 30 mV)	Umbral alto (> − 30 mV)	Umbral alto (> − 30 mV)
Farmacología	Bloqueado por DHP	Menos sensible a DHP	Insensible a DHP, bloqueado por ω-conotoxina GVIA	Insensible a DHP, bloqueado por ω-agatoxina IVA	Insensible a DHP, ω-conotoxina GVIA y ω-agatoxina IVA
Localización	Corazón, músculo esquelético, neuronas, músculo liso vascular, útero, células neuroendocrinas	Nodo sinoauricular del corazón, neuronas cerebrales	Terminales presinápticos, dendritas y cuerpos celulares de neuronas	Células granulares cerebelosas de Purkinje, cuerpos celulares de las neuronas centrales	Células granulares cerebelosas, neuronas
Función	Acoplamiento EC en el músculo esquelético, conecta la despolarización de la membrana con la señalización de calcio intracelular	Disparo repetitivo de potenciales de acción en el corazón y en muchas neuronas	Liberación exocítica de neurotransmisor	Liberación exocítica de neurotransmisor	Liberación exocítica de neurotransmisor
Proteína de canal (gen)	Cav1.1 *(CACNA1S)* Cav1.2 *(CACNA1C)* Cav1.3 *(CACNA1D)* Cav1.4 *(CACNA1F)*	Cav3.1 *(CACNA1G)* Cav3.2 *(CACNA1H)* Cav3.3 *(CACNA1I)*	Cav2.2 *(CACNA1B)*	Cav2.1 *(CACNA1A)*	Cav2.3 *(CACNA1E)*

corriente deben unirse simultáneamente al menos dos iones de Ca^{2+}. Este mecanismo general, denominado **conducción multiiónica,** se aplica también a otras muchas clases de canales iónicos, y sobre todo a los canales de K^+. La conducción multiiónica desempeña por lo general un cometido importante para determinar las propiedades de permeabilidad de los canales con una elevada selectividad iónica, como los canales de Ca^{2+} y K^+.

Los canales de Ca^{2+} voltaje-dependientes contribuyen a la fase de despolarización de los **potenciales de acción** en ciertos tipos celulares. Merece la pena destacar que la cinética de las compuertas de los canales de Ca^{2+} voltaje-dependientes es más lenta que la de los canales de Na^+. Mientras que los canales de Na^+ tienen más importancia en el inicio de los potenciales de acción y para generar espigas de propagación rápida en los axones, los canales de Ca^{2+} a menudo dan lugar a una corriente despolarizante más mantenida, que es la base para los potenciales de acción más duraderos de las células cardíacas, las células del músculo liso, las células secretoras y numerosos tipos neuronales.

La exquisita selectividad de los canales de Ca^{2+} en condiciones fisiológicas les otorga cometidos especiales en la **regulación celular.** Cuando los canales de Ca^{2+} son activados por un estímulo eléctrico despolarizante o por una cascada de transducción de señales, permiten un flujo entrante de Ca^{2+} que eleva la $[Ca^{2+}]_i$. Así pues, al servir como un portal fundamental para el flujo entrante de Ca^{2+} a través de la membrana plasmática, estos canales no solo contribuyen a la despolarización de la membrana, sino que también desempeñan un cometido en la transducción de señales, ya que el Ca^{2+} es un segundo mensajero importante (v. pág. 60).

Los canales de Ca^{2+} también desempeñan un papel fundamental en un subgrupo especial de procesos de transducción de señal conocido como acoplamiento excitación-contracción y acoplamiento excitación-secreción. El **acoplamiento excitación-contracción (EC)** que hace referencia al proceso por el cual una despolarización eléctrica de la membrana celular da lugar a una contracción celular, como la contracción de la fibra muscular esquelética. En el acoplamiento EC del músculo esquelético (v. pág. 229), una clase de canales del Ca^{2+} de la membrana plasmática que se localiza en la membrana del túbulo transverso del músculo esquelético actúa como sensor del voltaje y establece una conexión mecánica directa con canales intracelulares de liberación de Ca^{2+} localizados en la membrana del retículo sarcoplásmico (RS). A diferencia de esto, los canales de Ca^{2+} desempeñan otro cometido en el acoplamiento EC del músculo cardíaco, donde los canales de Ca^{2+} de la membrana plasmática permiten la entrada inicial de Ca^{2+}. El incremento resultante en la $[Ca^{2+}]_i$ desencadena una liberación adicional de Ca^{2+} almacenado en el RS mediante un proceso conocido como liberación de Ca^{2+} inducida por Ca^{2+} (v. págs. 242-243).

El **acoplamiento excitación-secreción (ES)** es un proceso mediante el cual la membrana plasmática provoca la liberación de neurotransmisores en el sistema nervioso y la secreción de hormonas en el sistema endocrino. Para estos procesos se necesita un aumento de la $[Ca^{2+}]_i$ con el fin de desencadenar la exocitosis de vesículas sinápticas y secretoras.

En consonancia con los diversos papeles de los canales del Ca^{2+}, el genoma humano contiene 10 genes distintos (tabla 7-2) para la subunidad α_1 formadora de los **canales de Ca^{2+} voltaje-dependientes (Cav).** Los estudios moleculares han identificado también cuatro subunidades accesorias de los canales del Ca^{2+}: α_2, δ, β y γ (v. fig. 7-12*B*). Un solo gen da lugar a las subunidades α_2 y δ, que se separan mediante escisión proteolítica. Los estudios de coexpresión demuestran que estas subunidades accesorias pueden influir de manera notoria en la cinética, la sensibilidad del voltaje y los picos de corrientes exhibidos por las diversas subunidades α_1 del canal. En la tabla 7-2 se demuestra que la diversidad genética se refleja en la diversidad de las corrientes de Ca^{2+} en los diversos tipos celulares.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

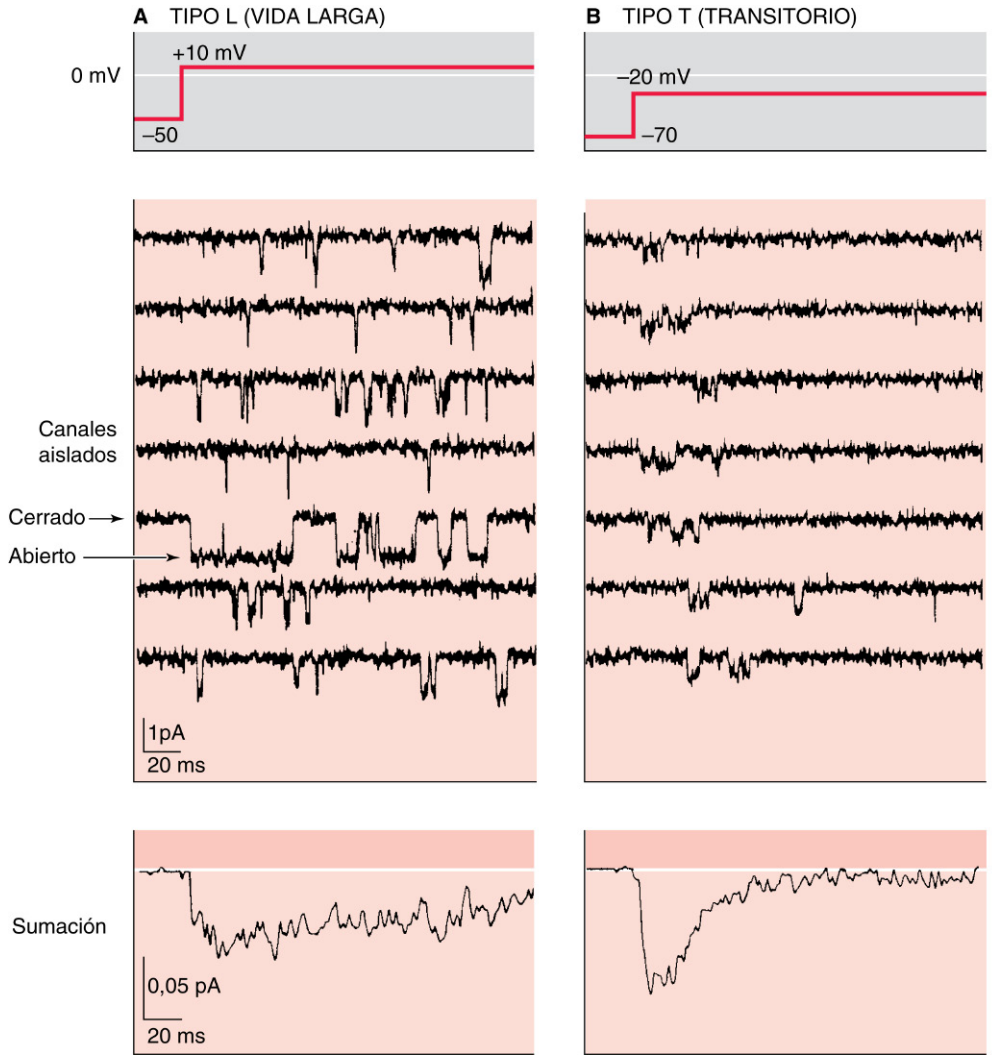


Figura 7-16 Registros de corrientes desde dos tipos de canales de Ca^{2+}. **A,** Datos procedentes de un experimento de fijación en parches unidos a la célula en miocitos ventriculares de cobaya. Estas corrientes son transportadas por Ba^{2+} a través de canales de Ca^{2+} de tipo L, los cuales conducen Ba^{2+} incluso mejor que el Ca^{2+}. En el panel del medio se muestran siete registros de corrientes de canal único obtenidos durante y después de un desplazamiento del voltaje citoplásmico desde −50 a +10 mV. La actividad del canal (es decir, las desviaciones hacia abajo) solo comienza después de la despolarización y continúa más o menos al mismo nivel a lo largo de toda la despolarización. El panel inferior muestra el promedio de numerosos registros que son similares a los mostrados en el panel central. **B,** Los experimentos que arrojan los resultados mostrados para los canales de Ca^{2+} de tipo T son idénticos, en cuanto al diseño, a los de **A,** salvo por el escalonamiento de la despolarización. De nuevo, la actividad del canal comienza solamente después de la despolarización *(panel del medio)*. Sin embargo, la actividad del canal es transitoria, desvaneciéndose durante una despolarización mantenida, como lo confirma la corriente promedio mostrada en el panel inferior. (Datos de Nilius B, Hess P, Lansman JB, Tsien RW: A novel type of cardiac calcium channel in ventricular cells. Nature 316:443-446, 1985.)

Los canales de Ca^{2+} se caracterizan como canales de tipo L, T, P/Q, N y R basándose en las propiedades cinéticas y en la sensibilidad a inhibidores

En la figura 7-16 se muestra un ejemplo de la diversidad funcional de los canales de Ca^{2+} en la que se observan dos tipos distintos de canales de Ca^{2+} voltaje-dependientes que se han identificado en células ventriculares mediante la técnica fijación de voltaje en parches de membrana. Si el parche acoplado a la célula se fija inicialmente a −50 mV y se despolariza después bruscamente hasta +10 mV, aparecen corrientes de gran conductancia (18 a 25 pS) a través de un canal de Ca^{2+} de inactivación lenta (v. fig. 7-16*A*). Sin embargo, si el mismo parche se fija inicialmente a −70 mV y se despolariza solo hasta −20 mV, aparecen en su lugar corrientes de escasa conductancia (8 pS) a través de un canal de Ca^{2+} de inactivación rápida (v. fig. 7-16*B*). Estos dos tipos de canales del Ca^{2+} se denominan, respectivamente, canal de **tipo L** (vida larga, del inglés *long-lived*) y de **tipo T** (transitorio). Los canales de tipo T se activan a un voltaje umbral menor (más negativo de −30 mV) que otros tipos de canales de Ca^{2+} y también se inactivan a lo largo de un rango de voltaje más negativo. Estas características de los canales de tipo T les permiten funcionar brevemente durante el inicio de los potenciales de acción y desempeñan un cometido en la descarga repetitiva de las células cardíacas y las neuronas. Otros tipos de canales de Ca^{2+}, como los canales de tipo L, N, P/Q y R, que se activan con un voltaje umbral superior (más positivo de −30 mV), median la duradera fase de meseta de los potenciales de acción lentos y proporcionan un flujo entrante de Ca^{2+} más sustancial para las respuestas contráctil y secretora. Los canales de Ca^{2+} de tipo N, P/Q y R parecen actuar como mediadores de la entrada de Ca^{2+} en ciertos terminales nerviosos presinápticos y desempeñan un papel importante en la facilitación de la liberación de neurotransmisores.

Aparte de la discriminación basada en el comportamiento de las compuertas, las isoformas del canal de Ca^{2+} también pueden

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CUADRO 7-2 Consecuencias de tener canales de Ca^{2+} genéticamente defectuosos

Dada su relevancia en el acoplamiento excitación-contracción y excitación-secreción, cabría esperar que las mutaciones que dan lugar a canales de Ca^{2+} voltaje-dependientes disfuncionales tuviesen numerosas consecuencias fisiológicas adversas. Aquí describimos los defectos del Cav que perturban la función cardíaca y neurológica. Las mutaciones del Cav y los trastornos autoinmunitarios relacionados que afectan específicamente al músculo son el tema del cuadro 9-1.

El canal Cav1.2 de tipo L se expresa notablemente en el corazón, pero también en otros muchos tejidos. Las mutaciones en el gen *CACNA1C* humano para el Cav1.2 están ligadas a dos canalopatías genéticas distintas: el síndrome de Timothy (LQT8) y una variante del síndrome de Brugada. El **síndrome de Timothy** se hereda siguiendo un patrón autosómico dominante con rasgos comunes de sindactilia (dedos fusionados), autismo y una arritmia de **QT largo.** La arritmia refleja aparentemente una ganancia de función debida a una inactivación defectuosa del Cav. El **síndrome de Brugada,** que supone también un riesgo de muerte súbita cardíaca, se reconoce por un patrón anormal en el electrocardiograma caracterizado por un segmento ST elevado y un intervalo QT acortado (v. fig. 21-7), o el denominado **QT corto.** Los defectos en al menos seis genes humanos diferentes están ligados a síntomas de tipo Brugada. Sin embargo, las mutaciones de Brugada de pérdida de función en el canal Cav1.2 provocan una inserción defectuosa de este canal en la membrana, disminuyendo la densidad de la corriente de Ca^{2+} en el corazón.

El canal Cav1.4 de tipo L se expresa notablemente en la retina y está ligado genéticamente a trastornos visuales. Una variante de la **ceguera nocturna estacionaria congénita ligada al cromosoma X** se debe a mutaciones en el gen *CACANA1F* que dan lugar a canales Cav1.4 no funcionales. La consecuencia es una menor liberación mantenida de transmisor por parte de los fotorreceptores en la oscuridad (v. fig. 15-11).

Las variaciones de aminoácidos en el gen humano *CACNA1H* para el canal de Ca^{2+} Cav3.2 de tipo T se asocian a diferentes tipos de epilepsia. Estos síntomas parecen reflejar una ganancia de función que favorece la corriente de Ca^{2+}. Los síndromes genéticos ligados a defectos en el Cav3.2 abarcan a una gama de epilepsias generalizadas idiopáticas como la **epilepsia mioclónica juvenil,** las **convulsiones tonicoclónicas generalizadas** y la **epilepsia generalizada con convulsiones febriles.**

El canal Cav2.1 de tipo P/Q, expresado en las células de Purkinje cerebelosas, es culpable de diversos trastornos del movimiento del SNC **(ataxia)** y de síndromes migrañosos. Mutaciones en el gen *CACNA1A* para el Cav2.1 ocasionan **ataxia episódica de tipo 2 (EA2), ataxia espinocerebelosa de tipo 6** y la **migraña hemipléjica familiar.** Los síntomas de la EA2 se deben a mutaciones del Cav2.1 que disminuyen la corriente de Ca^{2+}, mientras que los otros dos trastornos se deben a mutaciones que aumentan la corriente entrante de Ca^{2+}. El descubrimiento del origen genético de dichas enfermedades ha conducido a la comprensión de que delicadas perturbaciones de la actividad del canal del Ca^{2+} pueden tener profundas consecuencias sobre el apropiado funcionamiento del sistema nervioso humano.

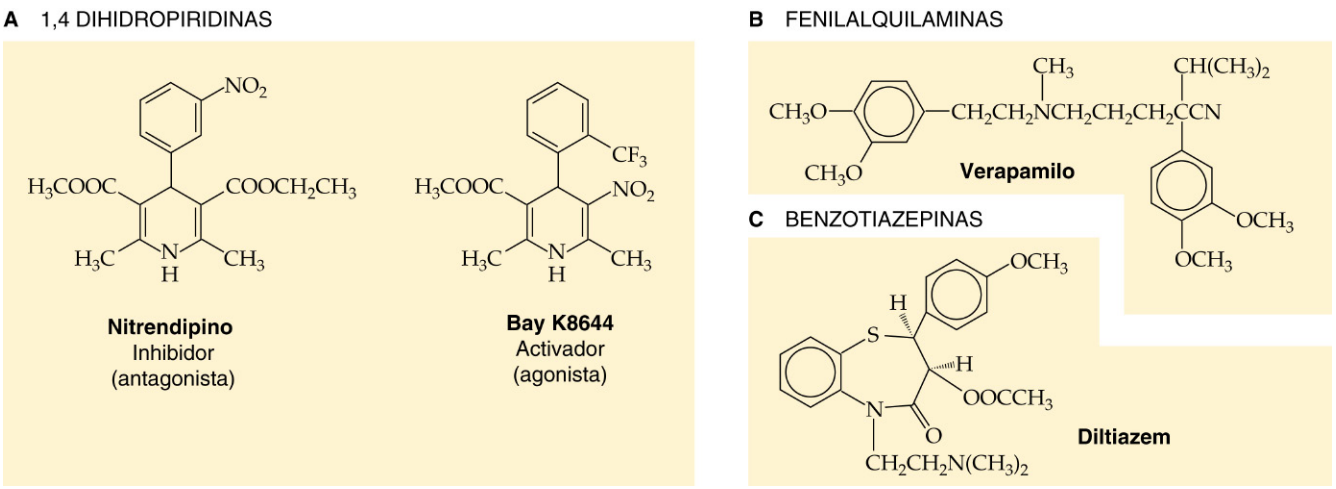


Figura 7-17 Antagonistas y agonistas de los canales de Ca^{2+} de tipo L. **A,** 1,4-Dihidropiridinas. Una DHP, nitrendipino, es un antagonista; otro, Bay K8644, es un agonista. **B,** Fenilalquilaminas. Verapamilo es un antagonista. **C,** Benzotiazepinas. Diltiazem es un antagonista.

distinguirse por su sensibilidad a diferentes fármacos y toxinas (v. tabla 7-2). Los **bloqueantes de canales del Ca^{2+}** son un grupo importante de sustancias terapéuticas. La figura 7-17 muestra las estructuras de representantes de tres clases diferentes de bloqueantes de los canales del Ca^{2+}: 1,4-dihidropiridinas (DHP), fenilalquilaminas y benzotiazepinas. Estos compuestos sintéticos están disponibles para el tratamiento de trastornos cardiovasculares, como la angina de pecho (v. cuadro 24-1), la hipertensión y diversas arritmias, y también poseen aplicaciones potenciales en el tratamiento de afecciones del SNC como el vasoespasmo cerebral y las convulsiones epilépticas.

Las DHP, como nitrendipino, bloquean selectivamente a los canales de Ca^{2+} de tipo L. Las fenilalquilaminas (p. ej., verapamilo) y las benzotiazepinas (p. ej., diltiazem) también inhiben a los canales de Ca^{2+} de tipo L; sin embargo, estas otras dos clases de fármacos actúan en lugares distintos al de la unión de las DHP. Derivados concretos de las DHP, como Bay K8644, en realidad *aumentan,* más que inhiben, las corrientes del canal del Ca^{2+}. Las DHP pueden tener efectos contrapuestos tanto a inhibidores (antagonistas) como activadores (agonistas), ya que estos actúan no taponando directamente el poro del canal, sino uniéndose a un sitio compuesto de hélices transmembrana S5 y S6 en el dominio III y S6 en el dominio IV. La unión farmacológica en dicha región probablemente induce cambios conformacionales en la estructura del canal y de este modo alteran la permeabilidad del Ca^{2+} y el comportamiento de sus compuertas.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Otras moléculas de utilidad para la discriminación de isoformas del canal del Ca^{2+} están presentes en el veneno del caracol marino *Conus geographus* y en la araña que teje una tela en forma de embudo denominada *Agelenopsis aperta*. El caracol produce un péptido llamado ω-conotoxina GVIA, que bloquea selectivamente a los canales de Ca^{2+} de tipo N. La araña produce el péptido ω-agatoxina IVA, que bloquea selectivamente a los canales de Ca^{2+} de tipo P/Q. Por el contrario, el canal de Ca^{2+} neuronal de tipo R es resistente a estas dos toxinas peptídicas.

El resumen de las propiedades básicas de los canales de Ca^{2+} de tipo L, T, N, P/Q y R contenido en la tabla 7-2 indica su supuesta correspondencia con 10 genes conocidos que codifican las subunidades α_1.

Los canales de K^+ determinan el potencial de reposo y regulan la frecuencia y la finalización de los potenciales de acción

Los canales de K^+ constituyen la familia más amplia y diversa de canales iónicos voltaje-dependientes. Los seres humanos tienen al menos 79 genes distintos que codifican canales de K^+ y se caracterizan por un dominio de poro S5-P-S6 selectivo para el K^+ (v. fig. 7-10). La conducción iónica a través de la mayoría de los tipos de canales de K^+ es sumamente selectiva para este ion según la secuencia de permeabilidad $K^+ > Rb^+ > NH_4^+ >> Cs^+ > Li^+$, Na^+, Ca^{2+}. En condiciones fisiológicas normales, el cociente de permeabilidad P_K/P_{Na} es >100 y el Na^+ puede bloquear a muchos canales de K^+. Algunos canales de K^+ pueden permitir el paso de una corriente de Na^+ en ausencia completa de K^+. Esta característica es análoga al comportamiento de los canales de Ca^{2+}, que permiten el paso de corrientes de Na^+ y K^+ en ausencia de Ca^{2+}.

Dada la fuerte selectividad para el K^+ y un potencial de equilibrio próximo a −80 mV, el papel fundamental de los canales de K^+ en las células excitables es oponerse a la acción de los canales excitadores de Na^+ y Ca^{2+} y estabilizar el estado de reposo. Mientras que algunos canales de K^+ son determinantes fundamentales del potencial de reposo, otros son responsables de la fase de repolarización y dan forma a los potenciales de acción, controlan la frecuencia de descarga y definen el comportamiento de las descargas rítmicas en ráfagas. Dichas funciones son de suma importancia para regular la fuerza y la frecuencia de todos los tipos de contracción muscular, en la terminación de la liberación de transmisor desde los terminales nerviosos, en la atenuación de la fuerza de las conexiones sinápticas y en la codificación de la intensidad de los estímulos sensoriales. Finalmente, los canales de K^+ actúan también en los epitelios regulando la absorción y la secreción de K^+.

Antes de entender la naturaleza molecular de los canales de K^+, los electrofisiólogos clasificaron las corrientes de K^+ según sus propiedades funcionales y su comportamiento de compuertas, agrupándolas en cuatro tipos principales de corrientes macroscópicas:

1. **Rectificadoras tardías de salida.**
2. **Rectificadoras transitorias de salida** (corrientes de tipo A).
3. **Corrientes de K^+ activadas por Ca^{2+}.**
4. **Rectificadoras de entrada.**

Estas cuatro corrientes fundamentales de K^+ son la manifestación macroscópica de cinco familias de genes diferentes (v. tabla 6-2, familia n.° 2):

1. **Canales Kv** (canales de K^+ voltaje-dependientes relacionados con la familia Shaker).
2. **Canales K_{Ca} con una conductancia pequeña o intermedia** (canales de K^+ activados por Ca^{2+}-calmodulina), como los canales SK_{Ca} e IK_{Ca}.
3. **Canales K_{Ca} de elevada conductancia** (canales BK_{Ca} activados por Ca^{2+} y canales de K^+ activados por Na^+ y H^+).
4. **Canales Kir** (canales de K^+ rectificadores de entrada).
5. **Canales K2P** (canales de K^+ de doble poro).

En los tres apartados siguientes comentaremos las diferentes familias de canales de K^+ y sus corrientes macroscópicas asociadas.

La familia Kv (o relacionada con Shaker) de los canales de K^+ actúa como mediadora en la corriente rectificadora tardía de salida y en la corriente transitoria de tipo A

La corriente de K^+ en el análisis de fijación de voltaje de HH del axón del calamar gigante (v. págs. 177-178) es un ejemplo de una corriente **rectificadora tardía de salida.** La figura 7-18*A* muestra que esta corriente se activa con retardo siguiendo un curso temporal sigmoideo (es decir, está *retrasada* en el tiempo, como en fig. 7-6*C*). La figura 7-18*B* es una representación gráfica de la relación *I-V* del pico de las corrientes obtenidas en experimentos como el presentado en la figura 7-18*A* y muestra que la corriente de salida aumenta mucho a voltajes positivos (es decir, es rectificadora *de salida*).

Una segunda variedad de corriente de K^+ que también es rectificadora de salida es la corriente de K^+ **transitoria de tipo A.** Esta corriente se caracterizó por primera vez en neuronas de moluscos, pero corrientes parecidas son comunes en el sistema nervioso de vertebrados. Las corrientes de tipo A se activan e inactivan relativamente rápido. Como su rango de voltaje de activación es normalmente más negativo que el de otras corrientes de K^+, están activadas a valores de V_m negativo que prevalecen durante la fase de hiperpolarización tardía de los potenciales de acción. En las neuronas que disparan repetitivamente, esta corriente de tipo A puede ser de suma importancia para establecer el intervalo entre las espigas sucesivas y de este modo la frecuencia de los potenciales de acción repetitivos. Por ejemplo, si la corriente de tipo A es pequeña, el V_m retorna relativamente rápido hacia el umbral, y en consecuencia el intervalo entre las espigas es breve y la frecuencia de descarga elevada (v. fig. 7-18*C*). Sin embargo, si la corriente de tipo A es grande, el V_m retorna lentamente al umbral y por tanto el intervalo entre espigas es largo y la frecuencia de descarga baja (v. fig. 7-18*D*). Estas corrientes de tipo A desempeñan un cometido crucial, ya que el sistema nervioso codifica a menudo la información sensorial en forma de modulación de la frecuencia de descarga.

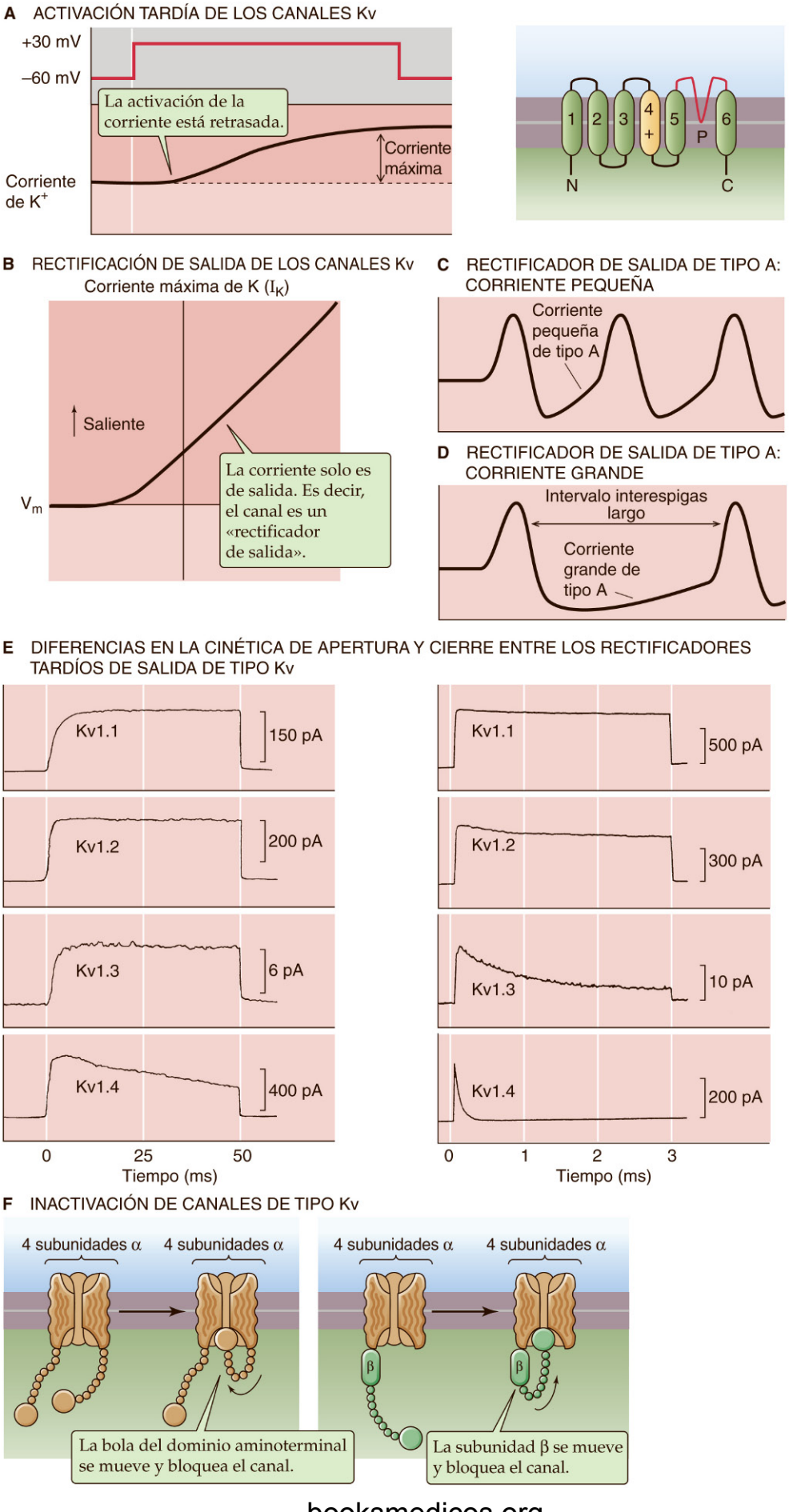
Los canales responsables de la corriente rectificadora tardía de salida y de la corriente transitoria de tipo A pertenecen a la **familia de canales Kv** (donde *v* quiere decir voltaje-dependientes). El prototipo de subunidad proteica de estos canales es el canal Shaker de *Drosophila* (v. fig. 7-12*C*). Todos los canales que pertenecen a esta familia conservan el núcleo de S1 a S6 característico del canal Shaker (v. fig. 7-10), pero pueden diferir ampliamente en cuanto a la longitud y la secuencia de sus dominios intracelulares aminoterminal y carboxiterminal. El elemento sensor de voltaje en el segmento S4 es responsable de la activación por despolarización; en realidad, el segmento S4 se desplaza saliendo a través de la membrana con voltajes despolarizantes, aumentando de esta manera la probabilidad de que el canal esté abierto. N7-13

La familia del canal Kv posee múltiples subclases (v. tabla 6-2, familia n°. 2). Cada uno de los miembros de esta familia de canales Kv, ya sea en *Drosophila* o en los seres humanos, muestra diferencias notorias en la cinética de compuertas que son análogas a las corrientes rectificadoras tardías (activación lenta) o de tipo A (inactivación rápida). Por ejemplo, la figura 7-18*E* muestra las corrientes macroscópicas de cuatro subtipos de canales Kv1 (o Shaker) del cerebro de la rata expresados heterólogamente en oocitos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org



booksmedicos.org

booksmedicos.org

CUADRO 7-3 Arritmias cardíacas congénitas e inducidas por fármacos ligadas a canales de K^+

Síndromes de QT largo congénitos

Como ya se ha comentado en el cuadro 7-1, anomalías cardíacas congénitas en ciertas personas dan lugar a un alargamiento del intervalo QT del electrocardiograma, llamado síndrome de QT largo, que se corresponde con un potencial de acción cardíaco prolongado. Los niños y adultos jóvenes afectados pueden mostrar un trastorno arrítmico del latido ventricular que puede conducir a la muerte súbita. Como ya hemos visto en el cuadro 7-1, una variante del síndrome del QT largo, el LQT3, implica mutaciones que aumentan la funcionalidad del canal de Na^+ cardíaco Nav1.5 *(SCN5A)* al prolongar su apertura. Sin embargo, al menos seis variantes del síndrome de QT largo, LQT1, LQT2, LQT5, LQT6, LQT7 y LQT13, se deben a mutaciones que provocan una menor funcionalidad en los canales de K^+ cardíacos (v. tabla 6-2, familia n.º 2) o en sus proteínas accesorias.

El **LQT1** se debe a mutaciones en el gen *KCNQ1* que codifica a la KvLQT1, una proteína de 581 residuos que pertenece a la familia Kv de los canales de K^+ voltaje-dependientes. Otra variante de esta enfermedad, el **LQT2,** el gen *KCNH2* que codifica a la HERG (por *human ether-à-go-go*) esta mutado. Este gen está relacionado con un gen defectuoso en la mutación *ether-à-go-go* de *Drosophila,* en la cual las moscas baten sus alas de forma convulsiva bajo una anestesia con éter. Tanto los canales de K^+ KvLQT1 como los HERG participan en la repolarización del potencial de acción cardíaco humano (v. pág. 488). El KvLQT1 actúa como mediador del componente de rectificación tardía de activación lenta (I_{Ks}) de la repolarización del potencial de acción cardíaco; el HERG media el componente de repolarización de activación rápida (I_{Kr}). Tanto el LQT1 como el LQT2 se deben a pérdidas de función asociadas a la disminución de la expresión del canal de K^+ en los miocitos cardíacos.

El KvLQT1 se asocia a minK, una pequeña proteína transmembrana codificada por el gen *KCNE1*. La minK modula la cinética de apertura y cierre del KvLQT1 y sus mutaciones causan el **LQT5.** Otras tres proteínas humanas íntimamente relacionadas con minK se conocen como MiRP1, MiRP2 y MiRP3 (proteínas relacionadas con la minK), que son productos de los genes *KCNE2, KCNE3* y *KCNE4,* respectivamente. El MiRP1 se asocia con HERG y las mutaciones en el MiRP1 están ligadas al **LQT6.**

Otros dos genes del canal de K^+ también causan síndromes de QT largo. Las mutaciones en el Kir2.1, codificadas por el gen *KCNJ2,* causan el **LQT7,** mientras que las mutaciones en el GIRK4, codificadas por el *KCNJ5,* causan el **LQT13.**

Síndrome de QT largo adquirido

El canal HERG destaca por su sensibilidad al bloqueo por numerosos tipos de fármacos, como antihistamínicos (p. ej., terfenadina), antipsicóticos (p. ej., sertindol) y fármacos gastrointestinales (p. ej., cisaprida). El bloqueo del HERG puede imitar con rapidez el cuadro genético del LQT2. La promiscua sensibilidad farmacológica del canal HERG parece deberse a características estructurales particulares de la cara interna del poro del canal que favorecen la unión de numerosas moléculas pequeñas e hidrófobas. Las personas con variaciones naturales en los genes del canal iónico que causan propensión subclínica para intervalos QT largos, o que tienen deficiencias en enzimas metabolizadoras de fármacos, parecen estar en especial riesgo. Numerosos fármacos han sido prohibidos o se han limitado sus aplicaciones terapéuticas debido al riesgo de que bloqueen el canal HERG. Actualmente todos los nuevos fármacos propuestos para su aplicación clínica deben someterse a un cribado de bloqueo del HERG para intentar prevenir la mortalidad secundaria al síndrome de QT largo adquirido.

de rana. Todos los subtipos del canal Kv1 (Kv1.1 a Kv1.4) muestran una cinética de activación sigmoidea cuando se examinan en una escala temporal breve, en el rango de milisegundos (lado izquierdo de la fig. 7-18*E*). Es decir, estos canales muestran cierto grado de activación «retardada». Canales Kv diferentes muestran tasas de activación distintas. Así pues, estas corrientes pueden modular la duración del potencial de acción manteniéndola *corta* (p. ej., en el nervio y el músculo esquelético) cuando la corriente rectificadora tardía se pone en marcha rápidamente, o manteniéndola *larga* (p. ej., en el corazón) cuando la corriente rectificadora se pone en marcha lentamente.

Los canales Kv1 también difieren notablemente en su cinética de *inactivación* cuando se observan a lo largo de una escala temporal larga, en el rango de segundos (lado derecho de la fig. 7-18*E*). El Kv1.1 muestra una escasa inactivación tiempo-dependiente (es decir, la corriente se mantiene a lo largo de todo el estímulo). Por otro lado, el canal Kv1.4 se inactiva por completo en menos de 1 segundo. El Kv1.2 y el Kv1.3 muestran un comportamiento intermedio.

¿Cómo se inactivan los canales Kv? La base estructural para un tipo concreto de inactivación del canal de K^+, conocida como **inactivación de tipo N,** es un tramo de unos 20 residuos de aminoácidos en el extremo aminoterminal de algunos canales Kv de inactivación rápida. Este dominio actúa como una bola que tapona o que bloquea la boca interna del canal después de abrirse; el resultado es la inactivación (v. fig. 7-18*F*). Así pues, este proceso se conoce también como **mecanismo de bola y cadena** de la inactivación del canal del K^+. Determinadas clases de subunidades β asociadas

Figura 7-18 Canales de K^+ rectificadores de salida. **A,** Obsérvese que en el experimento de fijación de voltaje una despolarización del V_m activa a la corriente, pero con un retraso. **B,** Se muestra la relación entre corriente y voltaje para un canal de K^+ rectificador tardío de salida, como en **A. C,** Esta corriente de K^+ de tipo A está activa a valores relativamente negativos del V_m y tiende a hiperpolarizar a la célula. En una neurona que se dispara espontáneamente, un bajo nivel de corriente A permite que el V_m aumente relativamente rápido hacia el umbral, lo que produce un intervalo interespiga relativamente breve y de este modo frecuencia de descarga alta. **D,** En una neurona que descarga espontáneamente, un nivel elevado de corriente de tipo A provoca que el V_m aumente relativamente lento hacia el umbral, lo que produce un intervalo interespiga largo y de este modo una baja frecuencia de descarga. **E,** Cuatro tipos diferentes de canales de K^+ (Kv1.1, Kv1.2, Kv1.3 y Kv1.4) del cerebro de mamíferos y expresados en oocitos de *Xenopus* muestran cinéticas de activación e inactivación durante pulsos despolarizantes del V_m desde −80 mV a 0 mV. Los paneles izquierdos, con una resolución temporal alta, muestran que algunos de estos canales se activan más lentamente que otros. Los paneles derechos, con una escala temporal más larga, muestran que la inactivación se acelera gradualmente desde Kv1.1 a Kv1.4. **F,** El panel izquierdo muestra la inactivación de tipo N, llamada así porque el N o grupo aminoterminal de la proteína es esencial para la inactivación. Cada una de las cuatro subunidades parece tener una «bola» aminoterminal unida mediante una «cadena» que puede oscilar hacia la zona que bloquea el poro. El panel derecho muestra una variante en la que ciertas subunidades β pueden proporcionan la bola y la cadena para las subunidades α del canal Kv que carecen por sí solas de esta en sus grupos aminoterminales. (Datos de Stühmer W, Ruppersberg JP, Schroter KH, et al: Molecular basis of functional diversity of voltage-gated potassium channels in mammalian brain. EMBO J 8:3235-3244, 1989.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

físicamente a algunas isoformas de los canales Kv tienen elementos estructurales que imitan al dominio de esta bola aminoterminal e inactivan rápidamente a las subunidades α del canal de K^+ que carecen de su propio dominio de bola de inactivación (v. fig. 7-11). Muchos canales de K^+ muestran también una segunda **inactivación de tipo C** más lenta que parece implicar la constricción de la boca externa del poro.

Varios canales de K^+ rectificadores tardíos son bloqueados mediante la aplicación interna o externa de iones de amonio cuaternario como el **TEA** (v. fig. 7-5*C*). Numerosas corrientes de K^+ transitorias de tipo A son inhibidas por otro catión orgánico, la **4-aminopiridina (4-AP),** la cual desplaza eficazmente el umbral del potencial de acción en la dirección negativa y también prolonga los potenciales de acción al inhibir la repolarización. Ambos efectos promueven la propagación de los potenciales de acción a través de regiones axónicas desmielinizadas, razón por la que la 4-AP ha sido aprobada para el tratamiento de síntomas de la esclerosis múltiple (v. cuadro 12-1). Dos familias distintas de toxinas peptídicas, las **caribdotoxinas** del veneno del escorpión y las **dendrotoxinas** del veneno de la serpiente mamba, discriminan determinados subtipos de canales Kv y K_{Ca} dependiendo de los aminoácidos concretos presentes en la región P. Dichas toxinas provocan hiperexcitabilidad nerviosa y muscular, generando la parálisis de las víctimas envenenadas.

Dos familias de canales de K^+ K_{Ca} son responsables de las corrientes de K^+ activadas por Ca^{2+}

Los canales de K^+ activados por Ca^{2+}, o canales K_{Ca}, están presentes en la membrana plasmática de las células de muchos tejidos diferentes. Un tipo concreto de canal K_{Ca} se muestra en la fig. 7-19*A*; se llama **BK_{Ca}** (por «*big* [grande]» K_{Ca}) o canal maxi-K_{Ca}, porque tiene una gran conductancia unitaria (~300 pS). En los experimentos de fijación de voltaje en parches de membrana, todos los canales K_{Ca} se reconocen fácilmente porque la probabilidad de apertura de cada canal individual aumenta al incrementarse la $[Ca^{2+}]$ en la superficie *intracelular* del parche de membrana (v. fig. 7-19*B* para BK_{Ca}). Aparte, la P_a del BK_{Ca} aumenta con voltajes positivos (v. fig. 7-19*C*). **N7-15** La figura 7-19*D* muestra cómo el aumento de la $[Ca^{2+}]_i$ provoca un desplazamiento negativo o hacia la izquierda de la P_a frente al V_m para los canales BK_{Ca}. Así pues, a voltajes negativos, la unión del Ca^{2+} a los dominios **reguladores de la conductancia del K^+ (RCK)** provoca que se abran los canales BK_{Ca}, cuando de otro modo estarían cerrados.

En principio, los canales K_{Ca} proporcionan un mecanismo estabilizador para contrarrestar la excitación repetitiva y la sobrecarga intracelular de Ca^{2+}. Los canales K_{Ca} son responsables de la fase de hiperpolarización tardía (hiperpolarización tardía) de los potenciales de acción (v. fig. 7-1*A*) en los cuerpos celulares de diversas neuronas. También se han visto implicados en la finalización de las ráfagas de potenciales de acción de las neuronas marcapasos. Así, el incremento gradual de la $[Ca^{2+}]_i$ que sucede durante el disparo repetitivo desencadena la apertura de los canales K_{Ca}, lo que da lugar a hiperpolarización y a un período quiescente entre ráfagas que dura hasta que la acumulación intracelular de Ca^{2+} es revertida por la acción de bombas de Ca (v. pág. 118). Los canales K_{Ca} también están presentes en alta densidad en muchos tipos de células del músculo liso, donde parecen contribuir a la relajación de la tensión proporcionando un contrapeso hiperpolarizante a la contracción Ca^{2+}-dependiente. En una serie de células no excitables, los canales K_{Ca} se activan durante el edema celular y contribuyen a la regulación del descenso de volumen (v. págs. 131-132).

Además del canal BK_{Ca} y los relacionados de K^+ activados por Na^+ y H^+, existe otra familia génica de canales de K^+ que abarca a los canales de K^+ activados por Ca^{2+} de conductancia baja o intermedia, denominados respectivamente **SK_{Ca}** e **IK_{Ca}** (v. tabla 6-2, familia n°. 2). A diferencia de los canales BK_{Ca}, los canales IK_{Ca} y SK_{Ca}, que están íntimamente relacionados, son *insensibles* al voltaje y se activan por proteína ligante de Ca^{2+}, la calmodulina (v. pág. 60). En algunas células, los canales SK_{Ca} e IK_{Ca} participan en la repolarización del potencial de acción y en la hiperpolarización tardía, regulando de este modo la frecuencia de descarga de potenciales de acción. El IK_{Ca} también actúa en la activación de los linfocitos.

Los canales de K^+ Kir permiten el paso de las corrientes de K^+ rectificadoras de entrada y los canales K2P pueden percibir el estrés

A diferencia de las corrientes rectificadoras tardías y de las corrientes de tipo A, que son corrientes de K^+ rectificadoras *de salida,* la corriente de K^+ rectificadora de entrada (conocida también como rectificadora anómala) conduce en realidad más corriente de K^+ en dirección *entrante* que saliente. Estas corrientes de K^+ rectificadoras entrantes en estado estacionario se han registrado en muchos tipos de células, como corazón, músculo esquelético y los epitelios. Desde el punto de vista fisiológico, estos canales ayudan a fijar el potencial de membrana en reposo en el potencial de equilibrio para el K^+ y evitan una pérdida excesiva de K^+ intracelular durante la actividad repetitiva y con los potenciales de acción de larga duración. En las células epiteliales, estas corrientes de K^+ rectificadoras de entrada son importantes porque estabilizan el V_m contraponiéndose a los transportadores iónicos electrogénicos que tienden a despolarizar la célula (v. cap. 5).

Las subunidades formadoras del canal de la familia del canal de K^+ **rectificadora de entrada (Kir)** son proteínas relativamente pequeñas (400 a 500 residuos) que no contienen el dominio de núcleo S1 a S6 completo que se observa en las familias de los canales Kv y K_{Ca}. Sin embargo, los canales Kir tienen un dominio de poro conservado parecido al segmento S5-P-S6 de los canales Kv (fig. 7-20*A*). **N7-13** La región P conservada es el elemento estructural más básico que es común a todos los canales de K^+. La ausencia de un dominio sensor de voltaje en S1 a S4 en los canales Kir concuerda con su pronunciada falta de activación voltaje-dependiente.

La figura 7-20*B* muestra una serie de corrientes de canales individuales de un tipo concreto de canal Kir, con concentraciones de K^+ iguales a ambos lados de la membrana y de Mg^{2+} en el lado citoplásmico. En dichas condiciones, el canal solamente conduce una corriente entrante de K^+. Una representación gráfica de la relación *I-V* derivada de dichos datos (v. fig. 7-20*C*) demuestra una rectificación de entrada típica de una corriente unitaria. A valores negativos de V_m la corriente entrante disminuye linealmente a medida que el voltaje se vuelve más positivo, y no se detecta corriente de salida a valores positivos del V_m. Sin embargo, cuando se omite el Mg^{2+} del lado citoplásmico de la membrana el canal muestra una **curva *I-V* óhmica** o lineal, incluso a lo largo de un rango positivo de valores del V_m. Así pues, la rectificación de entrada en este ejemplo se debe al **bloqueo intracelular** del canal por el Mg^{2+}. La inhibición selectiva de la corriente saliente de K^+ en presencia de Mg^{2+} intracelular se debe a la unión dependiente del voltaje de este ion metálico divalente. El voltaje interno positivo favorece la unión del Mg^{2+} a la boca interna de este canal (v. fig. 7-20*D*), como cabría esperar si el sitio de unión del Mg^{2+} estuviese situado dentro del campo eléctrico transmembrana. Como el canal no es permeable al Mg^{2+} actúa bloqueando la

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N7-15 El canal BK_{Ca}

Colaboración de Ed Moczydlowski

El canal BK_{Ca} se descubrió clonando y secuenciando al gen *Slowpoke* de *Drosophila*. La subunidad α formadora del canal BK_{Ca}, que se activa por Ca^{2+} intracelular, consta de un dominio S1 a S6 conservado, un segmento transmembrana S0 extra en el extremo aminoterminal y un dominio singular intracelular carboxiterminal de unos 850 residuos que consta de dos dominios RCK. Los dominios RCK contienen lugares de unión para el Ca^{2+} implicados en la activación del canal (v. tabla 6-2, familia n.º 2, así como la fig. 7-19).

Al igual que los canales Kv, los canales **BK_{Ca}** tienen un dominio sensor de voltaje análogo al de S4 y también se activan por un voltaje positivo.

Además de en la membrana plasmática, los canales BK_{Ca} también están presentes en la membrana mitocondrial interna de los miocitos cardíacos, donde ejercen un papel cardioprotector en condiciones de isquemia. La hipoxia incrementa la probabilidad de apertura de este canal, lo que conduciría a un flujo de salida de K^+ desde la matriz mitocondrial hacia el citoplasma; este flujo de salida tendería a mantener una $[K^+]$ citoplásmica relativamente elevada y ayudaría a mantener un potencial de reposo relativamente negativo.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

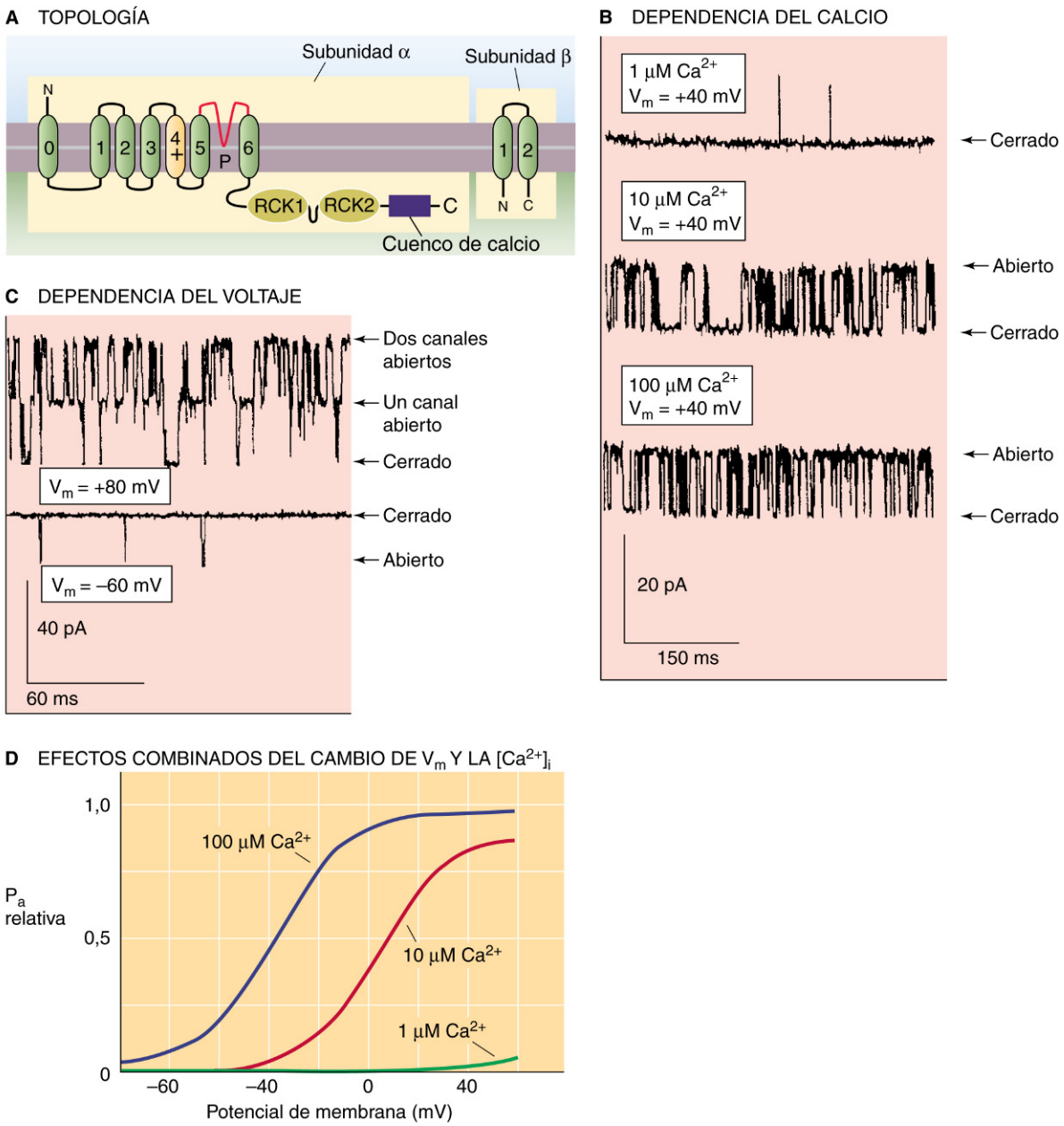


Figura 7-19 Canales de K^+ de conductancia elevada activados por Ca^{2+} (BK_{Ca}). **A,** Topología de los canales BK_{Ca}. **B,** Se muestran los datos de un experimento en canales BK_{Ca} que se expresan en oocitos de *Xenopus* y que se estudian usando una pipeta de parche en una configuración dentro-fuera. El V_m se mantiene siempre a +40 mV y la $[Ca^{2+}]$ en el lado citoplásmico del parche varía de 1 a 10 a 100 μM. Obsérvese que la actividad del canal aumenta al ir incrementándose la $[Ca^{2+}]_i$. **C,** El experimento es el mismo que en **B,** salvo que cuando el V_m se mantiene en −60 mV la actividad del canal es sumamente escasa. Por otra parte, cuando el V_m es de +80 mV, ambos canales del parche están abiertos la mayor parte del tiempo. **D,** Efectos combinados de cambiar el V_m y la $[Ca^{2+}]_i$. Se muestra una representación gráfica de la probabilidad relativa de apertura (P_a) de los canales K_{Ca} frente al V_m para tres concentraciones diferentes de Ca^{2+}. Los datos proceden de experimentos como los de **B.** (Datos de Butler A, Tsunoda S, McCobb DP, et al: mSlo, a complex mouse gene encoding «maxi» calcium-activated potassium channels. Science 261:221-224, 1993.)

corriente de salida de K^+. Sin embargo, los valores negativos del V_m arrastran al Mg^{2+} fuera del canal. Además, el K^+ entrante tiende a desplazar cualquier resto de Mg^{2+}. De este modo, el canal Kir favorece el flujo de entrada de K^+ sobre el flujo de salida. En condiciones fisiológicas, poliaminas catiónicas intracelulares como la espermina y la espermidina N7-16 bloquean los movimientos de salida a través de los canales Kir siguiendo un patrón similar al del Mg^{2+}, y son en gran medida responsables de la rectificación del canal Kir. En el músculo esquelético, el canal Kir2.1 (v. tabla 6-2, familia nº. 2) parece actuar en la recaptación de K^+ desde el sistema de túbulos T durante períodos prolongados de contracción muscular asociada a la elevación de la $[K^+]$ extracelular y la fatiga muscular.

La familia Kir de canales de K^+ muestra diversos modos de regulación. Una subfamilia Kir (canales de K^+ rectificadores de entrada activados por proteína G o **GIRK**) está regulada por las subunidades βγ de las **proteínas G** heterotriméricas (v. págs. 51-66). Por ejemplo, la estimulación del nervio vago ralentiza el latido cardíaco porque el neurotransmisor vagal acetilcolina se une a

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N7-16 Espermina y espermidina

Colaboración de Ed Moczydlowski

La espermina y la espermidina son reguladores importantes de numerosos procesos asociados al crecimiento celular. Estas poliaminas modulan la actividad de numerosos canales catiónicos, aparte de tener un efecto bloqueador de los canales Kir.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

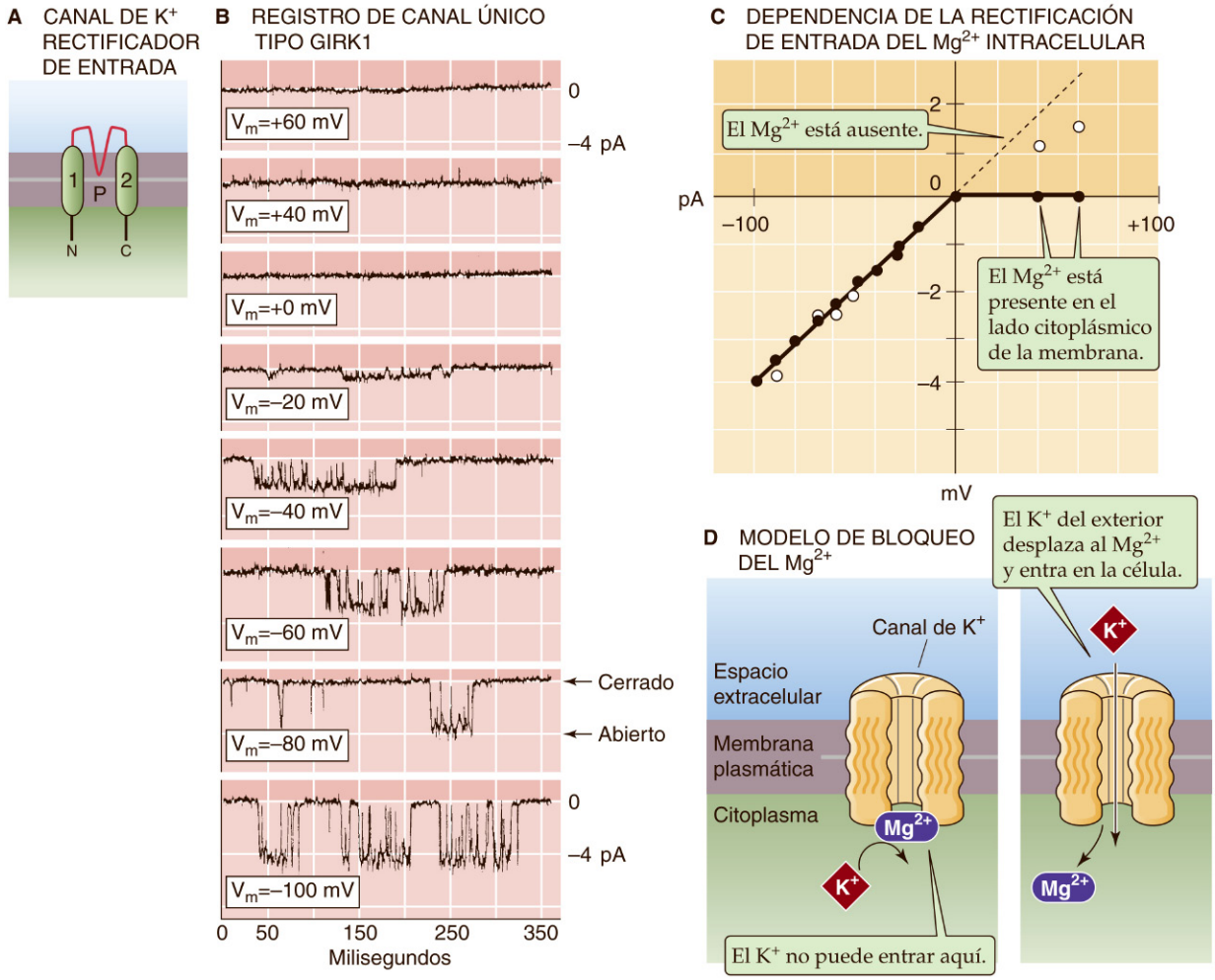


Figura 7-20 Canales de K^+ rectificadores de entrada. **A,** Esta familia de canales tiene solamente dos segmentos transmembrana que se corresponden con el dominio S5-P-S6 de los canales de K^+ voltaje-dependientes. **B,** Los canales GIRK1, un tipo particular del canal Kir, se expresaron en oocitos de *Xenopus* y se estudiaron mediante pipetas de parche en la configuración interior-fuera. El V_m se fijó a valores entre −100 mV y +60 mV, y la $[Mg^{2+}]$ era de 2,5 mM en el lado citoplásmico. Obsérvese que la actividad del canal aumenta a voltajes más negativos, pero el canal está prácticamente inactivo a voltajes positivos. **C,** La gráfica *I-V* muestra que existe una rectificación de entrada solamente en presencia de Mg^{2+} en el lado citoplásmico. En ausencia de Mg^{2+}, la relación *I-V* es casi lineal u óhmica. **D,** Como se muestra en el panel izquierdo, el Mg^{2+} citoplásmico obstruye el poro del canal y evita la *salida* de K^+ intracelular. Sin embargo, incluso en presencia de Mg^{2+}, el K^+ extracelular puede moverse hacia la célula desplazando al Mg^{2+}. (Datos de Kubo Y, Reuveny E, Slesinger PA, et al: Primary structure and functional expression of a rat G protein–coupled muscarinic potassium channel. Nature 364:802-806, 1993.)

receptores muscarínicos postsinápticos en el corazón que están acoplados a proteínas G. La unión de la acetilcolina a los receptores muscarínicos provoca la liberación de subunidades βγ de la proteína G, que difunden hasta un sitio en los canales GIRK vecinos activando su apertura. El incremento resultante en la corriente saliente de K^+ hiperpolariza la célula cardíaca, N7-17 ralentizando de este modo la velocidad a la que se aproxima el V_m al umbral de disparo del potencial de acción y disminuyendo la frecuencia cardíaca. Los canales GIRK también se activan por el fosfolípido de membrana fosfatidilinositol 4,5-bifosfato (PIP_2). Así pues, los receptores acoplados a la proteína G que activan a la fosfolipasa C dan lugar a la liberación de PIP_2, activando de este modo a los canales GIRK.

Otra subfamilia de canales de K^+ Kir conocida como **canales K_{ATP}** está regulada directamente por nucleótidos de adenina. Los canales K_{ATP} están presentes en la membrana plasmática de numerosos tipos celulares, como el músculo esquelético, el corazón, las neuronas, las células β pancreáticas secretoras de insulina y el túbulo renal. Se inhiben por el ATP intracelular y se activan por ADP de manera compleja. Parece que proporcionan un nexo directo entre el metabolismo celular, por una parte, y la excitabilidad de la membrana y el transporte de K^+, por la otra. Por ejemplo, si disminuyen los niveles celulares de ATP por una privación de oxígeno, la apertura de dichos canales hiperpolarizará la célula para suprimir la entrada de Ca^{2+} y la descarga de potenciales de acción, disminuyendo de este modo el gasto energético. Las células β pancreáticas responden a un aumento de la [glucosa] plasmática elevando la captación de glucosa y, de este modo, el metabolismo de la glucosa y el cociente citoplásmico de ATP/ADP. Este aumento del cociente inhibe lo suficiente a los canales K_{ATP} como para causar una pequeña despolarización, que activa a su vez a los canales de Ca^{2+} voltaje-dependientes, dando lugar a una secreción de insulina Ca^{2+} dependiente (v. págs. 1039-1041).

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N7-17 Hiperpolarización por activación de los GIRK

Colaboración de Ed Moczydlowski

Aunque los canales Kir permiten mejor el paso de corriente en dirección entrante que saliente, el potencial de membrana (V_m) normalmente nunca es más negativo que el E_K. De este modo, la corriente de K^+ *neta* entrante no sucede fisiológicamente. Como resultado, la activación de los canales GIRK hiperpolariza las células cardíacas al aumentar la conductancia al K^+ o la corriente saliente de K^+.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Los canales K_{ATP} también son la diana de un grupo de antidiabéticos denominado **sulfonilureas,** entre los que están la tolbutamida y la glibenclamida. Las sulfonilureas se usan en el tratamiento de la diabetes de tipo 2 (o no insulinodependiente), ya que inhiben a los canales K_{ATP} pancreáticos y estimulan la liberación de insulina. Otro grupo de fármacos con diversidad química (p. ej., pinacidil y cromacalima), llamado abridores de canales de K^+, activa a los canales K_{ATP} y BK_{Ca}. Estos abridores de canales de K^+ pueden tener cierto potencial terapéutico, a la luz de su capacidad para relajar diferentes tipos de músculo liso. La capacidad de las sulfonilureas de inhibir los canales K_{ATP} depende de una subunidad accesoria denominada **receptor de la sulfonilurea (SUR).** Esta proteína es un miembro de la familia de proteínas del casete de unión a ATP (v. págs. 118-120) que incluye dos dominios de unión a nucleótidos.

La familia de canales de K^+ descubierta más recientemente es la de los canales **K2P** o de doble poro, la cual consta de una repetición en tándem de la topología Kir básica (v. fig. 6-20*F*). Como la subunidad monomérica de los canales K2P contiene dos dominios de poro S5-P-S6 unidos, un dímero del monómero contiene cuatro poros S5-P-S6 y forma por tanto un canal funcional. Los canales K2P se han implicado en la génesis del potencial de membrana en reposo. Los canales de K^+ codificados por los 15 genes humanos para los canales K2P pueden activarse por diferentes señales químicas y físicas, como el PIP_2, el estiramiento de la membrana, el calor, un pH intracelular alto y anestésicos generales. Parece que estos canales están implicados en una amplia gama de funciones sensoriales y neuronales.

PROPAGACIÓN DE LOS POTENCIALES DE ACCIÓN

La propagación de las señales eléctricas en el sistema nervioso implica a bucles de corriente locales

La extraordinaria diversidad funcional de los canales iónicos proporciona una amplia gama de mecanismos a través de los cuales puede modificarse el potencial de membrana de una célula para evocar una señal eléctrica o una respuesta bioquímica. Sin embargo, los canales no controlan solos la propagación de la corriente eléctrica. Al igual que sucede con un alambre de cobre, la propagación pasiva de la corriente en el tejido biológico depende de la naturaleza del medio conductor y aislante. Otros factores importantes son la geometría (es decir, la forma de la célula y la anatomía tisular), la resistencia eléctrica de las soluciones acuosas y la membrana celular, y la capacitancia de la membrana. Además, la propagación electrotónica de las señales eléctricas no se limita a las células excitables.

La propagación eficiente de un cambio en el V_m es esencial para la integración *local* de las señales eléctricas a nivel de una célula y para la transmisión *global* de las señales a través de grandes distancias en el cuerpo. Como ya hemos comentado antes en este capítulo (v. fig. 7-2), los *potenciales de acción* se propagan con un patrón regenerativo sin perder amplitud, siempre y cuando la despolarización se propague a una zona adyacente de membrana excitable y tenga la intensidad suficiente para despolarizar la membrana por encima de su umbral. Sin embargo, también ocurren muchos tipos de potenciales subumbral *no regenerativos* que se propagan cortas distancias a lo largo de las membranas celulares. Estas **respuestas graduadas,** que también hemos comentado antes, contrastan con la naturaleza del todo o nada de los potenciales de acción. Dichas señales no regenerativas incluyen a los **potenciales de receptor** generados durante la transducción de estímulos sensoriales y los **potenciales sinápticos** generados por la apertura de canales activados por agonistas.

En una respuesta graduada, cuanto mayor es el estímulo mayor será el cambio del voltaje. Por ejemplo, cuanto mayor sea la intensidad de la luz que ilumina a un fotorreceptor de mamífero en la retina mayor será la hiperpolarización producida en la célula. Del mismo modo, cuanto mayor sea la concentración de acetilcolina aplicada a la unión neuromuscular postsináptica mayor será la despolarización resultante (es decir, el potencial sináptico). Al igual que disminuyen las respuestas del voltaje subumbral producidas por inyecciones de corriente en la célula a través de un microelectrodo mediante propagación **electrotónica** pasiva, las señales graduadas se disipan a lo largo de distancias de unos pocos milímetros y así pues solo tienen efectos locales. Por el contrario, los potenciales de acción generados activamente por una despolarización superior al umbral pueden propagarse más de un metro a través de los axones nerviosos.

La propagación electrotónica de los cambios de voltaje a lo largo de la célula se produce por el flujo de corriente eléctrica que es transportada por los iones en los medios intracelular y extracelular a lo largo de las vías de menor resistencia eléctrica. Tanto las despolarizaciones como las hiperpolarizaciones de un área pequeña de membrana producen **corrientes de circuito local.** La figura 7-21*A* muestra cómo un cambio transitorio de voltaje que ocurre durante un potencial de acción en una zona activa concreta origina un flujo local de corriente. El citoplasma de la región activa, donde la membrana está despolarizada, presenta un leve exceso de carga positiva comparado con las regiones inactivas adyacentes del citoplasma, que tienen un leve exceso de carga negativa. N7-18 Este desequilibrio de carga en el interior del citoplasma causa que las corrientes de iones fluyan desde la región eléctricamente excitada a las regiones adyacentes del citoplasma. Como la corriente fluye siempre en un circuito completo a lo largo de las vías de menor resistencia, se propaga longitudinalmente desde las regiones positivas a las negativas a lo largo del citoplasma, se sale a través de vías de conductancia de membrana («canales de fuga») y fluye a lo largo del medio extracelular de vuelta al lugar de origen, cerrándose de este modo el bucle de corriente. Debido a este flujo de corriente (es decir, movimiento de carga positiva), la región de la membrana inmediatamente adyacente a la región activa se despolariza más, y finalmente el V_m alcanza el umbral. De este modo, también se genera un potencial de acción en esta región adyacente. Las fibras nerviosas y musculares conducen impulsos en ambas direcciones si se excita una fibra inactiva en una localización central, como sucede en este ejemplo. Sin embargo, si se inicia un potencial de acción en un extremo de una fibra nerviosa, solamente discurrirá hasta el extremo opuesto y se detendrá porque el período refractario impedirá que el impulso retorne (v. pág. 302). De la misma manera, las corrientes generadas por respuestas subumbrales migran por igual en ambas direcciones.

La mielina mejora la eficiencia con la cual los axones conducen los potenciales de acción

El flujo de la corriente eléctrica a lo largo de un axón nervioso cilíndrico se ha comparado a menudo con el flujo eléctrico a través de un cable submarino. A ambos tipos de fibras conductoras se les aplican los mismos principios. Un cable submarino está diseñado para transportar una corriente eléctrica a lo largo de grandes distancias con una pérdida escasa de corriente; por tanto, está fabricado a partir de un metal de alta conductividad (resistencia baja) en su parte central y de un aislante de plástico grueso que envuelve la parte central para evitar que se pierda corriente al agua marina

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N7-18 Separación de la carga necesaria para generar un potencial de membrana

Colaboración de Ed Moczydlowski

Para generar un potencial de membrana debe haber una separación de pocas cargas a través de la membrana. ¿Qué magnitud debe tener estar carga? Imaginemos que tenemos una célula esférica con un diámetro de 10 μm. Si la $[K^+]_i$ es de 100 mM y la $[K^+]_e$ es de 10 mM, el V_m según la ecuación de Nernst sería de −61,5 mV (o −0,0615 V) para una membrana perfectamente selectiva al K^+ a 37°C. ¿Cuál es la carga *(Q)* en 1 cm^2 de «placas» del condensador de la membrana? Asumimos que la capacitancia específica es de 1 $\mu F/cm^2$. Por la ecuación 6-13 del texto sabemos que:

$$Q = CV \qquad \textbf{(NE 7-11)}$$

donde Q se mide en culombios (C), C en faradios (F) y V en voltios (V). De este modo,

$$Q = (1 \times 10^{-6}\ F\ cm^{-2}) \times (0{,}0615\ V) = 61{,}5 \times 10^{-9}\ cm^{-2} \qquad \textbf{(NE 7-12)}$$

Un faraday es la carga de 1 mol de iones monovalentes, o 96.480 C **N6-12** Para calcular cuántos moles de K^+ necesitamos para alcanzar una carga eléctrica de $61{,}5 \times 10^{-9}$ C cm^{-2} (es decir, la Q en la ecuación anterior), dividimos sencillamente Q por el faraday. Como el V_m es negativo, la célula necesita perder K^+:

$$\text{Déficit de } K^+ \text{ por } cm^2 \text{ de membrana} = \frac{\left(\frac{61{,}5 \times 10^{-9}\ C}{cm^2}\right)}{\left(\frac{96.480\ C}{mol}\right)} = 6{,}37 \times 10^{-13}\ \text{moles}\ cm^{-2} \qquad \textbf{(NE 7-13)}$$

El área de superficie para una célula esférica con un diámetro de 10 μm es $3{,}14 \times 10^{-6}$ cm^2. Por tanto,

$$\text{Déficit total de } K^+ \text{ por célula} = \frac{6{,}37 \times 10^{-13}\ \text{moles}}{cm^{-2}} \times \frac{3{,}14 \times 10^{-6}\ cm^{-2}}{1} = 2{,}0 \times 10^{-18}\ \text{moles} \qquad \textbf{(NE 7-14)}$$

El volumen de esta célula es $0{,}52 \times 10^{-12}$ l. Como la $[K^+]_i$ es de 100 mM,

$$\text{Contenido total de } K^+ \text{ de la célula} = (0{,}1\ \text{mol/l}) \times (0{,}52 \times 10^{-12}\ \text{l}) = 0{,}52 \times 10^{-13}\ \text{moles} \qquad \textbf{(NE 7-15)}$$

¿Qué fracción del contenido total de K^+ de la célula representa la carga separada por la membrana?

$$\text{Fracción de } K^+ \text{ de la célula} = \frac{\text{Déficit de } K^+ \text{ de la célula}}{\text{Contenido total de } K^+ \text{de la célula}} = \frac{2{,}0 \times 10^{-18}\ \text{moles}}{0{,}52 \times 10^{-13}\ \text{moles}} = 4 \times 10^{-5} o\ 0{,}004\% \qquad \textbf{(NE 7-16)}$$

Así pues, en el proceso de generar un V_m de −61,5 mV, nuestra célula hipotética necesita perder solamente el 0,004% de su contenido total de K^+ para cargar la capacitancia de la membrana celular.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

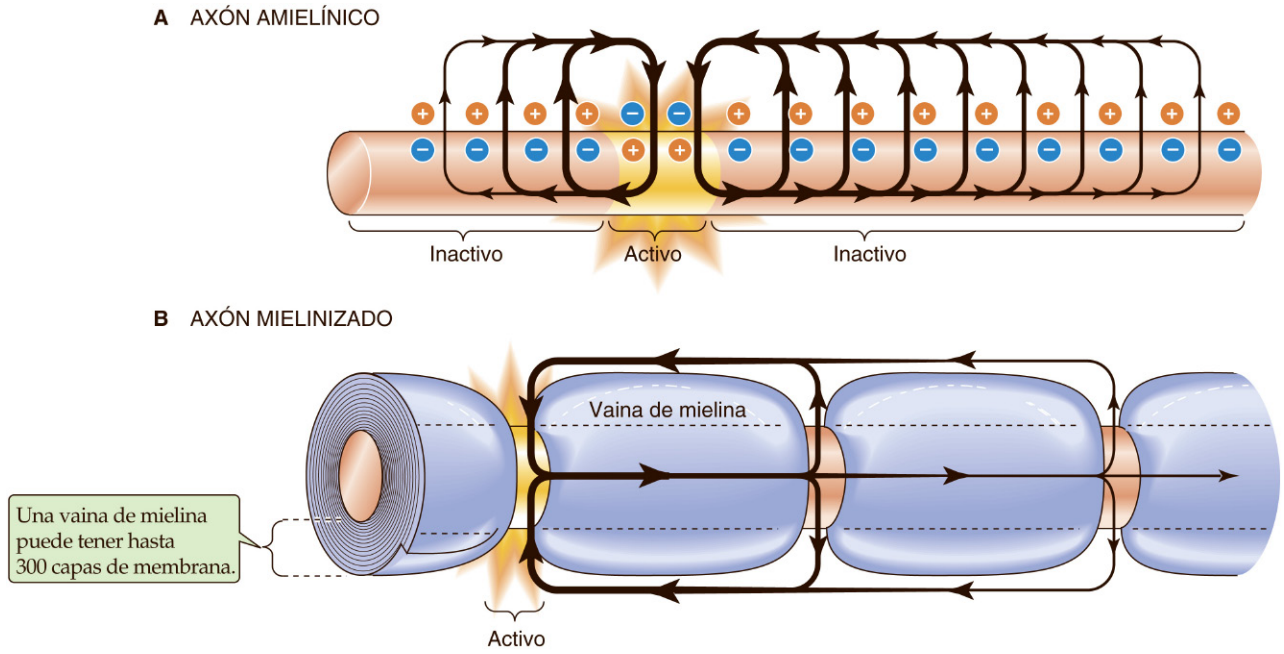


Figura 7-21 Bucles locales de corriente durante la propagación del potencial de acción. **A,** En un axón amielínico las corrientes iónicas fluyen en un determinado momento como resultado del potencial de acción (zona «activa»). En las zonas «inactivas» colindantes a la zona activa las corrientes salientes dan lugar a despolarización. Si la membrana no está en período refractario absoluto y si la despolarización es lo suficientemente grande para alcanzar el umbral, las zonas inactivas inmediatamente colindantes se volverán activas y dispararán su propio potencial de acción. En las zonas inactivas más distantes, la corriente de salida no es lo suficientemente intensa como para lograr que el V_m alcance el umbral. De este modo, las magnitudes de las corrientes salientes disminuyen uniformemente a medida que nos alejamos de la zona activa. **B,** En este ejemplo, la zona «activa» es un solo nodo de Ranvier. A medida que un potencial de acción se conduce a lo largo de un axón mielinizado, la corriente iónica fluye solamente a través de los nodos, los cuales carecen de mielina y tienen una densidad muy alta de canales de Na^+. La corriente iónica no fluye a través de la membrana internodal debido a la elevada resistencia generada por la mielina. En su lugar, como un potencial de acción se dispara en un *nodo,* las propiedades de resistencia y capacitancia de la membrana *internodal* adyacente (v. fig. 6-11) dan lugar a un desplazamiento de la carga a través de esta membrana *internodal,* es decir, a una *corriente capacitativa,* que en realidad es la responsable de la conducción del potencial de acción a través de la región internodal. Como resultado, la corriente que fluye por el axón se conserva y la densidad de la corriente en los nodos es muy alta, disparando un potencial de acción en el nodo siguiente. De este modo, el potencial de acción regenerativo se propaga de manera «saltatoria», saltando de un nodo a otro.

circundante. Por contra, el axoplasma de una fibra nerviosa posee una resistencia mucho mayor que un cable de cobre y la membrana nerviosa tiene fugas inherentes debido a una conductancia de fondo a través de canales. Por tanto, en una fibra biológica, como una célula nerviosa o muscular, parte de la corriente se pierde pasivamente hacia el medio circundante y la amplitud de la señal se disipa rápidamente en una distancia corta.

Los sistemas nerviosos animales utilizan dos estrategias básicas para mejorar las propiedades de conducción de las fibras nerviosas: 1) aumentan el diámetro del axón, disminuyendo de este modo la resistencia interna del cable, y 2) mielinizan las fibras, con lo cual se aumenta el aislamiento eléctrico alrededor del cable. La velocidad de conducción de los potenciales de acción aumenta a medida que lo hace el **diámetro del axón,** ya que la resistencia interna del axoplasma muestra una relación inversa con el área de sección transversal interna del axón. Las fibras nerviosas amielínicas del axón del calamar gigante (con diámetros grandes de hasta 1.000 µm) constituyen un buen ejemplo de este tipo de adaptación del tamaño. Estos axones nerviosos actúan de mediadores en la respuesta de escape del calamar de sus depredadores y pueden propagar potenciales de acción a una velocidad de hasta 25 m/s.

En los vertebrados, la **mielinización** de los axones nerviosos de menor diámetro (1 a 5 µm) sirve para mejorar la eficiencia de la propagación del impulso, especialmente en las grandes distancias como las de los nervios que van desde el cerebro a las extremidades. Los axones están literalmente embebidos en la mielina, la cual está compuesta de capas de membranas de ciertos tipos de células gliales enrolladas concéntricamente (v. págs. 292-293). El grosor de la vaina de mielina puede suponer del 20 al 40% del diámetro de una fibra nerviosa y la vaina puede constar de hasta 300 capas de membrana. Las células gliales que producen mielina se denominan células de Schwann en la periferia y oligodendrocitos en el cerebro. Como la resistencia total es la suma de las resistencias en serie y la capacidad total es la suma de los recíprocos de las capacidades en serie, la resistencia de la fibra mielínica con 300 capas de membrana está aumentada por un factor de 300 y su capacitancia reducida por un factor de 1/300 respecto a una membrana amielínica. Este gran incremento de la resistencia de membrana minimiza la pérdida de corriente a través de la membrana axonal permeable y obliga a la corriente a fluir longitudinalmente a lo largo del interior de la fibra.

En los nervios periféricos mielinizados la vaina de mielina está interrumpida a intervalos regulares formando regiones cortas (1 µm) descubiertas llamadas **nodos de Ranvier.** La longitud de los segmentos axonales mielinizados entre los nodos amielínicos adyacentes oscila entre 0,2 y 2 mm. En los axones de mamíferos la densidad de canales de Na^+ voltaje-dependientes es sumamente elevada en la membrana nodal, mientras que los canales de K^+ se localizan en las regiones paranodales que flanquean cada nodo.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

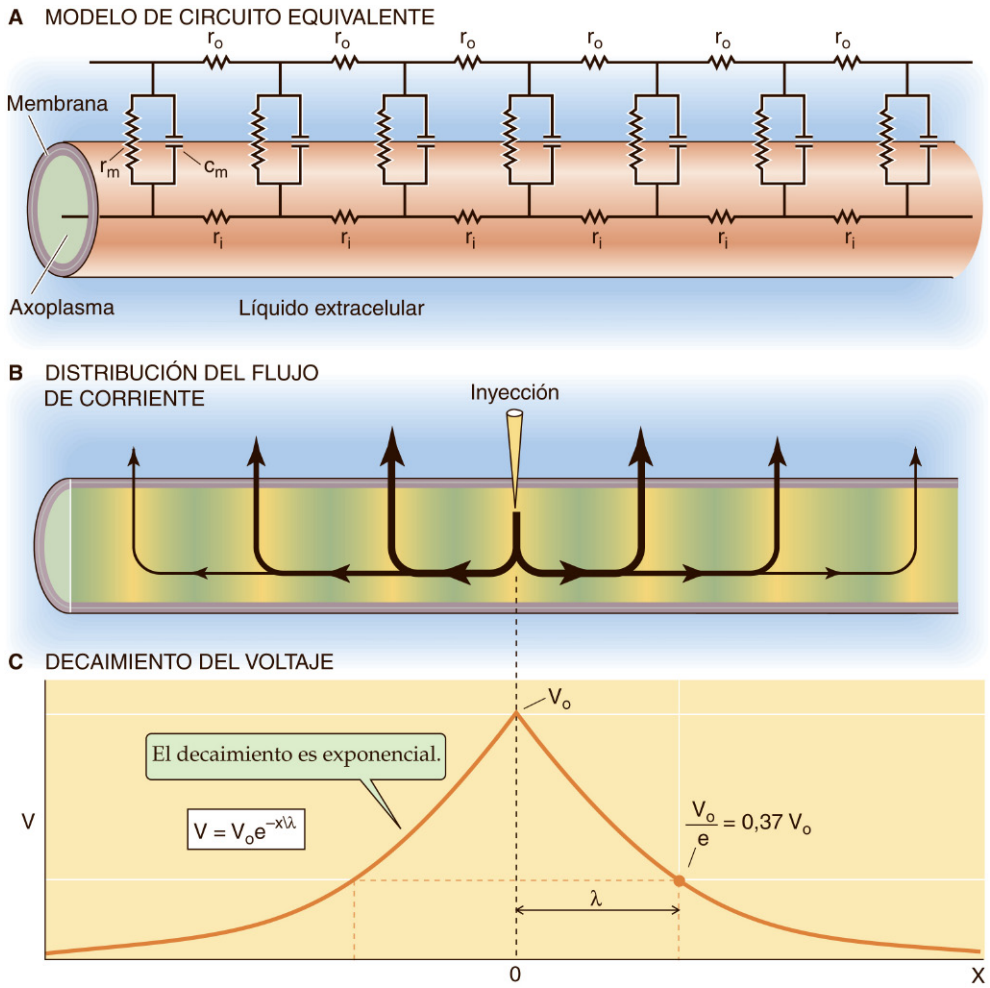


Figura 7-22 Propiedades de cable pasivo de un axón. **A,** El axón está representado como un «cable» cilíndrico hueco que está lleno de una solución electrolítica. Todas las propiedades eléctricas del axón están representadas por elementos discretos que se expresan en términos de longitud del axón. r_i es la resistencia del medio interno. Del mismo modo, r_e es la resistencia del medio externo. r_m y c_m son la resistencia y la capacitancia de la membrana por cada elemento discreto de la longitud del axón. **B,** Cuando se inyecta corriente en el axón, la corriente fluye alejándose del lugar de la inyección en ambas direcciones. La densidad de la corriente disminuye suavemente al alejarse del punto de la inyección. **C,** Como la densidad de la corriente disminuye con la distancia desde el punto de inyección en **B,** el potencial electrotónico *(V)* también decae exponencialmente con la distancia en ambas direcciones. V_o es el cambio máximo del V_m que está en el lugar de inyección de la corriente.

Esta singular anatomía de los axones mielinizados da lugar a un modo de propagación del impulso conocido como **conducción saltatoria.** El flujo de corriente que se inicia en un nodo excitado fluye directamente hasta los nodos adyacentes, con una pérdida escasa de corriente transmembrana en la región internodal (v. fig. 7-21*B*). En otras palabras, la elevada resistencia de membrana en la región internodal obliga a la corriente a viajar de un nodo al siguiente.

La elevada eficiencia de la conducción del impulso en dichos axones permite que varios nodos adyacentes en la misma fibra disparen un potencial de acción prácticamente de manera simultánea a medida que se propaga. De este modo, la conducción saltatoria en un nervio mielinizado puede alcanzar una velocidad muy alta, de hasta 130 m/s. Así pues, la velocidad del potencial de acción en una fibra nerviosa mielínica puede ser varias veces mayor que en un axón gigante amielínico, incluso aunque el diámetro del axón de la fibra mielinizada pueda tener una magnitud más de dos órdenes menor. Durante la conducción de un potencial de acción en un axón mielinizado, las regiones intracelulares entre los nodos también se despolarizan transitoriamente como resultado de la corriente capacitativa. Sin embargo, en estas regiones internodales no fluye ninguna corriente transmembrana, y por tanto no se disipan los gradientes iónicos. La localización nodal de los canales de Na^+ conserva los gradientes de concentración iónicos que deben mantenerse a expensas de la hidrólisis de ATP por la bomba de Na-K.

Las propiedades de cable de la membrana y el citoplasma determinan la velocidad de la propagación de la señal

Aplicando la analogía de la fibra nerviosa con un cable submarino, la **teoría del cable** nos proporciona un modelo de vías para el flujo de la corriente eléctrica a lo largo de las biomembranas. La estrategia consiste en usar diagramas de circuitos que se emplearon por primera vez para describir las propiedades de los cables eléctricos. La figura 7-22*A* ilustra el diagrama de un circuito equivalente de un cable eléctrico cilíndrico o de una membrana que está llena e inmersa en una solución electrolítica conductora. La membrana propiamente dicha se representa mediante elementos discretos, cada uno con una resistencia de membrana (r_m) y una capacitancia de membrana (c_m) transversales conectadas en paralelo (una

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

TABLA 7-3 Parámetros del cable N7-19

PARÁMETRO	UNIDADES	DEFINICIÓN O RELACIÓN
r_m	Ω × cm	Resistencia de membrana (por unidad de longitud del axón)
r_e	Ω/cm	Resistencia extracelular (por unidad de longitud del axón)
r_i	Ω/cm	Resistencia intracelular (por unidad de longitud del axón)
c_m	μF/cm	Capacitancia de la membrana (por unidad de longitud del axón)
$R_m = r_m \times 2\pi a$	Ω × cm²	Resistencia específica de la membrana (por unidad de área de la membrana)
$R_i = r_i \times \pi a^2$	Ω × cm	Resistencia específica interna (por unidad de área de sección transversal del axoplasma)
$C_m = c_m/(2\pi a)$	μF/cm²	Capacitancia específica de la membrana (por unidad de área de membrana)

a, radio del axón.

representación que usamos antes, en la fig. 6-11*A*). Los elementos de la membrana consecutivos están conectados en serie mediante resistencias discretas y cada una de ellas representa la resistencia eléctrica de una longitud finita del medio externo (r_e) o el medio interno (r_i). Los parámetros r_m, c_m, r_e y r_i hacen referencia a una unidad de longitud del axón (tabla 7-3).

¿Cómo influyen los diferentes componentes eléctricos del modelo del cable sobre la propagación electrotónica de la corriente a lo largo del axón? Para contestar a esta pregunta, inyectamos una corriente eléctrica estable en el axón con un microelectrodo para producir un voltaje constante (V_0) en un punto concreto ($x = 0$) a lo largo de la longitud del axón (v. fig. 7-22*B*). Esta inyección de corriente da lugar a la propagación longitudinal de la corriente en ambas direcciones desde el punto $x = 0$. El voltaje *(V)* en diferentes puntos a lo largo del axón decae exponencialmente con la distancia *(x)* desde el punto de inyección de la corriente (v. fig. 7-22*C*) según la ecuación siguiente:

$$V = V_0 e^{-x/\lambda} \qquad \textbf{(7-5)}$$

El parámetro λ tiene unidades de *distancia* y se denomina **constante de espacio.** La constante de espacio es la distancia o espacio desde el punto de inyección de la corriente, donde V es $1/e$, o aproximadamente el 37% del valor máximo V_0. Las *corrientes* que decaen a medida que se propagan alejándose de la localización del punto de inyección de la corriente se denominan **corrientes electrotónicas.** Del mismo modo, la propagación pasiva de los cambios subumbrales del *voltaje* que se alejan del lugar de origen se denomina propagación electrotónica, a diferencia de la propagación regenerativa de los potenciales de acción.

La constante de espacio depende de tres elementos de resistencia en la figura 7-22*A*: N7-19

$$\lambda = \sqrt{\frac{r_m}{r_e + r_i}} \qquad \textbf{(7-6)}$$

Podemos simplificar esta expresión señalando que la resistencia interna es mucho mayor que la resistencia externa, de modo que puede ignorarse la contribución de r_e al denominador. De este modo,

$$\lambda = \sqrt{\frac{r_m}{r_i}} \qquad \textbf{(7-7)}$$

La relevancia de la constante de espacio es que determina hasta que distancia puede extenderse la propagación electrotónica de un cambio local en el potencial de membrana para influir a las regiones vecinas de la membrana. Cuanto más larga sea la constante de espacio más distalmente se propagará el cambio del voltaje en el axón.

¿Cómo afecta el diámetro del axón a la constante de espacio? Para responder a esta pregunta sustituimos r_m y r_i (expresadas en términos de longitud del axón) en la ecuación 7-7 por las **resistencias específicas** R_m y R_i (expresadas en términos de área de la membrana axonal o área de sección transversal del axoplasma). Una vez realizadas las sustituciones según las definiciones en la tabla 7-3 tenemos: N7-20

$$\lambda = \sqrt{\frac{aR_m}{2R_i}} \qquad \textbf{(7-8)}$$

Así pues, la constante de espacio (λ) es directamente proporcional a la raíz cuadrada del radio del axón *(a)*. La ecuación 7-8 confirma las nociones intuitivas básicas acerca de lo que determina que un cable eléctrico conduzca eficientemente:

1. Cuanto mayor sea la resistencia de la membrana específica (R_m) y el radio del cable mayor será la constante de espacio y menor la pérdida de la señal.
2. Cuanto mayor sea la resistencia del conductor interno (R_i) menor será la constante de espacio y mayor será la pérdida de la señal.

Estas relaciones confirman también las determinaciones de las constantes de espacio en diferentes preparaciones biológicas. Por ejemplo, la constante de espacio de un axón de calamar con un diámetro de 1 mm es de unos 13 mm, mientras que la de una fibra nerviosa de mamífero con un diámetro de 1 μm es de unos 0,2 mm.

Hasta ahora hemos estado comentando la propagación *espacial* de los cambios del voltaje que son estables en el *tiempo.* En otras palabras, asumimos que la cantidad de corriente inyectada era estable. ¿Qué sucede si la corriente no es estable? Por ejemplo, ¿qué sucede al inicio de un estímulo cuando nosotros (o un receptor fisiológico) «activamos» por primera vez la corriente? Para responder a estas preguntas tenemos que saber con qué rapidez cambia el V_m en el tiempo en una zona concreta, lo cual se describe con un segundo parámetro del cable denominado **constante de tiempo de la membrana (τ_m).** En lugar de determinar la propagación de los cambios del voltaje en el espacio, como hace la constante de espacio, la constante de tiempo influye en la propagación de los cambios del voltaje en el *tiempo* y de este modo en la *velocidad* de propagación de la señal. Anteriormente hemos comentado la constante de tiempo con respecto al curso temporal del cambio en el V_m causada por un pulso cuadrado de corriente (v. fig. 6-12*A*). Como la membrana se comporta como un circuito RC, la respuesta del voltaje a un pulso cuadrado de corriente a través de un trozo pequeño de la membrana sigue un curso temporal exponencial con una constante de tiempo que es igual al producto de la resistencia por la capacitancia de la membrana:

$$\tau_m = R_m \cdot C_m \qquad \textbf{(7-9)}$$

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N7-19 Unidades de resistencia y capacitancia para las propiedades de cable

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

La finalidad de este apunte es justificar las unidades mostradas en las cuatro primeras filas de la tabla 7-3. Nuestra estrategia es presentar estas cuatro unidades eléctricas por unidad de longitud del axón y luego demostrar cómo dichas unidades tienen sentido cuando calculamos la resistencia o la capacitancia de la totalidad del axón.

Las **resistencias longitudinales** del líquido intracelular (r_i) y los líquidos extracelulares (r_e) se expresan en ohmios por centímetro. En cada caso podemos pensar que la resistencia total del líquido intracelular o extracelular es el conjunto de resistencias en *serie,* cada una representando 1 cm de longitud de líquido a lo largo del eje del cable. De este modo, la resistencia total del líquido extracelular o intracelular (en ohmios) aumenta en proporción a la longitud creciente de la fibra (en centímetros) y el factor de proporcionalidad es la resistencia longitudinal de cada uno de los *N* segmentos (en ohmios por centímetro):

$$\text{Resistencia total} = (\text{Resistencia individual}) \times N$$

Como *N* es de hecho 1 cm,

$$\text{Resistencia total} = \frac{\text{ohmios}}{\text{cm}} \times \text{cm} = \text{ohmios} \qquad \textbf{(NE 7-17)}$$

La **resistencia de membrana transversal (r_m)** se expresa en ohmios × centímetro. Podemos considerar a la resistencia total de la membrana como la resistencia de un montón de resistencias en *paralelo,* y cada uno representa la resistencia de membrana de un segmento del axón de 1 cm de largo. Como las *N* resistencias están dispuestas en paralelo,

$$\frac{1}{\text{Resistencia total}} \sum^{N} \frac{1}{\text{Resistencia individual}}$$

Reordenando la ecuación,

$$\text{Resistencia total} = \frac{\text{Resistencia individual}}{N} \qquad \textbf{(NE 7-18)}$$

Finalmente, introduciendo las unidades para la resistencia individual y pensando que cada *N* es de hecho 1 cm, obtenemos:

$$\text{Resistencia total} = \frac{\text{ohmios} \times \text{cm}}{\text{cm}} = \text{ohmios} \qquad \textbf{(NE 7-19)}$$

Una forma de considerar esto es que cuanto más larga sea la sección de la membrana axonal mayor será el número de canales, mayor será la conductancia total y menor será la resistencia total.

La **capacitancia de la membrana (c_m)** se mide en microfaradios por centímetro. Podemos considerar a la capacitancia total de la membrana como la capacitancia de un montón de condensadores en *paralelo,* representando cada uno la capacitancia de la membrana de un segmento de 1 cm de largo. Como los *N* condensadores están dispuestos en paralelo,

$$\text{Capacitancia total} = (\text{Capacitancia individual}) \times N$$

Como cada *N* es de hecho 1 cm,

$$\text{Capacitancia total} = \left(\frac{\text{faradios}}{\text{cm}}\right) \times \text{cm} = \text{faradios} \qquad \textbf{(NE 7-20)}$$

Así pues, al igual que las resistencias longitudinales en *serie* se suman, las capacitancias de membrana en *paralelo* se suman; ambas se expresan por unidades de longitud.

N7-20 Unidades de la «constante de espacio»

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

En nuestra descripción acerca de las propiedades del cable en el texto presentamos la tabla 7-3, la cual resume las unidades de los parámetros del cable de dos formas: 1) **resistencia por unidad de longitud** (las tres filas superiores de la tabla 7-3), y 2) **resistencia específica** (quinta y sexta fila en la tabla 7-3).

Resistencia por unidad de longitud

En el texto presentamos la ecuación 7-6 (mostrada aquí como ecuación NE 7-21):

$$\lambda = \sqrt{\frac{r_m}{r_e + r_i}} \qquad \textbf{(NE7-21)}$$

La ecuación anterior utiliza la *resistencia por unidad de longitud.* Si sustituimos las unidades apropiadas de la tabla 7-3 en la ecuación anterior obtenemos:

$$\lambda = \sqrt{\frac{r_m}{r_e + r_i}} = \sqrt{\frac{\text{ohmios} \times \text{cm}}{\text{ohmios} / \text{cm}}} = \sqrt{\text{cm}^2} = \text{cm} \qquad \textbf{(NE7-22)}$$

Así pues, la constante de espacio tiene unidades de distancia (centímetros).

Resistencia específica

En el texto presentamos la ecuación 7-8 (mostrada aquí como ecuación NE 7-23):

$$\lambda = \sqrt{\frac{aR_m}{2R_i}} \qquad \textbf{(NE7-23)}$$

La ecuación anterior utiliza la *resistencia específica.* Si sustituimos las unidades apropiadas de la tabla 7-3 en la ecuación anterior obtenemos:

$$\lambda = \sqrt{\frac{(\text{cm}) \times (\text{ohmios} \times \text{cm}^2)}{(\text{ohmios} \times \text{cm})}} = \sqrt{\text{cm}^2} = \text{cm} \qquad \textbf{(NE7-24)}$$

Así pues, la constante de espacio tiene unidades de distancia (centímetros).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Introdujimos esta expresión como la ecuación 6-17. Cuanto menor sea la constante de tiempo más rápido se llegará hasta el umbral a la región colindante y antes se disparará en dicha región un potencial de acción. Así pues, cuanto menor sea la constante de tiempo mayor será la velocidad de propagación del impulso y viceversa. Por el contrario, la velocidad de conducción es directamente proporcional a la constante de espacio. Cuanto mayor sea la constante de espacio más lejos podrá propagarse una señal antes de decaer por debajo del umbral y mayor será el área de la membrana que el estímulo podrá excitar. Estas relaciones explican por qué, en términos de velocidad de conducción relativa, un axón *mielinizado* de alta resistencia y baja capacitancia posee una clara ventaja sobre un axón *no mielinizado* del mismo diámetro para la mayoría de los axones excepto para los más pequeños (<1 µm de diámetro; v. pág. 302).

En resumen, los parámetros del cable de la constante de espacio y la constante de tiempo determinan la manera con la que los potenciales graduados y los potenciales de acción se propagan por el espacio y el tiempo en los tejidos biológicos. Estos parámetros son, a su vez, una función de las propiedades del material, entre las que se incluyen la resistencia, la capacitancia y consideraciones geométricas. La dependencia de la velocidad de conducción del impulso del diámetro de la fibra se ha estudiado experimentalmente y se ha analizado teóricamente en axones mielinizados y amielínicos. En el caso de los axones *amielínicos*, la velocidad de conducción aumenta aproximadamente con la raíz cuadrada del diámetro del axón, al igual que la constante de tiempo aumenta con la raíz cuadrada del diámetro del axón o del radio (v. ecuación 7-8). Por el contrario, la velocidad de conducción de las fibras *mielínicas* es una función lineal del diámetro y aumenta unos 6 m/s por cada 1 µm de incremento en el diámetro externo. De este modo, un axón de mamífero mielinizado con un diámetro externo de unas 4 µm presenta aproximadamente la misma velocidad de propagación del impulso que el axón del calamar gigante con un diámetro de 500 µm. Sin embargo, en el caso de las fibras mielinizadas con un diámetro sumamente pequeño (<1 µm) predomina el efecto adverso de la resistencia interna elevada del axoplasma, y la conducción es más lenta que en los axones amielínicos del mismo diámetro externo. En el caso de diámetros externos mayores de 1 µm, el incremento de resistencia de la membrana y la menor capacitancia debida a la mielinización condicionan una velocidad de conducción mucho más rápida.

La importancia fisiológica de la mielina en la propagación del potencial de acción se ilustra de forma más espectacular en la patología que subyace en enfermedades desmielinizantes humanas como la **esclerosis múltiple.** Esta enfermedad es un trastorno autoinmunitario en el que la vaina de mielina que rodea a los axones del SNC va perdiéndose progresivamente (v. cuadro 12-1). La desmielinización gradual es la responsable de una serie de síntomas neurológicos que suponen grados de parálisis variables y una sensibilidad alterada o perdida. A medida que va eliminándose la mielina, la pérdida de resistencia de la membrana y el aumento de la capacitancia condicionan que la propagación de los potenciales de acción a la larga fracase en su intento por alcanzar el nodo de Ranvier siguiente y acaba por tanto en un bloqueo nervioso.

BIBLIOGRAFÍA

La lista de referencias está disponible en www.StudentConsult.com.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

BIBLIOGRAFÍA

Libros y revisiones

Ackerman MJ, Clapham DE. Ion channels—basic science and clinical disease. N Engl J Med 1997;336:1575-86.

Ashcroft FM. Ion Channels and Disease. San Diego, CA: Academic Press; 2000.

Brailoiu E, Churamani D, Cai X, et al. Essential requirement for two-pore channel 1 in NAADP-mediated calcium signaling. J Cell Biol 2009;186(2):201-9.

Calcraft PJ, Ruas M, Pan Z, et al. NAADP mobilizes calcium from acidic organelles through two-pore channels. Nature 2009;459:596-600.

Catterall WA. Cellular and molecular biology of voltage-gated sodium channels. Physiol Rev 1992;72(Suppl):S15-48.

Chandy KG, Gutman GA. Voltage-gated K^+ channel genes. In: North RA, editor. Handbook of Receptors and Channels: Ligand and Voltage-Gated Ion Channels. Boca Raton, FL: CRC Press; 1995. p. 1-71.

Dib-Hajj SD, Cummins TR, Black JA, Waxman SG. Sodium channels in normal and pathological pain. Annu Rev Neurosci 2010;33:325-47.

Hille B. Ionic Channels of Excitable Membranes. 3rd ed Sunderland, MA: Sinauer Associates; 2001.

Kristensen M, Juel C. Potassium-transporting proteins in skeletal muscle: Cellular location and fibre-type differences. Acta Physiol (Oxf) 2010;198(2):105-23.

Nerbonne JM, Kass RS. Molecular physiology of cardiac repolarization. Physiol Rev 2005;85:1205-53.

O'Rourke B, Cortassa S, Aon MA. Mitochondrial ion channels: Gatekeepers of life and death. Physiology (Bethesda) 2005;20:303-15.

Pallotta BS, Wagoner PK. Voltage-dependent potassium channels since Hodgkin and Huxley. Physiol Rev 1992;72(Suppl):S49-67.

Roden DM, Viswanathan PC. Genetics of acquired long QT syndrome. J Clin Invest 2005;115:2025-32.

Tsien RW, Wheeler DB. Voltage-gated calcium channels. In: Carafoli E, Klee CB, editors. Calcium as a Cellular Regulator. New York: Oxford University Press; 1999. p. 171-99.

Yu FH, Catterall WA. The VGL-chanome: A protein superfamily specialized for electrical signaling and ionic homeostasis. Sci STKE 2004;2004(re15):1-17.

Artículos de revista

Antzelevitch C, Pollevick GD, Cordeiro JM, et al. Loss-of-function mutations in the cardiac calcium channel underlie a new clinical entity characterized by ST-segment elevation, short QT intervals, and sudden cardiac death. Circulation 2007;115:442-9.

Boyden ES, Zhang F, Bamberg E, et al. Millisecond-timescale, genetically targeted optical control of neural activity. Nat Neurosci 2005;8(9):1263-8.

Cole KS, Moore JW. Ionic current measurements in the squid giant axon membrane. J Gen Physiol 1960;44:123-67.

Drenth JPH, Waxman SG. Mutations in sodium-channel gene SCN9A cause a spectrum of human genetic pain disorders. J Clin Invest 2007;117:3603-9.

Fischer TZ, Gilmore ES, Estacion M, et al. A novel Nav1.7 mutation producing carbamazepine-responsive erythromelalgia. Ann Neurol 2009;65:733-41.

Hansen S, Tao X, MacKinnon R. Structural basis of PIP_2 activation of the classical inward rectifier K^+ channel Kir2.2. Nature 2011;477:495-8.

Heron SE, Khosravani H, Varela D, et al. Extended spectrum of idiopathic generalized epilepsies associated with CACNA1H functional variants. Ann Neurol 2007;62:560-8.

Hille B. The selective inhibition of delayed potassium currents in nerve by tetraethylammonium ions. J Gen Physiol 1967;50:1287-302.

Ho K, Nichols CG, Lederer WJ, et al. Cloning and expression of an inwardly rectifying ATP-regulated potassium channel. Nature 1993;362:31-8.

Hodgkin AL, Huxley AF. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. J Physiol 1952;117:500-44.

Kim YI, Neher E. IgG from patients with Lambert-Eaton syndrome blocks voltage-dependent calcium channels. Science 1988;239:405-8.

Kubo Y, Reuveny E, Slesinger PA, et al. Primary structure and functional expression of a rat G protein–coupled muscarinic potassium channel. Nature 1993;364:802-6.

Long SB, Campbell EB, MacKinnon R. Voltage sensor of Kv1.2: Structural basis of electromechanical coupling. Science 2005;309(5736):903-8. Epub July 7, 2005.

Ptacek LJ, Gouw L, Kwiecinski H, et al. Sodium channel mutations in paramyotonia congenita and hyperkalemic periodic paralysis. Ann Neurol 1993;33:300-7.

Shimizu H, Watanabe E, Hiyama TY, et al. Glia Na_X channels control lactate signaling to neurons for brain $[Na^+]$ sensing. Neuron 2007;54:59-72.

Wu Y, Yang Y, Ye S, Jiang Y. Structure of the gating ring from the human large-conductance Ca^{2+}-gated K^+ channel. Nature 2010;466:393-7.

Xu W, Liu Y, Wang S, et al. Cytoprotective role of Ca^{2+}-activated K^+ channels in the cardiac inner mitochondrial membrane. Science 2002;298:1029-33.

Yuan P, Leonetti MD, Pico AR, et al. Structure of the human BK channel Ca^{2+}-activation apparatus at 3. 0 Å resolution. Science 2010;329:182-6.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CAPÍTULO 8

TRANSMISIÓN SINÁPTICA Y UNIÓN NEUROMUSCULAR

Edward G. Moczydlowski

booksmedicos.org

Los gradientes iónicos que mantienen las células a través de sus membranas proporcionan una forma de almacenamiento de energía electroquímica que las células pueden emplear para llevar a cabo la señalización eléctrica. La combinación de un potencial de membrana en reposo de −60 a −90 mV y una amplia gama de canales iónicos voltaje-dependiente les permite a las células excitables generar potenciales de acción que se propagarán a lo largo de distancias largas por la membrana de un *solo* axón nervioso o fibra muscular. Sin embargo, se necesita otra clase de mecanismos para transmitir dicha información eléctrica de una célula a otra a lo largo de una multitud de redes neuronales que comunican el cerebro con los órganos sensoriales y efectores. Las señales eléctricas deben pasar a través de la región de conexión especializada entre dos membranas celulares yuxtapuestas que recibe el nombre de **sinapsis.** El proceso que subyace en esta transferencia intercelular de señales eléctricas se denomina **transmisión sináptica.** La comunicación entre células en una sinapsis puede ser eléctrica o química. Las sinapsis eléctricas proporcionan una continuidad eléctrica directa entre las células mediante uniones en hendidura, mientras que las sinapsis químicas comunican dos células gracias a un **neurotransmisor** químico liberado desde una de las células y que difunde hacia la otra.

En este capítulo presentaremos los principios generales de la transmisión sináptica y luego nos centraremos sobre todo en la transmisión sináptica entre una motoneurona y una fibra muscular esquelética. En el capítulo 13 ampliaremos este tema centrándonos en la transmisión sináptica entre neuronas del sistema nervioso central (SNC).

MECANISMOS DE LA TRANSMISIÓN SINÁPTICA

La continuidad eléctrica entre las células se establece mediante sinapsis eléctricas o químicas

Una vez que caló el concepto de bioelectricidad entre los fisiólogos del siglo XIX, quedó claro que la cuestión del modo en el que fluían las señales eléctricas entre las células planteaba un problema biológico fundamental. Imaginemos que dos células descansan una junto a la otra sin ningún dispositivo especializado de comunicación entre ellas. Además, imaginemos que un área de membrana plana de 20 μm^2 de la primera célula, o célula **presináptica,** está separada por una distancia de unos 15 nm de un área similar de la segunda célula, o célula **postsináptica.** En su libro clásico sobre electrofisiología, Bernard Katz calculó que una señal de voltaje en la membrana presináptica aparecería atenuada 10.000 veces en la membrana postsináptica. Un cálculo similar, basado en la geometría y en las propiedades del cable de una sinapsis típica entre un nervio y un músculo, sugiere que un potencial de acción que llega a un terminal nervioso solo podría despolarizar la membrana postsináptica 1 μV tras atravesar la hendidura sináptica, una atenuación de 10^5. Claramente, la evolución de organismos multicelulares complejos exigió el desarrollo de mecanismos sinápticos especiales para que la señalización eléctrica sirviese como medio utilizable en la comunicación intercelular.

En el siglo XIX surgieron dos hipótesis contrapuestas para explicar cómo podían comunicarse eléctricamente las células íntimamente yuxtapuestas. Una escuela de pensamiento propuso que las células están unidas directamente mediante puentes de conexión microscópicos que permiten que las señales eléctricas fluyan directamente. Otros fisiólogos pioneros aplicaron observaciones farmacológicas para inferir que la transmisión intercelular tenía una naturaleza química. La resolución final a esta cuestión se hizo esperar hasta que se descubrieron las técnicas de microscopia electrónica que permitieron visualizar la región de contacto íntimo entre las células y estudios posteriores en neuroquímica identificaron pequeñas moléculas orgánicas responsables de la neurotransmisión. En la década de 1960 las pruebas acumuladas condujeron al reconocimiento general de que las células utilizan *tanto* modos de transmisión eléctrica directa *como* modos de transmisión química indirectos para comunicarse entre sí.

El elemento estructural esencial de la comunicación intercelular, la sinapsis, es un punto especializado de contacto entre las membranas de dos células diferentes, pero conectadas. Las sinapsis eléctricas y químicas poseen una serie de rasgos morfológicos singulares, solamente distinguibles mediante microscopia electrónica. Una de las distinciones fundamentales es la distancia de separación entre las membranas de las dos células yuxtapuestas. En las **sinapsis eléctricas,** las membranas celulares yuxtapuestas están separadas por 3 nm y parecen estar prácticamente selladas una con la otra por una estructura con forma de plato, con un diámetro de menos de una micra. Las imágenes de criofractura del plano intramembranoso en esta región revelan un agrupamiento de partículas intramembranosas muy empaquetadas que representan una **unión en hendidura.** Como ya se ha descrito, una unión en hendidura se corresponde con un conjunto de conexones, cada uno constituido por seis monómeros de conexinas (v. fig. 6-18). Los múltiples conexones de las células yuxtapuestas conectan físicamente las dos células entre sí mediante múltiples canales acuosos.

Las membranas celulares yuxtapuestas de la **sinapsis química,** a diferencia de las de la unión en hendidura, están separadas por

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

booksmedicos.org

booksmedicos.org

TABLA 8-1 Resumen de las propiedades de las sinapsis eléctricas y químicas

		QUÍMICAS	
	ELÉCTRICAS	IONOTRÓPICAS	METABOTRÓPICAS
Agonista	Ninguno	Por ejemplo, ACh	Por ejemplo, ACh
Proteína de membrana	Conexón	Receptor/canal	Receptor/proteína G
Retraso en la transmisión	Instantánea	~1 ms	Segundos a minutos

una distancia mucho mayor de unos 30 nm en una sinapsis química neuronal y hasta de 50 nm en la sinapsis entre nervio y músculo en vertebrados. Una característica adicional de una sinapsis química es la presencia de numerosas vesículas sinápticas en el lado de la sinapsis que inicia la transmisión de la señal, denominado lado *pre*sináptico. Estas vesículas son estructuras esféricas, selladas y rodeadas de membrana cuyo diámetro oscila entre 40 y 200 nm y que contienen una concentración elevada de un neurotransmisor químico.

Las características morfológicas contrapuestas de las sinapsis eléctricas y químicas subrayan los mecanismos contrapuestos a través de los cuales funcionan (tabla 8-1). Las sinapsis eléctricas transmiten cambios de voltaje directamente de una célula a otra a través de la continuidad de baja resistencia proporcionada por los canales del conexón. Por otra parte, las sinapsis químicas unen dos células mediante la difusión de un transmisor químico a través de la hendidura grande que las separa. Los pasos clave en la neurotransmisión química son la liberación del transmisor desde las vesículas sinápticas al espacio sináptico, la difusión del transmisor a través de la hendidura de la sinapsis y la activación de la célula postsináptica por la unión del transmisor a una proteína receptora específica en la membrana celular postsináptica.

Las pruebas directas de la existencia de sinapsis químicas antecedieron en realidad a la confirmación experimental de las sinapsis eléctricas. Es posible seguir el rastro de los cimientos de la fisiología sináptica hasta los primeros estudios del sistema nervioso autónomo. A principios del siglo xx, los investigadores observaron que extractos de la glándula suprarrenal que contenían adrenalina desencadenaban efectos fisiológicos (p. ej., aumentos de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial) parecidos a los provocados por la estimulación de fibras nerviosas simpáticas. En 1904, Thomas R. Elliot propuso que los nervios simpáticos podrían liberar una sustancia análoga a la adrenalina, identificada posteriormente como noradrenalina, que actuaría en la transmisión química entre un nervio y su órgano diana.

Estudios posteriores de Otto Loewi sugirieron que el nervio vago, parasimpático, produce una sustancia responsable de la depresión del latido cardíaco. Su experimento clásico de 1921 es citado ampliamente como la primera prueba definitiva de la neurotransmisión química. Loewi usó un bioanálisis ingenioso para comprobar la liberación de una sustancia química por parte del nervio vago. Estimuló repetidamente al nervio vago de un corazón de rana al que había colocado una serie de cánulas y observó cómo se ralentizaba el latido cardíaco. Al mismo tiempo, recogió el suero salino artificial que surgía del ventrículo de su corazón sobreestimulado. Cuando más tarde aplicó el líquido recogido del corazón con el nervio vago estimulado a un corazón diferente observó que el líquido perfundido ralentizaba al segundo corazón de una manera idéntica a la estimulación vagal directa. Más tarde identificó el compuesto activo del líquido de la perfusión como acetilcolina (ACh), originariamente llamada *Vagusstoff*.

Los esfuerzos de Henry Dale y sus colaboradores por comprender las bases de la neurotransmisión entre la motoneurona y el músculo esquelético culminaron con la identificación de la ACh como el neurotransmisor excitador endógeno. Así pues, la complejidad inherente de la transmisión sináptica ya se hizo patente a partir de estas primeras investigaciones, que señalaban que el mismo neurotransmisor (ACh) podría tener una actividad inhibidora en una sinapsis (nervio vago-corazón) y una actividad excitadora en otras sinapsis (nervio motor-músculo esquelético). Otto Loewi y Henry Dale recibieron el Premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1936 por su trabajo sobre la transmisión nerviosa a través de las sinapsis químicas. N8-1

Las sinapsis eléctricas conectan directamente el citoplasma de células adyacentes

Mientras que durante la primera mitad del siglo xx iban acumulándose pruebas abrumadoras que respaldaban la transmisión sináptica química, las primeras pruebas directas para la transmisión eléctrica se obtuvieron mucho más tarde, a partir de registros electrofisiológicos de una preparación nerviosa de un cangrejo de río. En 1959, Furshpan y Potter utilizaron dos pares de electrodos de estimulación y registro para demostrar que la despolarización de una fibra nerviosa presináptica (el nervio abdominal del cangrejo de río) daba lugar a la excitación de una célula nerviosa postsináptica (el nervio motor del músculo de la cola) sin prácticamente retraso temporal. Por el contrario, las sinapsis químicas muestran un retraso característico de aproximadamente 1 ms en la señal del voltaje postsináptico tras la excitación de la célula presináptica. La demostración de una sinapsis eléctrica entre dos membranas nerviosas destacaba una diferencia funcional importante entre las sinapsis eléctricas y las químicas, la propagación inmediata de la señal (eléctrica) frente a una comunicación brevemente retrasada (química) a través de la unión.

Una sinapsis eléctrica es una conexión estructural verdadera formada por los canales del conexón de las uniones en hendidura que conectan el citoplasma de dos células (fig. 8-1). De este modo, estos canales proporcionan una vía de baja resistencia para el flujo electrotónico de la corriente que permite que las señales del voltaje fluyan con una atenuación escasa y sin retraso entre dos o más células acopladas. Numerosos tipos de uniones en hendidura dejan pasar la corriente eléctrica con la misma eficacia en ambas direcciones y se denominan **sinapsis recíprocas.** En otras palabras, la corriente que pasa a través de la unión en hendidura es óhmica; varía linealmente con el voltaje transunión (es decir, la diferencia de V_m entre las dos células). Sin embargo, la sinapsis del cangrejo de río descrita por Furshpan y Potter permite que una corriente despolarizadora pase fácilmente en una sola dirección, desde la célula presináptica a la célula postsináptica. Estas sinapsis eléctricas se denominan **sinapsis rectificadoras,** para indicar que la conductancia a través de la unión es voltaje-dependiente. Los estudios de conexinas clonadas y expresadas han demostrado que la dependencia del voltaje de las sinapsis eléctricas se debe a las propiedades singulares de apertura y cierre de las diferentes isoformas de conexinas. Algunas isoformas dependen del voltaje mientras que otras son independientes. La rectificación intrínseca también se puede alterar mediante la formación de una unión en hendidura que esté compuesta por dos hemicanales, cada uno de los cuales está constituido por monómeros de conexina distintos. Algunas conexinas híbridas se llaman canales heterotípicos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N8-1 Sir Henry H. Dale y Otto Loewi

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

El descubrimiento de la noradrenalina y la ACh como los principales neurotransmisores del sistema nervioso autónomo condujo a la clasificación de los terminales nerviosos periféricos y a sus sinapsis en adrenérgicas o colinérgicas, en función de su dependencia de estos dos transmisores.

Dale y Loewi compartieron en 1936 el Premio Nobel de Fisiología o Medicina por su investigación acerca de la transmisión química de los impulsos. En la página http://www.nobel.se/medicine/laureates/1936/index.html (consultado en octubre de 2014) puede consultarse más información acerca de estos investigadores y del trabajo que les llevó a ganar el Premio Nobel.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

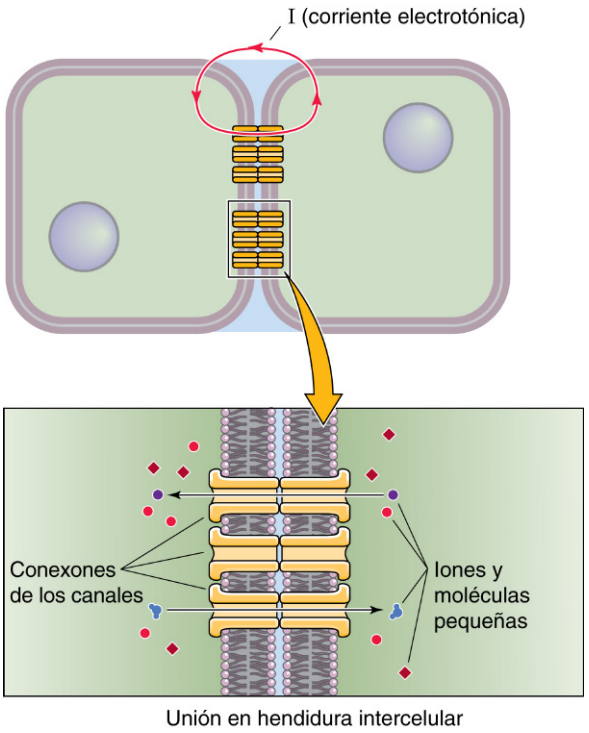


Figura 8-1 Una sinapsis eléctrica. Una sinapsis eléctrica consta de una o más uniones en hendidura permeables a iones y moléculas pequeñas (v. fig. 6-18).

Las sinapsis químicas emplean neurotransmisores para proporcionar continuidad eléctrica entre las células adyacentes

Las sinapsis químicas, por su propia naturaleza, son inherentemente rectificadoras o polarizadas. Propagan la corriente en una dirección: desde la célula presináptica que libera el transmisor hasta la célula postsináptica que contiene receptores que reconocen y a los que se une el transmisor. Sin embargo, la naturaleza vectorial esencial de la transmisión química contradice la posibilidad de que la célula postsináptica pueda influir en la formación de la sinapsis o en la liberación presináptica del transmisor. Los estudios del desarrollo y la regulación de las sinapsis han confirmado que las células postsinápticas también desempeñan un cometido activo en la formación de la sinapsis. Las células postsinápticas en el SNC también pueden producir moléculas de señalización retrógrada, como el óxido nítrico (v. págs. 315-317), que difunde hacia el terminal presináptico y modula de esta manera la fuerza de la conexión sináptica. Además, la membrana presináptica en muchas sinapsis posee receptores que pueden inhibir o facilitar la liberación del transmisor. De este modo, las sinapsis químicas deberían considerarse una vía unidireccional para la propagación de la señal que puede modularse mediante la comunicación química bidireccional entre las dos células que están interactuando.

El proceso de la transmisión química puede resumirse en la siguiente serie de pasos (fig. 8-2):

Paso 1: las moléculas del neurotransmisor se empaquetan en vesículas sinápticas. Los transportadores vesiculares concentran el neurotransmisor en el interior de la vesícula utilizando la energía de un gradiente electroquímico de H^+.

Paso 2: un potencial de acción, que implica a canales de Na^+ y K^+ voltaje-dependientes (v. págs. 176-177), llega al terminal nervioso presináptico.

Paso 3: la despolarización abre los canales de Ca^{2+} voltaje-dependientes, lo que permite que el Ca^{2+} entre en el terminal presináptico.

Paso 4: el aumento de la concentración intracelular de Ca^{2+} ($[Ca^{2+}]_i$) desencadena la fusión de las vesículas sinápticas con la membrana presináptica. Como resultado, paquetes (cuantos) de moléculas del transmisor son liberados a la hendidura sináptica.

Paso 5: las moléculas del transmisor difunden a través de la hendidura sináptica y se unen a receptores específicos en la membrana de la célula postsináptica.

Paso 6: la unión del transmisor activa al receptor que a su vez activa la célula postsináptica.

Paso 7: el proceso finaliza mediante: a) una destrucción enzimática del transmisor (p. ej., hidrólisis de la ACh por la acetilcolinesterasa); b) captación del transmisor en el terminal nervioso presináptico o en otras células por sistemas de transporte dependientes del Na^+, o c) difusión de las moléculas del transmisor más allá de la sinapsis.

La naturaleza molecular de las sinapsis químicas permite que haya una enorme diversidad en la especialización y la regulación funcional. La diversidad funcional ocurre a nivel de la sustancia transmisora, del receptor, de la respuesta postsináptica y de los procesos eléctricos y bioquímicos subsiguientes. Se conocen, o se han propuesto, muchas moléculas pequeñas diferentes que actúan como neurotransmisores (v. págs. 314-322). Entre estas están moléculas orgánicas pequeñas, como noradrenalina, ACh, serotonina (5-hidroxitriptamina [5-HT]), glutamato, ácido gamma-aminobutírico (GABA) y glicina, y péptidos como endorfinas y encefalinas.

Los neurotransmisores pueden activar receptores ionotrópicos o metabotrópicos

Los receptores para el neurotransmisor transducen la información mediante dos mecanismos moleculares: algunos son canales dependientes de ligando y otros son receptores acoplados a proteínas G (v. págs. 51-66). Varias moléculas de neurotransmisor, como ACh, glutamato, serotonina, GABA y glicina, actúan como ligandos (agonistas) para ambos tipos de receptores. Los receptores ligando-dependientes que también son canales iónicos se conocen como **receptores ionotrópicos.** Los receptores acoplados a proteínas G se denominan **receptores metabotrópicos,** ya que su activación inicia un proceso metabólico que implica al GTP.

Los receptores ionotrópicos y metabotrópicos determinan la respuesta funcional final a la liberación del transmisor. La activación de un receptor ionotrópico provoca la apertura rápida de canales iónicos. Esta activación del canal da lugar a su vez a una despolarización o una hiperpolarización de la membrana postsináptica, dependiendo de la selectividad iónica del cambio de la conductancia. La activación del receptor metabotrópico acoplado a la proteína G da lugar a la producción de subunidades α y $\beta\gamma$ activas que inician una gran variedad de respuestas celulares mediante la interacción directa con canales iónicos o con otros efectores que actúan como segundos mensajeros. Los receptores ionotrópicos, por su propia naturaleza, actúan como mediadores de respuestas sinápticas iónicas rápidas que ocurren en una escala de milisegundos, mientras que los receptores metabotrópicos median respuestas sinápticas lentas, en el rango de segundos a minutos, asociadas con cambios bioquímicos.

La figura 8-3 compara los procesos básicos mediados por dos prototipos de receptores para ACh (AChR): 1) el canal iónico activado por ACh en la unión neuromuscular del músculo

booksmedicos.org

booksmedicos.org

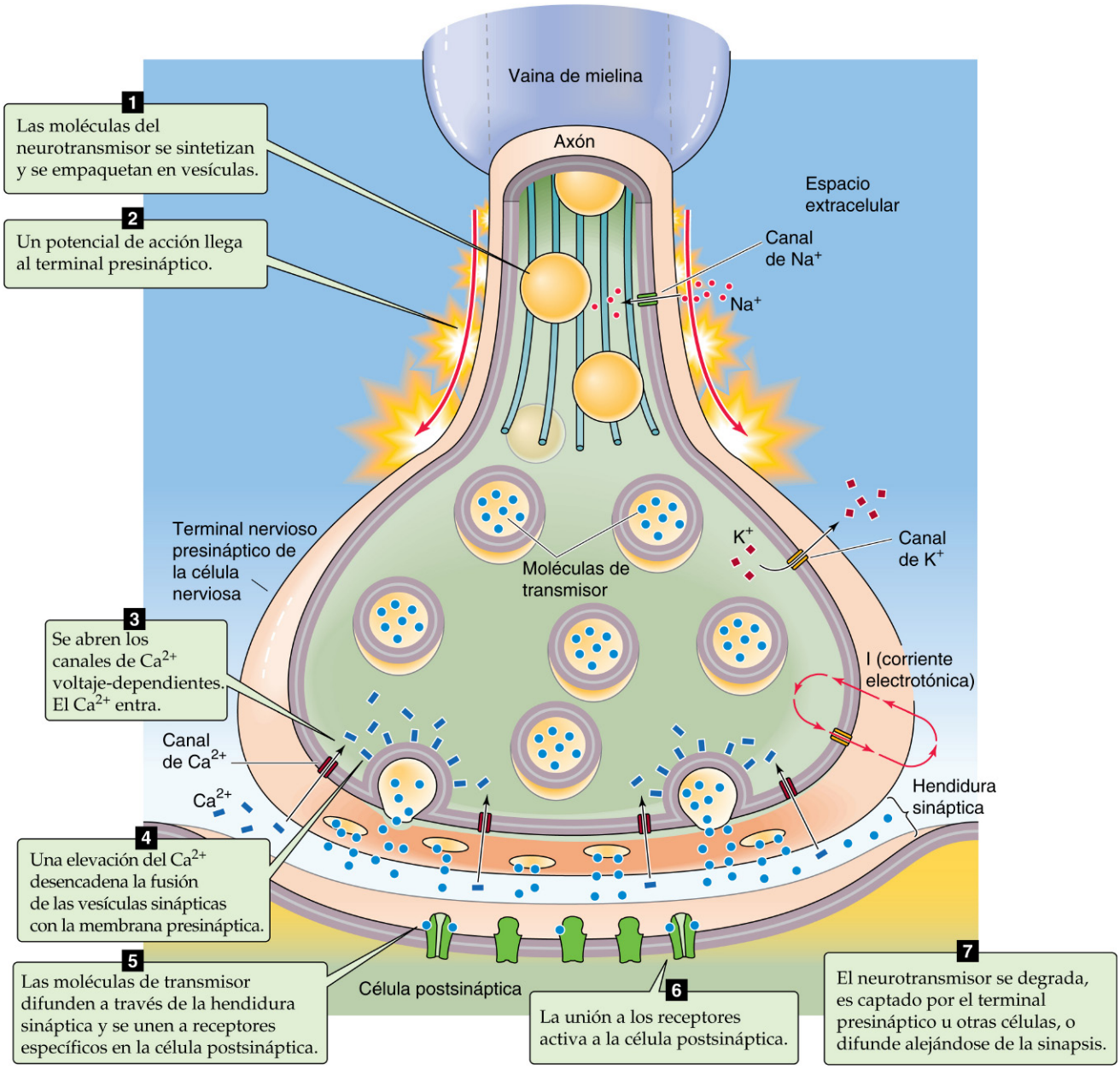


Figura 8-2 Una sinapsis química. La transmisión sináptica en una sinapsis química puede desglosarse en los siete pasos que se muestran.

esquelético, un receptor ionotrópico conocido como AChR **nicotínico** (v. fig. 8-3*A*), y 2) el AChR unido a la proteína G en la sinapsis parasimpática del músculo cardíaco auricular, un receptor metabotrópico conocido también como AChR **muscarínico** (v. fig. 8-3*B*). La distinción entre nicotínico y muscarínico es *farmacológica* y se basa en el hecho de que el AChR se active por nicotina o por muscarina, dos productos naturales que se comportan como agonistas. En el caso del receptor ionotrópico (nicotínico), la apertura del canal AChR da lugar a un incremento transitorio de la permeabilidad al Na^+ y al K^+, lo que produce directamente una breve despolarización que activa la fibra muscular. En el caso del receptor metabotrópico (muscarínico), la activación del receptor acoplado a la proteína G abre un canal de K^+ rectificador de entrada, o GIRK (v. págs. 197-198) a través de subunidades βγ liberadas desde una proteína G heterotrimérica activada. Al favorecerse la apertura de estos canales GIRK se produce una hiperpolarización de la membrana que conduce a una inhibición de la excitación cardíaca (v. págs. 491-492). Estos dos tipos de receptores proporcionan la explicación molecular de las observaciones enigmáticas de los primeros fisiólogos acerca del hecho de que la ACh *(Vagusstoff)* activa al músculo esquelético pero inhibe al músculo cardíaco.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

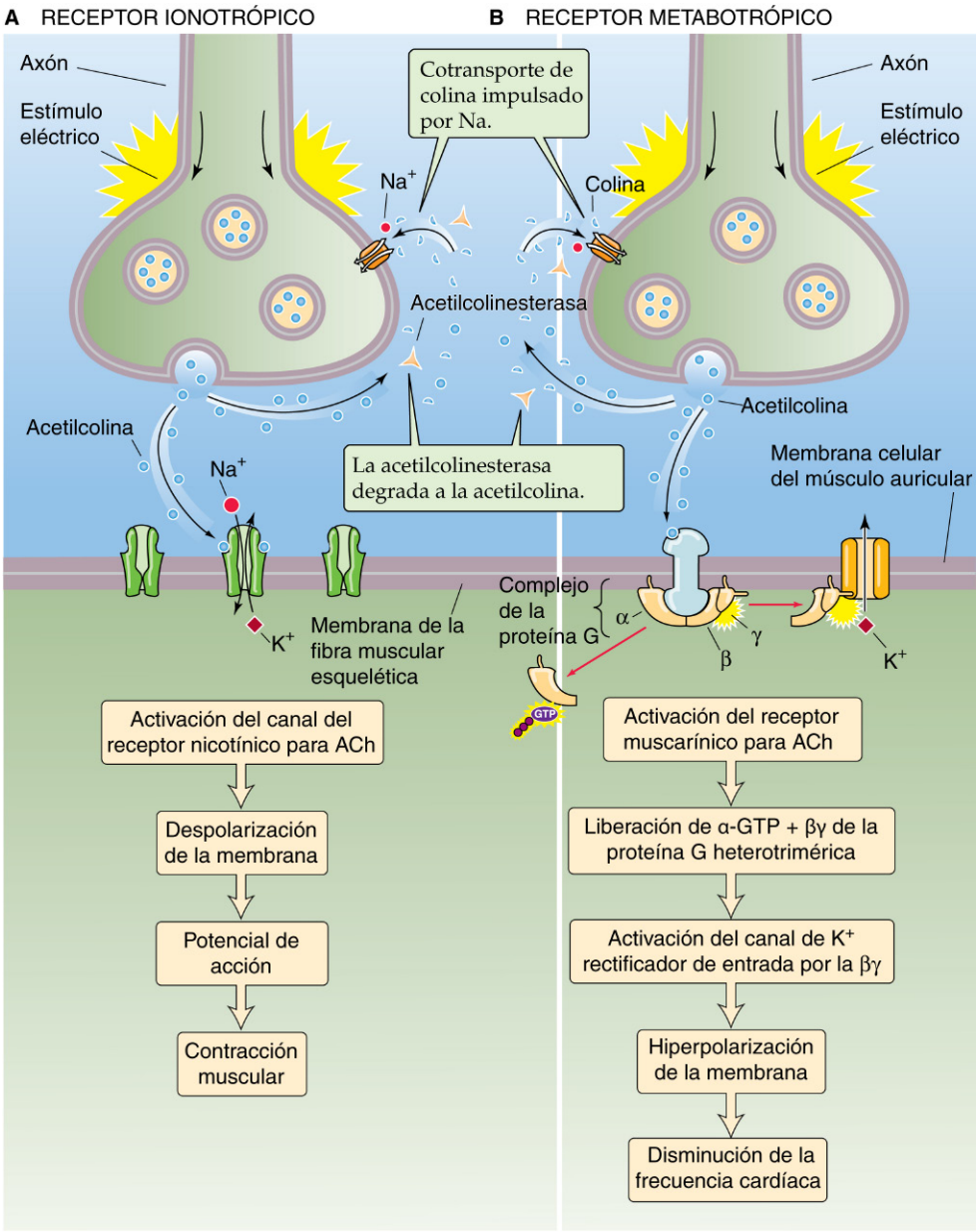


Figura 8-3 AChR ionotrópicos y metabotrópicos. **A,** AChR nicotínico (ionotrópico), que es un canal dependiente de ligando de la membrana postsináptica. En un músculo esquelético el resultado final es la contracción muscular. **B,** AChR muscarínico (metabotrópico), que está acoplado a una proteína G heterotrimérica. En un músculo cardíaco el resultado final es la disminución de la frecuencia cardíaca. Obsérvese que la liberación presináptica de ACh es parecida aquí y en **A.**

TRANSMISIÓN SINÁPTICA EN LA UNIÓN NEUROMUSCULAR

Las uniones neuromusculares son sinapsis especializadas entre motoneuronas y el músculo esquelético

La sinapsis química entre los terminales periféricos de las motoneuronas y las fibras del músculo esquelético es la conexión sináptica más intensamente estudiada del sistema nervioso. Aunque la morfología detallada y los componentes específicos del músculo (p. ej., neurotransmisores y receptores) difieren considerablemente de los otros tipos diferentes de sinapsis, los principios electrofisiológicos básicos de la unión neuromuscular son aplicables a muchos otros tipos de sinapsis químicas, incluyendo las conexiones sinápticas neuronales en el cerebro, a las cuales volveremos en el capítulo 13. En este capítulo nos centraremos en la unión neuromuscular para describir los principios básicos de la transmisión sináptica.

Las motoneuronas, con sus somas neuronales ubicados en el asta ventral de la médula espinal, tienen axones largos que se ramifican ampliamente en la zona próxima al punto de contacto con el músculo diana (fig. 8-4). Cada proceso axonal inerva a varias fibras musculoesqueléticas independientes. Al conjunto de las fibras musculares inervadas por el axón de una motoneurona se le denomina **unidad motora.**

Normalmente, un axón establece un único punto de contacto sináptico con una fibra muscular esquelética, a medio camino de la longitud total de la fibra muscular. Esta región sináptica especializada se denomina **unión neuromuscular** o **placa motora** (v. fig. 8-4). Una placa motora individual consta de una pequeña

booksmedicos.org

booksmedicos.org

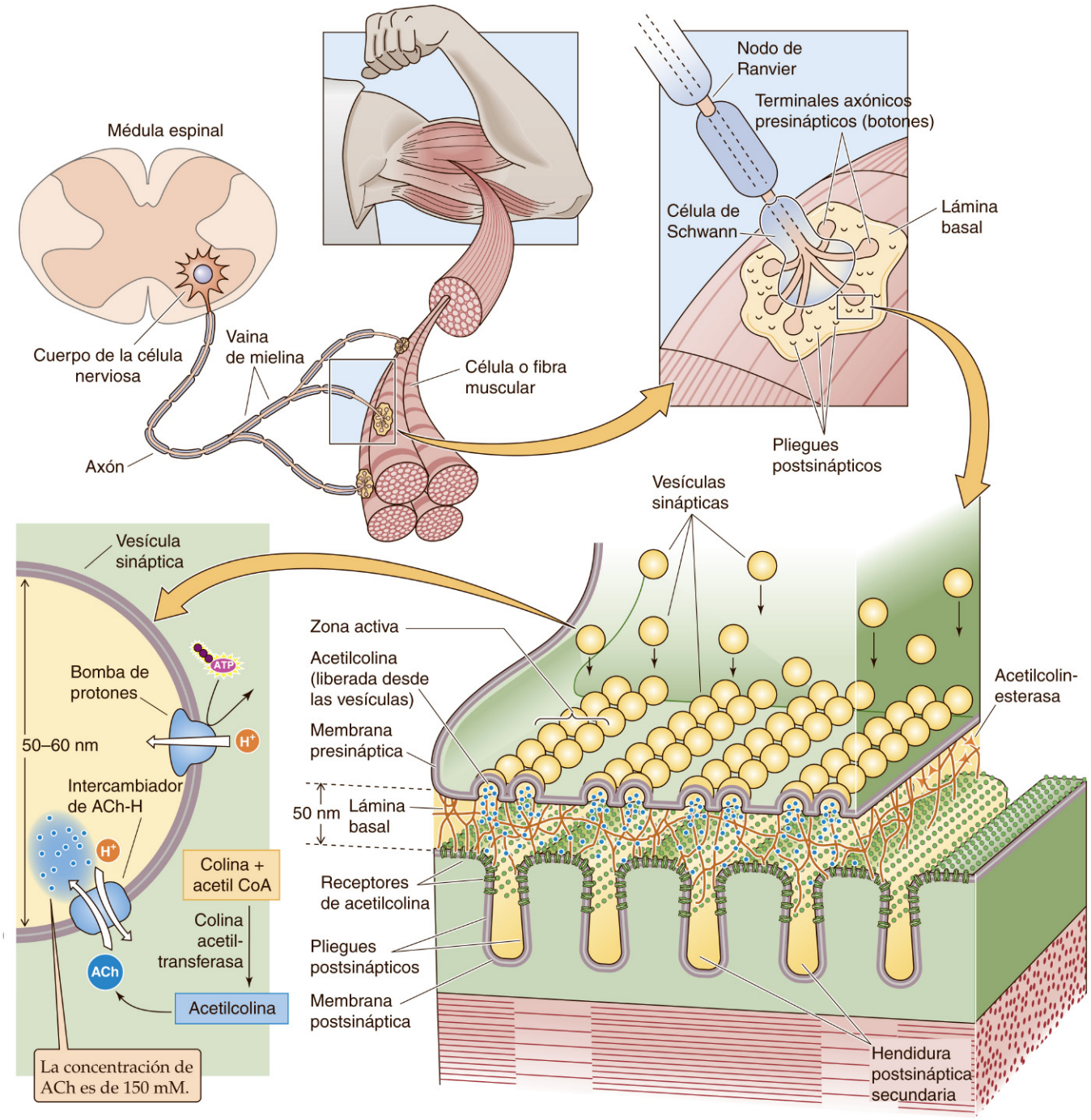


Figura 8-4 Unión neuromuscular y placa motora de vertebrados. Una motoneurona, con su cuerpo celular en el asta ventral de la médula espinal, emite un axón que se bifurca progresivamente para inervar a varias fibras musculares (una unidad motora). La neurona contacta con una fibra muscular exactamente en un punto llamado unión neuromuscular o placa motora. La placa motora consta de una arborización del nervio en muchos terminales presinápticos o botones, así como especializaciones de la membrana postsináptica. Una imagen de gran magnificación de un botón muestra que las vesículas sinápticas contienen agrupaciones del neurotransmisor ACh y se alinean hasta la zona activa de la membrana presináptica. Las zonas activas en la membrana presináptica están directamente en oposición a las hendiduras postsinápticas secundarias que se crean gracias a las invaginaciones de la membrana postsináptica (pliegues postsinápticos). La despolarización del botón provoca que las vesículas se fusionen con la membrana presináptica y que liberen su contenido en la hendidura sináptica. Las moléculas de ACh deben difundir al menos 50 nm antes de alcanzar a los AChR nicotínicos. Obsérvese la elevada densidad de AChR en las crestas de los pliegues postsinápticos. La actividad de la ACh liberada finaliza fundamentalmente por la AChE. El botón recarga sus vesículas sinápticas descargadas resintetizando ACh y transportándola hacia la vesícula a través de un intercambiador de ACh-H. CoA, coenzima A.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

porción final del axón que se ramifica en procesos terminales nerviosos amielínicos en forma de árbol, denominados arborizaciones terminales. Las terminaciones en forma de bulbo que finalmente contactan con las fibras musculares se denominan **botones.** Las células de Schwann están íntimamente asociadas al terminal nervioso y forman una cubierta que recubre la membrana del axón alejada de la membrana muscular. La membrana postsináptica de la fibra muscular esquelética que descansa directamente bajo el terminal nervioso se caracteriza por presentar extensas invaginaciones conocidas como **pliegues postsinápticos.** Estas invaginaciones membranosas aumentan notablemente el área de superficie de la membrana plasmática muscular en la región postsináptica. El espacio intermedio de la **hendidura sináptica,** de 50 nm de ancho, está relleno de una malla de proteínas y proteoglucanos que forman parte de la matriz extracelular. Una región concreta de la membrana basal muscular llamada lámina basal sináptica, contiene varias proteínas (p. ej., colágeno, laminina, agrina) responsables de la adhesión de la unión neuromuscular y desempeñan un papel importante en el desarrollo y la regeneración de las sinapsis. La lámina basal sináptica contiene una concentración elevada de la enzima **acetilcolinesterasa (AChE),** que a la larga finaliza la transmisión sináptica mediante una hidrólisis rápida de la ACh libre a colina y acetato.

Las imágenes de microscopia electrónica de la región del botón sináptico demuestran la presencia de numerosas vesículas sinápticas esféricas, cada una con un diámetro de 50 a 60 nm. Los somas de las motoneuronas en la médula espinal producen estas vesículas, y el proceso del transporte axonal rápido mediado por microtúbulos (v. pág. 25) transloca las vesículas hasta el terminal presináptico. La naturaleza cuántica (en forma de cuantos) de la liberación del transmisor (descrita más adelante con mayor detalle) refleja la fusión de las vesículas sinápticas individuales con la membrana plasmática del terminal presináptico. Cada vesícula sináptica contiene de 6.000 a 10.000 moléculas de ACh. La concentración de ACh en las vesículas sinápticas es de unos 150 mM. La ACh se sintetiza en el terminal nervioso, fuera de la vesícula, a partir de colina y acetil coenzima A gracias a la enzima **colina-acetiltransferasa.** La ACh entra a la vesícula sináptica mediante un intercambiador específico de ACh-H que acopla el transporte de entrada de la ACh con el flujo de salida de los H^+. Desde el punto de vista energético, este proceso está impulsado por el gradiente electroquímico de protones vesicular (voltaje positivo y pH bajo en el interior), que es producido por una bomba de H vacuolar impulsada por ATP (v. págs. 118-119). El terminal nervioso contiene también numerosas mitocondrias que producen el ATP necesario para impulsar el metabolismo energético.

El proceso de fusión de las vesículas sinápticas y la liberación de ACh ocurre en regiones diferenciadas de la membrana presináptica denominadas **zonas activas.** Al microscopio electrónico, las zonas activas aparecen como manchas densas sobre las cuales se encuentran vesículas sinápticas muy agrupadas en yuxtaposición a la membrana. Las imágenes de alta resolución de las zonas activas revelan una serie de filas dobles de vesículas sinápticas y de partículas intramembranosas. Estas zonas están orientadas directamente sobre las hendiduras *post*sinápticas secundarias que descansan entre los pliegues postsinápticos adyacentes. Los estudios de localización molecular han confirmado que la densidad de los AChR ionotrópicos (nicotínicos) es muy alta en las crestas de los pliegues postsinápticos. El examen detallado de la microarquitectura de la sinapsis neuromuscular revela de este modo una estructura sumamente especializada para la entrega de las moléculas del neurotransmisor en un lugar concreto de la membrana postsináptica.

La ACh activa a los AChR nicotínicos para producir una corriente de placa motora excitadora

Los experimentos electrofisiológicos en fibras musculares han caracterizado la naturaleza eléctrica de la respuesta postsináptica en la placa motora del músculo La figura 8-5 ilustra los resultados obtenidos a partir del experimento clásico realizado por Fatt y Katz en 1951. Su trabajo es la primera descripción de cómo la estimulación del nervio motor afecta al potencial de membrana (V_m) en la región postsináptica (es decir, la célula muscular) de la unión neuromuscular. La estimulación nerviosa normalmente lleva al V_m del músculo por encima del umbral y desencadena un potencial de acción (v. pág. 173). Sin embargo, Fatt y Katz no estaban interesados en observar el potencial de acción, sino en estudiar las pequeñas respuestas eléctricas graduadas que se producen cuando la ACh se une a receptores en la membrana de la célula muscular. Por tanto, Fatt y Katz redujeron notablemente la respuesta de los AChR bloqueando a la mayoría mediante una concentración cuidadosamente seleccionada de *d*-tubocurarina, que comentaremos más adelante. **N8-2** Introdujeron un microelectrodo relleno de KCl en la región de la placa motora de una fibra del músculo sartorio de una rana. Esta disposición les permitió medir los pequeños cambios en el V_m en una localización de la célula muscular denominada unión neuromuscular o UNM.

Cuando Fatt y Katz excitaron eléctricamente el axón del nervio motor observaron una despolarización transitoria en la membrana muscular tras un retraso de unos pocos milisegundos. Este retraso representa el tiempo necesario para la liberación de la ACh, su difusión a través de la sinapsis y la activación de los AChR postsinápticos. El cambio de voltaje positivo sigue un curso temporal bifásico: el V_m aumenta rápidamente hasta un pico y después retorna lentamente al valor de reposo, consistente con un curso temporal exponencial. Esta señal, conocida como **potencial de placa motora (PPM),** es un ejemplo de un **potencial excitador postsináptico.** Se produce por la apertura transitoria de los canales AChR con una permeabilidad selectiva a cationes monovalentes como Na^+ y K^+. El aumento de la conductancia para el Na^+ lleva el V_m hacia un valor más positivo en la proximidad de la región de la placa motora. En este experimento, el bloqueo con curare permite que solo se abra un número pequeño de canales AChR, de manera que el PPM no alcanza el umbral para generar un potencial de acción. Si se repite el experimento insertando el microelectrodo cada vez más alejado de la placa motora, la amplitud del cambio del potencial va disminuyendo sucesivamente y sus picos cada vez se van retrasando más. Este descenso con la distancia ocurre porque el PPM se origina en la región de la placa motora y se propaga alejándose de este lugar de acuerdo con las propiedades pasivas del cable (v. págs. 201-203) de la fibra muscular. De este modo, el PPM en la figura 8-5 es un ejemplo de una respuesta gradual propagada. Sin embargo, sin bloqueo de curare se abrirían más canales AChR que producirían un PPM mayor, lo que llevaría al V_m por encima del umbral y, en consecuencia, se dispararía un potencial de acción (v. pág. 173).

¿Qué iones pasan a través de los canales AChR durante la generación de un PPM? Esta cuestión puede responderse mediante la misma técnica de fijación de voltaje **N8-4** que la usada para estudiar las bases del potencial de acción (v. fig. 7-5*B*). La figura 8-6*A* ilustra la preparación experimental para un experimento de fijación de voltaje con dos electrodos en el que se estimula el nervio motor mientras la fibra muscular en la región de su placa motora está con el voltaje fijado en un V_m elegido. La corriente registrada, proporcional al cambio de la conductancia en la placa motora muscular, se denomina **corriente de la placa motora (CPM).** La CPM tiene un curso temporal característico que se eleva

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N8-2 Tubocurarina

En la página http://www.portfolio.mvm.ed.ac.uk/studentwebs/session2/group12/tubocura.htm (consultado en octubre de 2014) puede consultarse más información sobre la tubocurarina.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

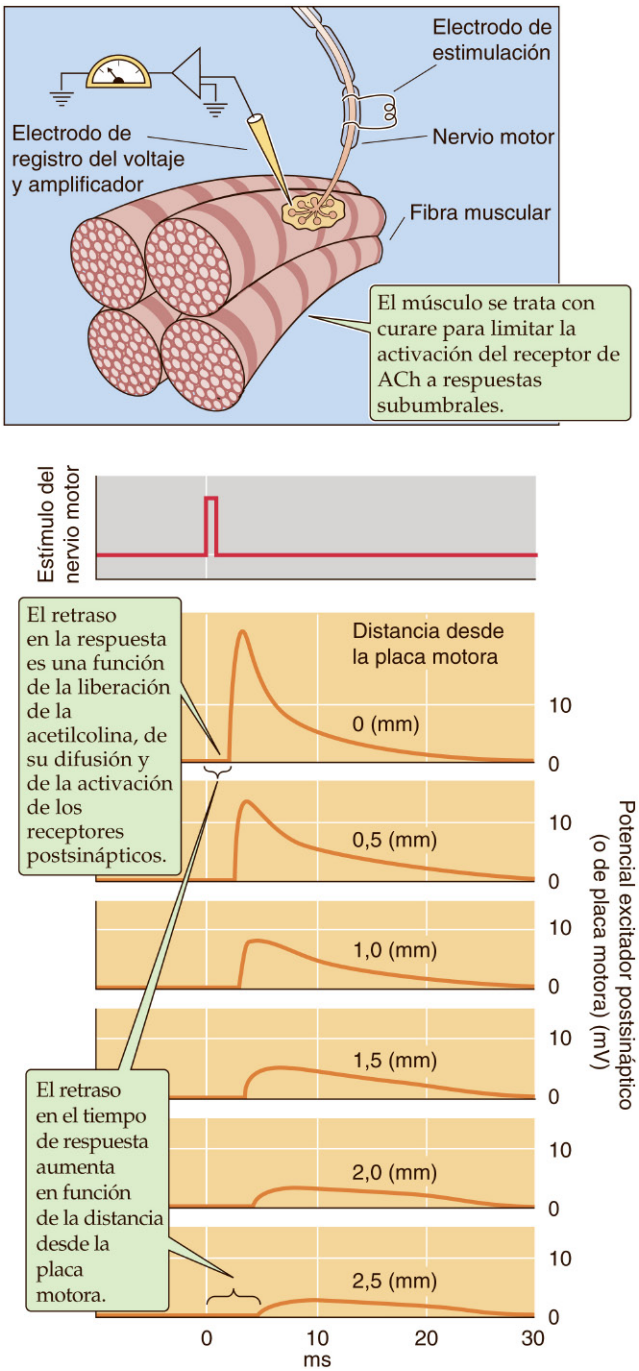


Figura 8-5 PPM desencadenados en la unión neuromuscular de rana mediante la estimulación de la motoneurona. La magnitud del potencial excitador postsináptico es máxima cerca de la placa motora y decae cuando se aleja. (Datos de Fatt P, Katz B: An analysis of the end-plate potential recorded with an intracellular electrode. J Physiol 115:320-370, 1951.)

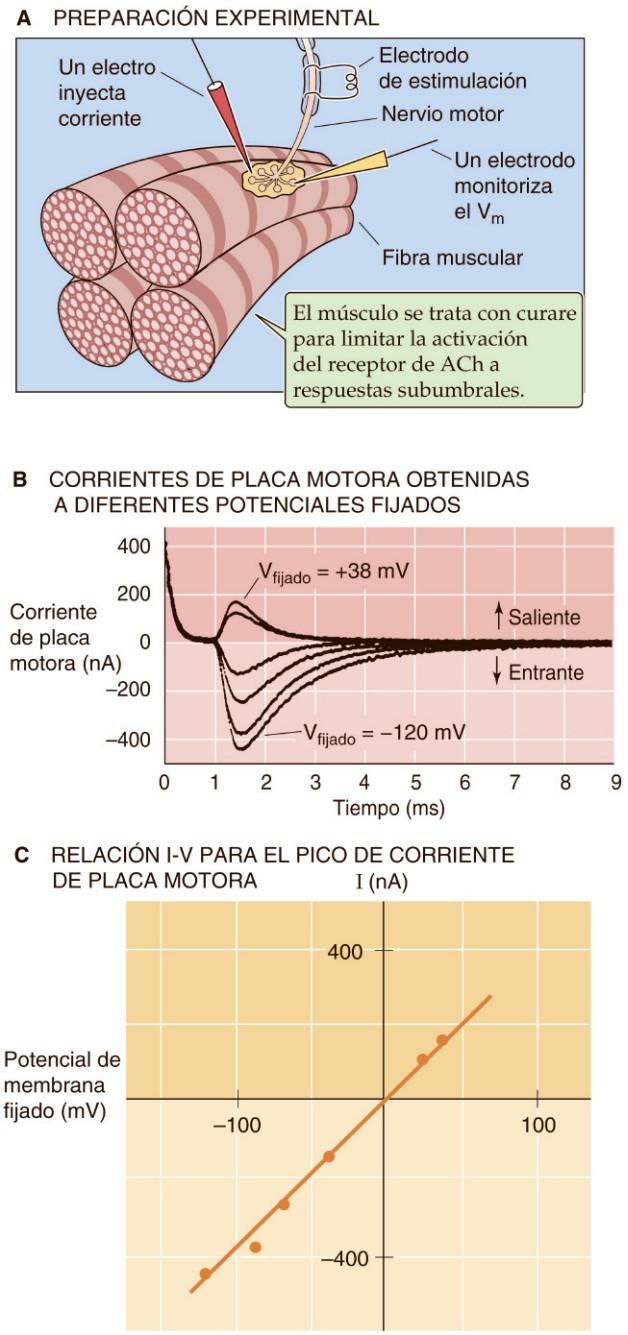


Figura 8-6 CPM obtenidas a diferentes potenciales de membrana en un experimento fijación de voltaje. **A,** Para medir la CPM en una fibra muscular de rana se usan dos microelectrodos. **B,** Los seis registros representan las CPM que se obtuvieron mientras se estimulaba el nervio motor y el V_m de la membrana postsináptica se mantenía a valores de −120, −91, −68, −37, +24 y +38 mV. Obsérvese que el pico de corriente se invierte, de ser de salida pasa a ser de entrada a medida que el potencial de fijación varía de −37 a +24 mV. **C,** El potencial de inversión está próximo a 0 mV, ya que el AChR nicotínico tiene poca selectividad para el Na^+ frente al K^+. (Datos de Magleby KL, Stevens CF: The effect of voltage on the time course of end-plate current. J Physiol 223:151-171, 1975.)

hasta un pico en cuestión de 2 ms tras la estimulación del nervio motor y luego decae exponencialmente de vuelta a cero (v. fig. 8-6*B*). El curso temporal de la CPM se corresponde con la apertura y el cierre de una población de canales AChR gobernada por la unión y la desaparición rápidas de ACh a medida que esta difunde hasta la membrana postsináptica y es posteriormente hidrolizada por la AChE.

Como se muestra en la figura 8-6*B*, cuando se fija la fibra muscular en un «potencial de mantenimiento» de −120 mV observamos una gran corriente entrante (es decir, la CPM). Esta corriente de entrada disminuye de magnitud a medida que el V_m va haciéndose más positivo e invierte su dirección para convertirse en una corriente saliente a valores de V_m positivos. Una representación gráfica de la corriente máxima frente al V_m fijado demuestra

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

que el potencial de inversión para la CPM se aproxima a 0 mV (v. fig. 8-6*C*). Como la CPM se corresponde específicamente con la corriente a través de los canales AChR, este potencial de inversión refleja la selectividad iónica de estos canales cuando las concentraciones extracelulares de Na^+ y K^+ ($[Na^+]_e$ y $[K^+]_e$) son normales.

Modificando las concentraciones de los iones extracelulares y monitorizando el desplazamiento en el potencial de inversión de la CPM, los investigadores encontraron que el canal AChR es permeable al Na^+, al K^+ y al Ca^{2+}, pero no a aniones como el Cl^-. Debido a su baja concentración extracelular, la corriente atribuible al Ca^{2+} es pequeña en condiciones fisiológicas y su contribución al potencial de inversión puede ignorarse. **N8-3** Sustituyendo los valores de las concentraciones para varios cationes en la ecuación del voltaje de Goldman-Hodgkin-Katz (v. ecuación 6-9) podemos obtener la permeabilidad del canal AChR para diferentes iones monovalentes alcalinos con respecto a la permeabilidad del Na^+. El resultado es la siguiente secuencia de permeabilidad relativa: 0,87 (Li^+), 1,00 (Na^+), 1,11 (K^+) y 1,42 (Cs^+). Esta pobre selectividad iónica contrasta notablemente con la de los típicos canales de Na^+ voltaje-dependientes, que tienen cocientes P_{Na}/P_K cercanos a 20, y la de los canales de K^+ voltaje-dependientes, que tienen cocientes de $P_K/P_{Na} > 100$. En base a estos datos, el canal AChR ionotrópico (nicotínico) en la placa motora muscular suele clasificarse como un **canal catiónico no selectivo.** No obstante, la escasa selectividad iónica del AChR es idónea para su función básica de elevar el V_m por encima del umbral de −50 mV necesario para disparar un potencial de acción. La permeabilidad de la membrana plasmática muscular para el K^+ en reposo es normalmente alta con respecto a la del Na^+ y disminuye cuando se abre el canal AChR nicotínico en las placas motoras musculares, de modo que las permeabilidades para ambos iones se igualan y el V_m se desplaza hacia un valor entre el E_K (aproximadamente −80 mV) y el E_{Na} (aproximadamente +50 mV).

Como veremos en el capítulo 13 centrado en la transmisión sináptica en el SNC, subyacen los mismos principios para la generación de corrientes postsinápticas por parte de otros tipos de canales ligando-dependientes. Por ejemplo, los canales ligando-dependientes para la serotonina y el glutamato tienen selectividad catiónica y dan lugar a **potenciales excitadores postsinápticos** *despolarizantes*. Por el contrario, los canales ligando-dependientes para la glicina y el GABA son selectivos para los aniones y llevan el V_m en la dirección hiperpolarizante, hacia el potencial de equilibrio para el Cl^-. Estas respuestas postsinápticas *hiperpolarizantes* se denominan **potenciales inhibidores postsinápticos.**

El AChR nicotínico es un miembro de la familia del receptor pentamérico Cys-loop de los canales iónicos ligando-dependientes

La naturaleza molecular del canal AChR nicotínico se puso de manifiesto en estudios que incluían la purificación proteica, la secuenciación de los aminoácidos de subunidades aisladas, la clonación molecular y la microscopia crioelectrónica. La purificación del receptor se facilitó gracias al reconocimiento de que ciertos órganos eléctricos de determinados peces constituyen una fuente particularmente rica de AChR nicotínicos. En la anguila eléctrica y la raya *Torpedo,* los órganos eléctricos derivan embriológicamente del músculo esquelético. La raya *Torpedo* puede soltar descargas eléctricas grandes mediante la suma de despolarizaciones simultáneas de un montón de células discoides denominadas electrocitos. Estas células tienen una isoforma del músculo esquelético del AChR nicotínico que se activa mediante la ACh liberada desde los terminales presinápticos.

El AChR purificado de la raya *Torpedo* consta de cuatro subunidades (α, β, γ y δ) en una estoiquiometría pentamérica de 2α:1β:1γ:1δ (fig. 8-7). Cada subunidad posee un peso molecular de unos 50 kDa y es homóloga a la de otras subunidades. Las secuencias primarias de las subunidades del AChR nicotínico de la raya *Torpedo* son idénticas aproximadamente en un 90% a las del hombre.

Las subunidades α, β, γ y δ tienen cada una cuatro regiones hidrófobas distintas conocidas como M1 a M4, que se corresponden con segmentos transmembrana. Para cada una de las subunidades, el segmento transmembrana M2 recubre el poro acuoso a través del cual cruzan la membrana el Na^+ y el K^+.

El complejo pentamérico tiene dos sitios de unión para los agonistas. Los dos sitios de unión para la ACh están en la interfase extracelular α/γ de una subunidad α y la interfase α/δ de la otra subunidad α. **N8-4**

Los AChR de las *fibras musculares* del adulto normal están presentes con una densidad alta en los pliegues sinápticos de la membrana postsináptica. Sin embargo, en las fibras musculares en desarrollo del embrión de los mamíferos y en las fibras desnervadas del músculo esquelético adulto, los AChR también muestran una distribución amplia en la membrana situada fuera de la placa motora. Los dos tipos de AChR, llamados receptores sinápticos y no sinápticos, tienen propiedades distintas. La conductancia unitaria de los receptores no sinápticos es casi un 50% mayor, y la vida de un solo canal tiene una duración más larga que la de los receptores sinápticos. La base para este fenómeno es una composición diferente de las subunidades. Los receptores *no sinápticos* (o fetales) son un complejo pentamérico con una composición de subunidades de $\alpha_2\beta\gamma\delta$ en los mamíferos, al igual que en el órgano eléctrico de la raya *Torpedo*. En el caso de los AChR *sinápticos* en el músculo esquelético adulto, la sustitución de una subunidad ε por una subunidad γ fetal da lugar a un complejo con la composición $\alpha_2\beta\varepsilon\delta$.

Las propiedades funcionales de los dos tipos de receptores se han estudiado en preparaciones de ovocitos de *Xenopus* que coexpresan las subunidades clonadas. La figura 8-8*A* muestra registros de corrientes de canal único en parches de membrana con el voltaje fijado activados por ACh en ovocitos a los que se les ha inyectado un ARNm que codifica a las subunidades α, β, γ, δ o α, β, ε, δ. Las mediciones de las corrientes a voltajes diferentes daban lugar a las curvas de corriente-voltaje *(I-V)* de canal único (v. fig. 8-8*B*), demostrando que el canal formado con la subunidad ε tenía una conductancia unitaria de 59 picosiemens (pS), mientras que el formado con la subunidad γ tenía una conductancia de 40 pS. El promedio del tiempo de apertura de los canales aislados a 0 mV era de 1,6 ms para los receptores de tipo ε y de 4,4 ms para los de tipo γ, lo cual se corresponde perfectamente con los valores observados originalmente en el músculo fetal y de adulto, respectivamente. Las diferentes propiedades funcionales de los AChR nicotínicos sinápticos y no sinápticos reflejan presumiblemente sus papeles especializados en la transmisión sináptica frente al desarrollo y la formación de la sinapsis.

Los seres humanos poseen diez genes (*CHRNA1* a *CHRNA10*) que codifican subunidades α homólogas de α_1 a α_{10} de los receptores nicotínicos activados por ACh (v. fig. 6-20*O*) y también cuatro genes (*CHRNB1* a *CHRNB4*) que codifican a subunidades β, de β_1 a β_4, así como genes independientes que codifican a las subunidades γ, δ y ε. El receptor del músculo esquelético consta de dos subunidades α_1, una β_1, una δ y una ε en el receptor del adulto, pero una γ en el receptor fetal. Diversas combinaciones heteroméricas de otras subunidades α (α_2 a α_{10}) y β (β_2 a β_4) producen una gran diversidad de isoformas funcionales del receptor en las neuronas.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N8-3 Contribución del Ca^{2+} al potencial de membrana en reposo

Inspirado por Jack Rose, Idaho State University
Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

La ecuación 6-9 del texto (mostrada aquí como ecuación NE 8-1) es la **ecuación del voltaje de Goldman-Hodgkin-Katz (GHK):**

$$V_{rev} = \frac{RT}{F} \ln\left(\frac{P_K[K^+]_e + P_{Na}[Na^+]_e + P_{Cl}[Cl^-]_i}{P_K[K^+]_i + P_{Na}[Na^+]_i + P_{Cl}[Cl^-]_e}\right) \quad \textbf{(NE 8-1)}$$

Por supuesto, podríamos añadir otros términos para otros cationes aparte del K^+ y el Na^+; por ejemplo, si incluyésemos al Ca^{2+} la ecuación podría asemejarse a la siguiente*:

$$V_{rev} = \frac{RT}{F} \ln\left(\frac{P_K[K^+]_i + P_{Na}[Na^+]_i + P_{Ca}[Ca^{2+}]_i + P_{Cl}[Cl^-]_e}{P_K[K^+]e + P_{Na}[Na^+]_e + P_{Ca}[Ca^{2+}]_e + P_{Cl}[Cl^-]_i}\right)$$

(NE 8-2)

Un valor típico para la $[Ca^{2+}]_i$ sería de 10^{-7} M o 0,0001 mM y un valor típico para la $[Ca^{2+}]_e$ sería de 1,2 mM. Así pues, aunque el *cociente* de la concentración para el Ca^{2+} a través de la membrana es grande, este cociente no guarda relación por sí mismo con la ecuación de GHK. Aquí lo que se tiene en cuenta son las magnitudes del producto $P_{Ca}[Ca^{2+}]$, que por lo general son pequeñas si se comparan con los otros términos del numerador y el denominador. De este modo, la Ca^{2+} aporta muy poco al V_m en el estado de reposo. Sin embargo, el Ca^{2+} empezaría a tener importancia si redujésemos el tamaño de los otros términos en el numerador o el denominador.

*La ecuación de GHK ha eliminado la *z* (valencia), como si todos los iones fuesen monovalentes. Para intentar introducir el Ca^{2+} en esta ecuación simple tratamos al ion como si fuese monovalente, lo que claramente no es cierto. De este modo, esta ecuación sirve sencillamente para señalar la escasa contribución del Ca^{2+} al V_m dada la escasa magnitud del producto de la permeabilidad por la concentración.

N8-4 Sitio de unión del ligando en los AChR nicotínicos

Colaboración de Ed Moczydlowski

Se han logrado nuevas perspectivas de los detalles moleculares del dominio de unión agonista extracelular del AChR a partir de la estructura cristalina mediante rayos X de una proteína de unión a la ACh (AChBP) de *Lymnaea stagnalis*, un caracol de agua dulce. La AChBP es una proteína soluble de 229 residuos que es homóloga a la región aminoterminal del AChR nicotínico y de otros miembros de la superfamilia de canales pentaméricos ligando-dependientes. Como se muestra en la figura 3 del artículo de Brejc y colaboradores, la estructura cristalina demuestra que la AChBP está formada como un homopentámero con simetría radial de subunidades monoméricas con una zona de unión para el agonista situada en la interfase de las cinco subunidades. La estructura terciaria de una subunidad monomérica de la AChBP muestra diez láminas β plegadas en un sándwich β. La AChBP del caracol se une específicamente a muchas de las mismas moléculas de agonistas y antagonistas que el AChR, como ACh, carbamilcolina, nicotina, *d*-tubocurarina y α-bungarotoxina. La AChBP sirve como un modelo de homología particularmente bueno de la estructura de los receptores nicotínicos del sistema nervioso de los mamíferos que está formada por homopentámeros de subunidades α.

BIBLIOGRAFÍA

Brejc K, van Dijk WJ, Klaassen RV, et al. Crystal structure of an ACh-binding protein reveals the ligand-binding domain of nicotinic receptors. Nature 2001;411:269-76.

Celie PHN, van Rossum-Fikkert SE, van Dijk WJ, et al. Nicotine and carbamylcholine binding to nicotinic acetylcholine receptors as studied in AChBP crystal structures. Neuron 2004;41:907-14.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

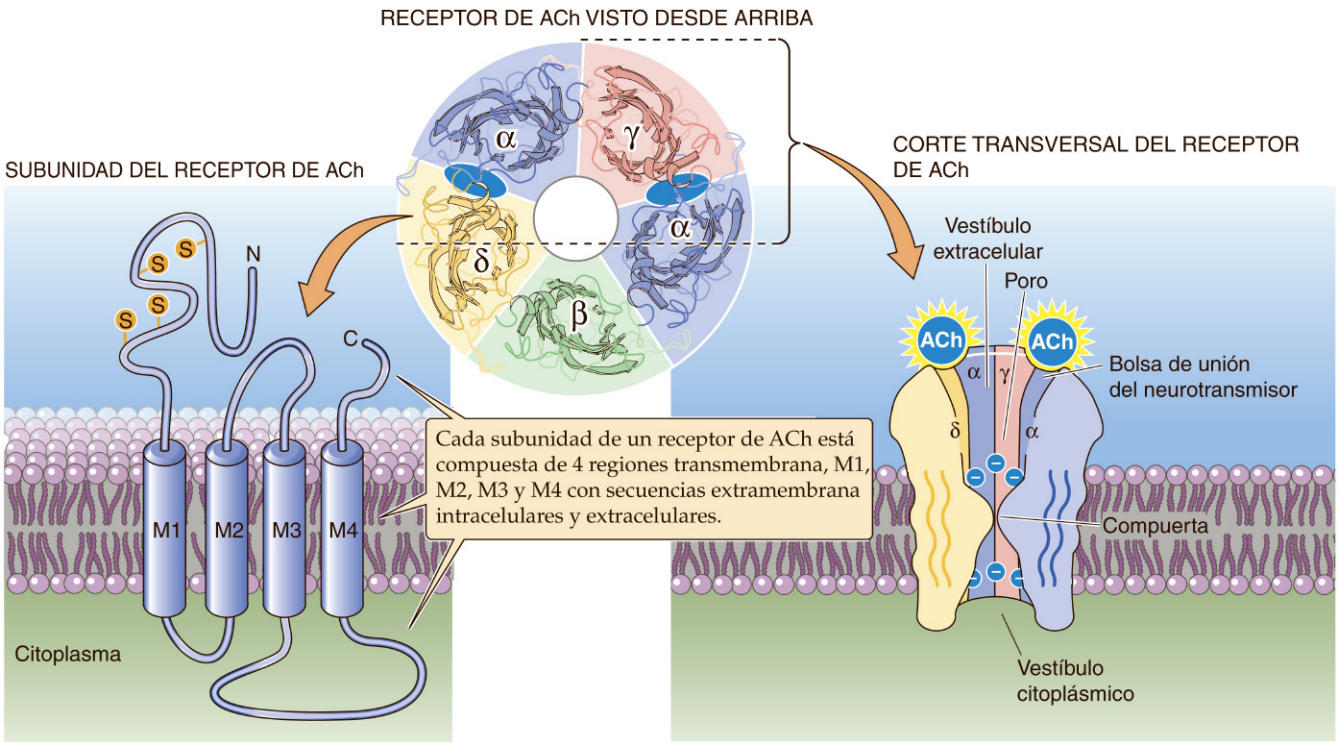


Figura 8-7 Estructura del AChR nicotínico de la raya *Torpedo*. El receptor AChR nicotínico es un heteropentámero con una composición de subunidades de $\alpha_2\beta\gamma\delta$. Estas subunidades son homólogas entre sí y cada una tiene cuatro segmentos transmembrana (M1 a M4). (Para una visión desde arriba, datos de N Unwin: Refined structure of the nicotinic receptor at 4 Å resolution. J Mol Biol 346:968-989, 2005.) **N8-14**

Los AChR del músculo pueden activarse únicamente por concentraciones altas de **nicotina,** mientras que la isoforma neuronal $(\alpha_4)_2(\beta_2)_3$ del AChR en el SNC y en los ganglios autónomos es la que muestra la afinidad más alta por la nicotina y es la responsable de los efectos adictivos y sobre el comportamiento de la nicotina presente en el tabaco. Las subunidades α_1, α_7 y α_9 se unen a una proteína del veneno de serpiente llamada α-bungarotoxina (v. pág. 226) del krait (serpiente muy venenosa) de franjas taiwanesa.

Los AChR nicotínicos pertenecen a la **familia del receptor Cys-loop pentamérico** de canales iónicos dependientes de ligando (v. tabla 6-2, familia n.° 11), denominados así porque contienen un par de residuos de cisteína con enlaces disulfuro sumamente conservados. Esta familia incluye también otras tres clases de canales activados por agonistas, los activados por **serotonina** (receptor de 5-HT_3), glicina (GlyR) y **GABA** (receptor $GABA_A$). Al igual que sucede en el caso de los AChR, los canales del receptor de 5-HT_3 son permeables a cationes y de este modo producen corrientes excitadoras. Por el contrario, los canales activados por glicina y de tipo $GABA_A$ son permeables a aniones como el Cl^- y producen corrientes inhibidoras. La figura 8-9 muestra ejemplos de corrientes macroscópicas y unitarias de Cl^- mediadas por canales activados por glicina y de tipo $GABA_A$. Los genes clonados que codifican subunidades de estos canales codifican proteínas homólogas a las de las subunidades del AChR. Sus secuencias primarias de aminoácidos comparten una disposición común de los segmentos transmembrana M1, M2, M3 M4, tal y como se ha descrito antes para el AChR nicotínico (v. fig. 8-7). El análisis de la secuencia de estos genes indica que han evolucionado a partir de un ancestro común. La base para la selectividad catiónica frente a la aniónica parece residir exclusivamente en el segmento M2. La mutación de solo tres residuos dentro del segmento M2 de una subunidad α con selectividad catiónica de un AChR nicotínico neuronal es suficiente para convertirlo en un canal activado por ACh selectivo para aniones.

Para la activación de los canales AChR se necesita la unión de dos moléculas de ACh

La CPM es la suma de las corrientes que atraviesan muchos canales aislados y cada corriente individual representa la apertura de un único canal AChR en la unión neuromuscular. Antes hemos descrito la aleatoriedad de la apertura y el cierre de un canal idealizado en el modelo de dos estados, en el cual el canal podría estar cerrado o abierto (v. pág. 181):

$$C \rightleftarrows A \qquad \textbf{(8-1)}$$

En el caso del canal activado por un *ligando,* como el canal AChR, la unión de un ligando al canal en su estado cerrado favorece la apertura del canal. Este proceso de apertura y cierre puede representarse mediante el modelo cinético siguiente:

$$C \rightleftarrows LC \rightleftarrows LA \qquad \textbf{(8-2)}$$

Canal cerrado sin ligando — Canal cerrado unido a ligando — Canal abierto unido a ligando

En este esquema de dos pasos, el estado cerrado (C) del canal debe unirse a una molécula del ligando (ACh) para dar lugar a un canal cerrado unido al agonista (LC) antes de convertirse en un canal

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N8-14 Estructura del receptor nicotínico de la acetilcolina

Colaboración de Ed Moczydlowski

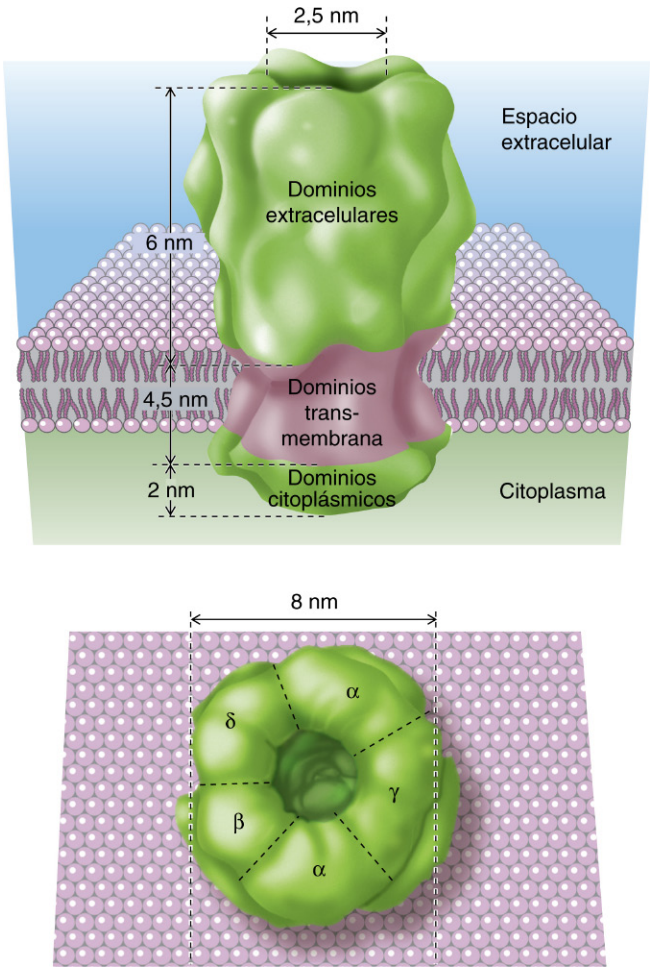
Los receptores nicotínicos de la acetilcolina (AChR), que son canales iónicos ligando-dependientes, pueden ser de dos subtipos, N_1 y N_2. Los AChR nicotínicos N_1 están en la unión neuromuscular, mientras que los AChR N_2 están en el sistema nervioso autónomo (en la membrana postsináptica de las neuronas simpáticas y parasimpáticas posganglionares) y en el SNC. Tanto los subtipos N_1 como N_2 son canales iónicos ligando-dependientes activados por ACh o nicotina. Sin embargo, mientras que los receptores N_1 en la unión neuromuscular son estimulados por decametonio y son bloqueados preferentemente por *d*-tubocurarina y α-bungarotoxina, los receptores N_2 autónomos son estimulados por tetrametilamonio, son bloqueados por hexametonio, pero son resistentes a la α-bungarotoxina. Cuando se activan los receptores N_1 y N_2 ambos son permeables al Na^+ y al K^+, dominando la entrada de Na^+. De este modo, la estimulación nicotínica da lugar a una despolarización rápida.

Los AChR nicotínicos en el músculo esquelético y en los ganglios autónomos son heteropentámeros. Es decir, cinco subunidades proteicas no idénticas rodean a un poro central siguiendo un patrón de roseta. N6-20 Como las cinco subunidades no son idénticas, la estructura muestra *seudo*simetría, en lugar de una simetría verdadera. Existen al menos diez subunidades α (α_1 a α_{10}) y cuatro subunidades β (β_1 a β_4). Como veremos más adelante, la base de estas distinciones es una diferencia en la composición de subunidades.

Los **receptores N_1** tienen composiciones de subunidades diferentes en función de su localización y del estadio de desarrollo. La composición de subunidades **$\alpha_2\beta\gamma\delta$** se observa en el músculo esquelético fetal, así como en regiones no sinápticas del músculo esquelético adulto desnervado. El órgano eléctrico de la anguila eléctrica *(Torpedo)*, a partir del cual se purificó por primera vez al canal, posee la misma composición de subunidades. La composición de subunidades **$\alpha_2\beta\varepsilon\delta$** se observa en la unión neuromuscular del músculo esquelético del adulto. En este caso la subunidad ε sustituye a la subunidad γ. En ambos pentámeros $\alpha_2\beta\gamma\delta$ y $\alpha_2\beta\varepsilon\delta$, las subunidades α son del subtipo α_1 y las subunidades β son del subtipo β_1.

En los AChR N_1 de *Torpedo* las subunidades α, β, γ y δ tienen longitudes polipeptídicas de 437 a 501 aminoácidos. La eFigura 8-1 muestra una visión lateral y desde arriba de este AChR.

Los **receptores N_2** en el sistema nervioso, al igual que los del músculo, son heterómeros, probablemente heteropentámeros. Los receptores N_2 utilizan α_2 a α_{10} y β_2 a β_4.



eFigura 8-1 Visión tridimensional del canal AChR nicotínico de la raya *Torpedo* o del feto humano. (Datos de Toyoshima C, Unwin N: Ion channel of acetylcholine receptor reconstructed from images of postsynaptic membranes. Nature 336:247-250, 1988.)

(Continúa)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N8-14 Estructura del receptor nicotínico de la acetilcolina *(cont.)*

Receptores nicotínicos

Tipo de receptor	Agonistas	Antagonistas
ACh nicotínico N_1	ACh (nicotina, decametonio)	*d*-tubocurarina α-bungarotoxina
ACh nicotínico N_2	ACh (nicotina, tetrametilamonio)	Hexametonio

BIBLIOGRAFÍA

Unwin N. Refined structure of the nicotinic acetylcholine receptor at 4Å resolution. J Mol Biol 2005;346:968-89.

Unwin N, Fujiyoshi Y. Gating movement of acetylcholine receptor caught by plunge-freezing. J Mol Biol 2012;422:617-34.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

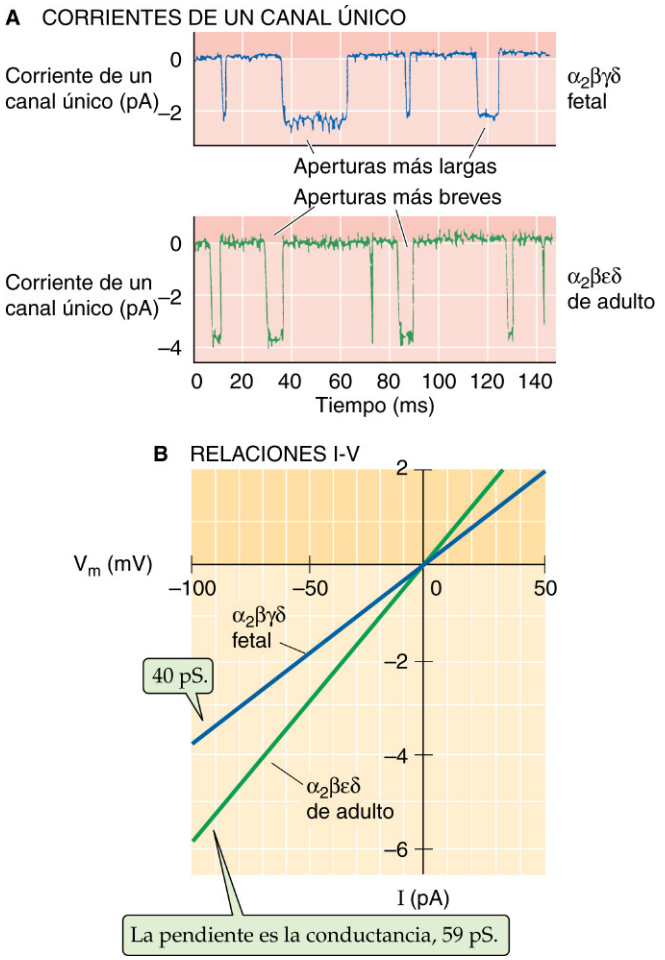


Figura 8-8 Propiedades de los AChR del músculo esquelético de fetos y adultos. **A,** Se resumen los resultados de los experimentos fijación de voltaje en parches en la configuración exterior-fuera expuesto a 0,5 µM de ACh. En el panel superior, los registros son de ovocitos de *Xenopus* que expresaban AChR fetal, el cual tiene una composición de subunidades de $\alpha_2\beta\gamma\delta$. En el panel inferior, los ovocitos expresaban AChR de adulto, el cual tiene una composición de subunidades de $\alpha_2\beta\varepsilon\delta$. Obsérvese que la media de los tiempos de apertura es mayor para la forma fetal, mientras que las corrientes unitarias son mayores para la forma del adulto. **B,** Las dos líneas resumen los datos que son similares a los mostrados en **A.** La conductancia del canal único de la forma adulta (59 pS) es mayor que para la forma fetal (40 pS). (Datos de Mishina M, Takai T, Imoto K, et al: Molecular distinction between fetal and adult forms of muscle acetylcholine receptor. Nature 321:406-411, 1986.)

abierto unido a un agonista (LA). Sin embargo, estudios de dependencia de la probabilidad de apertura del canal en función de la concentración del agonista señalan que se necesita la unión de *dos* moléculas de ACh para que se abra el canal. Esta característica de apertura y cierre del receptor nicotínico se describe mediante la modificación siguiente de la ecuación 8-2:

$$\underset{\text{Cerrado}}{C} \rightleftarrows \underset{\text{1 ligando}}{L_1C} \rightleftarrows \underset{\text{2 ligandos}}{L_2C} \rightleftarrows \underset{\text{Abierto}}{L_3A} \qquad \textbf{(8-3)}$$

La cinética de apertura del canal es de suma importancia para comprender el mecanismo a través del cual funcionan ciertos inhibidores del canal. Por ejemplo, un antagonista competitivo como la *d*-tubocurarina impide la unión de la ACh a cada uno de sus dos lugares de unión. Sin embargo, numerosos antagonistas no competitivos del canal AChR, incluyendo a algunos anestésicos locales, actúan entrando en la luz del canal y bloqueando el flujo de la corriente iónica. La figura 8-10*A* muestra los resultados de un experimento de fijación de voltaje en parches de membrana en el que un único canal AChR está abierto o cerrado en respuesta a la ACh. Después de añadir QX-222, un análogo del anestésico local lidocaína (v págs. 187-189), al lado extracelular, el canal muestra un comportamiento de oscilación rápida. Esta oscilación representa una serie de interrupciones breves del estado abierto por numerosos cierres (v. fig. 8-10*B*). Este tipo de bloqueo oscilante se debe a la rápida unión y desunión del anestésico a un sitio en la boca del canal *abierto*. Cuando el fármaco se une bloquea el flujo de iones a través del canal (L_2B). Por el contrario, cuando el fármaco se disocia el canal se desbloquea (L_2A):

$$C \rightleftarrows L_1C \rightleftarrows L_2C \rightleftarrows L_2A \rightleftarrows \underset{\text{Bloqueado}}{L_2B} \qquad \textbf{(8-4)}$$

Los bloqueantes de los canales suelen usarse como instrumentos moleculares para estudiar el mecanismo de la permeación iónica. Por ejemplo, los estudios con el bloqueante QX-222, combinado con una mutagénesis dirigida, ayudaron a localizar el sitio de unión del segmento transmembrana M2, identificando de este modo los residuos que revisten el poro acuoso.

Los PPM en miniatura revelan la naturaleza cuántica de la liberación del transmisor desde los terminales presinápticos

En condiciones fisiológicas, un potencial de acción en un axón nervioso presináptico produce un PPM postsináptico despolarizante con un pico a un nivel de unos 40 mV más positivo que el V_m de reposo. Esta señal grande se debe a la liberación de ACh desde solo unas 200 vesículas sinápticas, cada una de las cuales con 6.000 a 10.000 moléculas de ACh. La unión neuromuscular está claramente diseñada para un exceso de capacidad, puesto que una placa motora aislada está compuesta de numerosos contactos sinápticos (unos 1.000 en la placa motora muscular de la rana), cada una con una zona activa que está revestida con docenas de vesículas sinápticas maduras. De este modo, un inventario amplio de vesículas preparadas ($>10^4$), junto con la capacidad para sintetizar ACh y empaquetarla en nuevas vesículas, le permite a la unión neuromuscular mantener una elevada tasa de transmisión satisfactoria sin una pérdida significativa de su funcionalidad por el consumo presináptico de vesículas o de ACh.

La idea original de un modo vesicular de liberación del transmisor está basada en las observaciones clásicas de los PPM en condiciones en las que está disminuida la liberación de ACh. En 1950, Fatt y Katz observaron una clase interesante de «ruido» electrofisiológico en sus registros continuos de alta resolución del V_m gracias a un microelectrodo insertado en la región de la placa motora de una fibra muscular de rana. Sus registros desde las fibras musculares en reposo que no estaban sometidos a neuroestimulación revelaban la aparición de diminutas despolarizaciones de unos 0,4 mV que aparecían a intervalos variables. Estas despolarizaciones pequeñas se bloqueaban con curare, un antagonista de los AChR, y aumentaban de tamaño y duración cuando se aplicaba neostigmina, un inhibidor de la AChE. Como las fluctuaciones espontáneas del V_m mostraban también un curso temporal similar al del PPM normal se les denominó **potenciales de placa motora en miniatura** (conocidos también como PPMM o minis). Estas observaciones sugerían que, incluso en ausencia de neuroestimulación, existe

booksmedicos.org

booksmedicos.org

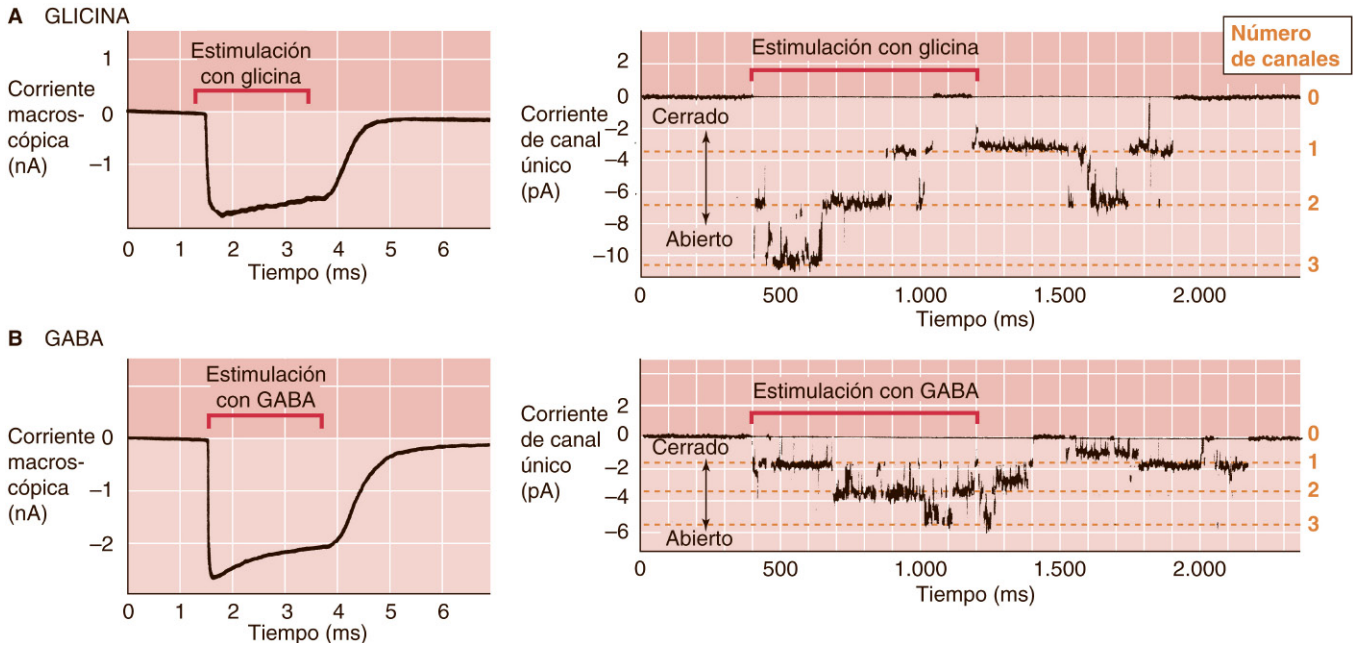


Figura 8-9 Corrientes activadas por glicina y GABA. **A,** Estos datos proceden de experimentos realizados en neuronas de médula espinal de ratón cultivadas usando técnicas fijación de voltaje en parches. El panel izquierdo muestra la corriente de Cl^- macroscópica, la cual se mide en la configuración de la célula completa y que es transportada a través de los canales del receptor de la glicina (GlyR) cuando se ven expuestos a glicina. El panel de la derecha muestra corrientes de canal único que se registraron empleando la configuración exterior-fuera de fijación de voltaje en parches. En ambos escenarios el potencial de mantenimiento era de −70 mV. **B,** El panel izquierdo muestra la corriente de Cl^- macroscópica que es transportada a través de los canales del receptor para el $GABA_A$ cuando se ven expuestos a GABA. El panel derecho muestra las corrientes de canal único. (Datos de Bormann J, Hamill OP, Sakmann B: Mechanism of anion permeation through channels gated by glycine and γ-aminobutyric acid in mouse spinal neurones. J Physiol 385:243-286, 1987.)

una cierta baja probabilidad de liberación del transmisor desde el terminal presináptico que da lugar a la apertura de un pequeño número de AChR en la membrana postsináptica. Un examen del tamaño de los PPMM individuales sugería que aparecían en múltiplos enteros de una amplitud unitaria. Este hallazgo condujo a la idea de que la liberación de ACh está *cuantizada,* y cada cuanto se corresponde con la liberación correspondiente de ACh desde una vesícula sináptica.

Otra manera de estudiar la liberación en cuantos de la ACh consiste en estimular la motoneurona presináptica y monitorizar el V_m en la placa motora en condiciones en las que la probabilidad de liberación de ACh esté reducida notablemente mediante la disminución de la $[Ca^{2+}]_e$ o el aumento de la $[Mg^{2+}]_e$. Una $[Ca^{2+}]_e$ baja disminuye la entrada de Ca^{2+} en el terminal presináptico (v. fig. 8-2, paso 3). Una $[Mg^{2+}]_e$ alta bloquea parcialmente a los canales de Ca^{2+} presinápticos y también disminuye la entrada de Ca^{2+}. Por tanto, la consecuencia de una disminución de la $[Ca^{2+}]_e$ o de un aumento de la $[Mg^{2+}]_e$ es un descenso de la $[Ca^{2+}]_i$ en el terminal presináptico, lo cual reduce la liberación de transmisor y por tanto la amplitud del PPM (fig. 8-11). Del Castillo y Katz sacaron provecho de esta supresión de la liberación del transmisor en condiciones de una $[Ca^{2+}]_e$ baja y una $[Mg^{2+}]_e$ alta para observar los cambios en el V_m causados por la liberación en cuantos del transmisor. La figura 8-12*A* muestra siete registros superpuestos de PPMM que se registraron a partir de una fibra muscular de rana durante siete ensayos repetitivos de neuroestimulación en condiciones con una $[Ca^{2+}]_e$ reducida y una $[Mg^{2+}]_e$ elevada. Los registros están alineados en base a la posición del artefacto del estímulo nervioso. Las amplitudes de los picos de las respuestas son múltiplos de unos 0,4 mV. Entre los siete registros hubo uno «sin respuesta», dos respuestas de unos 0,4 mV, tres respuestas de unos 0,8 mV y una respuesta de unos 1,2 mV. Uno de los registros revelaba también un PPMM espontáneo con una amplitud cuántica de unos 0,4 mV que apareció más tarde en el trazado. Del Castillo y Katz propusieron que el PPM macroscópico es la suma de numerosos eventos unitarios, cada uno con una magnitud de unos 0,4 mV (v. fig. 8-12*B*). La observación microscópica de numerosas vesículas en el terminal sináptico condujo a la hipótesis de que una sola vesícula libera una cantidad relativamente fija de ACh, y por tanto produce un PPMM unitario. Según esta visión, la amplitud de los PPMM se corresponde con la fusión de números concreto de vesículas sinápticas 0, 1, 2, 3, etc. N8-5

Bernard Katz compartió en 1970 el Premio Nobel de Fisiología o Medicina por haber aclarado el mecanismo de la transmisión sináptica en la unión neuromuscular. N8-6

La detección directa del transmisor extracelular también muestra una liberación cuántica del transmisor

En lugar de usar un AChR postsináptico como detector biológico de la liberación de cuantos, puede usarse un sensor electroquímico microscópico para medir directamente los niveles del neurotransmisor. La figura 8-13 muestra los resultados de un experimento en el cual se colocaba un fino electrodo de fibra de carbono muy cerca de la membrana del terminal presináptico de una neurona de sanguijuela que emplea serotonina como su único neurotransmisor. La fibra de carbono es un detector electroquímico de la serotonina (v. fig. 8-13*A*); la corriente medida por este electrodo se

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N8-5 Naturaleza cuántica de la liberación del transmisor

Colaboración de Ed Moczydlowski

La naturaleza cuántica de la liberación del transmisor puede expresarse *cuantitativamente* postulando que un terminal nervioso contiene una población de *N* cuantos o vesículas y que cada una presenta una probabilidad finita *(P)* de liberación en una serie de condiciones. De este modo, la media *(m)* de cuantos liberados después de cada impulso nervioso aislado es:

$$m = N \times P \qquad \textbf{(NE 8-3)}$$

La figura 8-12*B* del texto ilustra los resultados de un experimento muy parecido al realizado para obtener los datos mostrados en la figura 8-12*A,* salvo que los investigadores, Boyd y Martin, repitieron la estimulación nerviosa 198 veces, en lugar de las 7 veces como en la figura 8-12*A*. En cada caso, Boyd y Martin registraron la magnitud del PPMM y lo clasificaron en intervalos de 0,1 mV de ancho. De este modo, si observaban un PPMM de 1,23 mV lo añadían al intervalo entre 1,2 y 1,3 mV. La figura 8-12*B,* un histograma que resume los resultados de 198 respuestas nerviosas evocadas, muestra una serie de picos. El pico en 0 mV se corresponde a los 18 ensayos en los que el estímulo nervioso no fue capaz de evocar un potencial de placa motora. Los picos etiquetados como I, II, III, etc., se corresponde con PPMM que son múltiplos de un fenómeno unitario con una amplitud de 0,4 mV y por tanto con amplitudes de 0,4 mV, 0,8 mV, 1,2 mV, etc. De este modo, el pico I se corresponde a la liberación de 1 cuanto, el pico II a la liberación de 2 cuantos, etc.

Si sumamos todos los PPMM de los 198 ensayos, vemos que el cambio total en el V_m fue de 184 mV. Dividiendo por 198 tendremos la amplitud media de los PPMM, 0,93 mV. Si asumimos una respuesta unitaria de 0,4 mV, 0,93 mV se corresponden con 2,3 cuantos, lo cual es la *m* en la ecuación NE 8-3. Así pues, por término medio, un impulso nervioso produce un PPMM de 0,93 mV que se corresponde con la liberación de 2,3 cuantos, Sin embargo, para cualquier impulso nervioso el PPMM real, si pudiésemos medirlo con total exactitud, debe corresponderse con un número entero de cuantos liberados (x = 0, 1, 2, 3,…). Por supuesto, debido al ruido y a las inexactitudes del sistema de medición, Boyd y Martin también midieron los PPMM que correspondían a un número decimal de cuantos. El eje *y* en la figura 8-12*B* nos da el número de veces que Boyd y Martin observaron un PPMM concreto, de un total de 198 observaciones. Las siete curvas de Gauss o con forma de campana de la figura 8-12*B* representan la probabilidad de liberación de 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7 cuantos.

Como cada intervalo tiene 0,1 mV de ancho, y como el PPMM unitario es de 0,4 mV, Boyd y Martin añadieron 0,4/0,1 o cuatro intervalos consecutivos para obtener el número de observaciones (n_x) correspondientes a la liberación de *x* cuantos de un total de 198 observaciones (n_{total}). Por ejemplo, para x = 0 cuantos, n_0 era 18; para x = 1 cuanto, n_1 era 44; la segunda columna de la eTabla 8-1 en esta nota nos da el número de veces observados (n_x) por cada número de *x* cuantos liberados (enumerados en la primera columna). La probabilidad (p_x) de que viésemos *x* cuantos liberados después de un solo impulso nervioso es:

$$p_x = \frac{n_x}{n_{total}} \qquad \textbf{(NE 8-4)}$$

Así pues, para x = 0, p_0 sería 18/198 o 0,091; para x = 1, p_1 sería 44/198 o 0,222; el resto de valores se muestran en la tercera columna de la eTabla 8-1.

ETABLA 8-1 Distribución de Poisson de los cuantos liberados durante la estimulación nerviosa

NÚMERO DE CUANTOS *(X)*	NÚMERO DE EPISODIOS OBSERVADOS (N_X)	PROBABILIDAD OBSERVADA	PROBABILIDAD PREDICHA
0	18	0,091	0,100
1	44	0,222	0,231
2	55	0,278	0,265
3	36	0,182	0,203
4	25	0,126	0,117
5	12	0,061	0,054
6	5	0,025	0,021
7	2	0,010	0,007
8	1	0,005	0,002

¿Cómo concuerdan estos valores observados con los previstos por la teoría de la probabilidad? La teoría de la probabilidad predice que p_x debería seguir una **distribución de Poisson:**

$$p_x = \frac{m^x}{x!} e^{-m} \qquad \textbf{(NE 8-5)}$$

Obsérvese que *m* en esta ecuación es de nuevo la media de cuantos liberados por impulso nervioso, 2,3 en nuestro ejemplo. Esta teoría asume que la probabilidad subyacente de liberación de la vesícula (*P* en la ecuación NE 8-3) es muy pequeña y que la población de vesículas renovable (*N* en la ecuación NE 8-3) es muy grande. La cuarta columna de la eTabla 8-1 demuestra que la p_x prevista por la ecuación NE 8-5 es casi la misma que la p_x observada para cada número de cuantos.

También podemos comprobar el consenso de los datos con la teoría comprobando si el número observado de registros en blanco (episodios de 0 mV) puede predecir la media *(m)* de cuantos liberados después de un solo impulso nervioso. Según la ecuación NE 8-5, cuando x = 0,

$$p_0 = \frac{m^0}{0!} e^{-m} = \frac{1}{1} e^{-m} = e^{-m} \qquad \textbf{(NE 8-6)}$$

o

$$\ln p_0 = -m$$

Como p_0 es 18/198 o 0,091, el valor *m* que calculamos a partir de la ecuación NE 8-6 es de 2,4 cuantos. Este valor está muy próximo a la media medida de 2,3 cuantos. Hallazgos como estos han aportado un gran respaldo a la teoría cuántica de liberación del neurotransmisor en la unión neuromuscular.

BIBLIOGRAFÍA

Boyd IA, Martin AR. The end-plate potential in mammalian muscle. J Physiol 1956;132:74-91.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N8-6 Sir Bernard Katz

En la página http://www.nobel.se/medicine/laureates/1970/index.html (consultado en octubre de 2014) puede consultarse más información acerca de Bernard Katz y del trabajo que le condujo a ganar el Premio Nobel.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

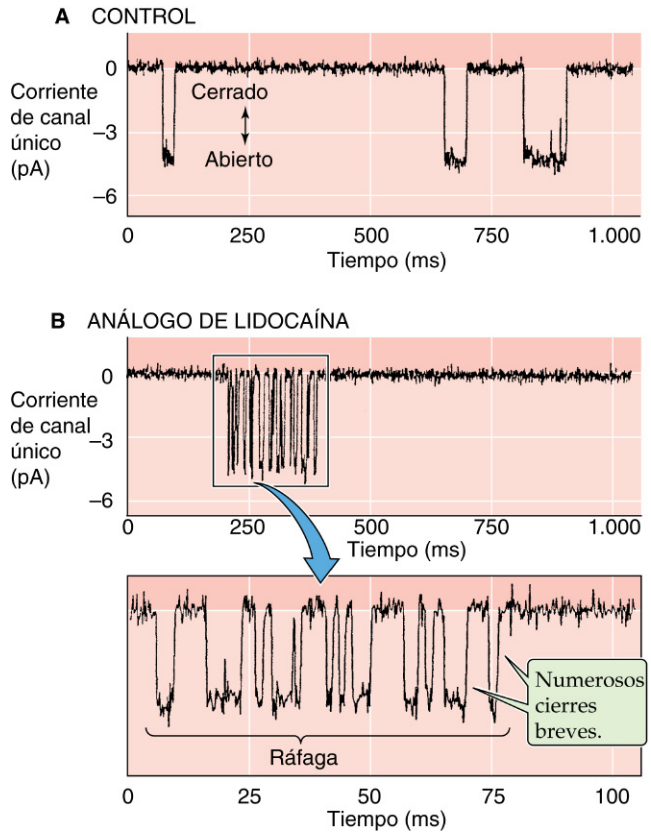


Figura 8-10 Efecto del anestésico local sobre el AChR. **A,** Registro de un canal único de AChR expresado en un ovocito de *Xenopus*. El parche estaba en la configuración exterior-fuera y el potencial de mantenimiento estaba en −150 mV. La presencia continua de 1 µM de ACh causaba una breve apertura del canal. **B,** Registros de un experimento similar al de **A,** salvo que, además de la ACh, estaba presente el análogo de la lidocaína QX-222 (20 µM) en la superficie extracelular del canal receptor. Obsérvese que la apertura del canal se acompaña de una oscilación rápida causada por numerosos cierres breves del canal. La escala de tiempo del panel inferior está ampliada 10 veces. (Datos de Leonard RJ, Labarca CG, Charnet P, et al: Evidence that the M2 membrane-spanning region lines the ion channel pore of the nicotinic receptor. Science 242:1578-1581, 1988.)

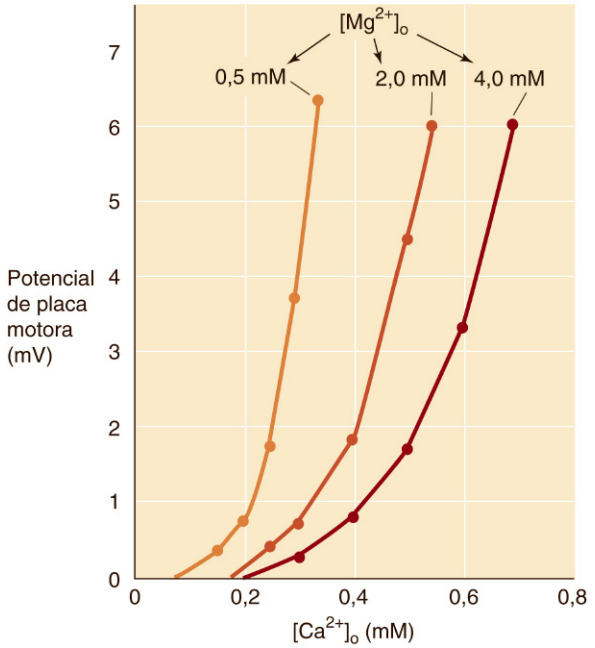


Figura 8-11 Efecto del Ca^{2+} y el Mg^{2+} extracelular sobre los PPM. Los datos obtenidos al estimular la motoneurona y monitorizar los PPM subumbrales evocados demuestran que el PPM es estimulado al aumentar los niveles de Ca^{2+}, pero se inhibe al aumentar los niveles de Mg^{2+}. (Datos de Dodge FA Jr, Rahaminoff R: Cooperative action of calcium ions in transmitter release at the neuromuscular junction. J Physiol 193:419-432, 1967.)

corresponde a los cuatro electrones producidos por cada molécula de serotonina oxidada en la punta. La estimulación de la neurona de la sanguijuela para producir un potencial de acción también desencadena una corriente de oxidación, medida por la fibra de carbono, que se corresponde con la serotonina liberada. A una $[Ca^{2+}]_e$ de 5 mM la corriente es grande y se compone de numerosas espigas pequeñas (v. fig. 8-13*B*, parte superior). Por otra parte, al reducir la $[Ca^{2+}]_e$ a 1 mM, disminuyendo presumiblemente el flujo de entrada de Ca^{2+} al terminal nervioso y reduciendo de este modo el número de cuantos liberados, se ponen de manifiesto espigas individuales de serotonina liberada. Las espigas de liberación tienen dos tamaños, pequeño y grande (v. fig. 8-13*B*, parte inferior), correspondientes a dos clases separadas de vesículas sinápticas que son evidentes al microscopio electrónico. La inyección de la célula con toxina tetánica, que bloquea la liberación de las vesículas sinápticas, abole las espigas de liberación de serotonina. De este modo, las espigas representan episodios genuinos de exocitosis sináptica.

La aparición casi inmediata de pequeñas espigas de liberación tras la estimulación eléctrica de la célula demuestra que este tipo de liberación vesicular es extremadamente rápida. Por la altura y la duración de las espigas pequeñas y grandes de la figura 8-13*B* se puede calcular la cantidad de carga eléctrica, y de este modo el número de moléculas de serotonina oxidadas en la fibra de carbono por cada espiga. Una espiga *pequeña* se corresponde con la liberación de unas 4.700 moléculas de serotonina, mientras que una espiga *grande* se corresponde con la liberación de 15.000 a 300.000 moléculas de serotonina. Así pues, la cantidad de serotonina liberada por las vesículas sinápticas pequeñas de la neurona de la sanguijuela es aproximadamente la mitad del número de moléculas de ACh contenidas en una vesícula sináptica en la unión neuromuscular de una rana. Estas y otras observaciones de la función sináptica entre nervio y músculo y nervio y nervio han llevado a la conclusión de que la *neurotransmisión química opera a través de un mecanismo similar en lo fundamental* en muchos tipos de sinapsis de diferentes especies animales (v. cap. 13).

Los cambios a corto y a largo plazo en la eficiencia relativa de la liberación del neurotransmisor pueden aumentar o disminuir la *fuerza* de una sinapsis concreta y dar lugar, por tanto, a una alteración en el comportamiento. En la unión neuromuscular se producen tres tipos de modulación sináptica que difieren en cómo afectan a la liberación cuántica del neurotransmisor: N8-7

La **facilitación** es un aumento de *corta duración* del PPM en respuesta a un *breve* incremento en la frecuencia de la estimulación nerviosa. Una forma por la que podría ocurrir la facilitación sería a través de un incremento transitorio en el número medio de cuantos liberados por estímulo nervioso.

La **potenciación** (o potenciación postetánica) es un incremento pronunciado y de *larga duración* de la liberación de neurotransmisor que ocurre después de un *largo* período de neuroestimulación a altas frecuencias. Este efecto puede durar varios minutos tras el estímulo condicionante. La potenciación puede deberse a un período intenso de descarga nerviosa, que aumenta la $[Ca^{2+}]_i$ en el terminal presináptico y de este modo incrementa la probabilidad de exocitosis.

La **depresión** sináptica es un descenso *transitorio* en la eficiencia de la liberación del transmisor y, en consecuencia, una reducción

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N8-7 Modulación de la liberación cuántica

Colaboración de Ed Moczydlowski

Como se comentó en **N8-5**, la naturaleza cuántica de la liberación del transmisor puede expresarse *cuantitativamente* postulando que un terminal nervioso contiene una población *N* de cuantos o vesículas y que cada una tiene una probabilidad finita *(P)* de liberación en determinadas condiciones. De este modo, la media *(m)* de cuantos liberados después de cada impulso nervioso es

$$m = N \times P \qquad \textbf{(NE 8-7)}$$

Como se señala en el texto, la **facilitación** es un aumento de *corta duración* del potencial postsináptico en respuesta a un incremento *breve* en la frecuencia de la estimulación nerviosa. Una forma de facilitación puede ocurrir mediante un incremento transitorio de la media de cuantos por cada estímulo nervioso, correspondiente a un aumento en el parámetro *m* de la ecuación NE 8-7.

La **potenciación** es un incremento grande y *duradero* de la liberación de transmisor que se produce después de un período *prolongado* de estimulación nerviosa a alta frecuencia. Este efecto puede durar unos minutos después del estímulo condicionante. La potenciación puede deberse a una intensa descarga neuronal que aumenta la $[Ca^{2+}]_i$ en el terminal presináptico y de este modo incrementa la probabilidad de exocitosis (parámetro *P* en la ecuación NE 8-7).

La **depresión** sináptica es un descenso *transitorio* en la eficiencia de la liberación del transmisor, y consecuentemente, una reducción en el potencial postsináptico en respuesta a un período de frecuente estimulación nerviosa. La depresión puede deberse a un déficit transitorio de vesículas cargadas de transmisor en el terminal presináptico, es decir, a una reducción en el número de cuantos disponibles para ser liberados, correspondiente al parámetro *N* en la ecuación NE 8-7.

De este modo, estos tres cambios temporales en la fuerza y la eficiencia sináptica parecen reflejar cambios en diferentes etapas de la transmisión sináptica. Una modulación parecida de la fuerza sináptica en el SNC proporciona un paradigma para comprender el mecanismo por el cual un terminal nervioso puede «aprender».

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

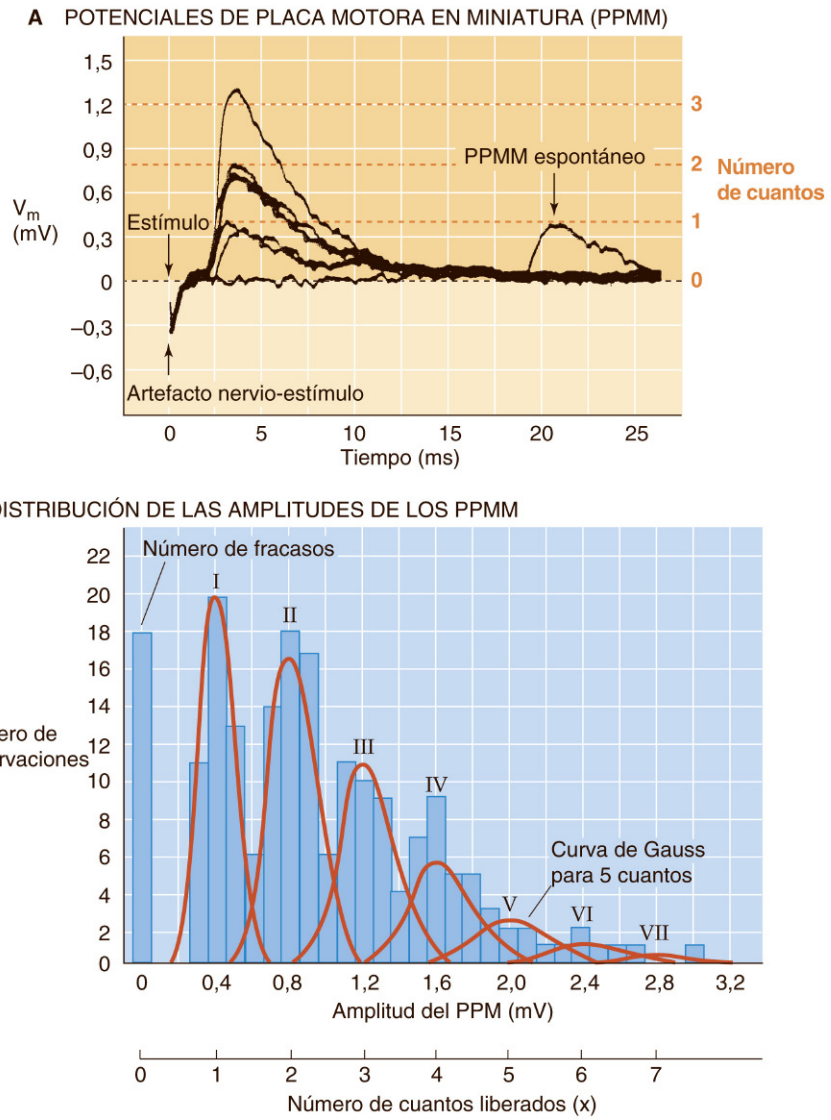


Figura 8-12 PPMM evocados y espontáneos. **A,** Los investigadores registraron el V_m en fibras musculares esqueléticas de rana que fueron expuestas a soluciones extracelulares con una $[Ca^{2+}]$ de 0,5 mM y una $[Mg^{2+}]$ de 5 mM. Estos valores minimizan la liberación del transmisor y, por tanto, era posible resolver los PPMM posibles más pequeños que se corresponden con la liberación de una sola vesícula sináptica (es decir, 1 cuanto). Los investigadores estimularon a la motoneurona siete veces consecutivas y registraron los PPMM evocados. En una de las pruebas el estímulo no evocó ninguna respuesta (0 cuantos). En dos pruebas el PPMM máximo era de unos 0,4 mV (1 cuanto). En otros tres la respuesta máxima fue de unos 0,8 mV (2 cuantos). Finalmente, en una el máximo era aproximadamente de 1,2 mV (3 cuantos). En un caso apareció espontáneamente un PPMM de la magnitud más pequeña. **B,** El histograma resume los datos de 198 ensayos en una unión neuromuscular de gato en presencia de 12,5 mM de Mg^{2+} extracelular. El ancho de los intervalos de las columnas es de 0,1 mV. La distribución muestra ocho picos. El primero representa a estímulos que no evocaron respuestas. Los otros siete representan a estímulos que evocaron PPMM que eran prácticamente múltiplos integrales del PPMM más pequeño. La curva que recubre a cada grupo de columnas es una función de Gauss o «normal» y facilita el cálculo del promedio de PPMM para cada grupo de columnas. Los valores de estos picos gaussianos siguen una distribución de Poisson. (Datos de Magleby KL: Neuromuscular transmission. En Engel AG, Franzini-Armstrong C [eds.]: Myology: Basic and Clinical, 2.ª ed. Nueva York, McGraw-Hill, 1994, pp. 442-463.)

del PPM en respuesta a un período de neuroestimulación frecuente. La depresión puede ser el resultado de un agotamiento transitorio de vesículas cargadas de neurotransmisor del terminal presináptico, es decir, de una reducción en el número de cuantos disponibles. Así pues, estos tres cambios temporales en la fuerza y la eficiencia sinápticas parecen reflejar cambios en pasos diferentes de la transmisión sináptica. Una modulación parecida de la fuerza sináptica en el SNC supone un paradigma útil para comprender cómo pueden «aprender» y «recordar» los terminales nerviosos (v. pág. 328).

Las vesículas sinápticas empaquetan, almacenan y liberan neurotransmisores

La fisiología de las vesículas sinápticas del sistema nervioso es una variación del tema universal usado por las células endocrinas o

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

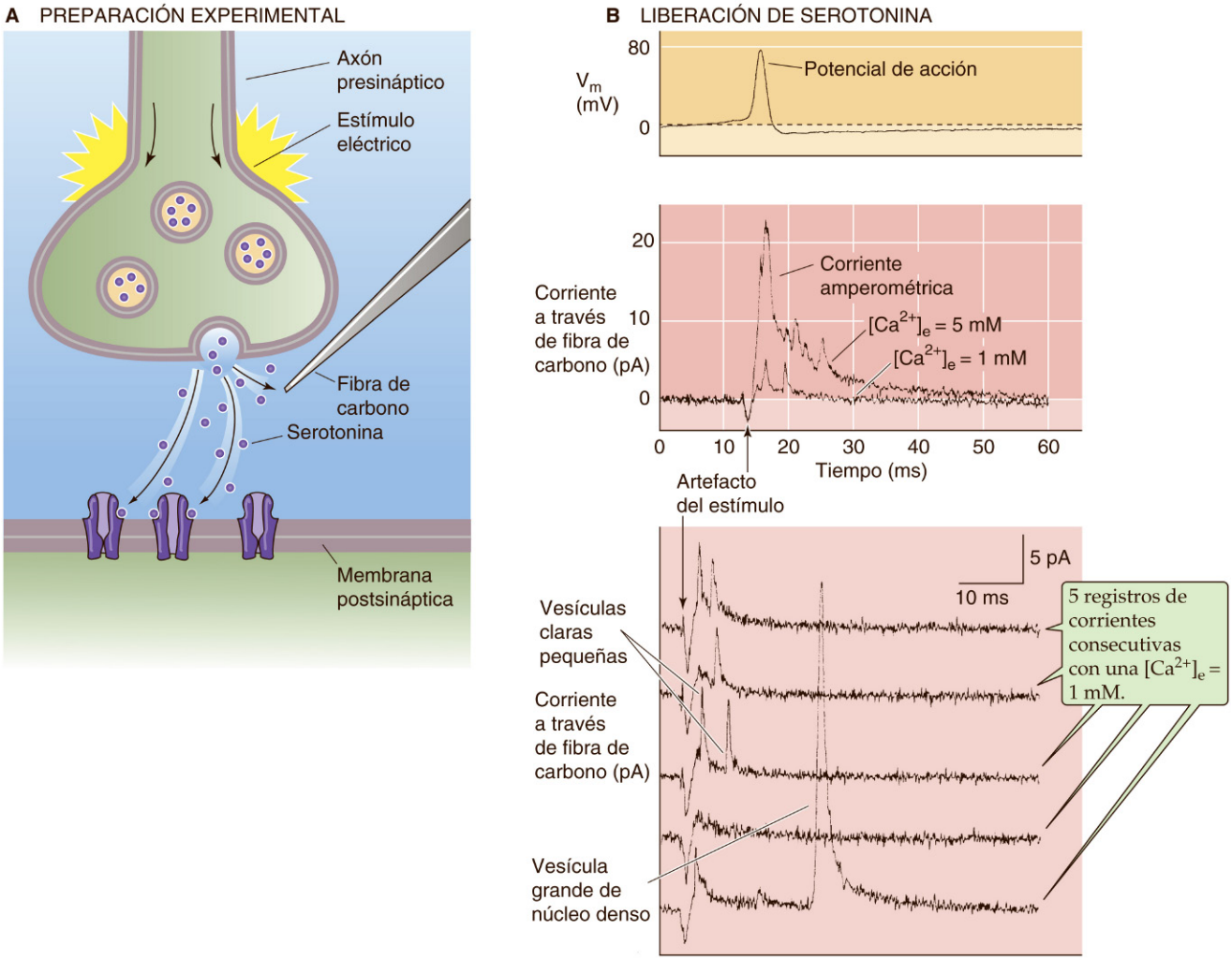


Figura 8-13 Detección de serotonina liberada desde vesículas sinápticas. **A,** La vesícula que es liberada desde un terminal sináptico de una neurona de sanguijuela puede detectarse electroquímicamente usando un microelectrodo de fibra de carbono. La corriente a través de la fibra de carbono aumenta en función de la cantidad de serotonina liberada, reflejando la oxidación de las moléculas de serotonina en la superficie de la fibra de carbono. **B,** El panel superior muestra el potencial de acción registrado a partir de una motoneurona estimulada. El panel del medio muestra la liberación de serotonina evocada (medida como una corriente) a una $[Ca^{2+}]_e$ de 5 mM (nivel alto de liberación de serotonina) y una $[Ca^{2+}]_e$ de 1 mM (nivel inferior de liberación). El panel inferior demuestra los resultados de cinco ensayos consecutivos con una $[Ca^{2+}]_e$ de 1 mM e ilustra que la liberación de serotonina puede ocurrir en cuantos pequeños o en cuantos muy grandes. Estos dos tamaños de los cuantos se corresponden con vesículas claras pequeñas y vesículas grandes de núcleo denso, y ambas pueden observarse mediante microscopia electrónica. (Datos de Bruns D, Jahn R: Real-time measurement of transmitter release from single synaptic vesicles. Nature 377:62-65, 1995.)

secretoras en los animales, desde los invertebrados más primitivos hasta los mamíferos (v. págs. 35-37). Muchas proteínas implicadas en el movimiento y el recambio de las vesículas sinápticas están relacionadas con aquellas implicadas en el tráfico intracelular de membranas en casi todas las células eucariotas. Este tráfico incluye la translocación de las vesículas desde el retículo endoplásmico al entramado del aparato de Golgi y la fusión con la membrana plasmática. El análisis genético de la vía secretora de las levaduras ha permitido identificar a varios productos génicos que son homólogos de aquellos asociados a las vesículas sinápticas de vertebrados superiores. De este modo, los procesos que subyacen a la función sináptica son inherentemente bastante similares a la exocitosis y endocitosis celular.

Como se muestra en la figura 8-14, las **vesículas sinápticas nacientes** se producen en el cuerpo celular neuronal mediante un proceso parecido al de la **vía secretora** (v. págs. 34-35). Las proteínas de membrana de las vesículas sinápticas son sintetizadas en el retículo endoplásmico rugoso y a continuación son dirigidas hacia la red del aparato de Golgi, donde tiene lugar el procesamiento, la maduración y la clasificación. Las vesículas sinápticas nacientes, que de hecho son vesículas secretoras, son transportadas a continuación hasta el terminal nervioso mediante un **transporte axonal rápido** (v. pág. 25) mediado por un sistema de microtúbulos que también transporta mitocondrias hasta el terminal.

Las vesículas destinadas para contener neurotransmisores *peptídicos* viajan por el axón con los péptidos presintetizados o con los precursores peptídicos ya en su interior. A su llegada al terminal nervioso (v. fig. 8-14), las vesículas, llamadas ahora **gránulos secretores de núcleo denso** (100 a 200 nm de diámetro), se distribuyen aleatoriamente en el citoplasma del terminal (v. pág. 310).

Las vesículas destinadas a contener neurotransmisores *no peptídicos* (p. ej., ACh) discurren por el axón sin transmisor en

booksmedicos.org

booksmedicos.org

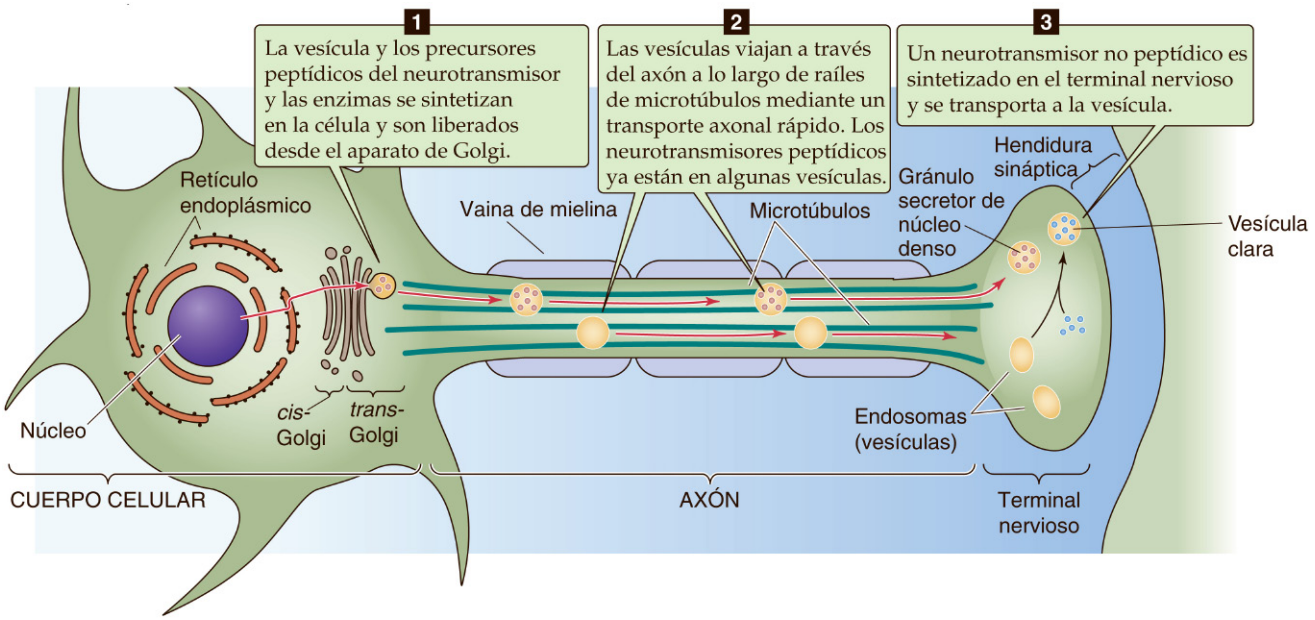


Figura 8-14 Síntesis y reciclado de las vesículas sinápticas y de su contenido.

su interior, y a su llegada al terminal nervioso (v. fig. 8-14) captan el neurotransmisor sintetizado localmente en el terminal. Estas **vesículas sinápticas claras** no peptídicas (40 a 50 nm de diámetro) se unen a continuación a la malla de citoesqueleto basado en la actina. En este momento, las vesículas sinápticas claras maduras están funcionalmente preparadas para la liberación del neurotransmisor dependiente del Ca^{2+} y para atracar en las zonas específicas de liberación de las **zonas activas** de la membrana presináptica. Tras la fusión exocitótica de las vesículas sinápticas claras, la endocitosis a través de vesículas revestidas de clatrina (v. págs. 40-42) recupera los componentes de la membrana y los recicla hasta el compartimento endosómico en el terminal. Posteriormente, las vesículas sinápticas pueden volver a formarse en el interior del terminal para ser reutilizadas en la neurotransmisión, o bien pueden ser transportadas de vuelta al cuerpo celular para su recambio y degradación.

La captación que permite concentrar neurotransmisores no peptídicos en el interior de las vesículas sinápticas claras se logra mediante la combinación de una H-ATPasa de tipo vacuolar y varias proteínas de transporte de neurotransmisores (fig. 8-15, parte superior). La **bomba de H de tipo vacuolar** (v. págs. 118-119) es un complejo grande formado por varias subunidades que cataliza el movimiento de los H^+ hacia el interior de la vesícula acoplado a la hidrólisis de ATP citoplásmico a ADP y fosfato inorgánico. Los gradientes resultantes de pH y voltaje a través de la membrana vesicular dan la energía necesaria para realizar la captación vesicular de los neurotransmisores a través de tres familias de **proteínas de transporte de neurotransmisores** que actúan como mediadoras del intercambio de neurotransmisores citoplásmicos por los H^+ de la vesícula (v. tabla 5-4). La familia SLC18 consta de miembros específicos para monoaminas (p. ej., adrenalina, noradrenalina, dopamina, serotonina, histamina) y ACh. Los miembros de la familia SLC17 transportan glutamato y la familia SLC32 maneja el GABA y la glicina.

Numerosas proteínas están implicadas en la fusión y el reciclado de las vesículas sinápticas (v. fig. 8-15). Las **proteínas SNARE** (v. pág. 37), que también participan en la vía secretora, son la maquinaria molecular generadora de la fuerza necesaria para la fusión de membranas. Una proteína SNARE, llamada **sinaptobrevina** o VAMP, es una SNARE «v» porque está en la membrana de la *vesícula*. Las otras dos proteínas SNARE, una llamada sintaxina-1 y la otra SNAP-25 (proteína asociada al sinaptosoma, de 25 kDa), son SNARE «t» porque están en la membrana *diana (target)* (es decir, presináptica). La sinaptobrevina de la membrana vesicular y la **sintaxina-1** de la membrana presináptica están ancladas a la membrana presináptica mediante un único segmento transmembrana. Por otra parte, la **SNAP-25** presináptica, que tiene forma de una banda de *doble* hélice, está atada a la membrana presináptica mediante cadenas lipídicas de palmitoil. En el apartado siguiente comentaremos cómo las SNARE producen la fusión.

La **sinaptotagmina** es una proteína de la vesícula sináptica que en su extremo citoplásmico posee dos dominios repetitivos homólogos del dominio C2 de la proteína-cinasa C. Es el sensor de Ca^{2+} para la exocitosis. La **Rab3** es un miembro de una amplia familia de proteínas de bajo peso molecular de unión al GTP que parece estar implicada universalmente en el tráfico a través de la membrana celular (v. pág. 37) mediante la unión e hidrólisis del GTP, y también regula la liberación sináptica.

La liberación de neurotransmisor se produce por exocitosis de vesículas sinápticas

Aunque aún no se conoce con detalle el mecanismo por el cual la vesícula sináptica se fusiona con la membrana plasmática y libera su contenido, disponemos de modelos de trabajo (v. fig. 8-15) para la función de varios componentes y pasos fundamentales implicados en la liberación de la vesícula sináptica. Estos modelos se basan en una amplia gama de experimentos in vitro. La utilización de toxinas específicas que actúan en las sinapsis nerviosas y elegantes estudios funcionales en mutantes genéticos de *Drosophila, Caenorhabditis elegans* y ratones knockout han aportado información valiosa sobre el cometido de diversos componentes.

Acabamos de mencionar una serie de proteínas fundamentales localizadas en la vesícula sináptica, como la sinaptobrevina

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

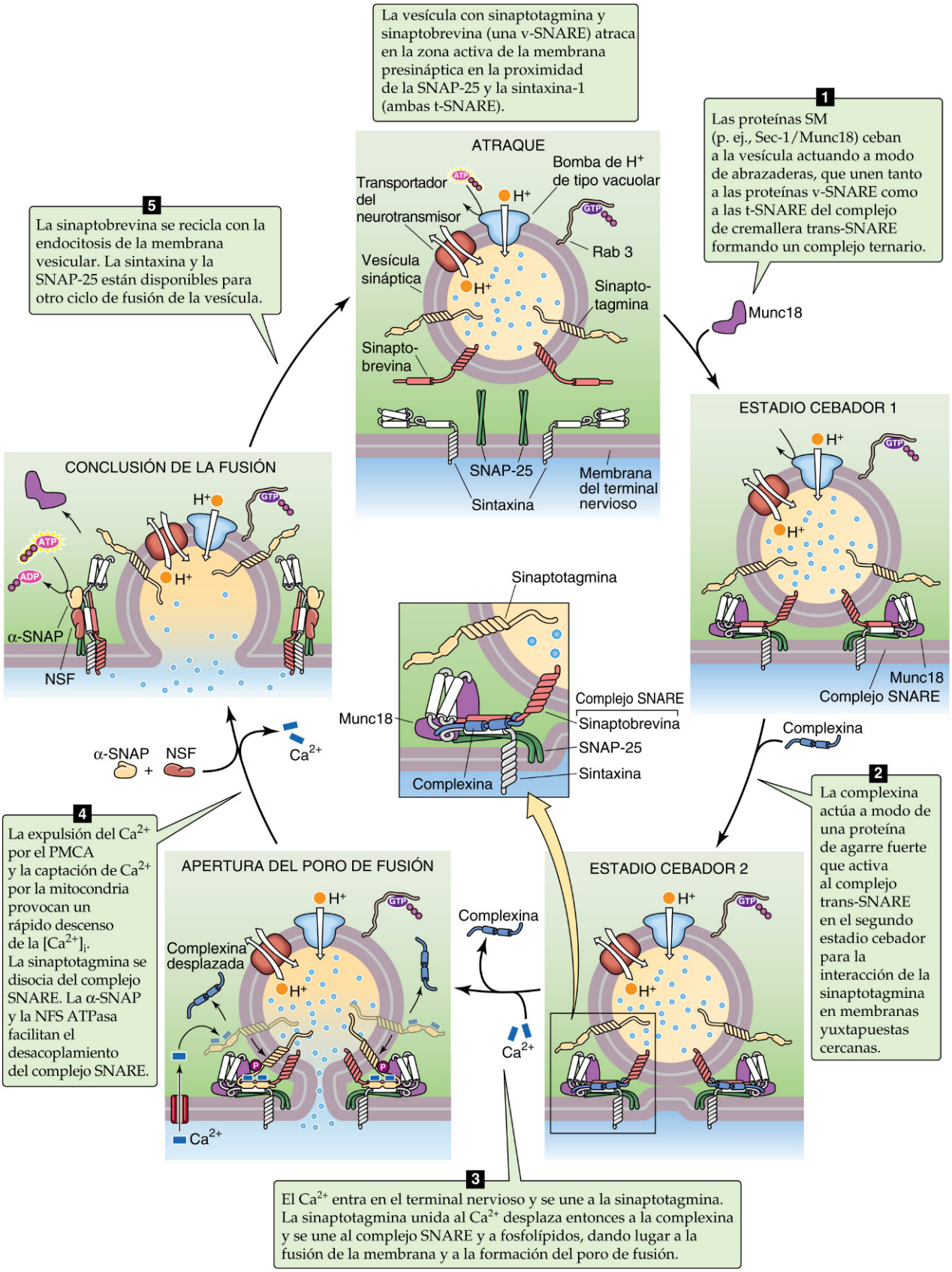


Figura 8-15 Modelo de fusión y exocitosis de las vesículas sinápticas. **N8-15** SNARE, receptor SNAP.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N8-15 Proteínas implicadas en la fusión y la endocitosis de las vesículas sinápticas

Colaboración de Ed Moczydlowski

SNAP son las siglas de proteína de unión al NSF soluble (del inglés ***s****oluble* ***N****SF* ***a****ttachment* ***p****rotein*). N8-8

SNARE son proteínas llamadas así porque actúan como receptores para la SNAP. Así pues, el acrónimo **SNARE** es la concatenación de la **SNA**P y el **RE**ceptor.

NSF son las siglas del factor sensible a la *N*-etilmaleimida (del inglés ***N****-ethylmaleimide* ***s****ensitive* ***f****actor*). Es una enzima ATPasa homohexamérica que actúa en la disociación y el reciclado de los complejos SNARE una vez que se ha producido la fusión de la vesícula.

Sinaptobrevina, conocida también como VAMP (proteína de membrana asociada a la vesícula, del inglés ***v****esicle-****a****ssociated* ***m****embrane* ***p****rotein*).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

v-SNARE y la sinaptotagmina que actúa como sensor del Ca^{2+}. También hemos descrito las dos t-SNARE, como son la sintaxina-1 y la SNAP-25 (v. pág. 37) en la región diana de la membrana presináptica. Estas proteínas también son esenciales para el proceso de fusión. Como se comentará más adelante, la toxina tetánica y ciertas toxinas botulínicas son endoproteinasas capaces de cortar sinaptobrevina, mientras que otras endoproteinasas botulínicas cortan a sintaxina-1 y a SNAP-25. Así pues, estas toxinas bloquean la fusión de las vesículas sinápticas. N8-8

Como se resume en la figura 8-15, después del **atraque** de la vesícula en las proximidades de la membrana presináptica, la Sec-1/Munc18, la Munc13 y la RIM catalizan el ensamblaje parcial del complejo SNARE. Los extremos helicoidales libres de la sinaptobrevina, la sintaxina y la SNAP-25 empiezan a enrollarse entre sí para formar una banda de cuatro hélices, el complejo trans-SNARE, formado por cuatro motivos en hélice SNARE de 70 aminoácidos, uno de la sinaptobrevina, otro de la sintaxina-1 y dos de la SNAP-25. El resultado, denominado **estadio cebador 1,** es un complejo SNARE ternario con una estructura en forma de barra extraordinariamente estable de hélices α entremezcladas. Dado que el enrollamiento de las tres SNARE, favorable desde el punto de vista energético, continúa siguiendo un proceso de tipo cremallera, la membrana de la vesícula se ve traccionada, acercándose aún más a la membrana presináptica. A continuación, una proteína citoplásmica llamada **complexina** se inserta en el complejo trans-SNARE, evitando la fusión espontánea. El resultado es el **estadio cebador 2.**

A medida que el Ca^{2+} entra a través de canales de Ca^{2+} voltaje-dependientes (v. tabla 7-2) localizados en alineación con la zona activa de la membrana presináptica, se une a varias regiones en los dominios C2 de la sinaptotagmina. La unión del Ca^{2+} a estos dominios C2 favorece la unión de la sinaptotagmina a fosfolípidos ácidos de la membrana presináptica y también desplaza a la complexina, revirtiendo de este modo el bloqueo a la fusión. Estos acontecimientos desencadenan la fusión real de la membrana, acompañada de la **apertura del poro de fusión** y del inicio de la liberación de transmisor. El papel de la sinaptotagmina como sensor del Ca^{2+} está apoyado por experimentos en ratones knockout y con mutantes de *Drosophila* en los que se demuestra que la ausencia de la isoforma adecuada de esta proteína da lugar a una alteración de la liberación del transmisor dependiente del Ca^{2+}.

Una vez **completada la fusión,** mientras la Ca-ATPasa de la membrana plasmática (PMCA) saca Ca^{2+} a través de la membrana plasmática y la mitocondria capta Ca^{2+}, la $[Ca^{2+}]_i$ disminuye rápidamente provocando que la sinaptotagmina se disocie del complejo SNARE que está muy enrollado. La α-SNAP soluble (proteína soluble de unión al NSF) N8-8 se une al complejo SNARE y promueve la unión del NSF (factor sensible a *N*-etilmaleimida, una ATPasa homohexamérica), que utiliza la energía de la hidrólisis del ATP para desensamblar las SNARE. En este momento, la sinaptobrevina libre sufre presumiblemente una endocitosis para su reciclado, mientras que la sintaxina y la SNAP-25 en la membrana presináptica pasan a estar disponibles para la ronda siguiente de fusión vesicular.

El modelo que acabamos de describir deja sin responder algunas preguntas importantes. Por ejemplo, ¿cuál es la estructura exacta del poro de fusión detectado por técnicas electrofisiológicas como fenómeno primario en la fusión de la membrana? ¿Cómo controlan las numerosas proteínas reguladoras y de andamiaje los cuantiosos cambios conformacionales que acompañan a la fusión de la membrana? Los fisiólogos están sumamente interesados en los detalles de la fusión de la vesícula sináptica, ya que la regulación del proceso exocitótico constituye una diana para poder controlar la fuerza de la transmisión sináptica y está implicada indudablemente en los fenómenos de plasticidad sináptica responsables de los cambios en el comportamiento animal. James Rothman, Randy Schekman y Thomas Südhof compartieron el Premio Nobel de Fisiología o Medicina en 2013 por su trabajo sobre el tráfico vesicular, incluyendo la fusión de la vesícula sináptica. N8-16

La recaptación o la ruptura del neurotransmisor da por finalizada su acción

Para que se produzca una transmisión eficaz a través de las sinapsis químicas no solo se necesita la liberación del neurotransmisor y la activación del receptor en la membrana postsináptica, sino también la presencia de mecanismos rápidos y eficientes para eliminar al transmisor. En las sinapsis en las que se libera ACh, esta eliminación se consigue mediante su destrucción enzimática. Sin embargo, el mecanismo más general en el sistema nervioso supone la recaptación del neurotransmisor mediante un sistema de transporte específico de alta afinidad localizado en la membrana plasmática presináptica y las células gliales circundantes. Estos sistemas de transporte activo secundarios utilizan normalmente gradientes iónicos de Na^+, K^+, H^+ o Cl^- para lograr una captación capaz de concentrar al transmisor. Los vertebrados poseen dos familias distintas de proteínas de transporte de neurotransmisores. La primera familia se caracteriza por un motivo común de 12 segmentos transmembrana y abarca a transportadores con especificidad para catecolaminas, serotonina, GABA, glicina y colina. El acoplamiento energético del transporte en esta clase de sistemas se basa normalmente en el cotransporte del sustrato con Na^+ y Cl^-. La segunda familia está representada por los aminoácidos excitadores glutamato y aspartato; el transporte del sustrato en estos sistemas se acopla por lo general al cotransporte con Na^+ e H^+ y al intercambio por K^+.

La finalización inmediata de la acción de la ACh en la unión neuromuscular y en otras sinapsis colinérgicas se consigue enzimáticamente mediante la acción de la AChE. Aunque la AChE está sobre todo en la unión neuromuscular, su actividad puede detectarse por todo el sistema nervioso. La enzima puede aparecer en una amplia gama de formas. Las **formas globulares** o **G** existen como monómeros, dímeros o tetrámeros de una subunidad catalítica glucoproteica común de 72 kDa. Estas moléculas pueden estar en forma soluble o unidas a membranas celulares gracias a un enlace GPI (v. pág. 13), en el cual una modificación postranslacional acopla el grupo carboxiterminal de la proteína a una superficie glucolipídica. Las **formas asimétricas** o **A** consisten en uno a tres tetrámeros de la enzima globular acoplada mediante un enlace disulfuro a una proteína estructural parecida al colágeno. La forma asimétrica más grande, que posee 12 subunidades catalíticas acopladas a una cola de tipo colágeno, es la especie más importante en la unión neuromuscular. La triple hélice de la cola parecida al colágeno acopla el complejo asimétrico de AChE a los componentes de la matriz extracelular de la lámina basal sináptica. Las diversas formas físicas de la AChE son el resultado del corte y empalme alternativo que se produce en la transcripción de un único gen de la AChE. N8-9

La AChE hidroliza rápidamente la ACh a colina y acetato en un proceso de dos pasos:

$$\text{AChE} + \text{ACh} \underset{\text{colina}}{\rightleftharpoons} \text{acetil-AChE} \rightarrow \text{acetato} + \text{AChE} \quad \textbf{(8-5)}$$

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N8-8 Nomenclatura de las «SNAP»

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

Desafortunadamente, SNAP significa cosas distintas para cada persona: «SNAP» en **SNAP-25** significa «proteína asociada al sinaptosoma de 25 kDa» y «SNAP» en **α-SNAP** significa «proteína de unión al NSF soluble».

N8-16 James Rothman, Randy Schekman y Thomas Südhof

En la página http://www.nobel.se/medicine/laureates/2013/index.html (consultado en octubre de 2015) puede consultarse más información acerca de James Rothman, Randy Schekman y Thomas Südhof y del trabajo que les llevó a ganar el Premio Nobel.

N8-9 Acetilcolinesterasa

Colaboración de Ed Moczydlowski

La enzima acetilcolinesterasa (AChE) es una proteína globular elipsoidal de unos 4,5 × 6,0 × 6,5 nm. Consta de una lámina central de 12 hebras β rodeada por 14 segmentos α hélice. La zona activa de la enzima está compuesta de tres residuos (Ser200, His440 y Glu327) localizados en bucles diferentes. Estos residuos son análogos a la tríada catalítica Ser-His-Asp de serina-proteasas como tripsina y quimiotripsina. Esta similitud es un ejemplo de evolución convergente, puesto que hay poca similitud estructural entre estos dos tipos de enzimas. Un aspecto singular de la estructura de la AChE es que la zona activa para la hidrólisis de la ACh se localiza en la parte inferior de un cañón de 2,0 nm de profundidad **(cañón de la zona activa)** en el que debe entrar el sustrato mediante difusión desde la superficie de la proteína. La estructura tridimensional de la subunidad catalítica de la AChE de la raya eléctrica *Torpedo californica* se ha resuelto mediante cristalografía de rayos X.

En el primer paso de la reacción enzimática (v. ecuación 8-5), el H del grupo hidroxilo de la Ser200 se une al oxígeno del enlace éster de la ACh, lo que da lugar a la formación de colina y un intermediario tetrahédrico acil-enzima en la Ser200.

En el segundo paso de la ecuación 8-5, la hidrólisis de la acil-enzima da lugar a acetato y a la enzima libre.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

En el primer paso de la reacción la enzima escinde la colina de la ACh, lo que da lugar a la formación de un intermediario transitorio, en el cual el grupo acetato se une covalentemente a un grupo serina de la enzima. El segundo paso es la hidrólisis de este acetato, así como la recuperación de la enzima libre. El terminal nervioso recupera la colina extracelular mediante un sistema de captación de alta afinidad acoplado al Na^+ y lo utiliza para la síntesis de ACh (cuadro 8-1).

TOXINAS Y FÁRMACOS QUE AFECTAN A LA TRANSMISIÓN SINÁPTICA

Gran parte de nuestros conocimientos acerca de la fisiología sináptica de la unión neuromuscular y de las identidades de sus diversos componentes moleculares han derivado de experimentos con sustancias farmacológicas y toxinas concretas que permiten diseccionar funcionalmente el sistema. La figura 8-16 ilustra la localización sináptica relativa y la farmacología correspondiente de la AChE, así como de los diferentes canales iónicos y las proteínas implicadas en la exocitosis.

Las neurotoxinas de guanidinio como la tetrodotoxina impiden la despolarización del terminal nervioso, mientras que las dendrotoxinas inhiben la repolarización

El potencial de acción es el primer paso de la transmisión: un potencial de acción nervioso que llega al terminal inicia la totalidad del proceso. Como se comentó en el capítulo 7, la fase de despolarización del potencial de acción está mediada por canales de Na^+ voltaje-dependientes que se bloquean específicamente mediante concentraciones nanomolares de neurotoxinas pequeñas de guanidinio como **tetrodotoxina** y **saxitoxina** (v. fig. 7-5*C*). N8-11

La **dendrotoxina,** una toxina de la serpiente mamba (v. pág. 196), ejerce un efecto precisamente opuesto al de la tetrodotoxina: facilita la liberación de ACh que produce la estimulación nerviosa. Las dendrotoxinas son una familia de proteínas con 59 residuos y tres enlaces disulfuro que bloquean a ciertas isoformas de canales de K^+ voltaje-dependientes mediante la unión con gran afinidad a una región extracelular en el dominio de la región P. Estas toxinas ponen de relieve el importante cometido de los canales de K^+ en la finalización del proceso de liberación del transmisor. El bloqueo de los canales de K^+ presinápticos por la dendrotoxina inhibe

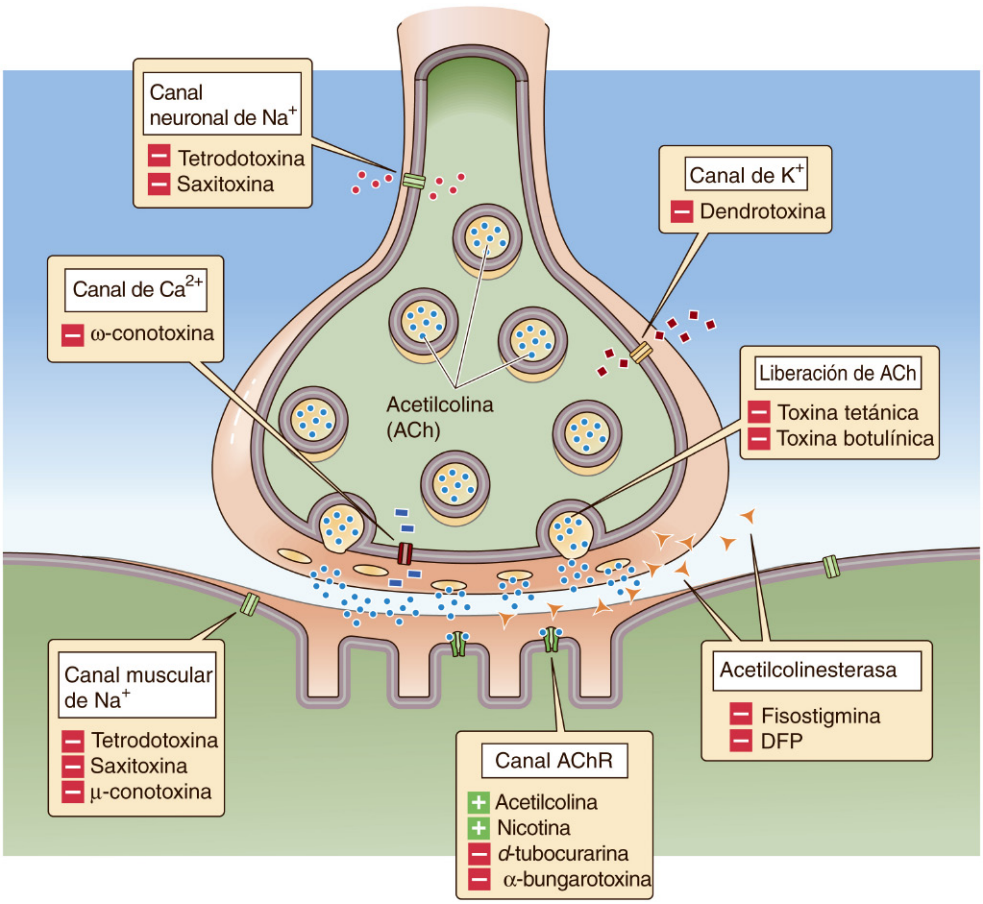


Figura 8-16 Farmacología de la unión neuromuscular de los vertebrados. Muchas de las proteínas implicadas en la transmisión sináptica en la unión neuromuscular de los mamíferos son dianas de fármacos naturales o sintéticos. Los antagonistas se muestran con el signo menos en rojo. Los agonistas se muestran con el signo más en verde.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N8-11 Bloqueo de los canales de Na^+ musculares

Colaboración de Ed Moczydlowski

Un potencial de acción no es solo el primero, sino también el último paso de la transmisión en la unión neuromuscular: la producción de un potencial de acción en la membrana de la fibra muscular señala la consecución satisfactoria de la transmisión sináptica. Como ya hemos comentado antes, los potenciales de acción, incluidos los del músculo, pueden bloquearse con TTX y STX. El bloqueo selectivo del potencial de acción muscular puede lograrse con una toxina singular conocida como **μ-conotoxina** (v. pág. 187), **N8-14** que se obtiene de un caracol marino *(Conus geographus).* La μ-conotoxina es un péptido básico de 22 residuos con una estructura tridimensional discoidal en forma de estrella que está estabilizada mediante tres enlaces disulfuro. Es un antagonista especialmente potente de la isoforma Nav1.4 del canal de Na^+ dependiente del voltaje en el músculo esquelético de mamífero adulto, pero tiene un efecto escaso sobre las isoformas del canal de Na^+ del nervio o del corazón. Si una preparación de nervio-músculo intacta se ve expuesta a la μ-conotoxina, la estimulación del nervio sigue evocando la liberación de ACh, pero se elimina por completo el potencial de acción del músculo.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CUADRO 8-1 Enfermedades de la transmisión neuromuscular

El término *miastenia* significa debilidad muscular y por lo general se aplica en la clínica para describir una debilidad en ausencia de un trastorno del SNC, una neuropatía o una enfermedad muscular primaria. De este modo, la miastenia puede deberse a cualquiera de una amplia gama de aberraciones de la transmisión neuromuscular.

Miastenia grave

La miastenia grave, un tipo específico de miastenia y la variedad más frecuente en el adulto, afecta a 25-125 personas por cada millón de habitantes. Puede aparecer a cualquier edad pero presenta una distribución bimodal, con incidencias máximas en personas de 20 a 30 años y de 60 a 70 años. Los afectados a una edad temprana suelen ser mujeres con hiperplasia del timo. Los de más edad suelen ser varones con un cáncer coexistente del timo. Las células del timo poseen AChR nicotínicos y la enfermedad surge como resultado de la aparición de anticuerpos dirigidos contra estos receptores. Los anticuerpos pueden dar lugar más tarde a debilidad muscular esquelética, causada en parte por el antagonismo competitivo de los AChR. Los síntomas consisten en fatiga y debilidad del músculo esquelético. Se reconocen dos variantes fundamentales de la enfermedad: una que consiste en debilidad exclusivamente de los músculos extraoculares y otra que da lugar a una debilidad generalizada de todos los músculos esqueléticos. En cualquier caso, la miastenia grave se tipifica por la fluctuación de sus síntomas, con debilidad máxima hacia el final del día o después de un esfuerzo. En los casos graves, la parálisis de los músculos respiratorios puede llevar a la muerte. El tratamiento dirigido a favorecer la transmisión colinérgica, solo o combinado con timectomía o inmunosupresión, es sumamente eficaz en la mayoría de los pacientes.

Los progresos del conocimiento de la miastenia grave se consiguieron inicialmente mediante análisis electrofisiológicos del músculo implicado demostrando que la amplitud del PPMM estaba disminuida, si bien la frecuencia de los episodios de cuantos era normal. Este hallazgo sugirió un defecto en la respuesta postsináptica a la ACh o una disminución de la concentración de ACh en las vesículas sinápticas. En 1973 se logró un gran avance, cuando Patrick y Lindstrom observaron que los conejos inmunizados con proteína purificada del AChR de la anguila eléctrica mostraban síntomas similares a los de los seres humanos con miastenia grave. Este hallazgo fue seguido poco tiempo después de la demostración de anticuerpos anti-AChR en pacientes humanos con miastenia grave y una reducción intensa de la densidad superficial de AChR en los pliegues sinápticos. Los anticuerpos anti-AChR están dirigidos contra una o más subunidades del receptor, donde se unen y activan al complemento y aceleran la destrucción de los receptores. La diana más común de estos anticuerpos es una región de la subunidad α del AChR llamada MIR (región inmunógena fundamental, del inglés *main immunogenic region*).

Actualmente sabemos que la miastenia grave es un trastorno autoinmunitario adquirido en el que la producción espontánea de anticuerpos anti-AChR da lugar a una pérdida progresiva de AChR musculares y a la degeneración de los pliegues postsinápticos. El tratamiento está encaminado a reducir la potencia del ataque inmunológico o a favorecer la actividad colinérgica en el interior de la sinapsis. La disminución de la potencia del ataque inmunológico se consigue administrando inmunosupresores (sobre todo corticoides) o mediante plasmaféresis (eliminación de los anticuerpos del suero del paciente). Algunos afectados de miastenia grave presentan un timoma (un tumor del timo), que suele apreciarse con facilidad en las radiografías de tórax de rutina. La extirpación del timoma en estos pacientes logra una mejoría clínica en casi el 75% de los casos. La potenciación de la actividad colinérgica se consigue mediante la administración de inhibidores de la AChE; la piridostigmina es el fármaco más ampliamente utilizado. La dosis de estos fármacos debe monitorizarse de cerca para evitar una *sobre*exposición de los AChR restantes a la ACh. La sobreexposición puede dar lugar a una sobreestimulación de los receptores postsinápticos, a una despolarización prolongada de la membrana postsináptica, a la inactivación de los canales de Na^+ vecinos, y por tanto a un bloqueo sináptico.

Síndrome miasténico congénito

El síndrome miasténico congénito (SMC) hace referencia a una gama de trastornos hereditarios, presentes desde el momento del nacimiento, que afectan a la transmisión neuromuscular de varias maneras. Los signos y los síntomas pueden ser sumamente variables, ya que algunos casos concretos pueden suponer una liberación presináptica anormal de ACh, un déficit de AChE o una función defectuosa del AChR (sin presencia de anticuerpos antirreceptor).

En 1995 se siguió el rastro de un ejemplo inusual de trastorno del SMC hasta una mutación en la subunidad ε del AChR humano. Los registros de canal único procedentes de muestras de biopsia de fibras musculares de un paciente miasténico joven pusieron de manifiesto una alteración notoria en la cinética del AChR. La duración de las ráfagas de aperturas de los AChR estaba sumamente prolongada en comparación con la de los canales AChR humanos normales. El paciente presentaba una mutación de la treonina por prolina en la posición 264 de la subunidad ε del AChR. Este residuo aminoácido se corresponde con una posición evolutivamente conservada en el segmento transmembrana M2 que está implicado en la formación del poro del canal. De este modo, una mutación humana en la región del poro de la proteína del AChR provoca la incapacidad de que el canal se cierre con normalidad, causando de este modo una despolarización excesiva y consecuencias patológicas en la placa motora muscular.

Desde entonces se han caracterizado numerosas mutaciones humanas en las subunidades α, β, δ, ε y γ del AChR muscular nicotínico. Dichas mutaciones ejercen efectos muy diferentes sobre la cinética del AChR, causando diferentes *síndromes de canales lentos y rápidos* en función de donde aparezcan las mutaciones en la proteína del canal receptor.

Síndrome miasténico de Lambert-Eaton

Otra enfermedad caracterizada por debilidad muscular progresiva y fatiga es el síndrome miasténico de Lambert-Eaton (SMLE; llamado también síndrome de Lambert-Eaton), una alteración en los canales presinápticos de Ca^{2+} en los terminales de las motoneuronas. El SMLE es un trastorno autoinmunitario que se observa sobre todo en pacientes con ciertos tipos de cáncer, como el carcinoma pulmonar microcítico. En este síndrome los anticuerpos atacan al Cav2.2 *(CACNA1B),* con lo cual disminuye la entrada de Ca^{2+} durante el potencial de acción presináptico y de este modo disminuye la liberación de ACh. El SMLE difiere de la miastenia grave en lo siguiente: 1) afecta sobre todo a los músculos de las extremidades, no solo a los músculos oculares o bulbares, y 2) la estimulación repetitiva de un músculo concreto en el SMLE (que puede dar lugar a una elevación progresiva de la $[Ca^{2+}]_i$) causa un aumento gradual de la amplitud del **potencial de acción motor compuesto (PAMC)** en el músculo estimulado según una medición mediante **electromiografía (EMG)** N8-10. La estimulación repetitiva en los pacientes con miastenia da lugar a una atenuación progresiva del PAMC. De este modo, la estimulación repetida da lugar a una fuerza contráctil creciente en los pacientes con SMLE y a una disminución de la fuerza en los pacientes con miastenia.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N8-10 El electromiograma y el potencial de acción motor compuesto

Colaboración de Walter Boron

Un **electromiograma (EMG)** es un registro obtenido mediante un instrumento llamado electromiógrafo. La técnica, denominada electromiografía, se utiliza para valorar la actividad eléctrica generada por las células del músculo esquelético excitadas.

Un **potencial de acción motor compuesto (PAMC)** es la suma de numerosos potenciales de acción casi simultáneos procedentes de numerosas fibras musculares esqueléticas en la proximidad. Durante la electromiografía es normal observar PAMC.

BIBLIOGRAFÍA

Wikipedia. s.v. Compound muscle action potential. http://en.wikipedia.org/wiki/Compound_muscle_action_potential.

Wikipedia. s.v. Electromyography. http://en.wikipedia.org/wiki/Electromyography.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

la repolarización de la membrana presináptica, prolongando la duración del potencial de acción y facilitando la liberación de transmisor en respuesta a la entrada extra de Ca^{2+} en el terminal nervioso.

La ω-conotoxina bloquea a los canales de Ca^{2+} responsables del flujo de entrada de Ca^{2+} a los terminales nerviosos inhibiendo la transmisión sináptica

La fusión exocitótica de las vesículas sinápticas maduras situadas en las zonas activas presinápticas y la liberación posterior de ACh exige la entrada de Ca^{2+} en el terminal nervioso. El Ca^{2+} entra en el terminal presináptico a través de canales de Ca^{2+} voltaje-dependientes que se activan mediante la despolarización asociada a la llegada del potencial de acción. Un tipo de canal de Ca^{2+} voltaje-dependiente, la isoforma de tipo N, se ha localizado en la región de la zona activa de la unión neuromuscular de la rana. Los experimentos de fijación de voltaje demuestran que una clase de toxinas peptídicas de molusco llamadas **ω-conotoxinas** (v. pág. 193) bloquean de manera irreversible las corrientes de Ca^{2+} de tipo N. De este modo, la exposición de una preparación de nervio y músculo de rana a la ω-conotoxina inhibe la liberación del neurotransmisor. Este efecto se manifiesta como una abolición del PPM muscular cuando la preparación se estimula por vía nerviosa. Las ω-conotoxinas tienen de 24 a 29 residuos de largo y contienen tres enlaces disulfuro. Las técnicas de imagen con microscopio láser confocal de barrido han demostrado que la ω-conotoxina se une de forma máxima a los canales de Ca^{2+} voltaje-dependientes del terminal nervioso presináptico, enfrentados directamente a los canales AChR de la hendidura sináptica. Esta observación supone que los canales de Ca^{2+} se localizan precisamente en las zonas activas de fusión de las vesículas sinápticas. Esta organización permite la entrada focalizada y la corta distancia de difusión del Ca^{2+} que entra en el terminal nervioso hasta las regiones concretas implicadas en promover la liberación de Ca^{2+} dependiente del transmisor.

Determinadas toxinas bacterianas como la toxina tetánica y la botulínica escinden proteínas implicadas en la exocitosis evitando la fusión de las vesículas sinápticas

Otra clase de neurotoxinas que inhiben específicamente la liberación del neurotransmisor son la toxina tetánica y la toxina botulínica. Estas toxinas son proteínas grandes (150 kDa) producidas, respectivamente, por las bacterias *Clostridium tetani* y *Clostridium botulinum* (cuadro 8-2). *C. tetani* es el microorganismo etiológico del **tétanos** (trismo), que se caracteriza por un aumento generalizado de la tensión muscular, con una rigidez muscular que suele iniciarse a menudo en los músculos de la masticación. El motivo de este incremento paradójico de la acción muscular es que el efecto máximo de estas toxinas consiste en *inhibir* la transmisión sináptica por neuronas inhibidoras en la médula espinal que normalmente *inhibirían* la contracción muscular. El resultado es la hiperestimulación de la contracción muscular esquelética. *C. botulinum* provoca **botulismo,** que se caracteriza por debilidad y parálisis del músculo esquelético, así como por una amplia gama de síntomas que guardan relación con la inhibición de las terminaciones nerviosas colinérgicas en el sistema nervioso autónomo.

La infección por estas bacterias en el ser humano puede conducir a la muerte, ya que las toxinas que sintetizan son inhibidores potentes de la liberación del neurotransmisor. Esta inhibición

CUADRO 8-2 Catástrofes por clostridios

Botulismo

Aunque no sea una de las causas más frecuentes de intoxicación alimentaria hoy en día, el botulismo sigue siendo un ejemplo que citan muchas personas cuando se comentan las enfermedades transmitidas por alimentos. A la neurotoxina de *Clostridium botulinum* se le considera la sustancia natural más tóxica conocida. La dosis letal media es de 1 ng de toxina por kilogramo de peso corporal humano mediante exposición intravenosa y 3 veces mayor mediante exposición por inhalación. La captación en el terminal presináptico de una molécula, con su escisión de los SNARE, teóricamente es suficiente para eliminar la exocitosis de la vesícula en el terminal. La fuente más habitual de botulismo son los alimentos caseros. Las esporas de este microorganismo pueden sobrevivir a temperaturas de hervor durante varias horas, y si se deja el alimento cocinado a temperatura ambiente >16 horas las esporas clostridias pueden germinar y producir la toxina. Sin embargo, la toxina propiamente dicha se desnaturaliza fácilmente si se calienta el tiempo suficiente a más de 60 °C.

Los síntomas de la enfermedad pueden aparecer entre varias horas y más de una semana después de la ingestión, aunque en la mayoría de los casos lo hacen en las primeras 18 a 36 horas. Los pacientes empiezan a quejarse de síntomas achacables a la inhibición de la liberación de la vesícula sináptica en el sistema nervioso autónomo (v. cap. 14), como sequedad de boca, visión doble y dificultades para deglutir o para hablar, y más tarde comienzan con complicaciones gastrointestinales como vómitos, dolor y diarrea. Los síntomas atribuibles a la inhibición de la liberación de la vesícula sináptica en la unión neuromuscular, como debilidad y parálisis de las extremidades, pueden aparecer pronto; a la larga, la parálisis de la musculatura respiratoria (v. págs. 606-607) puede ser mortal. La intervención precoz con ventilación mecánica ha reducido de manera espectacular la mortalidad del botulismo y actualmente la cifra se mantiene en torno al 20%. La práctica totalidad de los casos mortales ocurre entre las primeras víctimas que ingieren una muestra alimentaria contaminada, ya que la enfermedad no se reconoce con facilidad; los que desarrollan los síntomas más tarde, cuando el diagnóstico es más sencillo, evolucionan mejor. Existe una antitoxina botulínica formulada a partir de anticuerpos equinos para el tratamiento agudo.

Tétanos

El tétanos es una enfermedad causada por una neurotoxina (tetanospasmina) producida por *Clostridium tetani.* El microorganismo consigue entrar en su huésped mediante una herida cortante o punzante. La toxina viaja entonces a lo largo de los nervios periféricos hasta la médula espinal, la región principal de su ataque. Allí, la toxina inhibe la liberación de la vesícula sináptica por interneuronas GABAérgicas y glicinérgicas (v. pág. 319) que normalmente inhiben la descarga de las motoneuronas, las cuales activan a su vez al músculo esquelético. De este modo, como la toxina suprime la inhibición del arco reflejo normal, la contracción muscular da lugar a espasmos intensos, sobre todo de los músculos mandibulares, si bien puede afectar potencialmente a cualquier músculo del cuerpo. Los síntomas pueden comenzar el día de la lesión o hasta 2 meses más tarde. Las complicaciones consisten en parada respiratoria, neumonía por aspiración, fracturas costales causadas por la intensidad de los espasmos y una amplia gama de manifestaciones pulmonares y cardíacas.

La mayor parte de la población de Estados Unidos está protegida frente al tétanos gracias a la vacunación infantil con la vacuna DPT (difteria, tos ferina, tétanos). **N8-12** La vacunación ha disminuido los casos de tétanos declarados en Estados Unidos a unos 100 casos anuales, y casi siempre se producen en individuos vacunados inadecuadamente.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N8-12 Vacunación con DPT

Colaboración de Ed Moczydlowski

La mayoría de la población de Estados Unidos está protegida frente al tétanos gracias a la inmunización infantil con la vacuna DPT (difteria, tos ferina, tétanos). Sin embargo, el miedo en los últimos años a la aparición de efectos adversos y reacciones alérgicas ha empujado a que muchos padres rechacen vacunar a sus hijos. Los niños no vacunados pueden correr mayor riesgo de padecer estas enfermedades fácilmente evitables, mientras que comparativamente el riesgo de efectos secundarios por la vacunación es pequeño.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

ocurre porque las proteínas de la toxina tetánica y de la toxina botulínica tienen una actividad endoproteinasa dependiente del zinc (tabla 8-2). Estas toxinas acceden a los terminales nerviosos y escinden específicamente a tres tipos diferentes de proteínas SNARE necesarias para la exocitosis de la vesícula sináptica. La **toxina tetánica** y las **toxinas botulínicas** B, D, F y G dividen a la v-SNARE sinaptobrevina (v. pág. 219), una proteína integral de la membrana de la vesícula sináptica. Las toxinas botulínicas A y E escinden a la SNAP-25, mientras que la toxina botulínica C1 escinde a las t-SNARE sintaxina-1 y SNAP-25.

Estas neurotoxinas tienen también aplicaciones médicas y estéticas útiles. Por ejemplo, la toxina botulínica se usa para tratar ciertos trastornos caracterizados por espasmos musculares y distonías consistentes en trastornos neurológicos del movimiento. La inyección de una pequeña cantidad de toxina botulínica en los músculos oculares de un paciente con estrabismo (un cuadro en el que los dos ojos no pueden enfocar en el mismo objeto debido a una hiperactividad anormal de músculos oculares concretos) es capaz de suprimir los espasmos musculares aberrantes y restablecer una visión normal. Desde su aprobación por parte de la Food and Drug Administration estadounidense en 2002 para aplicaciones estéticas, un preparado comercial de toxina botulínica, conocido como Botox, se ha venido utilizando de forma generalizada para eliminar las líneas del entrecejo y las arrugas faciales. Las inyecciones locales de Botox suavizan las arrugas provocando la parálisis de determinados músculos faciales, si bien hay que tener cuidado para evitar que la toxina actúe en zonas no pretendidas. Los beneficios de dichos tratamientos pueden durar de 3 a 6 meses antes de que la regeneración de los terminales nerviosos vuelva a inervar a los músculos que causaban las arrugas.

TABLA 8-2 Neurotoxinas que bloquean la fusión de las vesículas sinápticas

TOXINA	DIANA
Tetánica	Sinaptobrevina
Botulínica B, D, F, G	Sinaptobrevina
Botulínica A, E	SNAP-25
Botulínica C1	SNAP-25; sintaxina

Tanto los agonistas como los antagonistas del AChR nicotínico pueden prevenir la transmisión sináptica

El canal AChR ionotrópico (nicotínico) localizado en la membrana muscular postsináptica tiene también una farmacología rica y diversa (v. fig. 8-16) de la que se puede sacar provecho para

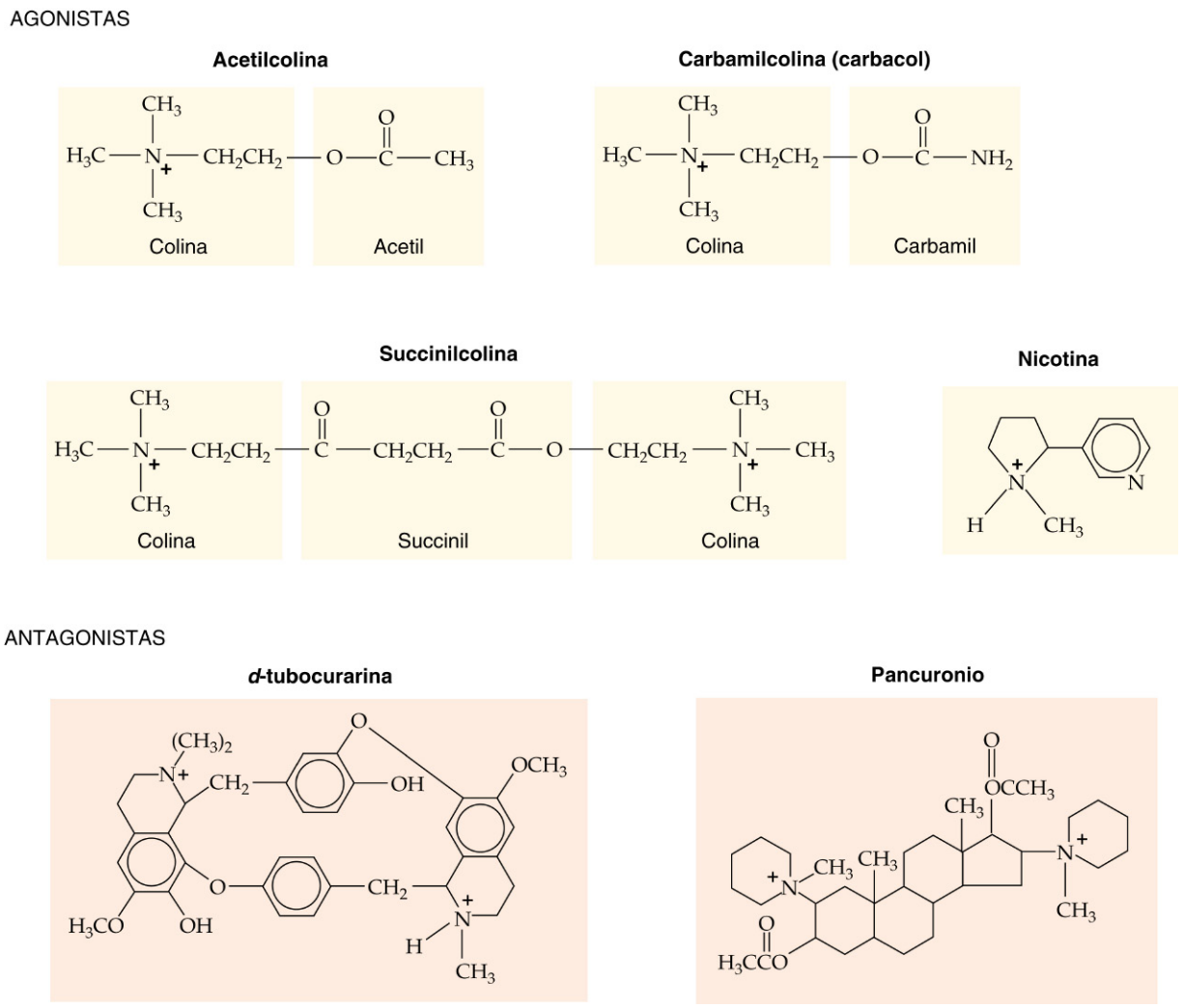


Figura 8-17 Agonistas y antagonistas del AChR nicotínico.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

determinadas aplicaciones clínicas y para aclarar muchos de los aspectos funcionales de la unión neuromuscular. La figura 8-17 muestra las estructuras químicas de dos clases de sustancias que actúan en el AChR nicotínico. Estas sustancias se clasifican como agonistas o como antagonistas en función de si activan la apertura del canal o si impiden su activación. Muchos **agonistas** tienen una estructura parecida a las del neurotransmisor natural ACh. Por lo general, estos agonistas activan la apertura de los canales AChR con la misma conductancia unitaria que los activados por la ACh, pero con cinéticas de apertura y cierre del canal distintas. Los fármacos sintéticos **carbamilcolina** (o carbacol) y **succinilcolina** contienen la molécula de colina de la ACh necesaria para la activación del receptor. La carbamilcolina es un éster carbamilo de la colina; la succinilcolina (o succinildicolina) es un dímero de moléculas de ACh unidas mediante un grupo acetil metil. Ambas sustancias son resistentes a la hidrólisis por parte de la AChE muscular, pero la succinilcolina es susceptible a la hidrólisis por esterasas plasmáticas y hepáticas. Esta propiedad permite una activación prolongada de los AChR.

La succinilcolina se utiliza para producir una relajación muscular mantenida o «parálisis flácida», que es de gran ayuda en ciertos tipos de cirugías y procedimientos como la intubación traqueal, en los que es importante evitar la excitación y la contracción de los músculos esqueléticos. Esta acción paralizante ocurre porque la succinilcolina prolonga la apertura de los canales AChR y por tanto despolariza la membrana muscular en la proximidad de la placa motora. Esta despolarización da lugar inicialmente a una excitación muscular repetitiva y a temblores, seguida de una relajación secundaria a la **inactivación de los canales de Na^+** en la proximidad de la placa motora. Este efecto evita la propagación de los potenciales de acción musculares más allá de la región de la placa motora. En una escala de tiempo más prolongado, estas sustancias también dan lugar a **desensibilización de los AChR** a los agonistas, lo cual inhibe aún más la transmisión neuromuscular.

Otro *agonista* importante que actúa sobre los AChR es la **nicotina,** la cual comentamos en las páginas 212-213. Un ejemplo clásico de **antagonista** AChR nicotínico es la *d*-tubocurarina (v. fig. 8-17), el ingrediente activo del curare, un veneno que se extrae de las plantas del género *Strychnos.* Las tribus indígenas de la región del Amazonas usaban el curare para envenenar las flechas de caza. La ***d*-tubocurarina** N8-2 es un inhibidor competitivo de la ACh al unirse a los dos lugares de activación en las subunidades α del AChR. Esta acción conduce a una parálisis flácida *no despolarizante* del músculo esquelético mediante la inhibición del AChR nicotínico, a diferencia de la parálisis flácida *despolarizante* producida por los agonistas activadores, como la succinilcolina. Un rasgo característico de la acción de la *d*-tubocurarina es que puede revertirse aumentando la concentración del agonista natural ACh que compite por la unión. Dicha reversión puede lograrse produciendo un gran aumento de la concentración de ACh local, la cual puede efectuarse indirectamente administrando un inhibidor de la AChE, como la neostigmina (v. pág. 226).

La figura 8-17 muestra también la estructura del **pancuronio,** que es un derivado sintético esteroideo del amonio bicuaternario. Este fármaco también es de utilidad para lograr bloqueo neuromuscular durante la cirugía, y realmente es un antagonista competitivo selectivo más potente del AChR nicotínico muscular que la *d*-tubocurarina.

Otra clase de inhibidores de los AChR nicotínicos es una familia de proteínas de 8 kDa presentes en el veneno de las serpientes Elapidae (p. ej., cobras). Estas toxinas abarcan a la α-bungarotoxina (α-Bgt) y a toxinas α homólogas que se unen fuertemente a receptores nicotínicos. La unión específica de la α-Bgt al AChR nicotínico del músculo esquelético es prácticamente irreversible. Cuando la α-Bgt se une al AChR nicotínico obstruye el lugar de unión del agonista e impide la activación del receptor por la ACh. El derivado radioyodado con ^{125}I de la α-Bgt se ha utilizado ampliamente como ligando para la purificación del AChR nicotínico de varios tejidos. Los derivados fluorescentes de la α-Bgt también se pueden usar como marcadores específicos con el fin de localizar a los AChR en la placa motora muscular. El veneno de la misma serpiente (procedente de *Bungarus multicinctus*) que contiene a la α-Bgt también contiene una toxina proteica homóloga llamada κ-bungarotoxina (κ-Bgt). Esta toxina tiene pocos efectos sobre los canales AChR nicotínicos de la unión neuromuscular, pero inhibe a los canales AChR en el tejido neuronal. El efecto diferencial de la α-Bgt y la κ-Bgt sobre las corrientes musculares y neuronales activadas por ACh y nicotina condujeron originalmente al reconocimiento de que en el SNC y en el músculo esquelético existen clases de receptores nicotínicos diferentes desde el punto de vista farmacológico. Como sabemos hoy en día, la base para estas clases es la expresión diferencial de múltiples genes que codifican las diversas subunidades de los AChR nicotínicos (v. pág. 213).

Los inhibidores de la AChE prolongan y magnifican el PPM

Una variedad de inhibidores de la anticolinesterasa han sido de suma utilidad para definir la contribución de la AChE a las respuestas en la placa motora. La inhibición de la AChE aumenta por lo general la amplitud y prolonga la duración de la respuesta postsináptica a la ACh; así pues, la enzima desempeña un papel importante en la limitación de la acción excitadora de la ACh en condiciones fisiológicas normales. En ausencia de degradación de la ACh por la AChE, el descenso prolongado del PPM refleja la cinética subyacente de los receptores activados y la lenta desaparición por difusión de la ACh en la vecindad de los pliegues sinápticos.

El alcaloide vegetal **fisostigmina** (conocido también como eserina) es el prototipo de la anticolinesterasa (fig. 8-18). La **neostigmina,** un fármaco sintético anti-AChE similar desde el punto de vista químico a la fisostigmina, se utiliza para tratar la miastenia grave (v. cuadro 8-1). Ambos inhibidores, cuyas superficies éster se parecen a la ACh, son lentamente reversibles. Como se demuestra en la ecuación 8-5, cuando la AChE reacciona con su sustrato *normal* (es decir, la ACh), el intermediario resultante (es decir, acetil-AChE) sufre una hidrólisis rápida para reciclar la AChE para la siguiente ronda de catálisis. Sin embargo, la reacción con fisostigmina o neostigmina produce una forma carbamilada de la AChE que sufre hidrólisis a un ritmo sumamente lento, que a la larga da lugar a la liberación de la enzima activa. Esta hidrólisis lenta explica por qué las semividas efectivas de los fármacos son del orden de varias horas en los seres humanos.

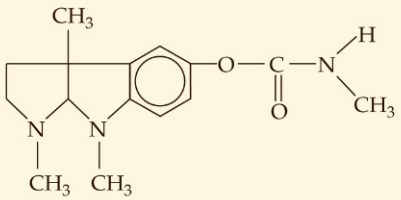
Otra clase importante de inhibidores sintéticos de la AChE son los **compuestos organofosforados,** que son inhibidores *irreversibles*. Estos inhibidores se tipifican como **diisopropil-fluorofosfato** (**DFP;** v. fig. 8-18). Dichos compuestos reaccionan con el mismo residuo de serina de la AChE (v. págs. 212-213) y esencialmente modifican covalentemente de forma irreversible la enzima. Estos fármacos se sitúan entre los tóxicos químicos más potentes y letales. Sus efectos devastadores se deben a que potencian de manera excesiva la neurotransmisión colinérgica mediada por las vías de los receptores muscarínicos y nicotínicos de todo el cuerpo. Por ejemplo, la exposición a sustancias organofosforadas tóxicas produce parálisis flácida de los músculos respiratorios mediante una

booksmedicos.org

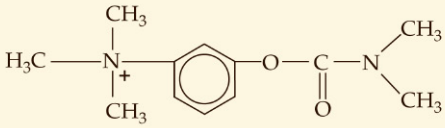
booksmedicos.org

REVERSIBLE

Fisostigmina (eserina)

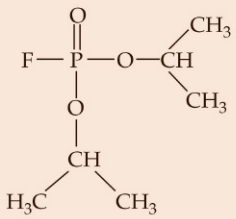


Neostigmina (prostigmina)



IRREVERSIBLE

Diisopropil-fluorofosfato (DFP)



O,O-dimetil S-(1,2-dicarbetoxietilo) fosforoditioato (malatión)

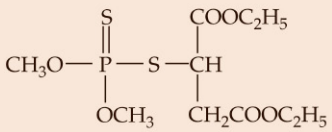


Figura 8-18 Estructuras de los inhibidores de la AChE.

estimulación muscular inicial seguida del bloqueo de la despolarización. N8-13 La letalidad de estos compuestos subraya de manera espectacular el papel esencial de la AChE en la finalización de la neurotransmisión colinérgica. Armas químicas (como el «gas nervioso», sarín) son formas volátiles mortales de estos compuestos. Otros compuestos relacionados, como el malatión (v. fig. 8-18), con una selectividad relativa para los insectos, se emplean de forma generalizada como insecticidas agrícolas.

Una neurotoxina organofosforada natural es producida por *Anabaena flos-aquae,* una cianobacteria tóxica (alga verde azulada). Conocida como **anatoxina-a,** esta toxina es un inhibidor potente de la AChE y es responsable de la intoxicación de los perros y de animales de granja que beben de estanques contaminados. Otra clase inusual de inhibidores naturales son las **fasciculinas,** una familia de toxinas proteicas pequeñas presentes en el veneno de la serpiente mamba que inhiben a la AChE con una afinidad y una selectividad muy altas.

BIBLIOGRAFÍA

La lista de referencias está disponible en www.StudentConsult.com.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N8-13 Bloqueo por despolarización

Colaboración de Ed Moczydlowski

Los inhibidores de la AChE dan lugar a la acumulación de ACh en la hendidura sináptica, provocando una activación mantenida del AChR nicotínico, y por tanto a una despolarización mantenida de la membrana postsináptica. Aunque la despolarización inicial conduciría a un potencial de acción y a la consiguiente contracción muscular, la despolarización mantenida impediría que los canales de Na^+ voltaje-dependientes se recuperasen de la inactivación. El resultado es una parálisis muscular flácida.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

BIBLIOGRAFÍA

Libros y revisiones

Brunger AT, Weninger K, Bowen M, Chu S. Single-molecule studies of the neuronal SNARE fusion machinery. Annu Rev Biochem 2009;78:903-28.

Engel AG. Acquired autoimmune myasthenia gravis. In: Engel AG, Franzini-Armstrong C, editors. Myology: Basic and Clinical. 2nd ed New York: McGraw-Hill; 1994. p. 1769-97.

Engel AG, Ohno K, Sine SM. Congenital myasthenic syndromes: A diverse array of molecular targets. J Neurocytol 2003;32:1017-37.

Hall ZW, Sanes JR. Synaptic structure and development: The neuromuscular junction. Cell 1993;10(Suppl):99-121.

Jahn R. Principles of exocytosis and membrane fusion. Ann N Y Acad Sci 2004;1014:170-8.

Jahn R, Hanson PI. SNAREs line up in new environment. Nature 1998;393:14-5.

Katz B. Nerve, Muscle, and Synapse. New York: McGraw-Hill; 1966.

Lawal HO, Krantz DE. SLC18: Vesicular neurotransmitter transporters for monoamines and acetylcholine. Mol Aspects Med 2013;34:360-72.

Lichman JW, Sanes JR. Watching the neuromuscular junction. J Neurocytol 2003;32:767-75.

Nicholls JG, Martin AR, Wallace BG. From Neuron to Brain. 3rd ed Sunderland, MA: Sinauer Associates; 1992.

Pang ZP, Südhof TC. Cell biology of Ca^{2+}-triggered exocytosis. Curr Opin Cell Biol 2010;22:496-505.

Pearce JMS. Links between nerves and glands: The story of adrenaline. Adv Clin Neurosci Rehab 2009;9:22-8.

Reimer RJ. SLC17: A functionally diverse family of organic anion transporters. Mol Aspects Med 2013;34:350-9.

Schiöth HB, Roshanbin S, Hägglund MGA, Fredriksson R. Evolutionary origin of amino acid transporter families SLC32, SLC36 and SLC38 and physiological, pathological and therapeutic aspects. Mol Aspects Med 2013;34:571-85.

Südhof TC. The synaptic vesicle cycle. Annu Rev Neurosci 2004;27:509-47.

Südhof TC. The synaptic vesicle cycle: A cascade of protein-protein interactions. Nature 1995;375:645-53.

Südhof TC, Rothman JE. Membrane fusion: Grappling with SNARE and SM proteins. Science 2009;323:474-7.

Van der Kloot W, Molgó J. Quantal acetylcholine release at the vertebrate neuromuscular junction. Physiol Rev 1994;74:899-989.

Artículos de revista

Brejc K, van Dijk WJ, Klaassen RV, et al. Crystal structure of an ACh-binding protein reveals the ligand-binding domain of nicotinic receptors. Nature 2001;411:269-76.

Celie PHN, van Rossum-Fikkert SE, van Dijk WJ, et al. Nicotine and carbamylcholine binding to nicotinic acetylcholine receptors as studied in AChBP crystal structures. Neuron 2004;41:907-14.

Del Castillo J, Katz B. Interaction at end-plate receptors between different choline derivatives. Proc R Soc Lond B Biol Sci 1957;146:369-81.

Fatt P, Katz B. Spontaneous subthreshold activity at motor nerve endings. J Physiol 1952;117:109-28.

Furshpan EJ, Potter DD. Transmission at the giant motor synapse of the crayfish. J Physiol 1959;145:289-325.

Magleby KL, Stevens CF. A quantitative description of end-plate currents. J Physiol 1972;233:173-97.

Noda M, Takahashi H, Tanabe T, et al. Structural homology of *Torpedo californica* acetylcholine receptor subunits. Nature 1983;302:528.

Ohno K, Hutchinson DO, Milone M, et al. Congenital myasthenic syndrome caused by prolonged acetylcholine receptor channel openings due to a mutation in the M2 domain of the epsilon subunit. Proc Natl Acad Sci U S A 1995;92:758-62.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CAPÍTULO 9

FISIOLOGÍA CELULAR DEL MÚSCULO ESQUELÉTICO, CARDÍACO Y LISO

Edward G. Moczydlowski

La función principal del músculo es generar fuerza o movimiento en respuesta a un estímulo fisiológico. El cuerpo humano contiene tres tipos diferentes fundamentales de músculos adaptados a funciones especializadas. El músculo esquelético es responsable del movimiento voluntario de los huesos que forman la base del movimiento y de la producción de trabajo. También controla el ciclo respiratorio de los pulmones a través de la contracción del diafragma y actúa como una bomba para facilitar el retorno de la sangre venosa al corazón. El músculo cardíaco es específico del corazón y actúa a modo de bomba biomecánica, impulsando la sangre a los pulmones y los tejidos. El músculo liso proporciona el control mecánico de sistemas orgánicos como son los sistemas digestivo, urinario y reproductor, así como de los vasos sanguíneos del sistema circulatorio y de las vías respiratorias del sistema respiratorio.

La contracción de los músculos se inicia gracias a un neurotransmisor químico o a un factor paracrino, o bien mediante una excitación eléctrica directa. Todos los músculos traducen la energía química liberada por la hidrólisis del ATP en trabajo mecánico. El papel fisiológico singular de cada uno de los tres tipos de músculos dicta las diferencias inherentes del ritmo y la duración de la contracción, de su metabolismo, de su susceptibilidad de fatiga y de su capacidad para regular la fuerza contráctil. Por ejemplo, tanto el músculo esquelético como el cardíaco deben ser capaces de acortarse y de desarrollar una fuerza rápida. Sin embargo, el músculo esquelético debe ser capaz de mantener la fuerza contráctil durante períodos relativamente prolongados. El músculo cardíaco solamente se contrae de forma breve con cada latido cardíaco, pero debe mantener esta actividad rítmica durante toda la vida. El músculo liso, al igual que el músculo esquelético, debe ser capaz de regular su contracción para una amplia gama de fuerzas desarrolladas y cambios elásticos en el tamaño de órganos como la vejiga urinaria y el útero. En algunos tejidos (p. ej., esfínteres), el músculo liso mantiene la contracción sin fatiga durante períodos prolongados. A pesar de estas diferencias, el desencadenante de la contracción muscular es el mismo para los tres tipos de músculos: una elevación de la concentración citoplásmica de Ca^{2+} libre ($[Ca^{2+}]_i$).

En este capítulo describiremos la fisiología fundamental de la excitación muscular, el acoplamiento de la excitación-contracción, el mecanismo molecular de la contracción, la regulación de la contracción y los aspectos relacionados con la diversidad muscular. Describiremos los mecanismos moleculares compartidos por todas las células musculares y compararemos los rasgos singulares de los músculos esquelético, cardíaco y liso. Dado que los mecanismos moleculares específicos de los miocitos cardíacos se comprenden mejor en el contexto del corazón como bomba, en el capítulo 22 comentaremos los detalles de la fisiología del músculo cardíaco con mayor profundidad.

MÚSCULO ESQUELÉTICO

La contracción del músculo esquelético es iniciada por motoneuronas que inervan a unidades motoras

La unidad contráctil más pequeña del músculo esquelético es una célula alargada multinucleada llamada **fibra muscular** o **miofibra** (fig. 9-1). Un haz de fibras alineadas linealmente forma un **fascículo.** A su vez, los haces de fascículos forman un músculo, como el bíceps. La totalidad del músculo está contenida en el interior de una vaina externa llamada **epimisio** que se extiende desde los tendones. Los fascículos en el interior del músculo están envueltos por una vaina llamada **perimisio.** Cada fibra muscular dentro de los fascículos individuales está rodeada de una vaina llamada **endomisio.** La arquitectura sumamente organizada de las fibras musculares esqueléticas y del tejido conjuntivo permite que el músculo esquelético genere una fuerza considerable de forma vectorial. Por debajo del endomisio, y rodeando a cada fibra muscular, está la membrana plasmática de la célula muscular denominada **sarcolema.** Una célula muscular aislada contiene una serie densa de elementos cilíndricos dispuestos en paralelo llamados **miofibrillas.** Cada miofibrilla es esencialmente una cadena terminoterminal de unidades que se repiten con regularidad, o **sarcómeros,** que constan de filamentos interdigitalizados más pequeños llamados **miofilamentos;** estos miofilamentos contienen filamentos gruesos y finos (v. págs. 25-28).

Todo el músculo esquelético está bajo control voluntario o reflejo de **motoneuronas** del sistema motor somático. Las motoneuronas somáticas son neuronas eferentes cuyos cuerpos celulares están localizados en el sistema nervioso central (SNC). Una célula muscular aislada responde a una única motoneurona cuyo cuerpo celular, salvo en el caso de los pares craneales, reside en el asta ventral de la médula espinal. Sin embargo, el axón de una motoneurona se ramifica normalmente cerca de su terminación para inervar a unas pocas o a muchas células musculares individuales. El grupo de fibras musculares inervadas por la totalidad de las ramificaciones colaterales de una sola motoneurona recibe el nombre de **unidad**

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

booksmedicos.org

booksmedicos.org

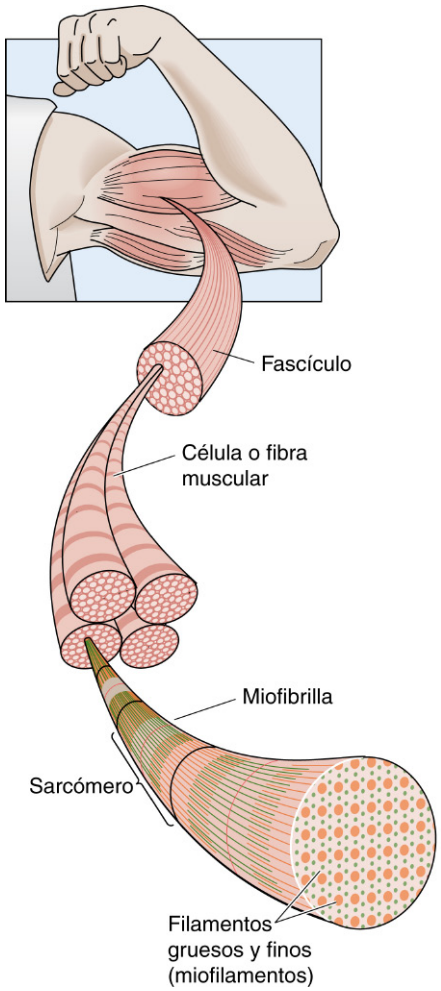


Figura 9-1 Estructura del músculo esquelético, desde el músculo al miofilamento.

motora. Un músculo íntegro puede generar una amplia gama de fuerzas y un rango de acortamiento escalonado variando el número de unidades motoras excitadas dentro del músculo. La **tasa de inervación** de un músculo esquelético íntegro se define como el número de fibras musculares inervadas por una sola motoneurona. Los músculos con una tasa de inervación pequeña controlan los movimientos finos e implican a fuerzas pequeñas. Por ejemplo, los movimientos finos de gran precisión de los músculos extraoculares que controlan los movimientos de posicionamiento del ojo se consiguen gracias a una tasa de inervación pequeña de unas 3 fibras musculares por neurona. Por el contrario, los músculos con una tasa de inervación grande controlan los movimientos groseros que se requieren para el desarrollo de fuerzas notables. El control postural por parte del músculo sóleo emplea una tasa de inervación de 200. El músculo gastrocnemio (gemelo), capaz de desarrollar las grandes fuerzas que se necesitan en actividades deportivas como el salto, posee tasas de inervación que van desde 100 a 1.000.

Como se comentó en las páginas 208-210, un axón de un nervio motor contacta con cada fibra muscular aproximadamente hacia la mitad de dicha fibra para formar una sinapsis denominada **unión neuromuscular.** La región especializada del sarcolema en íntimo contacto con el terminal nervioso presináptico se denomina **placa motora.** Aunque las fibras musculares esqueléticas pueden excitarse artificialmente mediante una estimulación eléctrica directa, la excitación fisiológica del músculo esquelético siempre supone una activación química mediante la liberación de acetilcolina (ACh) desde el terminal nervioso motor. La unión de la ACh al receptor nicotínico da lugar a un **potencial de placa motora** despolarizador escalonado. Un potencial de placa motora de la magnitud suficiente eleva el potencial de membrana hasta el umbral de disparo y activa a los canales de Na^+ voltaje-dependientes (Nav) en la vecindad de la placa motora, desencadenando un potencial de acción que se propagará a lo largo de la membrana superficial.

Los potenciales de acción se propagan desde el sarcolema hasta el interior de las fibras musculares a lo largo de un entramado de túbulos transversales

A medida que los potenciales de acción van propagándose a lo largo de la membrana superficial de las fibras del músculo esquelético y cardíaco penetran en el interior celular a través de una serie de invaginaciones cilíndricas de la membrana plasmática orientadas radialmente llamadas **túbulos transversales** o **túbulos T** (fig. 9-2). Los túbulos T se sumergen en la fibra muscular y rodean a las miofibrillas en dos puntos en cada sarcómero: en las uniones de las bandas A e I. Un corte transversal a través de la unión A-I demuestra una ramificación compleja de los túbulos T que penetra hasta el centro de la célula muscular y que rodea a cada miofibrilla individual. A lo largo de su longitud, el túbulo se asocia a dos **cisternas terminales** que son regiones especializadas del **retículo sarcoplásmico (RS).** El RS de las células musculares es una versión especializada del retículo endoplásmico (RE) de las células no contráctiles y sirve como orgánulo de almacenamiento intracelular para el Ca^{2+}. La combinación de la membrana del túbulo T y sus dos cisternas vecinas se denomina **unión en tríada,** o simplemente **tríada.** N9-1

La despolarización de la membrana del túbulo T provoca la liberación de Ca^{2+} desde el RS en la tríada

La señal intracelular decisiva que desencadena y mantiene la contracción de las células musculares esqueléticas es una elevación de la $[Ca^{2+}]_i$. El Ca^{2+} puede entrar al citoplasma procedente del espacio extracelular a través de canales iónicos voltaje-dependientes, o bien puede ser liberado al citoplasma desde el reservorio intracelular de Ca^{2+} del RS. De este modo, existen fuentes extracelulares e intracelulares que pueden contribuir al aumento de la $[Ca^{2+}]_i$. El proceso mediante el cual la «excitación» eléctrica de la membrana superficial desencadena una elevación de la $[Ca^{2+}]_i$ en el músculo se conoce como **acoplamiento excitación-contracción** o acoplamiento EC.

Como ya comentamos en el apartado anterior, la propagación del potencial de acción en los túbulos T de la miofibrilla despolariza a la región de la tríada de los túbulos T, activando de este modo a los **canales de Ca^{2+} de tipo L** (v. págs. 191-193). Estos canales voltaje-dependientes se encuentran en grupos de cuatro llamados tétradas (fig. 9-3) y desempeñan un cometido crucial como **sensores del voltaje** del acoplamiento EC. Los complejos funcionales de los canales de Ca^{2+} de tipo L contienen a la subunidad α_1 del canal de Ca^{2+} voltaje-dependiente (es decir, Cav1.1) así como a las subunidades accesorias α_2-δ, β y γ (v. fig. 7-12*B*). Al canal de Ca^{2+} de tipo L se le suele denominar **receptor DHP,** ya que es inhibido por una clase de fármacos antihipertensivos y antiarrítmicos conocidos como dihidropiridinas o antagonistas de los canales del calcio. La despolarización de la membrana del túbulo T produce cambios conformacionales en cada uno de los cuatro canales Cav1.1 de la tétrada dando lugar a dos efectos principales. En primer lugar, los cambios conformacionales abren el poro del canal Cav1.1, lo que

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N9-1 Diversidad de los mecanismos del acoplamiento excitación-contracción en el músculo esquelético, cardíaco y liso

Colaboración de Ed Moczydlowski

El proceso mediante el cual la «excitación» eléctrica de la membrana de superficie desencadena un aumento de la $[Ca^{2+}]_i$ en el músculo se conoce como **acoplamiento excitación-contracción** o acoplamiento EC.

Invaginaciones de membrana [...] llevando la despolarización al interior de la célula

Músculo esquelético

La combinación de la membrana del túbulo T y sus dos cisternas vecinas se denomina **tríada** o **unión en tríada;** esta estructura desempeña un papel crucial en el acoplamiento excitación-contracción en el músculo esquelético.

Músculo cardíaco

Los miocitos cardíacos tienen un entramado de túbulos T similar al de las miofibrillas del músculo esquelético, salvo que una cisterna terminal aislada del RS forma una **unión de díada** con el túbulo T en lugar de unión de tríada. Además, los túbulos T de los miocitos cardíacos se localizan en las líneas Z que separan los sarcómeros, en lugar de estar en uniones de la banda A-I.

Músculo liso

Por el contrario, el músculo *liso* tiene invaginaciones más rudimentarias y superficiales de la membrana plasmática llamadas **caveolas** (v. fig. 9-15). Las caveolas se consideran una forma especial del microdominio de membrana llamado **balsa lipídica,** que son ricos en glucoesfingolípidos y colesterol y están implicados en la transducción de la señal. Un compartimento del RS periférico del músculo liso rodea a la membrana plasmática en íntima proximidad con las caveolas. Un entramado más grande del RS central discurre a lo largo del eje largo de la célula. El RS periférico está implicado en la liberación de Ca^{2+} local y en la interacción con los canales iónicos de la membrana plasmática que actúan como mediadores de la excitabilidad eléctrica, mientras que el RS central tiene un cometido más importante en el aporte de Ca^{2+} a los miofilamentos intracelulares para la contracción.

Fuente de calcio

Aunque la señal intracelular postrera que desencadena y mantiene la contracción de las células de los músculos esquelético, cardíaco y liso es una elevación de la $[Ca^{2+}]_i$, los tres tipos de células musculares difieren sustancialmente en el mecanismo preciso mediante el cual la despolarización de la membrana del sarcolema da lugar a una elevación de la $[Ca^{2+}]_i$. El Ca^{2+} puede entrar en el citoplasma desde el espacio extracelular a través de canales iónicos voltaje-dependientes, o bien, puede liberarse Ca^{2+} hacia el citoplasma desde el reservorio de almacenamiento intracelular del RS. De este modo, fuentes extracelulares e intracelulares pueden contribuir a aumentar la $[Ca^{2+}]_i$. Sin embargo, la importancia relativa de estas dos fuentes de Ca^{2+} varía entre los diferentes tipos de músculos.

Músculo esquelético

Como ya se ha señalado en el texto, el canal de Ca^{2+} de tipo L en el músculo esquelético (conocido también como receptor DHP) en el túbulo T se acopla directamente al canal de liberación de Ca^{2+} del RS (conocido también como receptor de rianodina, RYR1), el cual da lugar a liberación de Ca^{2+} desde el RS y por tanto a una elevación de la $[Ca^{2+}]_i$.

Músculo cardíaco y liso

A diferencia del músculo esquelético, el flujo de entrada de Ca^{2+} en el músculo cardíaco y liso a través del canal de Ca^{2+} voltaje-dependiente Cav1.2 activa directamente a una isoforma RYR2, dando lugar a la liberación de Ca^{2+} desde el RS y elevando la $[Ca^{2+}]_i$. Este mecanismo de acoplamiento EC conocido como **liberación de Ca^{2+} inducida por Ca^{2+} (CICR)** es bastante diferente del mecanismo del acoplamiento mecánico del músculo esquelético. La colocalización de los canales Cav de la membrana plasmática en el músculo cardíaco y liso con los canales de liberación de Ca^{2+} intracelulares del RS permite un acoplamiento estrecho de la entrada de Ca^{2+} desde la membrana plasmática y la activación por Ca^{2+} de los canales RYR de liberación de Ca^{2+}. En el mecanismo de acoplamiento de la CICR, la acción del Ca^{2+} puede considerarse análoga a la de un neurotransmisor o un mensajero químico que difunde a través de una sinapsis para activar a un canal activado por agonista, pero en este caso la sinapsis es la hendidura intracelular de difusión de 15 nm entre los canales de superficie Cav y los canales intracelulares RYR en la membrana del RS. El mecanismo de la CICR sirve como un sistema de amplificación robusto donde el flujo de entrada local de Ca^{2+} desde grupos pequeños de canales Cav de tipo L en la membrana plasmática desencadena la liberación coordinada de Ca^{2+}, la señal de activación para la contracción del miofilamento, desde los depósitos de Ca^{2+} internos de alta capacidad del RS.

En el músculo liso, pero no en el músculo cardíaco, otros canales iónicos activados por Ca^{2+} (p. ej., canales de K^+ activados por Ca^{2+} y canales de Cl^- activados por Ca^{2+}) también participan en la repolarización y la regulación del tono contráctil. La activación de la contracción del músculo liso también implica a veces al receptor del IP_3 (IP_3R), otro canal de liberación de Ca^{2+} de la membrana del RE/RS. En muchos músculos lisos, una amplia gama de agonistas del receptor y de mediadores químicos están acoplados a la activación de la fosfolipasa C (PLC). La activación de la PLC da lugar a la división del PIP_2 (fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato) y producción de IP_3, un mensajero químico que activa la liberación de Ca^{2+} mediada por el IP_3R (v. pág. 60).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

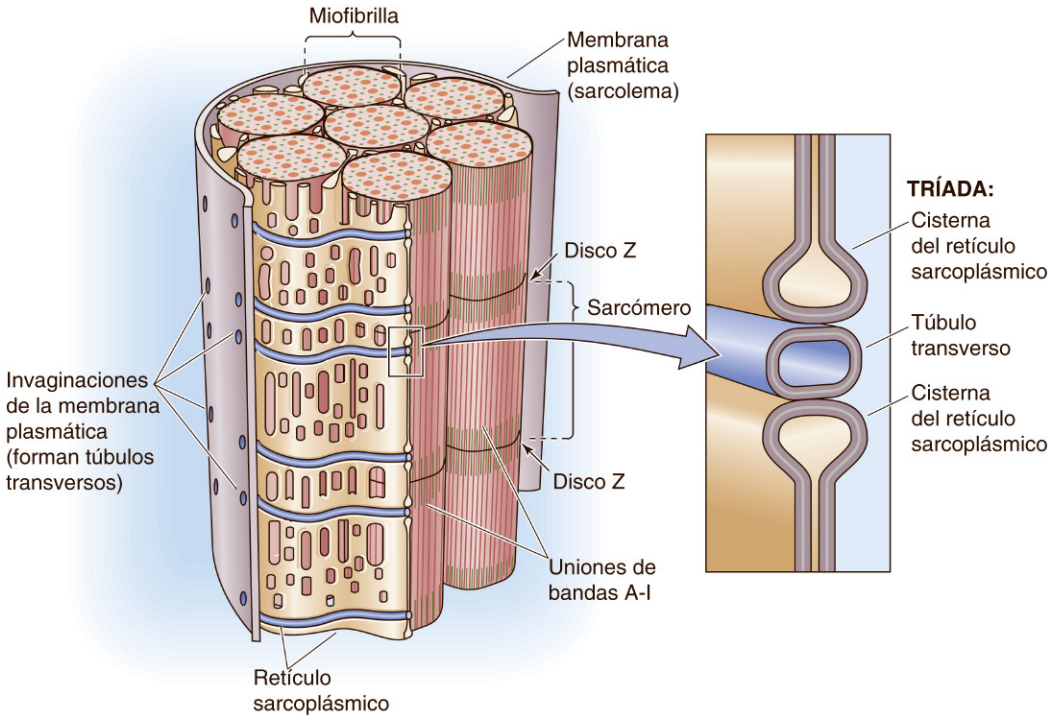


Figura 9-2 Túbulos transversos y RS en el músculo esquelético. Los túbulos transversos (túbulos T) son extensiones de la membrana plasmática que atraviesan la célula muscular en dos puntos en cada sarcómero: las uniones de las bandas A e I.

permite la entrada de Ca^{2+} mediante electrodifusión. En segundo lugar, y sobre todo en el músculo esquelético, los cambios conformacionales provocados por el voltaje en los cuatro canales Cav1.1 activan mecánicamente a cada una de las cuatro subunidades acopladas directamente de otro canal, el canal de liberación de Ca^{2+} localizado en la porción de la cisterna terminal de la membrana del RS que está frente al túbulo T (v. fig. 9-3).

El **canal de liberación de Ca^{2+}** del RS (v. fig. 6-20*W*) tiene una estructura homotetramérica bastante diferente de la del canal Cav1.1 del túbulo T. Este canal de liberación de Ca^{2+} del RS se conoce también como **receptor de rianodina (RYR),** ya que es inhibido por el alcaloide vegetal *rianodina,* un instrumento importante de la caracterización de los RYR. Por el contrario, otro alcaloide vegetal, la *cafeína,* presente en el café, activa a los RYR incrementando la probabilidad de apertura. **N9-2** Los RYR son los canales proteicos más grandes conocidos, con una masa molecular de 550 kDa para el monómero, o 2,1 MDa por cada homotetrámero. Cada una de las cuatro subunidades de estos canales posee una gran extensión, conocida también como pie, que se proyecta hacia el citoplasma (v. fig. 9-3).

En el músculo esquelético, donde los canales de liberación del Ca^{2+} son del subtipo RYR1, los tetrámeros RYR1 se alinean en dos filas en la membrana del RS. En la membrana del túbulo T, la mitad de tétradas del canal Cav1.1 se alinean de la misma forma, pero espaciadas, de manera que establecen contacto intracelular con un RYR1 de cada dos, siguiendo un patrón alternante en «tablero de ajedrez doble». El dominio del pie del monómero de cada una de las cuatro subunidades RYR1 es complementario de la proyección citoplásmica de uno de los cuatro canales Cav1.1 en una tétrada del túbulo T (v. fig. 9-3). La proximidad geométrica precisa de estas dos proteínas, así como la capacidad de las DHP y de la rianodina para bloquear la contracción muscular, indica que las interacciones mecánicas entre estos dos canales de Ca^{2+} diferentes son importantes en el acoplamiento EC en el músculo esquelético. Otras pruebas de la interacción física directa entre el Cav1.1 y el RYR1 es la observación de que pueden producirse muchos ciclos de excitación y contracción en ausencia completa de Ca^{2+} extracelular. Además, los canales Cav1.1 en un estado cerrado inhiben físicamente la apertura de los canales RYR1 e impiden por tanto la liberación espontánea de Ca^{2+} del RS en el estado de reposo o no activado. Así pues, el acoplamiento EC en el músculo esquelético es un proceso electromecánico que supone un mecanismo de liberación de Ca^{2+} inducido por el voltaje.

Después de la despolarización del canal de Ca^{2+} de tipo L en la membrana del túbulo T y de la activación mecánica del canal de liberación de Ca^{2+} en el RS, el Ca^{2+} almacenado en el RS sale rápidamente a través del canal de liberación del Ca^{2+}. Cuando se obtienen imágenes usando un colorante indicador de Ca^{2+} fluorescente, el aumento rápido y transitorio de la $[Ca^{2+}]_i$ local a partir de grupos de canales RYR aparece como un **chispazo** o **centelleo.** **N9-3** Como se describe más adelante, este incremento de la $[Ca^{2+}]_i$ activa a la troponina C, iniciando la formación de puentes transversales entre los miofilamentos. El acoplamiento EC en el músculo esquelético abarca la totalidad del proceso que acabamos de describir, partiendo de la despolarización de la membrana del túbulo T hasta el inicio del ciclo de entrecruzamiento de la contracción.

Aunque hemos hecho hincapié en que el acoplamiento EC en el músculo esquelético implica fundamentalmente un acoplamiento *mecánico* directo entre el canal de Ca^{2+} de tipo L de la membrana del túbulo T y el canal de la liberación Ca^{2+} del RS, **N9-1** hay otros mecanismos que modulan la actividad del RYR1. Por ejemplo, el RYR1 está sujeto a regulación por el Ca^{2+}, el Mg^{2+}, el ATP y la calmodulina (CaM) del plasma, así como por proteína-cinasas como la proteína-cinasa A (PKA; v. pág. 57) y la cinasa dependiente de Ca^{2+}-calmodulina II (CaMKII; v. pág. 60). En la respuesta de lucha o huida (v. pág. 347), el sistema nervioso autónomo simpático activa a receptores adrenérgicos β provocando la fosforilación del RYR1 y otras proteínas musculares por la PKA; esto da lugar a incrementos mayores y más rápidos en el Ca^{2+} citoplásmico, y por tanto a una contracción muscular más fuerte (cuadro 9-1).

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N9-2 Cafeína

Colaboración de Ed Moczydlowski

Como se señalaba en la página 230 del texto, el alcaloide vegetal *cafeína,* que está presente en el café, activa a los RYR aumentando la probabilidad de apertura. La cafeína suele usarse experimentalmente como instrumento de investigación para abrir los RYR y agotar los depósitos de Ca^{2+} del RS en el músculo, pero este efecto no está relacionado con los potentes efectos estimulantes del SNC de la cafeína, que son resultado de su acción como antagonista de los receptores de adenosina en el SNC (v. fig. 13-14*B*).

N9-3 Chispazos de calcio

Colaboración de Ed Moczydlowski

La utilización de colorantes indicadores de Ca^{2+} fluorescentes avanzados y de la microscopia confocal para obtener imágenes de la señalización del Ca^{2+} en las células musculares ha revelado una gama de acontecimientos elementales observados como estallidos breves de fluorescencia y que se corresponden a un incremento transitorio y sumamente localizado del Ca^{2+} intracelular. Los estudios biofísicos de estos episodios, denominados **chispazos de Ca^{2+},** han ayudado a refinar nuestros conocimientos sobre el acoplamiento EC en las células del músculo esquelético, cardíaco y liso.

Los primeros chispazos de Ca^{2+} se caracterizaron en los miocitos cardíacos y más tarde se describieron también en el músculo liso y el músculo esquelético. Estos episodios pueden observarse en miocitos cardíacos en reposo cargados con un colorante indicador de Ca^{2+} fluorescente como el fluo-3 (eFig. 9-1*A*). El chispazo consiste en un aumento breve en la intensidad de la fluorescencia que se corresponde con la unión del Ca^{2+} al colorante debido a un incremento rápido y local de la concentración de Ca^{2+}, que aumenta hasta un valor máximo en unos 10 ms y decae en los siguientes 50 ms (v. eFig. 9-1*B*). Dichos chispazos espontáneos en los miocitos cardíacos se deben a una probabilidad de apertura pequeña de los canales de Ca^{2+} RYR del RS, que depende de la $[Ca^{2+}]$ en el citoplasma y en la luz del RS. El análisis biofísico señala que un episodio de chispazo aislado se corresponde con la apertura simultánea de un grupo de canales de liberación de Ca^{2+} que recibe el nombre de **unidades de liberación de calcio (CRU),** y puede representar la apertura de 10 a 100 canales RYR en función de las condiciones de registro y de la preparación. Aunque la resolución visual de los chispazos de Ca^{2+} exige por lo general que haya condiciones de activación bajas de liberación de Ca^{2+}, pueden observarse en miocitos cardíacos aislados tras un pulso de voltaje de despolarización al principio de la elevación general de la $[Ca^{2+}]_i$ (v. eFig. 9-1*A*).

La eFigura 9-1*C* muestra una serie de chispazos de Ca^{2+} en un **miocito cardíaco.** Las imágenes se obtuvieron mediante un *barrido lineal* de un microscopio confocal orientado a lo largo del eje largo de la célula. El registro muestra que los chispazos de Ca^{2+} activados por el voltaje aparecen sincrónicamente en localizaciones de los túbulos T espaciadas cada 1,8 µm. Dichos experimentos han demostrado que el incremento macroscópico o global de la $[Ca^{2+}]$ citoplásmica en las células musculares es el resultado de la sumación estocástica de muchos chispazos individuales que se corresponden con estallidos localizados de liberación de Ca^{2+} intracelular. Los estudios de los chispazos de Ca^{2+} también han confirmado que el acoplamiento mecánico activado por voltaje es la base de los mecanismos de EC en el músculo esquelético, mientras que la liberación de Ca^{2+} inducida por Ca^{2+} es la base de estos mecanismos en el músculo cardíaco y el músculo liso.

Debido al férreo control por voltaje de la liberación del Ca^{2+} por potenciales de acción de Na^+ breves, de 2 ms, solo se pueden apreciar chispazos clásicos de Ca^{2+} en las células del músculo esquelético de los mamíferos después de un ejercicio extenuante del músculo y en ciertas condiciones patológicas y no fisiológicas. Esto implica que la apertura espontánea de los RYR en el músculo esquelético se suprime mediante la unión mecánica a los canales Cav en el estado de reposo y a que el acoplamiento EC mecánico del músculo esquelético implica un control temporal y de voltaje fino de la liberación de Ca^{2+}, lo que presumiblemente facilita un control preciso de numerosos movimientos corporales.

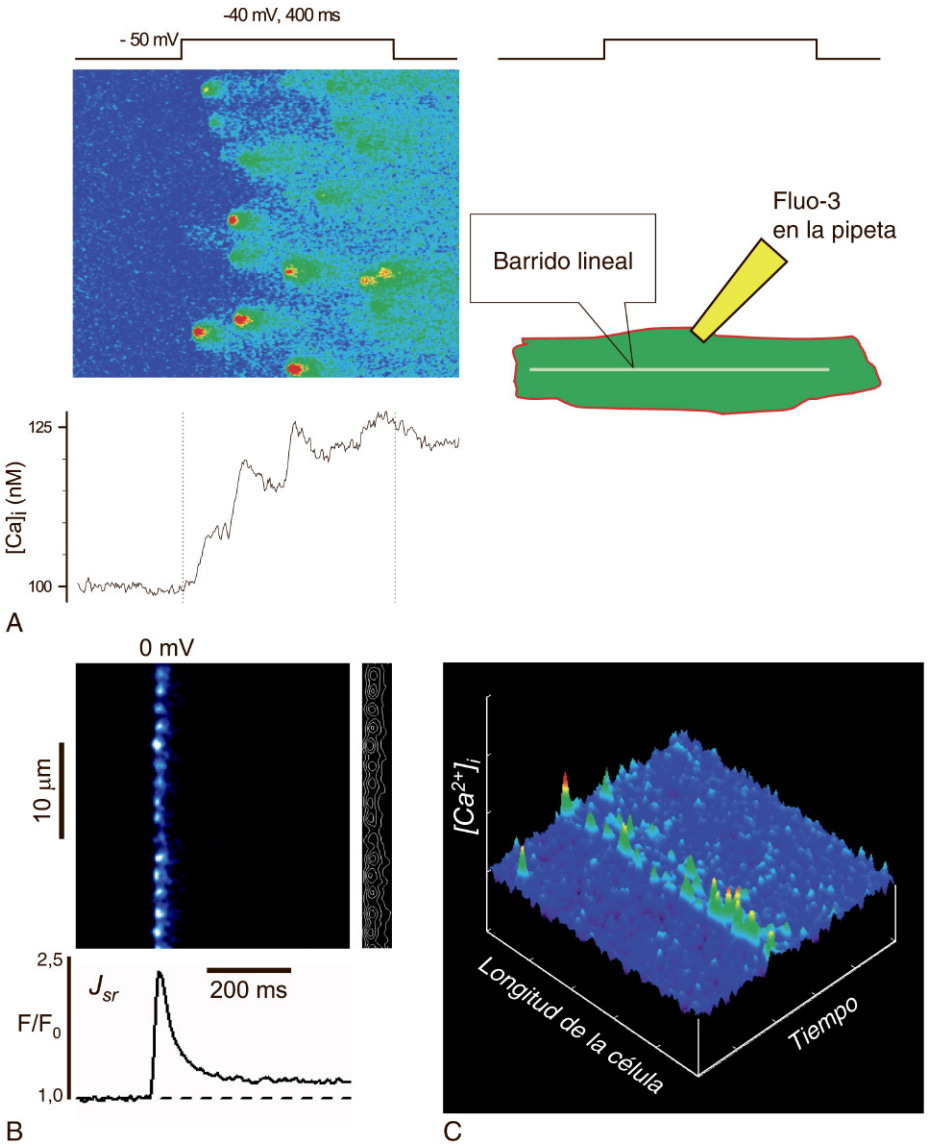
(Continúa)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N9-3 Chispazos de calcio *(cont.)*



eFigura 9-1 Imagen de chispazos de calcio en miocitos ventriculares cardíacos aislados. **A,** Se realizó un registro en un miocito bajo pinzamiento del voltaje de la totalidad de la célula añadiendo el colorante de Ca^{2+} fluo-3 desde la pipeta *(diagrama superior derecho)*. Se obtuvo un barrido lineal a lo largo de la dimensión larga de la célula mediante microscopia confocal. Con una despolarización de voltaje leve, desde −50 a −40 mV durante 400 ms, se observaron chispazos aleatorios *(puntos rojo-naranja)* en la progresión temporal del barrido (arriba a la izquierda). El trazado inferior muestra la progresión temporal del Ca^{2+} intracelular total que aumenta a saltos consecutivos que se corresponden con la aparición de los chispazos vistos en la imagen superior. **B,** Se obtuvo la imagen de un miocito cargado con 4 mM de EGTA (ácido etilenglicol-bis(2-aminotiléter)-N,N,N′,N′-tetraacético, o ácido egtázico) y 1 mM de colorante de Ca^{2+} Oregon Green 488 BAPTA-5N, mediante barrido lineal confocal como en **A.** En este caso, la línea de barrido se colocó a lo largo de una fila de túbulos T. La despolarización de la célula a 0 mV provocó una serie de chispazos simultáneos de Ca^{2+}separados entre sí por 1,8 µm, que se corresponde al espaciado de los túbulos T. El trazado inferior muestra la media de la progresión temporal de los chispazos de Ca^{2+} correspondientes a los episodios de liberación de Ca^{2+} del RS. **C,** Gráfica de superficie de la imagen del barrido lineal de otro miocito que muestra tanto los chispazos espontáneos de Ca^{2+} a un V_m de reposo de −70 mV como una fila de chispazos de Ca^{2+} evocados por una despolarización a −30 mV. (Reproducida con autorización de Cheng H, Lederer J: Calcium sparks. Physiol Rev 88:1491-1545, 2008, Figs 2 and 3.)

booksmedicos.org

booksmedicos.org

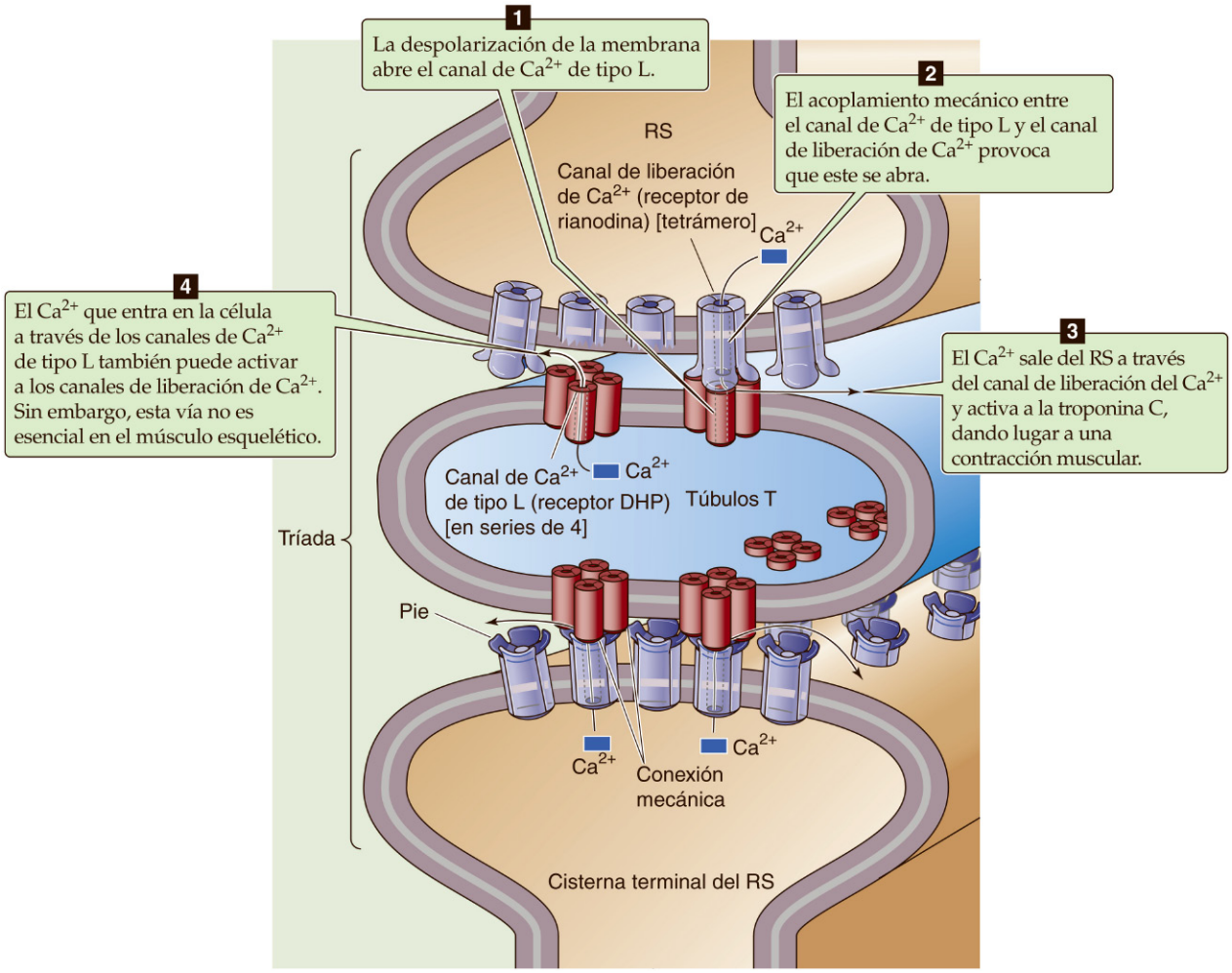


Figura 9-3 Acoplamiento EC en el músculo esquelético. Cada tétrada de cuatro canales Cav de tipo L en los túbulos T se enfrenta a un canal de liberación de Ca^{2+} RYR1 del RS, de modo que cada canal Cav seudotetramérico interacciona con el pie de una de las cuatro subunidades del RYR. Obsérvese que RYR alternos interaccionan con los canales Cav a lo largo del túbulo T siguiendo un patrón en tablero de ajedrez. N9-12

CUADRO 9-1 Acoplamiento EC defectuoso en el músculo debido a mutaciones del canal Cav

Los canales del Ca^{2+} se han vinculado a una amplia gama de defectos genéticos del músculo esquelético. En ratones, una mutación interesante da lugar a la **disgenesia muscular,** o fracaso del desarrollo del músculo esquelético normal. Estos ratones carecen de la subunidad α_1 del canal del Ca^{2+}. Fallecen poco después de nacer, pero sus células musculares cultivadas nos proporcionan un sistema de análisis para investigar el mecanismo del acoplamiento EC. La contracción de estas células musculares defectuosas puede rescatarse mediante la expresión de genes clonados para los canales de Ca^{2+} de tipo L del músculo esquelético Cav1.1 (gen *CACNA1S*) o del músculo cardíaco Cav1.2 (gen *CACNA1C*). Un rasgo distintivo clave del acoplamiento EC en el músculo esquelético normal frente al músculo cardíaco es el requisito de Ca^{2+} extracelular en el músculo cardíaco (v. págs. 242-243), pero no en el músculo esquelético (v. págs. 242-243). N9-1 De hecho, cuando se consigue el rescate con el Cav1.1 esquelético, la contracción *no* requiere Ca^{2+} extracelular. Por el contrario, cuando el rescate se consigue con el Cav1.2 cardíaco, la contracción *sí* requiere Ca^{2+} extracelular. Dichos estudios proporcionan un apoyo sólido para el concepto de que el acoplamiento EC: 1) en el músculo esquelético implica el acoplamiento mecánico directo del Cav1.1 al RYR1, pero 2) en el músculo cardíaco supone la entrada de Ca^{2+} a través de los canales Cav1.2, lo que provoca la liberación de Ca^{2+} inducida por Ca^{2+} (v. págs. 242-243). Experimentos con formas quiméricas del canal Cav cardíaco y esquelético han demostrado que la región comunicadora intracelular entre los dominios II y III (v. fig. 7-12*B*) determina si el acoplamiento EC es de tipo esquelético o cardíaco.

La **parálisis periódica hipopotasémica** (que no debe confundirse con la parálisis periódica *hiper*potasémica comentada en el cuadro 7-1) es una miopatía autosómica dominante de los seres humanos. Los miembros de la familia afectados muestran una mutación puntual en el gen *CACNA1S* que codifica al Cav1.1 esquelético, localizada en el segmento transmembrana S4 del dominio II. Este hallazgo explica la base para un trastorno humano que cursa con un acoplamiento EC defectuoso del músculo esquelético.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

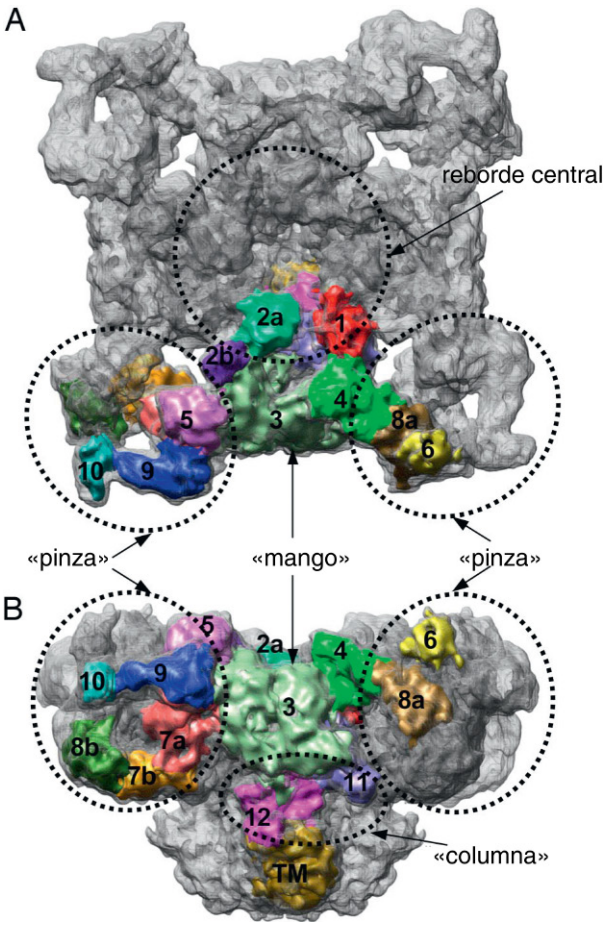
booksmedicos.org

booksmedicos.org

N9-12 Estructura del receptor de rianodina RYR1

Colaboración de Ed Moczydlowski

La eFigura 9-4 muestra la estructura de alta resolución del RYR1.



eFigura 9-4 Imagen de un canal de liberación de Ca^{2+} RYR obtenida mediante microscopia crioelectrónica con una resolución de 9,6 Å. **A,** Vista desde el citoplasma de una estructura tetramérica de 280 × 280 Å del dominio del pie citoplásmico. **B,** Vista lateral que muestra la localización del dominio de membrana. TM, región transmembrana. (Reproducida con autorización de Serysheva II, Ludtke SJ, Baker ML, et al: Subnanometer-resolution electron cryomicroscopy-based domain models for the cytoplasmic region of skeletal muscle RYR channel. Proc Natl Acad Sci U S A 105[28]:9610–9615, 2008, Fig 1. Copyright 2005 National Academy of Sciences, U.S.A.)

BIBLIOGRAFÍA

Serysheva II, Ludtke SJ, Baker ML, et al. Subnanometer-resolution electron cryomicroscopy-based domain models for the cytoplasmic region of skeletal muscle RyR channel. Proc Natl Acad Sci U S A 2008;105:9610-5.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Las estrías de las fibras musculares esqueléticas se corresponden con series ordenadas de filamentos gruesos y finos en el interior de las miofibrillas

Los miofilamentos son de dos tipos: filamentos gruesos compuestos fundamentalmente de una proteína llamada miosina y filamentos finos compuestos principalmente de una proteína llamada **actina** (v. págs. 25-28). El **sarcómero** se define como la unidad repetitiva entre dos discos Z o líneas A adyacentes (fig. 9-4*A, B*). De este modo, una miofibrilla es una serie lineal de sarcómeros apilados extremo contra extremo. Los sarcómeros sumamente organizados en el interior del músculo esquelético y cardíaco son responsables del aspecto a rayas o estriado de las fibras musculares de estos tejidos cuando se visualizan mediante diversas técnicas de imagen microscópicas. Tanto el músculo esquelético como el músculo cardíaco son **músculos estriados.** Por el contrario, el músculo liso carece de estriaciones, ya que la actina y la miosina muestran un patrón menos regular de organización en estos miocitos.

Los **filamentos finos** en el músculo estriado, compuestos de actina, tienen de 5 a 8 nm de diámetro y 1 µm de largo. El extremo positivo de los filamentos finos se une a las caras opuestas de un

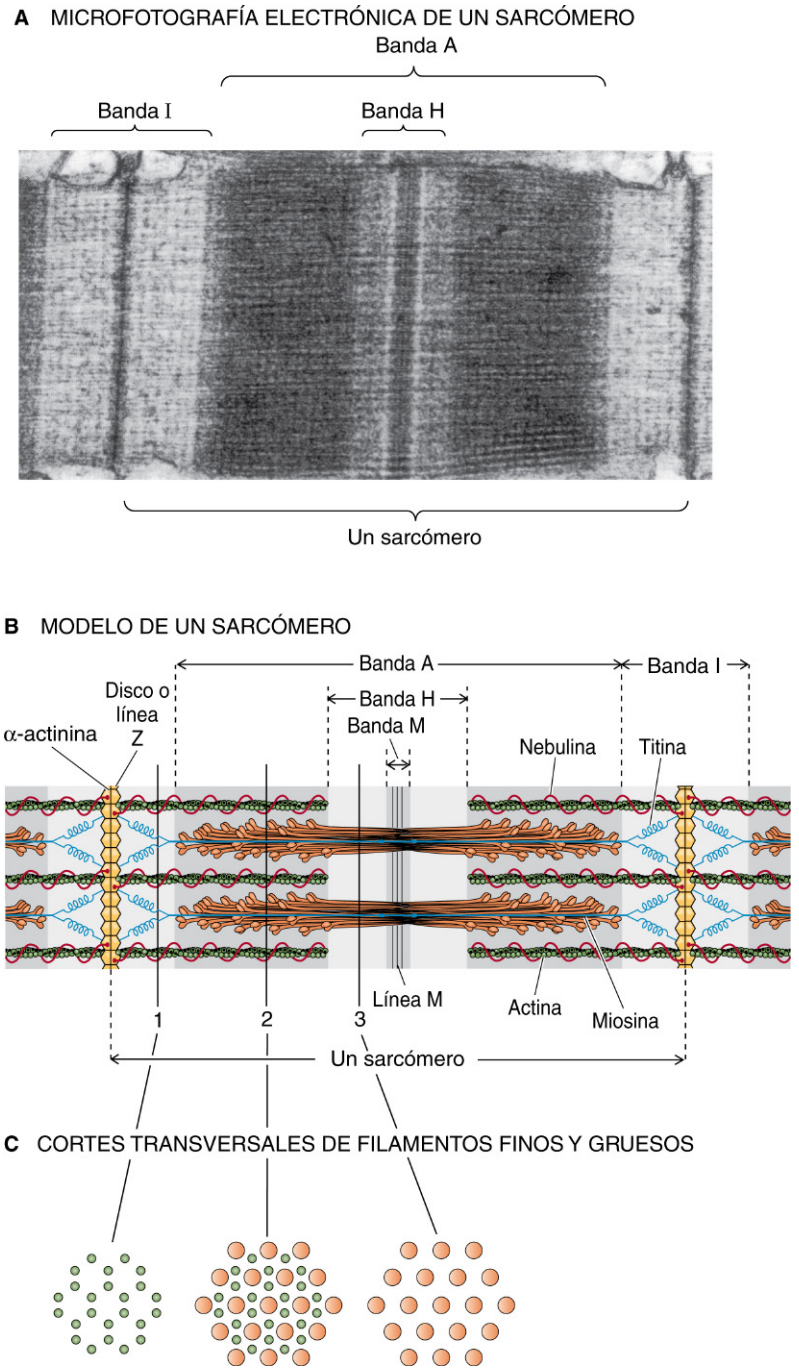


Figura 9-4 Estructura del sarcómero.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

disco denso conocido como **disco Z** (v. fig. 9-4*B*), que es perpendicular al eje de la miofibrilla y que presenta el mismo diámetro que esta. Entrecruzando los filamentos finos en el disco Z están las proteínas de **α-actinina.** Cada α-actinina es un homodímero antiparalelo con forma de barra de 35 nm de largo y que pertenece a la familia espectrina de proteínas de unión a la actina. Dos proteínas grandes, la titina y la nebulina, también están unidas a los discos Z, al igual que otras proteínas que al parecer están implicadas en la detección del estiramiento y en la comunicación de señales al núcleo. No solo los discos Z unen entre sí a los filamentos finos de cada miofibrilla, sino que conexiones entre ellos también sujetan a cada miofibrilla a sus vecinas y alinean a los discos Z y por tanto a los sarcómeros. En resumen, los discos Z desempeñan un cometido importante en la organización proteica y como soporte de la tensión en la estructura del sarcómero.

Los **filamentos gruesos,** compuestos de miosina, tienen de 10 a 15 nm de diámetro y en el músculo estriado una longitud de 1,6 µm (v. fig. 9-4*B*). Se colocan entre los filamentos finos y se interdigitan parcialmente con ellos. Esta interdigitación parcial da lugar a una alternancia de bandas claras y oscuras a lo largo del eje de la miofibrilla. Las bandas claras, que representan regiones del filamento fino que no se solapan con los filamentos gruesos, se conocen como **bandas I** porque son *isotrópicas* a la luz polarizada, tal y como lo demuestra la microscopia de polarización. El disco Z se aprecia como una línea oscura perpendicular en el centro de la banda I. Las bandas oscuras, que representan a los filamentos de miosina, se conocen como **bandas A** porque son anisotrópicas a la luz polarizada. Cuando se ve un corte transversal de la banda A en donde se solapan los filamentos gruesos y los finos, se observan seis filamentos finos (de actina) rodeando a cada filamento grueso (de miosina) en una disposición hexagonal empaquetada de forma muy compacta (v. fig. 9-4*C*). Durante la contracción las bandas I (región no solapada de la actina) se acortan, mientras que las bandas A (miosina) no varían su longitud. Esta observación condujo a la idea de un posible mecanismo de avance unidireccional dependiente de energía que provoca que los filamentos gruesos y finos se deslicen entre sí, formando el **modelo de deslizamiento de los filamentos** de la contracción muscular.

Los filamentos gruesos y los finos son uniones supramoleculares de subunidades proteicas

Filamentos finos El esqueleto del filamento fino es una hélice dextrógira de doble hebra de moléculas de **actina** polimerizadas no covalentemente que forman la actina filamentosa o actina F (fig. 9-5*A*). N9-4 La unidad fundamental es una hélice supramolecular con un total de 13 moléculas en cada hebra y una longitud de 36 nm. El filamento fino muscular resulta de la asociación de la actina F y dos proteínas de unión a actina reguladoras importantes: la tropomiosina y el complejo de la troponina.

El monómero de **tropomiosina** del músculo estriado es una proteína helicoidal α de 284 aminoácidos que consta de siete seudorrepeticiones de 40 residuos a lo largo de la longitud de la molécula. Las seudorrepeticiones del monómero determinan su forma alargada en espiral y permiten la unión a siete monómeros de actina a lo largo del filamento fino. Dos monómeros de tropomiosina forman un dímero alineado en paralelo y enrollado entre sí creando una estructura de bobina enrollada. Dos de estos dímeros de tropomiosina flanquean a cada hélice supramolecular de actina (v. fig. 9-5*A*). El solapamiento del final de un dímero de tropomiosina y el inicio del siguiente da lugar a dos filamentos helicoidales dobles casi continuos que se colocan sobre la hélice doble de actina. Como comentaremos más adelante, la tropomiosina

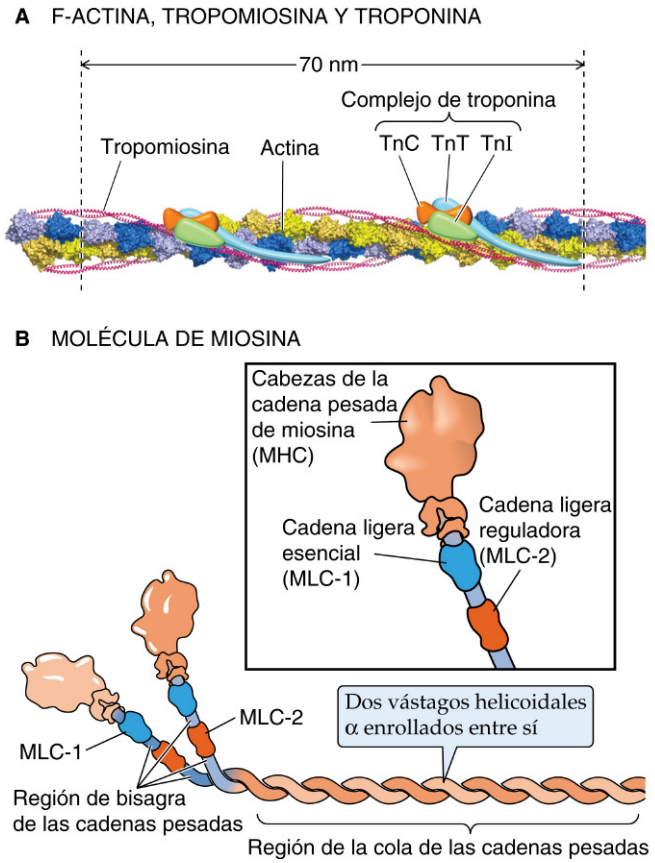


Figura 9-5 Estructura de los filamentos finos y gruesos. (**A,** Cortesía de Roberto Dominguez, University of Pennsylvania.)

actúa como una barrera en la regulación de la unión de las cabezas de la miosina a la actina.

La **troponina** o el **complejo de la troponina** es un heterotrímero que consta de:

1. **Troponina T** (TnT o TNNT), que se une a una molécula de tropomiosina.
2. **Troponina C** (TnC o TNNC), que se une al Ca^{2+}. La troponina C está íntimamente relacionada con otra proteína de unión al Ca^{2+}, la calmodulina (v. pág. 60).
3. **Troponina I** (TnI o TNNI), que se une a la actina e inhibe la contracción.

Cada heterotrímero de troponina interacciona con una sola molécula de tropomiosina, la cual interacciona a su vez con siete monómeros de actina. El complejo de la troponina también interacciona directamente con los filamentos de actina. Las interacciones coordinadas de la troponina, la tropomiosina y la actina permiten que la unión de la actina y la miosina esté regulada por los cambios en la $[Ca^{2+}]_i$.

Filamentos gruesos Los filamentos gruesos, al igual que los filamentos finos de actina, también son un complejo entrelazado de proteínas (v. fig. 9-5*B*). En el músculo esquelético de contracción rápida, el filamento grueso es una superestructura bipolar de varios cientos de moléculas de **miosina II** que forman parte de una familia más amplia de miosinas (v. pág. 25). La miosina II es responsable de la generación de fuerza dependiente de ATP en todos los tipos de miocitos. La molécula de miosina II es una pareja de heterotrímeros idénticos, cada uno compuesto de una *cadena pesada de miosina* (MHC) y dos cadenas ligeras de miosina (MLC). Una de las MLC es *una cadena ligera esencial* (ELC o MLC-1),

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N9-4 Actina F

Colaboración de Ed Moczydlowski

La actina quizás sea la proteína más abundante y más conservada en las células eucariotas. Está implicada en numerosas interacciones interproteicas citoesqueléticas en el citoplasma. La forma monomérica soluble de 375 residuos de 43 kDa de la actina se llama actina G. Además de otras formas celulares de la actina citoesquelética (v. pág. 25), hay tres isoformas humanas de la α-actina implicadas en la contracción muscular que se corresponden con genes de actina independientes expresados en el músculo esquelético *(ACTA1),* el músculo liso *(ACTA2)* y el músculo cardíaco *(ACTC1).* Como ya se señaló inicialmente en las páginas 25-28, la unión y la hidrólisis del ATP controlan la polimerización de la actina G en forma de filamentos de actina (actina F) al añadir secuencialmente monómeros de actina en el extremo adicional de la molécula. Cada molécula de actina en la actina F interacciona con otras cuatro moléculas de actina. La unidad fundamental es una hélice supramolecular (una hebra doble) con un total de 13 moléculas en dos hebras y una longitud de 36 nm (v. fig. 9-5*A*).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

TABLA 9-1 Expresión de isoformas de proteínas contráctiles y reguladoras*

	ESQUELÉTICO LENTO (TIPO I)	ESQUELÉTICO RÁPIDO OXIDATIVO (TIPO IIA)	ESQUELÉTICO RÁPIDO FATIGABLE (TIPO IIX/IIB)	CARDÍACO	LISO
Cadena pesada de miosina	MHC-I *(MYH1)* y βMHC *(MYH7)*	MHC-IIa *(MYH2)*	MHC-IIb *(MYH4)*, MHC-IIx *(MYH1)*	αMHC† *(MYH6)* y βMHC *(MYH7)*	MHC-SM1, MHC-SM2 *(MYH11)*
Cadena ligera de miosina (esencial)	MLC-1aS, MLC-1bS *(MYL3)*	MLC-1f, MLC-3f *(MYL1)*	MLC-1f, MLC-3f *(MYL1)*	MLC-1v, MLC-1a *(MYL3)*	MLC-17a, MLC-17b *(MYL6)*
Cadena ligera de miosina (reguladora)	MLC-2 *(MYL2)*	MLC-2fast *(MYLPF)*	MLC-2fast *(MYLPF)*	MLC-2v *(MYL2)*, MLC-2a *(MYL7)*	MLC-2c *(MYL9)*
Ca-ATPasa del RS	SERCA2a *(ATP2A2)*	SERCA1 *(ATP2A1)*	SERCA1 *(ATP2A1)*	SERCA2a *(ATP2A2)*	SERCA2a, SERCA2b (b > > > a) *(ATP2A2)*
Fosfolamban	Presente	Ausente	Ausente	Presente	Presente
Calsecuestrina	CSQ1, CSQ2	CSQ1	CSQ1	CSQ2	CSQ2, CSQ1
Mecanismos de liberación del Ca^{2+}	RYR1, canal de liberación del Ca^{2+} o receptor de rianodina *(RYR1)*	RYR1 *(RYR1)*	RYR1 *(RYR1)*	RYR2 *(RYR2)*	IP_3R1, IP_3R2, IP_3R3 *(ITPR1, ITPR2, ITPR3)* RYR3 *(RYR3)*
Sensor del Ca^{2+}	Troponina C_1 *(TNNC1)*	Troponina C_2 *(TNNC2)*	Troponina C_2 *(TNNC2)*	Troponina C_1 *(TNNC1)*	CaM (múltiples isoformas)

*Nombres de los genes en paréntesis.
†En el músculo ventricular del adulto normal la forma dominante es la αMHC.

N9-5 y la otra es una *cadena ligera reguladora* (RLC o MLC-2). Tanto las MHC como las MLC varían de un músculo a otro (tabla 9-1).

Una molécula de la **cadena pesada de la miosina** tiene 2.000 aminoácidos en tres regiones: N9-5 una cabeza aminoterminal, un cuello y un vástago carboxiterminal. Las porciones del *vástago* helicoidal α de las dos MHC se enrollan entre sí para formar un dímero; estos dímeros se autoensamblan para formar los filamentos gruesos. En las regiones de los *cuellos,* las dos MHC se separan dando lugar a dos *cabezas* globulares. Cada cabeza de la MHC tiene en su extremo varios bucles que se unen a la actina, y en su zona intermedia una región de unión a nucleótidos para la unión y la hidrólisis del ATP.

La **cadena ligera esencial y la cadena ligera reguladora,** ambas relacionadas estructuralmente con la superfamilia CaM, se unen a la región helicoidal α del cuello y la estabilizan mecánicamente. La fosforilación de la RLC por **cinasas de la cadena ligera de la miosina (MLCK),** miembros de la familia CaMK, favorecen las interacciones de los puentes cruzados de miosina. Las fosfatasas ejercen el efecto contrario. En el músculo esquelético esta fosforilación constituye un mecanismo importante para la potenciación de la fuerza. La figura 9-6 nos muestra cómo el Ca^{2+} desencadena la interacción entre un filamento fino y la cabeza de la miosina de un filamento grueso.

A lo largo de los filamentos gruesos del músculo esquelético discurre una proteína llamada **titina,** la proteína más grande conocida, con unos 25.000 aminoácidos (3 MDa). La molécula lineal de titina ocupa la mitad de la longitud del sarcómero, con su extremo aminoterminal unido al disco Z y su extremo carboxiterminal a la **línea M** (v. fig. 9-4*B*). En la línea M hay otras proteínas que entrecruzan las moléculas de miosina antiparalelas en la mitad del filamento grueso. La titina, el **filamento elástico** de los sarcómeros, consta de unos 300 dominios de tipo inmunoglobulina que parecen desdoblarse reversiblemente cuando se estiran.

La **nebulina** es otra proteína del músculo de gran tamaño (600 a 900 kDa) que discurre desde el disco Z a lo largo de los filamentos finos de actina. La nebulina interacciona con la actina y controla la longitud del filamento fino; parece que actúa en el ensamblaje del sarcómero, contribuyendo a la integridad estructural de las miofibrillas.

Las proteínas contráctiles convierten la energía de la hidrólisis del ATP en energía mecánica durante el ciclo de entrecruzamiento

El proceso fundamental de la contracción del músculo esquelético consta de un ciclo bioquímico denominado ciclo de entrecruzamiento, que ocurre en seis pasos (fig. 9-7). Empezamos el ciclo en ausencia de ATP y ADP, con la porción cefálica de la miosina unida rígidamente a un filamento de actina. En un cadáver de un recién fallecido, la falta de ATP impide que el ciclo siga adelante; este es un ejemplo extremo de rigidez muscular denominada rigidez cadavérica, que solamente está limitada por la descomposición proteica.

Paso 1: **unión del ATP.** La unión del ATP a la porción cefálica de la MHC reduce la afinidad de la miosina por la actina, lo que hace que la cabeza de la miosina se libere del filamento de actina. Si todos los entrecruzamientos en un músculo estuvieran en este estado, el músculo estaría completamente relajado.

Paso 2: **hidrólisis del ATP.** La degradación del ATP a ADP y fósforo inorgánico (P_i) ocurre en la cabeza de la miosina; los

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N9-5 Miosina muscular

Colaboración de Ed Moczydlowski

Por motivos históricos, los componentes de la molécula de miosina II en el músculo tienen más de un nombre.

- Las **cadenas pesadas de miosina (MHC)** constan de lo siguiente:
  - La cabeza aminoterminal.
  - Un cuello o palanca (o brazo de palanca) o comunicador o bisagra.
  - El vástago o cola carboxiterminal.
- Las **cadenas ligeras de miosina esenciales** (**ELC** o **MLC-1**) también se denominan *cadenas alcalinas.*
- Las **cadenas ligeras de miosina reguladoras** (**RLC** o **MLC-2**).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

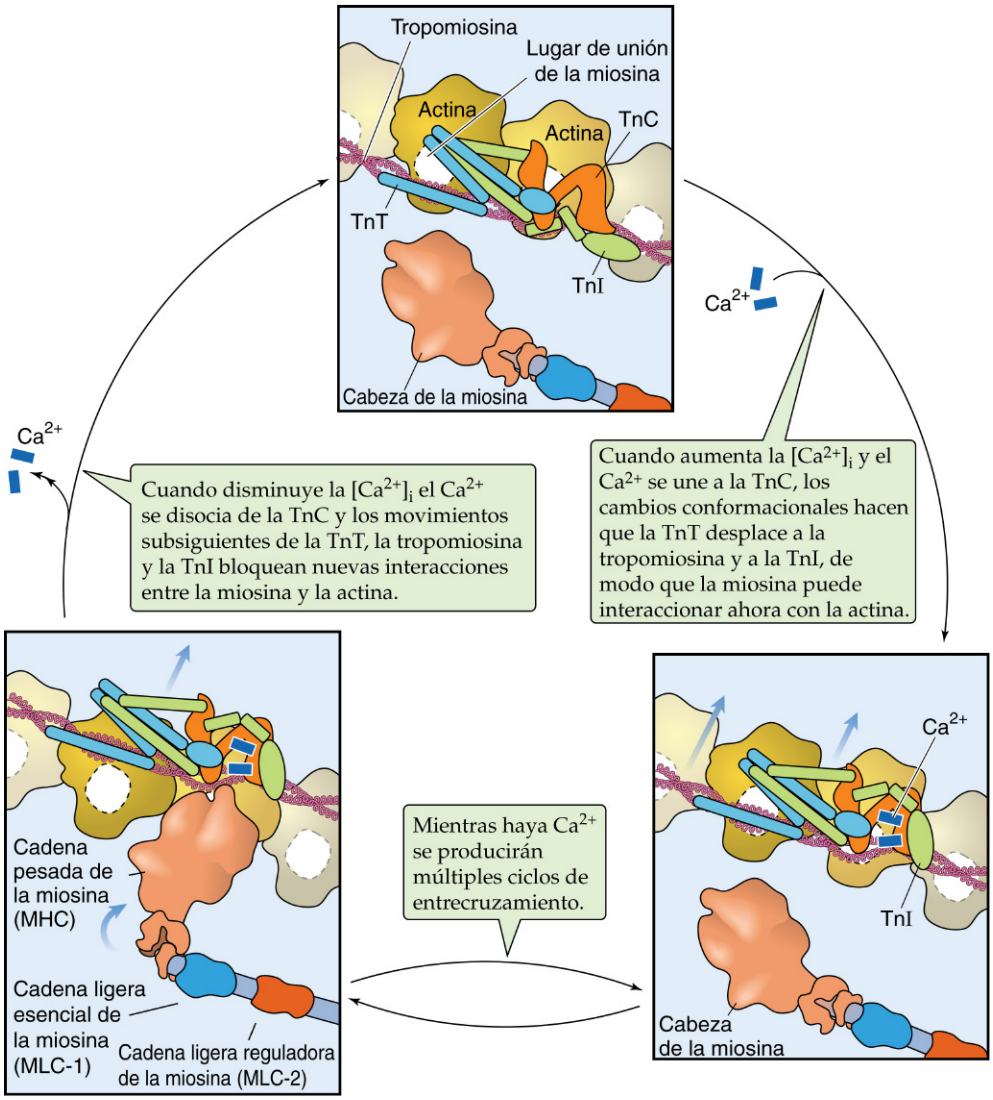


Figura 9-6 Papel del Ca^{2+} en el desencadenamiento de la contracción del músculo esquelético y cardíaco.

productos de la hidrólisis son retenidos en el interior de la zona activa de la miosina. Como resultado de la hidrólisis, la cabeza/cuello de la miosina gira hacia una posición «erguida» en la que la cabeza/cuello se alinea más con el vástago. Este giro provoca que la punta de la miosina se mueva unos 11 nm a lo largo del filamento de actina, de modo que se alinea con un nuevo monómero de actina, dos monómeros más allá en el filamento de actina. N9-6 Si todos los entrecruzamientos en un músculo estuvieran en este estado, el músculo estaría completamente relajado.

Paso 3: **formación de entrecruzamientos débiles.** La miosina erguida se une entonces débilmente a una nueva posición en el filamento de actina, buscando una zona de unión idónea. Recuérdese que seis filamentos de actina rodean a cada filamento grueso.

Paso 4: **liberación de P_i de la miosina.** La disociación del P_i de la cabeza de la miosina provoca un aumento de la afinidad del complejo miosina-ADP por la actina, dando lugar al estado de entrecruzamiento fuerte. La transición de una unión débil a una fuerte constituye el paso limitante del ciclo de entrecruzamiento.

Paso 5: **golpe de fuerza.** Un cambio conformacional provoca que el cuello de la miosina rote alrededor de su cabeza, la cual permanece firmemente fijada a la actina. Este giro tracciona del vástago de la miosina, tirando de los filamentos de actina y miosina y deslizando uno sobre el otro una distancia de 11 nm. La porción cabeza/cuello de la miosina está angulada ahora con respecto al vástago. A nivel macroscópico, esta actividad tracciona de las líneas Z y las aproxima, acortando el sarcómero y generando fuerza.

Paso 6: **liberación de ADP.** La disociación del ADP de la miosina completa el ciclo y el complejo actomiosina queda en un «estado acoplado» rígido. Las posiciones relativas de la actina frente a la cabeza de la miosina, el cuello y el vástago no varían hasta que se une otra molécula de ATP y vuelve a iniciarse otro ciclo (paso 1).

El complejo de miosina libre de ADP («estado acoplado» en la fig. 9-7) debería unirse rápidamente al ATP a las concentraciones en las que normalmente está el ATP en el interior de las células. Cada ronda de ciclo de entrecruzamiento consume una molécula de ATP; en las páginas 1208-1209 comentaremos la generación de ATP en el músculo. Si no se controlan, estos ciclos de entrecruzamiento

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

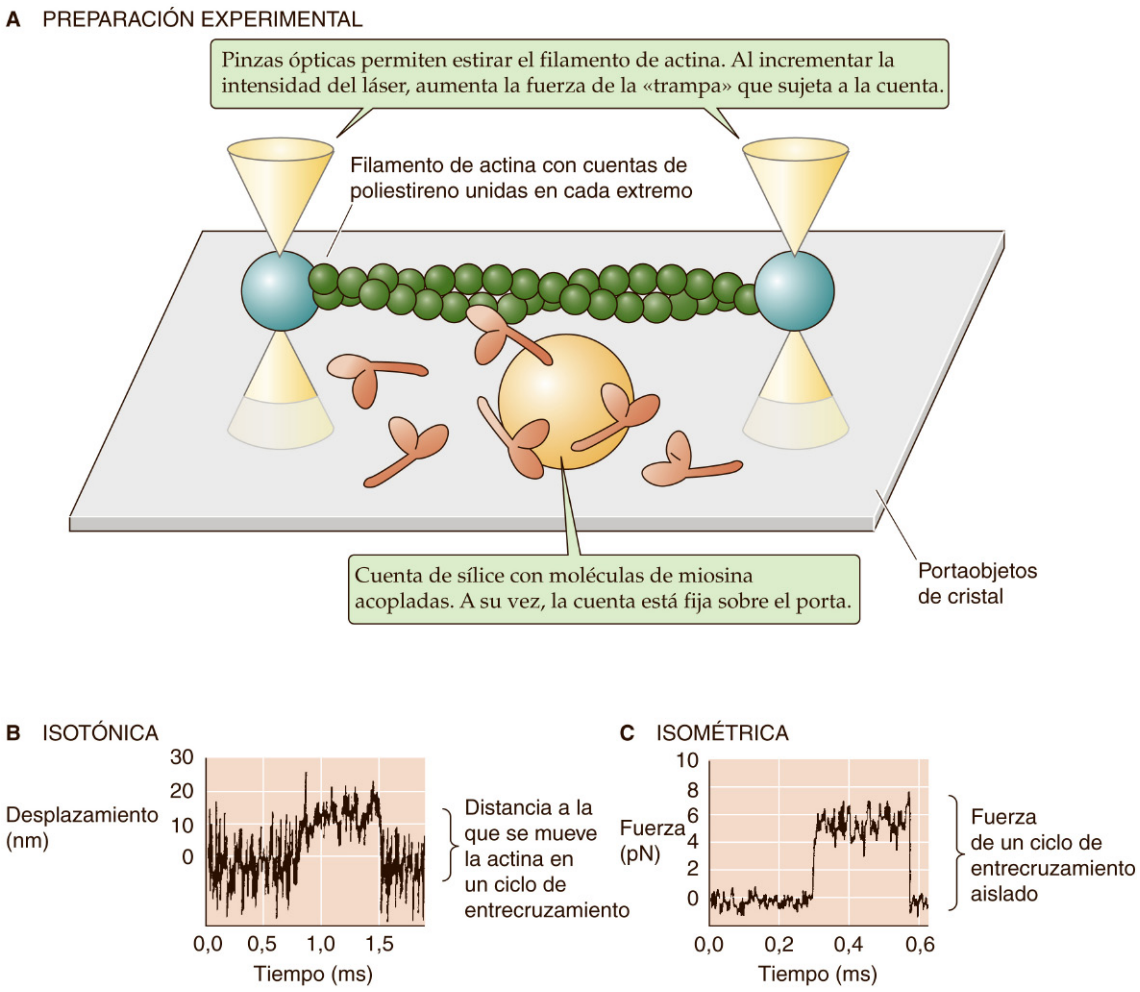
booksmedicos.org

booksmedicos.org

N9-6 Medición de la fuerza de un solo ciclo de entrecruzamiento

Colaboración de Ed Moczydlowski

La fuerza de un solo ciclo de entrecruzamiento se ha medido directamente. Finer, Simmons y Spudich usaron **pinzas ópticas** para manipular un solo filamento de actina con el fin de colocarlo en la proximidad de una molécula de miosina inmovilizada (eFig. 9-2*A*). Gracias a la microscopia con vídeo, estos investigadores fueron capaces de detectar movimientos pequeños del filamento de actina, de hasta 1 nm. Las pinzas ópticas podrían ejercer también una fuerza ajustable de oposición al movimiento del filamento de actina. Cuando las pinzas aplicaban una fuerza de oposición pequeña y el experimento se llevaba a cabo en presencia de ATP, los investigadores observaban que la actina se movía sobre la cuenta de miosina en desplazamientos escalonados de 11 nm. Esta observación, realizada en condiciones «microscópicamente isotónicas», sugiere que el desplazamiento cuantal de un solo ciclo de entrecruzamiento es de 11 nm (v. eFig. 9-2*B*). Cuando las pinzas aplicaban una fuerza lo suficientemente grande como para inmovilizar al filamento de actina, los investigadores observaron aumentos escalonados de la fuerza que promediaban 5 pN (v. eFig. 9-2*C*). Esta observación, realizada en condiciones «microscópicamente isométricas», sugiere que la fuerza cuantal desarrollada durante un solo ciclo de entrecruzamiento es de 5 pN. Es interesante señalar que estos impulsos de fuerza isométricos duraban más cuando la concentración de ATP era menor. Esta última observación concuerda con la idea de que debe producirse la unión del ATP a la miosina para permitir el desacoplamiento de los entrecruzamientos (paso 1 en el ciclo de la fig. 9-7).



eFigura 9-2 Mediciones microscópicas de la fuerza de entrecruzamiento y del desplazamiento. **A,** Un filamento de actina está unido en cada extremo a una cuenta de poliestireno. Las pinzas ópticas, un haz de luz láser enfocado con precisión, pueden atrapar la cuenta en su punto focal y moverla físicamente. Ajustando la intensidad del láser, el experimentador puede modificar la fuerza de agarre (es decir, la fuerza con la que se sujeta la cuenta). En este experimento se usaron dos pinzas ópticas para suspender el filamento de actina encima de un porta de cristal. Este porta tiene pegada una cuenta de sílice con moléculas de miosina acopladas. **B,** En un experimento isotónico, la fuerza entre el filamento de actina y la cuenta de miosina/sílice fijada se mantenía constante, manteniendo estable la intensidad del láser. El experimentador mide el desplazamiento, en función del tiempo, desde el punto focal del láser de la cuenta de poliestireno. En un ciclo de entrecruzamiento, la interacción de la miosina y la actina tracciona de la cuenta de poliestireno unos 11 nm alejándola del punto focal. **C,** En un experimento isométrico, el experimentador mide, como una función del tiempo, la fuerza extra necesaria (es decir, el aumento de la intensidad del láser) que es preciso aplicar para mantener la cuenta de poliestireno en una posición fija cerca del punto focal. En un ciclo de entrecruzamiento, la interacción entre la miosina y la actina ejerce una fuerza extra de unos 5 pN. (Datos de Finer JT, Mehta AD, Spudich JA: Characterization of single actin-myosin interactions. Biophys J 68:291s-296s, 1995.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

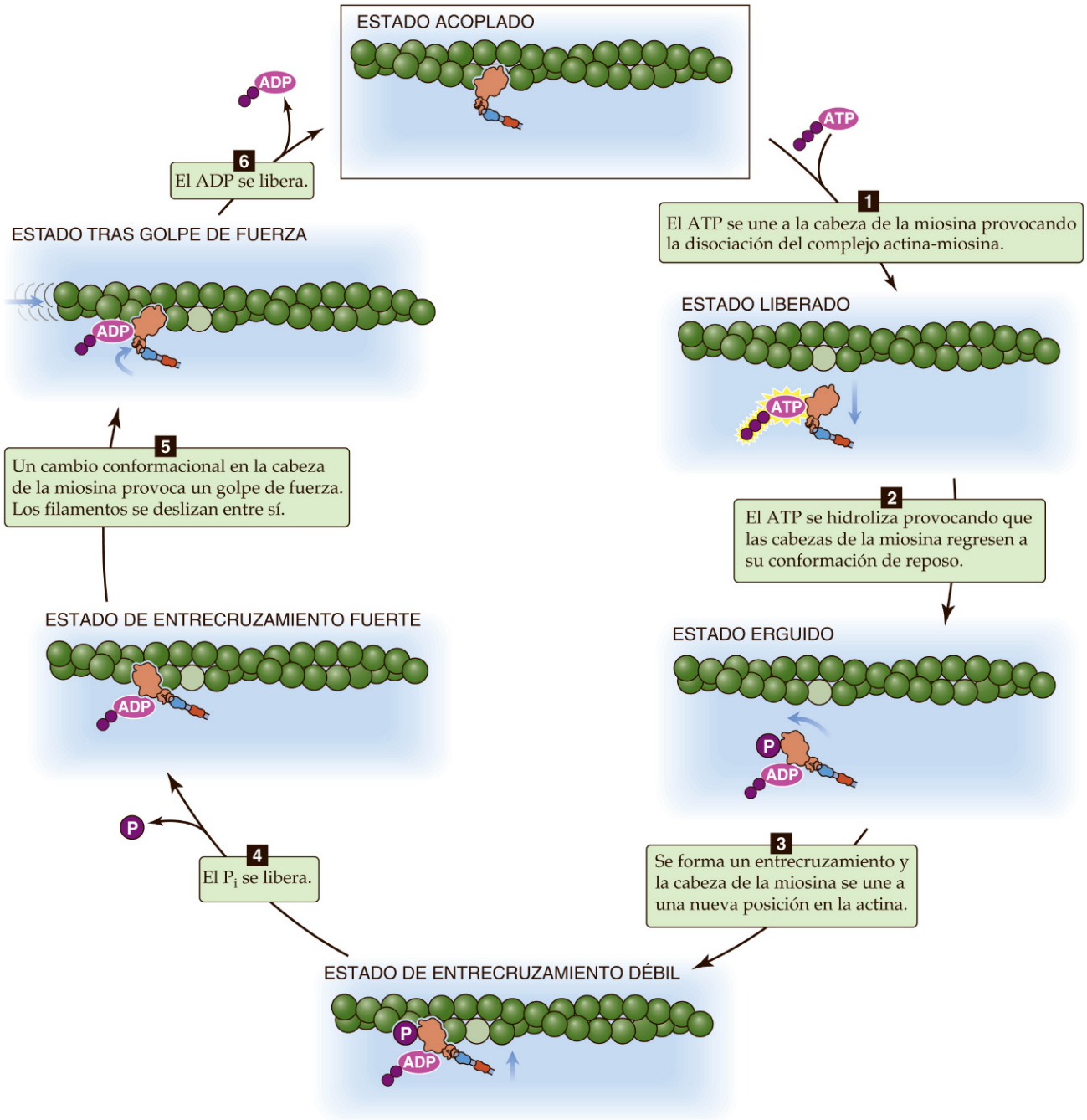


Figura 9-7 Ciclo de entrecruzamiento en el músculo esquelético y cardíaco. Cada ciclo hace avanzar a la cabeza de la miosina en dos monómeros de actina, unos 11 nm.

continuarían hasta que el citoplasma quedara desprovisto de ATP, provocando rigidez cadavérica.

Los pasos bioquímicos del ciclo de entrecruzamiento ponen de relieve que la $[ATP]_i$ no regula el ciclo de entrecruzamiento de la interacción entre la actina y la miosina. El control temporal del ciclo de la contracción en el músculo esquelético y cardíaco ocurre en el tercer paso gracias a la imposibilidad de formación de entrecruzamientos hasta que la tropomiosina es desplazada en respuesta a un aumento de la $[Ca^{2+}]_i$, como veremos en el apartado siguiente.

Un aumento en la $[Ca^{2+}]_i$ desencadena la contracción al eliminar la inhibición del ciclo de entrecruzamiento

En el músculo esquelético, cardíaco y liso, el aumento de la $[Ca^{2+}]_i$ inicia y permite que continúe el ciclo de entrecruzamiento. Durante este incremento excitador, la $[Ca^{2+}]_i$ puede aumentar desde su valor de reposo de $<10^{-7}$ M a $>10^{-5}$ M. El descenso consiguiente de la $[Ca^{2+}]_i$, comentado en el apartado siguiente, es la señal para que cese el ciclo de entrecruzamiento y por tanto empiece la relajación.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

El Ca^{2+} ejerce su efecto uniéndose a proteínas *reguladoras* en lugar de interaccionar directamente con las proteínas contráctiles, independientemente del tipo de músculo. En ausencia de Ca^{2+}, estas proteínas reguladoras actúan coordinadamente para inhibir las interacciones de la actina y la miosina, inhibiendo de este modo el proceso contráctil. Cuando el Ca^{2+} se une a una o más de estas proteínas se produce un cambio conformacional en el complejo regulador que libera la inhibición de la contracción. Tanto en el músculo esquelético como en el cardíaco, las proteínas reguladoras forman el **complejo de la troponina,** que está compuesto de troponina C, troponina I y troponina T. La **troponina T (TnT)** se une a la tropomiosina, estableciendo el nexo entre el complejo de la troponina y la tropomiosina.

En el músculo esquelético, el subtipo TNNC2 de la **troponina C (TnC)** tiene dos pares de lugares de unión para el Ca^{2+}. Dos regiones de *afinidad alta* localizadas en el lóbulo C del TNNC2 siempre están ocupadas por Ca^{2+} o Mg^{2+} en condiciones fisiológicas. Estas regiones del TNNC2 se unen a la **troponina I (TnI).** Por otra parte, dos regiones de *afinidad baja* localizadas en el lóbulo N del TNNC2 se unen y liberan Ca^{2+} a medida que aumenta y disminuye la $[Ca^{2+}]_i$. Cuando la $[Ca^{2+}]_i$ es baja, el lóbulo N de la TnC no se une a la TnI (v. fig. 9-6), lo que permite que la TnI se una en un punto concreto de la actina F y se evita de este modo la unión de la miosina. Cuando la $[Ca^{2+}]_i$ es alta, el lóbulo N de la TnC sí puede interaccionar con la TnI, de modo que logra que la tropomiosina se desplace 25 grados en la superficie de la actina F, lo que permite que la cabeza erguida de la miosina interaccione débilmente con la actina (v. fig. 9-7, paso 3 del ciclo de entrecruzamiento). Mientras la $[Ca^{2+}]_i$ permanezca alta y la tropomiosina esté fuera de la ruta, el ciclo de entrecruzamiento se mantendrá indefinidamente. N9-7

Para que finalice la contracción es preciso recaptar Ca^{2+} hacia el RS

Una vez que ha acabado el potencial de acción en el músculo esquelético, el Ca^{2+} debe eliminarse del **sarcoplasma** para que la contracción cese y el músculo se relaje. La eliminación de Ca^{2+} del sarcoplasma ocurre mediante dos mecanismos. El Ca^{2+} puede expulsarse a través de la membrana plasmática celular o bien secuestrarse en el interior de los compartimentos intracelulares (fig. 9-8).

La célula puede expulsar Ca^{2+} mediante un **NCX** (intercambiador de Na-Ca, familia SLC8; v. pág. 123) o un **PMCA** (ATPasa o bomba de Ca de la membrana plasmática; v. pág. 118). Sin embargo, la expulsión a través de la membrana acabaría por consumir completamente el Ca^{2+}de la célula y por tanto es un mecanismo menor para su eliminación desde el citoplasma. En lugar de esto, la recaptación de Ca^{2+} hacia el RS es el mecanismo más importante mediante el cual la célula regresa a los valores de $[Ca^{2+}]_i$ de reposo. La recaptación de Ca^{2+}por el RS está mediada por un **SERCA** (ATPasa o bomba de Ca sarcoplásmica o del retículo endoplásmico; v. pág. 118). N9-8

Una $[Ca^{2+}]$ alta dentro de la luz del RS inhibe la actividad de la SERCA, un efecto que se ve atenuado por la presencia de proteínas de unión al Ca^{2+} en la luz del RS. Estas proteínas de unión al Ca^{2+} amortiguan el incremento de la $[Ca^{2+}]$ en el RS durante la recaptación del Ca^{2+}y de este modo aumenta notablemente la capacidad de almacenamiento del RS. La principal proteína de unión al Ca^{2+} en el músculo esquelético, la **calsecuestrina (CSQ),** también está presente en el músculo cardíaco y en algunos músculos lisos. La **calreticulina** es una proteína de unión al Ca^{2+} ubicua cuyas concentraciones son particularmente altas dentro del RS del músculo liso. Estas proteínas poseen una capacidad tremenda de unión al Ca^{2+}, con hasta 50 lugares de unión por cada molécula de proteína.

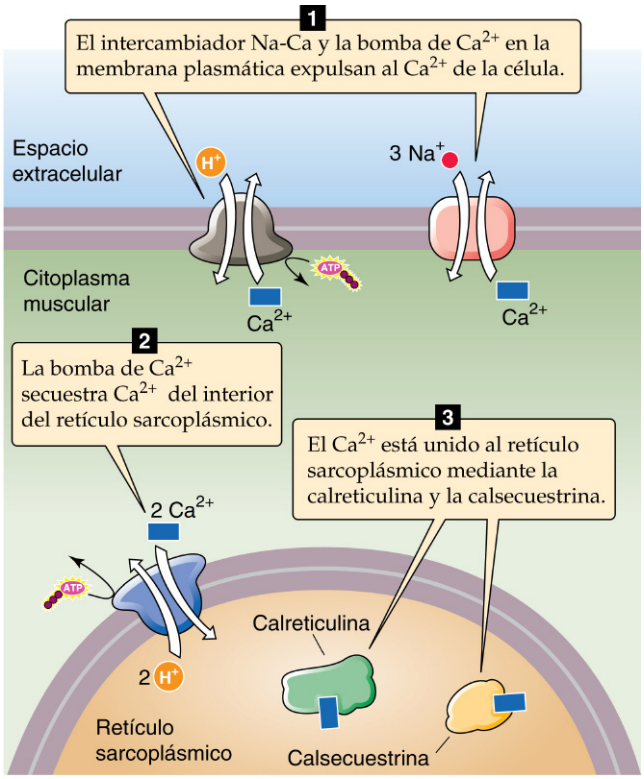


Figura 9-8 Mecanismos de eliminación del Ca^{2+} del citoplasma.

La CSQ forma oligómeros en la luz del RS y está sumamente localizada en la región del RS situada inmediatamente por debajo de la unión de la tríada, donde forma un complejo con el canal de liberación del Ca^{2+} y con otras dos proteínas de anclaje de la RYR, la juntina y la triadina, y detecta la $[Ca^{2+}]$ libre en el interior del RS. Con frecuencias altas de potenciales de acción disminuye el contenido de Ca^{2+} del RS y la disociación del Ca^{2+} de la CSQ da lugar a la desactivación del RYR, preservando de este modo el Ca^{2+} del RS (cuadro 9-2).

Las contracciones musculares generan fuerza bajo condiciones isométricas y fuerza con acortamiento bajo condiciones isotónicas

La fuerza total generada por un músculo es la suma de las fuerzas generadas por numerosos entrecruzamientos de actina y miosina que ciclan independientemente. El número de entrecruzamientos que ciclan simultáneamente depende en gran medida de la longitud inicial de la fibra muscular y del patrón o la frecuencia de estimulación de la célula muscular. Cuando se estimula un músculo para que se contraiga, ejerce una fuerza que tiende a traccionar de los puntos de anclaje en cualquiera de los extremos hacia el contrario. Esta fuerza determina la **tensión** desarrollada por el músculo.

Se pueden usar dos disposiciones mecánicas, y artificiales, para estudiar las relaciones entre la fuerza y la longitud en la contracción muscular. En una los puntos de anclaje están inmóviles, de modo que la *longitud* del músculo es fija. En este caso, la estimulación provoca un aumento de la tensión, pero no acortamiento. Como estas contracciones se producen a una longitud constante se

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

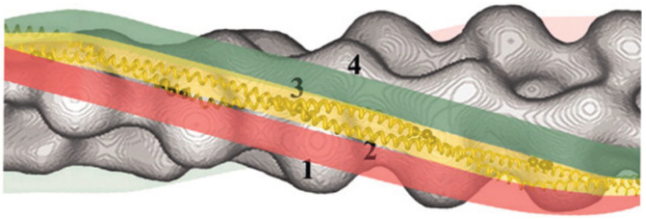
booksmedicos.org

N9-7 Interacciones entre tropomiosina y troponina: el «grupo funcional» del filamento fino

Colaboración de Ed Moczydlowski

Como se ha descrito en el texto, la **troponina** (que consta de las troponinas T, C e I) interacciona con una molécula de **tropomiosina,** la cual interacciona a su vez con siete monómeros de **actina** (v. fig. 9-6). La región a lo largo de un filamento fino que está bajo el control de una sola molécula de troponina es un **grupo funcional.** Sin embargo, el solapamiento de la troponina T en la unión entre dos dímeros de tropomiosina (recuérdese que las moléculas de tropomiosina se apilan extremo contra extremo, solapándose para crear un filamento continuo) puede permitir que un solo complejo de troponina controle a un grupo funcional de 14 o más moléculas de actina a través de dos dímeros de tropomiosina.

En ausencia de Ca^{2+}, la tropomiosina se une en una posición a lo largo del filamento de actina que bloquea su interacción con la miosina. Cuando el Ca^{2+} se une al complejo de la troponina, la tropomiosina se desplaza desde su posición original a lo largo de la actina (eFig. 9-3, área roja), el **estado inactivo bloqueado,** hasta una posición nueva debido a una rotación azimutal de unos 25 grados en la superficie de la actina F (v. eFig. 9-3, área amarilla), **estado activado por el Ca^{2+}.** Este desplazamiento permite que la miosina se una a la actina, lo que provoca otro movimiento azimutal de 10 grados de la tropomiosina (v. eFig. 9-3, área verde); este desplazamiento permite que la miosina se implique en la actividad mecánica, el **estado completamente activado.**



eFigura 9-3 Modelo de interacción de la tropomiosina con la actina ilustrando el cambio en la posición desde el estado inactivo bloqueado a la miosina *(rojo)* al estado activado por el Ca^{2+} *(amarillo)* y al estado completamente activado *(verde),* que permite una interacción completa de la cabeza de la miosina. (Reproducida con autorización de Brown JH, Zhou Z, Reshetnikova L, et al: Structure of the mid-region of tropomyosin: Bending and binding sites for actin. Proc Natl Acad Sci U S A 102[52]:18878–18883, 2005, Fig 4a. Copyright 2005 National Academy of Sciences, U.S.A.)

N9-8 Isoformas SERCA

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

SERCA es un acrónimo para Ca-ATPasa del retículo sarcoplásmico y endoplásmico (*sarcoplasmic and endoplasmic reticulum Ca-ATPase)*. La energía para el bombeo del **Ca** procede de la hidrólisis del ATP. Como se comentó en la página 126 del texto (v. también **N5-10**), la proteína de transporte del **Ca^{2+}** es una ATPasa E_1-E_2 (o de tipo P) con un peso molecular de 110 kDa. Se conocen tres isoformas diferentes de la SERCA.

Todas las isoformas de la SERCA (SERCA1, SERCA2 y SERCA3) son bombas intercambiadoras de Ca-H. La isoforma SERCA2 puede expresarse como dos variantes de *splicing* alternativas. La isoforma SERCA1 se expresa en el músculo esquelético de contracción rápida, que es un subtipo de fibras musculares esqueléticas que se contraen rápidamente (v. tabla 9-1). La isoforma SERCA2a se observa en el músculo esquelético de contracción lenta, así como en el músculo cardíaco y liso. La isoforma SERCA2b se encuentra en las células del músculo liso; también se expresa intensamente en el RE de las células no musculares. En la tabla 9-1 se resume la distribución de las isoformas SERCA entre los tipos de músculos.

Obsérvese que todas las bombas de Ca del RS (es decir, SERCA) son diferentes de las bombas de Ca en la membrana plasmática, conocidas como PMCA (v. pág. 126).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CUADRO 9-2 Hipertermia maligna y enfermedad de los cuerpos centrales; canalopatías RYR

La hipertermia maligna (HM) afecta a 1 de cada 15.000 niños y a 1 de cada 50.000 adultos que se someten a una anestesia general. Es un trastorno genético que puede afectar hasta a 1 de cada 2.000 a 3.000 individuos en la población general. Los individuos afectados corren el riesgo de desarrollar un síndrome potencialmente letal al exponerse a determinados anestésicos inhalatorios, y en especial a halotano, sevoflurano y desflurano. La administración del relajante muscular succinilcolina (v. págs. 225-226) también puede desencadenar o exagerar la HM. El inicio de un síndrome de HM en el quirófano se caracteriza por el desarrollo de taquipnea (respiración rápida), una [O_2] plasmática baja, una [CO_2] plasmática alta, taquicardia (frecuencia cardíaca rápida) e *hipertermia* (elevación de la temperatura central), así como rigidez, sudoración y oscilaciones espectaculares de la presión arterial. La temperatura del paciente puede ascender con suma rapidez, hasta 1 °C cada 5 minutos. El inicio de la HM suele producirse durante la anestesia, pero puede demorarse hasta varias horas más tarde. Si no se trata, el paciente desarrollará acidosis respiratoria y láctica, rigidez muscular y degradación del tejido muscular que provocará liberación de K^+ y por tanto una hiperpotasemia intensa. Estos episodios reflejan un estado hipermetabólico grave y progresivo en los tejidos musculares. Afortunadamente, los avances en nuestros conocimientos acerca de la fisiopatología de la HM nos han llevado al desarrollo de un régimen terapéutico que ha mejorado notablemente un pronóstico que solía ser infausto.

Las características principales del síndrome, hipertermia, rigidez muscular y aumento de la tasa metabólica, condujeron a los primeros investigadores a sugerir que la HM era una enfermedad debida a una regulación anormal de la contracción muscular. Ahora sabemos que la liberación incontrolada de Ca^{2+}, desencadenada en cierto modo por la administración de halotano y succinilcolina, provoca una contracción e hidrólisis del ATP excesivas. El metabolismo oxidativo mitocondrial aumenta a medida que el músculo intenta reponer sus depósitos de ATP. La hipertermia se desarrolla debido al calor liberado por estos procesos metabólicos.

La incidencia de HM es particularmente elevada en el ganado porcino, en el cual los episodios son desencadenados por una amplia gama de factores de estrés físicos y ambientales (síndrome del estrés porcino). La HM en los animales tiene importantes consecuencias económicas, a la vista de la pérdida potencial por los episodios mortales y por la devaluación de la carne como resultado de la destrucción muscular durante los episodios no mortales.

Las muestras de biopsia muscular de individuos susceptibles expuestos a halotano desarrollan más tensión que las fibras de los individuos normales. En las fibras musculares de humanos y de una raza de cerdos susceptible a desarrollar HM, la liberación de Ca^{2+} inducida por Ca^{2+} desde el RS está aumentada respecto a la de los individuos no afectados. Además, la cafeína, que provoca que se abran los canales de liberación del Ca^{2+}, induce contracciones más intensas en las fibras de los sujetos susceptibles. En conjunto, estas observaciones sugerían que la HM se debe a una anomalía en el canal de liberación del Ca^{2+} en la membrana del RS.

Tanto en seres humanos como en animales, la herencia de la HM sigue un patrón autosómico dominante mendeliano. Se han relacionado unas 200 mutaciones en el RYR1 humano con la HM y con la enfermedad de los cuerpos centrales (comentada más adelante). Las mutaciones tienden a agruparse en tres «puntos calientes» del canal proteico: el grupo aminoterminal, la zona central y el grupo carboxiterminal. Algunas de estas mutaciones aumentan la sensibilidad del RYR1 a la activación por halotano y cafeína. También pueden actuar mediante un efecto de «ganancia de función» que favorece la fuga constitutiva de Ca^{2+} desde el RS. En los cerdos, la HM se debe a una sola sustitución de aminoácidos en el RYR1 (arginina por cisteína en la posición 615). La sustitución R614C análoga está presente también en algunos pacientes humanos. Esta sustitución aumenta la probabilidad de apertura del canal de liberación de Ca^{2+}.

El tratamiento de la HM consiste en la administración intravenosa del fármaco dantroleno, el cese de la anestesia y esfuerzos intensos encaminados a enfriar el cuerpo. El **dantroleno** es un fármaco eficaz gracias a que bloquea al RYR1, interrumpiendo de este modo la liberación descontrolada de Ca^{2+} del RS y la progresión de las contracciones musculares. El fármaco puede administrarse de forma aguda con la finalidad de abortar una crisis en ciernes, o bien puede administrarse a una persona de riesgo conocido antes de la anestesia para prevenir el inicio del síndrome. El tratamiento con dantroleno ha reducido la mortalidad secundaria a HM desde el 80% a menos del 10% en la actualidad. El tratamiento consta también de hidratación intravenosa y de un uso prudente de diuréticos para mantener la diuresis, con lo cual se reduce el daño a los riñones por la liberación de productos de degradación, como la mioglobina, desde los músculos dañados. Se administra bicarbonato sódico para contrarrestar la acidosis láctica, y se puede hiperventilar mecánicamente a los pacientes para eliminar el exceso de CO_2. En los pacientes con riesgo conocido de HM pueden usarse formas alternativas para suprimir el dolor con garantías en caso de que sea preciso intervenirlos quirúrgicamente, como óxido nitroso, propofol, opiáceos y benzodiazepinas. También son seguros los anestésicos locales, como la lidocaína.

A pesar del protocolo intensivo que acabamos de describir, la HM sigue considerándose una urgencia médica en el quirófano. Los parientes de un paciente con una historia documentada de un episodio de HM deben someterse a un estudio meticuloso para descartar que sean portadores del rasgo hereditario; muchos parientes afectados pueden mostrar elevaciones basales de enzimas musculares en su sangre (p. ej., un aumento de las concentraciones de creatina-cinasa).

Como hemos señalado, las mutaciones en el RYR1 también se han vinculado a la **enfermedad de los cuerpos centrales** (**CCD,** del inglés *central core disease*), llamada también miopatía de cuerpos centrales. La CCD es una enfermedad genética congénita autosómica dominante definida por la aparición histopatológica de las denominadas regiones centrales en el interior de las células del músculo esquelético, que están desprovistas de mitocondrias y son inactivas en cuanto al metabolismo oxidativo. Los síntomas de la CCD consisten en debilidad muscular en pacientes jóvenes y anomalías esqueléticas. Algunos pacientes con CCD también son susceptibles a padecer HM.

denominan **contracciones isométricas** (fig. 9-9*A*). En la segunda disposición, uno de los dos puntos de anclaje es móvil y está unido a una carga variable que tiende a traccionar de este punto móvil alejándolo del fijo. En este caso la estimulación provoca acortamiento, siempre que la tensión desarrollada por el músculo sea mayor que la carga de oposición. Como dichos acortamientos tienen lugar a una carga constante se denominan **contracciones isotónicas** (v. fig. 9-9*B*). **N9-6** Tanto las contracciones isométricas como las isotónicas pueden examinarse con longitudes musculares iniciales diferentes. Además, pueden medirse durante contracciones musculares individuales evocadas por potenciales de acción musculares aislados, así como durante otros patrones de estimulación. La actividad física supone combinaciones diferentes de contracciones isométricas e isotónicas.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

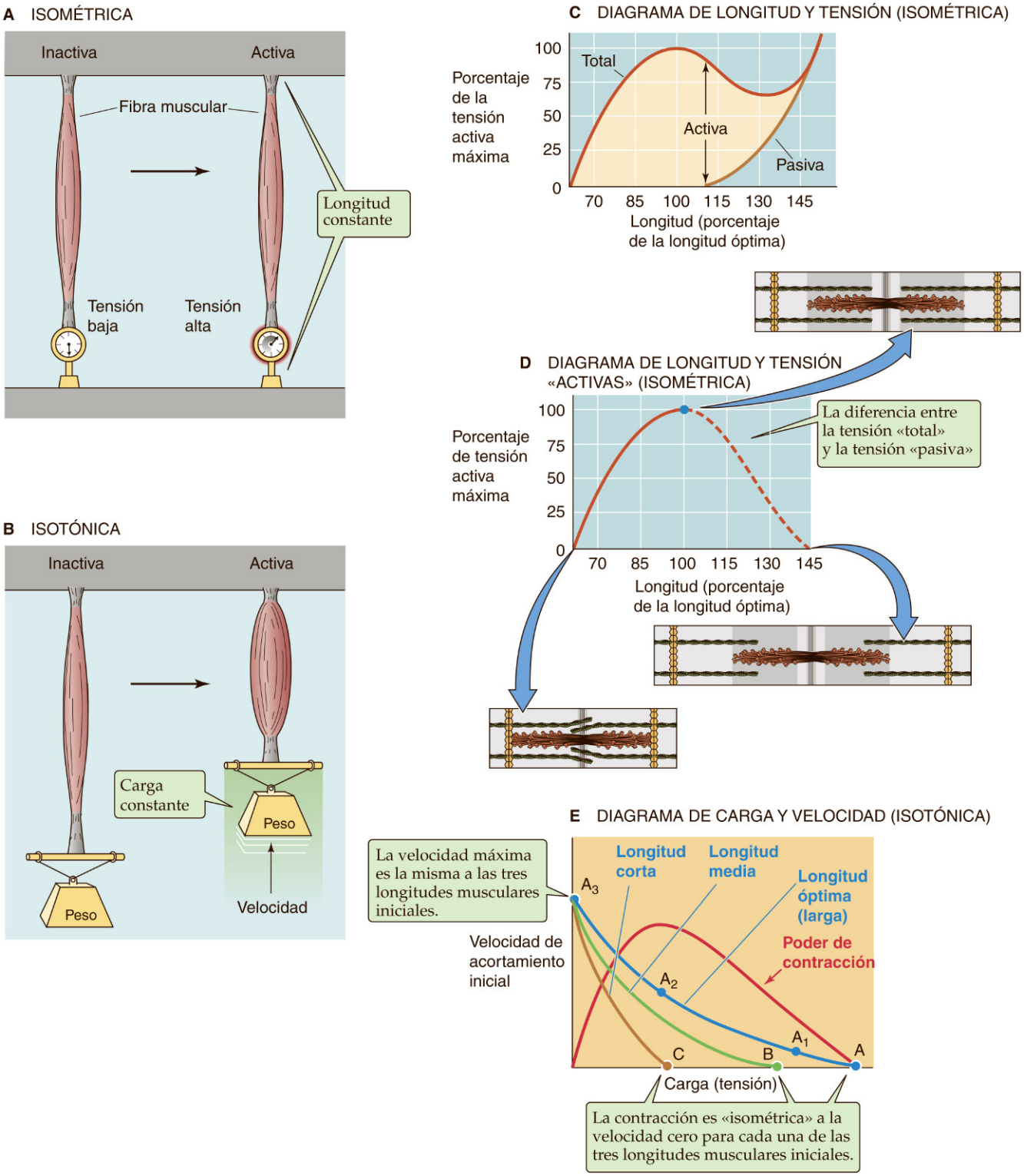


Figura 9-9 Contracción isométrica e isotónica. **A,** Preparación experimental para el estudio de la contracción muscular en condiciones *isométricas*. **B,** Preparación experimental para el estudio de la contracción muscular en condiciones *isotónicas*. **C,** La curva «pasiva» representa la tensión medida con diversas longitudes musculares antes de la contracción muscular. La curva «total» representa la tensión medida a varias longitudes musculares durante la contracción muscular. La longitud muscular se expresa como el porcentaje de la longitud «óptima», es decir, la longitud a la cual la tensión isométrica activa es máxima. **D,** La tensión activa es la diferencia entre la tensión total y la tensión pasiva en **C. E,** Los puntos A, A1, A2 y A3 en la curva azul muestran que la velocidad del acortamiento muscular es mayor si el músculo levanta un peso liviano; resulta más sencillo levantar una pluma (lado izquierdo de cada curva/carga baja) que una barra de pesas (lado derecho de cada curva/carga alta). Las curvas azul, verde y dorada también muestran que, para cualquier velocidad de acortamiento, un músculo más cercano a su longitud óptima puede desarrollar mayor tensión que un músculo más lejano a esa longitud.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

La longitud muscular influye en el desarrollo de la tensión al determinar el grado de solapamiento entre los filamentos de actina y de miosina

La fuerza iso*métrica* de la contracción depende de la longitud inicial de la fibra muscular. Un músculo no estimulado puede elongarse hasta cierta medida aplicándole tensión y estirándolo. La tensión medida antes de la contracción muscular se denomina **tensión pasiva** (v. fig. 9-9*C*). Como la rigidez del músculo aumenta a medida que este se distiende, se necesitan cantidades crecientes de tensión pasiva para elongar progresivamente a la célula muscular. A cualquier longitud fija (es decir, en condiciones isométricas), cuando se estimula al músculo para que se contraiga, se desarrolla una **tensión activa** adicional debido al ciclo de entrecruzamientos. Por tanto, la tensión total medida es la suma de la tensión pasiva y de la tensión activa. Esta tensión incremental o *activa,* la diferencia entre la tensión total y la tensión pasiva, es bastante pequeña cuando la longitud del músculo es menor del 70% de su longitud normal en reposo (v. fig. 9-9*D*). La tensión activa aumenta a medida que lo hace la longitud del músculo hasta su longitud normal. La tensión activa es máxima a una **longitud óptima** (punto azul en la fig. 9-9*D*), denominada normalmente L_0, que está cercana a la longitud muscular normal. Alargamientos adicionales hacen disminuir la tensión activa, de modo que la tensión activa de nuevo es pequeña cuando el músculo se estira más allá del 150% de su longitud normal en reposo. Aunque se han caracterizado en más detalle las relaciones entre la longitud y la tensión musculares en el caso del músculo esquelético, la tensión de los músculos cardíaco y liso parece depender de la longitud de un modo parecido.

Esta relación entre longitud y tensión es el resultado directo de la anatomía de los filamentos gruesos y finos en los sarcómeros individuales (v. fig. 9-9*D*). Cuando el músculo aumenta su longitud, los extremos de los filamentos de actina se alejan de los discos Z opuestos. Cuando la longitud supera el 150% de la longitud del sarcómero en reposo, los extremos de los filamentos de actina están más allá de los extremos de los filamentos de miosina. En dichas condiciones no se produce ninguna interacción entre los filamentos de actina y los de miosina y por tanto no se desarrolla tensión activa. A medida que se acorta la longitud del músculo desde este punto, los filamentos de actina y de miosina comienzan a solaparse y puede desarrollarse tensión; la magnitud de la tensión desarrollada se corresponde con el grado de solapamiento entre los filamentos de actina y los de miosina. A medida que va acortándose el músculo, los filamentos de actina opuestos se deslizan entre sí y con los extremos de los filamentos de miosina, y con grados extremos de acortamiento llegan a tocar contra los discos Z opuestos. En estas condiciones se distorsiona la relación espacial entre la actina y la miosina y disminuye la tensión activa. El grado máximo de solapamiento entre los filamentos de actina y de miosina, y por tanto de la tensión activa máxima, se corresponde con una longitud del sarcómero cercana a la longitud normal en reposo.

La velocidad de acortamiento es menor a cargas mayores, ya que se activan simultáneamente más enlaces cruzados

En condiciones iso*tónicas*, la velocidad de acortamiento disminuye a medida que aumenta la carga que se opone a la contracción de la fibra muscular. Este punto es obvio; cualquiera puede levantar una patata frita mucho más rápido que un saco de patatas. Tal y como se demuestra en cualquiera de las tres curvas descendentes de la figura 9-9*E,* donde cada una representa una longitud inicial del músculo diferente, existe una relación inversa entre la velocidad y la carga. Obsérvese que, en el caso de las contracciones isotónicas, la carga aplicada es la misma que la tensión en el músculo.

La relación entre carga (o tensión) y velocidad quizás se comprenda mejor considerando en primer lugar la situación de los puntos A, B y C en la figura 9-9*E,* donde por cada longitud muscular elegimos una carga diferente que es justo la adecuada para evitar el acortamiento o el alargamiento (es decir, usamos condiciones *isométricas*). El punto A representa la longitud óptima que da lugar a la tensión isométrica más grande (representada por el punto azul en la fig. 9-9*D*). En este punto, todos los entrecruzamientos posibles están implicados en resistir la fuerza opositora y no se deja que ninguno acorte al músculo. El músculo se alargaría si pudiésemos disminuir de algún modo el número de entrecruzamientos implicados. Por otra parte, partiendo desde el punto A, si disminuimos la carga a la misma longitud muscular inicial, el número de entrecruzamientos ya implicados es ahora más que el necesario para resistir la carga. Quedan entrecruzamientos extra disponibles para lograr que progresen los filamentos de miosina gruesos sobre los filamentos de actina finos, pero a una velocidad inicial muy baja (punto A_1). Regresando a la condición isométrica del punto A, si redujésemos aún más la carga estarían disponibles más entrecruzamientos para hacer progresar la miosina sobre la actina, y la velocidad inicial sería incluso mayor (punto A_2). Volviendo de nuevo a la condición isométrica en el punto A, si logramos que desaparezca prácticamente la carga la velocidad inicial será sumamente alta, ya que la velocidad con la que los filamentos gruesos y finos se desplazan entre sí está limitada solamente por la velocidad a la que pueden ciclar los entrecruzamientos. Visto desde una perspectiva diferente, a medida que aumentamos la velocidad, la probabilidad de las interacciones entre la actina y la miosina disminuye, hay menos entrecruzamientos activos simultáneamente y se desarrolla menos tensión.

Recuérdese que la curva azul de la figura 9-9*E* se aplica a una única longitud inicial del músculo, es decir, la *longitud óptima.* Ya hemos visto en la figura 9-9*D* que, partiendo desde la longitud óptima, al reducir la longitud inicial del músculo se provoca una disminución de la tensión isométrica. Los puntos A, B y C de la figura 9-9*E* replantean esta relación: cuanto más corta es la longitud inicial, menor es la carga máxima en condiciones de velocidad cero. A medida que disminuimos la carga partiendo desde el punto B (curva verde) o el punto C (curva marrón) aumenta la velocidad inicial del acortamiento, como vimos en el caso de la curva azul. Obsérvese que las tres curvas se extrapolan a la misma velocidad máxima inicial a una carga nula. La explicación para este efecto, como ya hemos señalado, es que la velocidad máxima (y sin carga) depende del ritmo de recambio máximo de los entrecruzamientos, no del solapamiento inicial de los filamentos finos y gruesos.

La curva de velocidad y tensión pone de relieve una relación interesante entre la potencia muscular y la carga aplicada. El músculo realiza un trabajo mecánico cuantificable solamente cuando desplaza una carga. Este **trabajo *(W)*** mecánico es el producto de la carga *(F)* por el desplazamiento (Δx). La **potencia *(P)*** es el ritmo al que se realiza el trabajo, o el trabajo por unidad de tiempo (Δt):

$$P = \frac{W}{\Delta t} = \frac{F \cdot \Delta x}{\Delta t} \qquad \textbf{(9-1)}$$

Como la velocidad *(v)* es $\Delta x/\Delta t$, resulta que:

$$P = F \cdot v \qquad \textbf{(9-2)}$$

Para una carga concreta *(F),* podemos calcular la potencia leyendo la velocidad *(v)* desde el principio de la curva azul en la

booksmedicos.org

booksmedicos.org

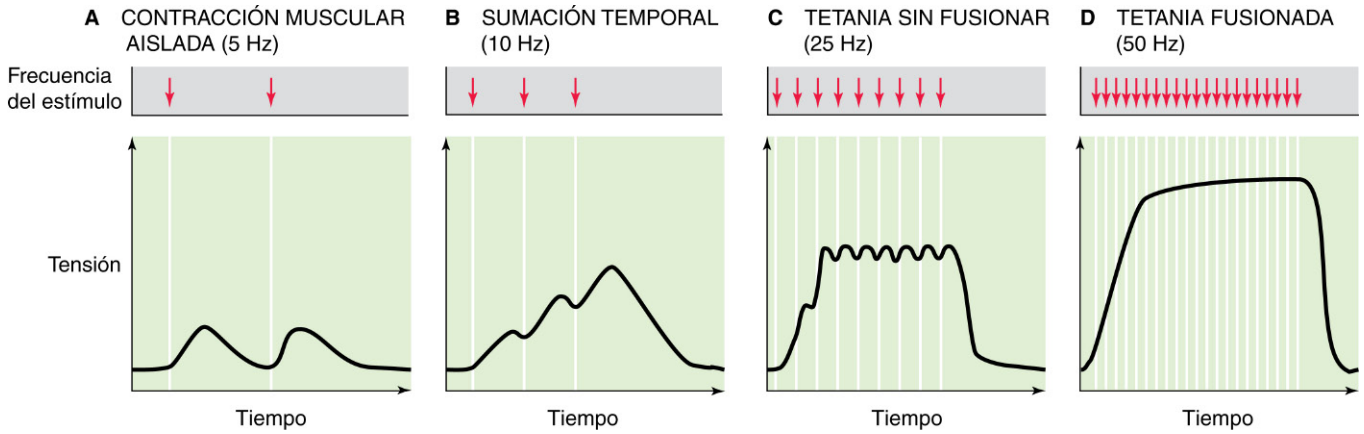


Figura 9-10 Sumación de frecuencia de las contracciones del músculo esquelético.

figura 9-9*E*. La potencia es máxima a cargas intermedias (donde F y v son moderadas) y disminuye hasta cero para una carga máxima (donde $v = 0$) y para una carga nula (donde $F = 0$).

La fuerza desarrollada en una fibra muscular esquelética aislada puede aumentarse sumando múltiples contracciones puntuales

La tensión desarrollada disminuye hasta el valor de reposo entre las contracciones individuales a frecuencias de estimulación suficientemente bajas (fig. 9-10*A*). Las contracciones musculares esqueléticas aisladas duran entre 25 y 200 ms en función del tipo de músculo. Si bien cada contracción es desencadenada por un solo potencial de acción, su duración es larga comparada con la del potencial de acción excitador, que dura solamente unos milisegundos. Como la duración de la contracción muscular excede con mucho a la duración del potencial de acción, es posible iniciar un segundo potencial de acción antes de que haya cedido por completo la primera contracción. Cuando ocurre esta situación, el segundo potencial de acción estimula una contracción que se superpone sobre la tensión residual de la primera y por tanto alcanza una tensión isométrica mayor que la primera (compárense las figs. 9-10*A* y 9-10*B*). Este efecto se conoce como sumación.

En caso de que se produzcan varios potenciales de acción lo suficientemente juntos en el tiempo, pueden sumarse múltiples contracciones y de este modo generar un incremento notable de la tensión desarrollada. La sumación aumenta la tensión más eficazmente cuando los potenciales de acción se agrupan más estrechamente en el tiempo, como sucede en la figura 9-10*C*. En otras palabras, la tensión es mayor cuando los potenciales de acción se suceden a frecuencias más altas. Como este tipo de potenciación de la tensión depende de la frecuencia de la estimulación muscular se conoce como **sumación de la frecuencia.**

Cuando se aumenta lo suficiente la frecuencia de la estimulación, cada contracción individual aparece tan próxima en el tiempo con la siguiente que se fusionan (v. fig. 9-10*D*), de modo que la tensión muscular se mantiene en una meseta estable. El estado en el que las contracciones individuales dejan de distinguirse entre sí se conoce como **tetania.** La tetania surge cuando el tiempo entre potenciales de acción sucesivos es insuficiente para lograr que regrese suficiente cantidad de Ca^{2+} al RS con el fin de disminuir la $[Ca^{2+}]_i$ por debajo del valor al que se inicia la relajación. De hecho, persiste un incremento sostenido de la $[Ca^{2+}]_i$ hasta que cesa el estímulo tetánico. La tensión de la fibra muscular aumenta muy poco a frecuencias de estimulación por encima de la **frecuencia de fusión** que causa la tetania.

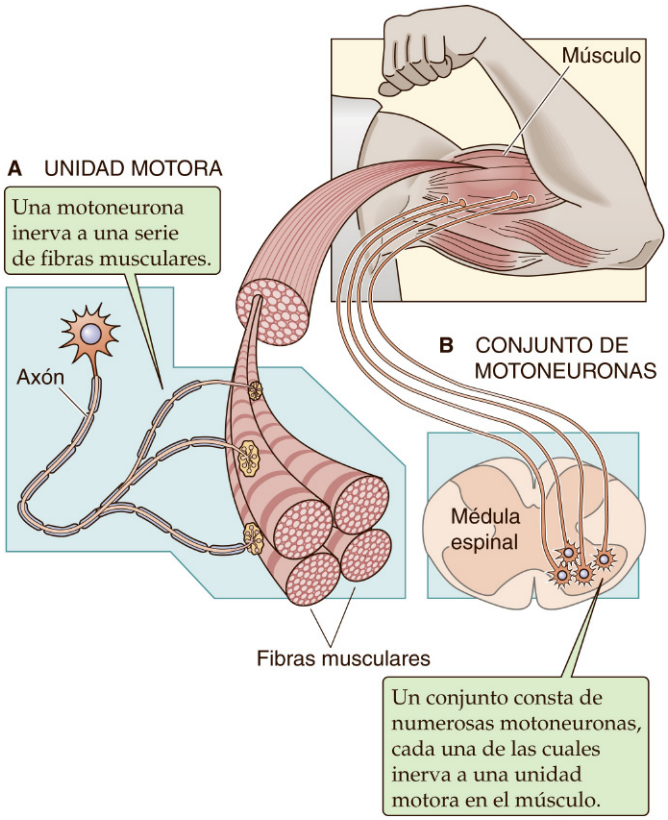


Figura 9-11 Unidad motora y conjunto de motoneuronas.

La fuerza desarrollada en un músculo esquelético íntegro puede incrementarse sumando las contracciones de múltiples fibras

Aparte de determinar la frecuencia a la cual el SNC estimula a una sola fibra muscular, también puede controlarse la fuerza muscular fijando el número de fibras musculares individuales a las que se estimula en un momento concreto. Cuando se excita una motoneurona adicional, las fibras musculares que forman parte de su *unidad motora* se añaden al conjunto de fibras que se contraen (fig. 9-11). Este efecto se conoce como **sumación de múltiples**

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

fibras. En general, las motoneuronas más pequeñas actúan sobre unidades motoras con menos fibras musculares individuales. Como un estímulo excitador concreto generará un potencial postsináptico excitador más grande (v. pág. 210) en las motoneuronas con cuerpos celulares más pequeños, las unidades motoras pequeñas son reclutadas incluso con una estimulación neuronal mínima. A medida que se intensifica la estimulación neuronal también van reclutándose motoneuronas más grandes que inervan a unidades motoras de mayor tamaño. El reclutamiento progresivo de unidades motoras, primero pequeñas y luego más grandes, se denomina **principio del tamaño** (v. págs. 1204-1205). El grupo de todas las motoneuronas que inerva a un solo músculo recibe el nombre de **conjunto de motoneuronas.**

La sumación de múltiples fibras, denominada a veces **sumación espacial,** es un mecanismo sumamente importante que permite que la fuerza desarrollada por un músculo íntegro se mantenga relativamente constante en el tiempo. Es cierto que el SNC podría dirigir la fuerza para que fuese relativamente constante en el tiempo, simplemente dirigiendo a un número fijo de unidades motoras dentro del músculo hacia la tetania, donde las fluctuaciones de las fuerzas son muy pequeñas (v. fig. 9-10*D*). Sin embargo, la adición de unidades motoras tetánicas podría aumentar la fuerza muscular total en incrementos individuales bastante grandes. En lugar de esto, el SNC puede activar a unidades motoras individuales de un modo asincrónico de manera que algunas unidades motoras desarrollan tensión mientras otras se relajan. De este modo, la fuerza de la totalidad del músculo puede mantenerse relativamente constante en el tiempo, incluso cuando no se estimulan fibras individuales hasta la tetania. La contracción no tetánica homogénea es esencial para el control motor fino.

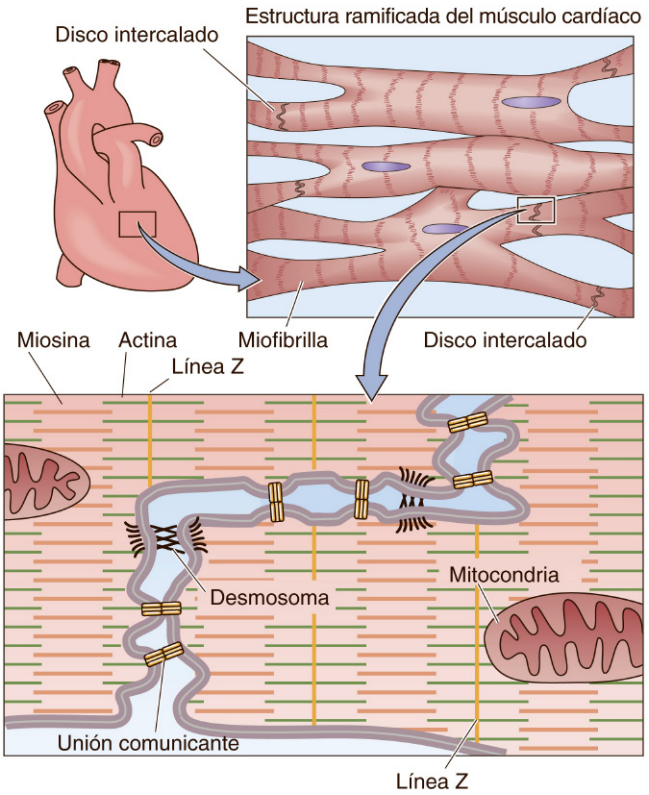


Figura 9-12 Acoplamiento eléctrico de los miocitos cardíacos.

MÚSCULO CARDÍACO

Los potenciales de acción se propagan entre miocitos cardíacos adyacentes a través de uniones en hendidura

El músculo cardíaco y sus miocitos individuales son morfológicamente diferentes al músculo esquelético y sus células (fig. 9-12). Los miocitos cardíacos son más cortos, ramificados y muestran una interconexión terminoterminal mediante estructuras llamadas **discos intercalados,** visibles como líneas negras al microscopio óptico. Los discos intercalados que conectan los extremos de miocitos cardíacos adyacentes contienen **desmosomas** (v. pág. 45) que unen mecánicamente a células adyacentes y **uniones en hendidura** (v. págs. 158-159) que unen a las células eléctricamente. De este modo, el músculo cardíaco actúa como un sincitio mecánico y eléctrico de células acopladas, a diferencia de las fibras musculares esqueléticas, que son células separadas agrupadas mediante tejido conjuntivo. Al igual que el músculo esquelético, el músculo cardíaco es estriado (v. págs. 232-233) y sus sarcómeros contienen series parecidas de filamentos finos y gruesos.

La contracción de las células del músculo cardíaco no es iniciada por neuronas como en el músculo esquelético, sino por la excitación eléctrica que se origina a partir del **marcapasos** propio del corazón, es decir, desde el nodo sinoauricular. Cuando se inicia un potencial de acción en una célula, la corriente fluye a través de uniones en hendidura y despolariza a las células vecinas, generando potenciales de acción que se autopropagan. A partir de la página 483 comentaremos con más detalle la electrofisiología cardíaca.

Los miocitos cardíacos reciben aferencias sinápticas desde neuronas autónomas, pero las divisiones simpática y parasimpática del sistema nervioso autónomo (v. cap. 14) utilizan estas sinapsis para *modular* más que para *iniciar* la actividad eléctrica y la fuerza contráctil del músculo cardíaco.

La contracción cardíaca exige la entrada de Ca^{2+} a través de canales de Ca^{2+} de tipo L

Mientras el acoplamiento EC en el músculo esquelético no exige un flujo de entrada de Ca^{2+} a través de los canales de Ca^{2+} de tipo L (v. págs. 191-193), la contracción cardíaca tiene una *necesidad absoluta* de un flujo de entrada de Ca^{2+} a través de dichos canales durante el potencial de acción. Los miocitos cardíacos tienen un entramado de túbulos T similar al de las miofibrilllas del músculo esquelético, salvo por el hecho de que una sola cisterna terminal del RS forma una **unión de díada** con el túbulo T en lugar de una unión de tríada. Además, los túbulos T de los miocitos cardíacos se localizan en las líneas Z que separan a los sarcómeros, en lugar de estar en las uniones de la banda A-I. Como la luz del túbulo T es una extensión del espacio extracelular, facilita la difusión de Ca^{2+} desde la masa de líquido extracelular hasta el lugar que ocupan los canales de Ca^{2+} de tipo L en la membrana del túbulo T. De este modo, el Ca^{2+} extracelular puede alcanzar simultáneamente regiones superficiales y profundas del músculo. El incremento en la $[Ca^{2+}]_i$ por entrada de Ca^{2+} a través de los canales de Ca^{2+} de tipo L no es, por sí solo, suficiente para iniciar la contracción. En lugar de ello, este incremento de la $[Ca^{2+}]_i$ da lugar a la apertura de canales de liberación de Ca^{2+} RYR en la membrana del RS. La liberación resultante de Ca^{2+} desde el RS amplifica la elevación de la $[Ca^{2+}]_i$ mediante un proceso conocido como **liberación de Ca^{2+} inducida por Ca^{2+} (CICR).** De hecho, como los canales de liberación de Ca^{2+} permanecen abiertos durante más tiempo que los canales de Ca^{2+} de tipo L, la contribución de la CICR a la elevación de la $[Ca^{2+}]_i$ es mayor que la de los canales de Ca^{2+} de tipo L de los túbulos T. Como ya hemos señalado antes para el músculo esquelético, los eventos

booksmedicos.org

booksmedicos.org

individuales de liberación de Ca^{2+} desde grupos locales de canales RYR1, conocidos como **estallidos** o **chispazos de Ca^{2+},** son la base del acoplamiento EC en el músculo cardíaco. N9-3 La sumación de los chispazos de Ca^{2+} o episodios de CICR, activados inicialmente por la despolarización de la membrana, da lugar a una onda de aumento de $[Ca^{2+}]_i$ a lo largo de la célula. N9-9

A partir de la página 522 profundizaremos en el acoplamiento EC cardíaco.

Los ciclos de entrecruzamiento y la terminación de la contracción del músculo cardíaco son similares a los fenómenos que ocurren en el músculo esquelético

El músculo cardíaco se parece al músculo esquelético en la interacción de la actina y la miosina durante los ciclos de entrecruzamiento, durante la resíntesis del ATP y en la terminación de la contracción. Sin embargo, hay unas pocas diferencias importantes. Por ejemplo, la proteína reguladora **troponina C** (v. fig. 9-6) del músculo cardíaco (TNNC1) se une a tres iones de Ca^{2+} por cada molécula frente a los cuatro del TNNC2 en el músculo esquelético (v. pág. 237). Más importante aún es el hecho de que en el músculo cardíaco, la actividad de la bomba de Ca cardíaca está inhibida por la proteína reguladora **fosfolamban (PLN).** Cuando la PLN se fosforila por la PKA dependiente de AMPc se pierde su capacidad para inhibir a la bomba de Ca del RS. De este modo, activadores de la PKA, como el neurotransmisor adrenalina, pueden aumentar el ritmo de relajación de los miocitos cardíacos. A partir de la página 522 profundizaremos en la contracción y la relajación cardíaca.

En el músculo cardíaco el incremento de la entrada de Ca^{2+} aumenta la fuerza contráctil

Mientras que la sumación de la frecuencia y la sumación de múltiples fibras son mecanismos importantes para regular la fuerza de las contracciones musculares esqueléticas, estos mecanismos no son compatibles con las necesidades fisiológicas del músculo cardíaco. Como el músculo cardíaco debe contraerse solamente una vez con cada latido y debe relajarse por completo entre cada contracción, está excluida la sumación de la frecuencia. Además, el extenso acoplamiento eléctrico entre los miocitos cardíacos, así como la necesidad de que el músculo cardíaco se contraiga homogéneamente, eliminan el potencial de la sumación de múltiples fibras. Por tanto, la fuerza de la contracción del músculo cardíaco debe estar regulada por la modulación de la fuerza contráctil generada durante cada contracción muscular individual. Este tipo de regulación es una parte importante de la respuesta adaptativa al ejercicio y está mediada por la noradrenalina, un neurotransmisor liberado por el sistema nervioso simpático.

La función contráctil en el músculo cardíaco está regulada por la modulación de la magnitud del incremento de la $[Ca^{2+}]_i$ o por la modificación de la sensibilidad al Ca^{2+} de las proteínas reguladoras. A partir de la página 539 (tablas 23-1 y 23-2) describiremos la modulación de estos fenómenos por parte del sistema nervioso autónomo (v. cap. 14).

MÚSCULO LISO

El músculo liso puede contraerse en respuesta a la transmisión sináptica o al acoplamiento eléctrico

Al igual que el músculo esquelético, el músculo liso recibe aferencias sinápticas. Sin embargo, la aferencia sináptica al músculo liso difiere de la del músculo esquelético en dos aspectos. En primer lugar, las neuronas forman parte del sistema nervioso autónomo y no del sistema nervioso somático (v. cap. 14). En segundo lugar, la neurona establece múltiples contactos sinápticos con la célula del músculo liso en forma de una serie de tumefacciones denominadas **varicosidades** (v. págs. 340-341) que contienen la maquinaria presináptica para la liberación vesicular del transmisor. Cada varicosidad está próxima a la membrana postsináptica de la célula del músculo liso, pero la especialización de la membrana postsináptica es relativamente escasa.

Los mecanismos de comunicación intercelular del músculo liso son más variables de un tejido a otro. Existen dos tipos básicos de tejidos musculares lisos conocidos como músculo liso multiunitario y unitario. En el **músculo liso multiunitario** cada célula recibe aferencias sinápticas, pero el acoplamiento eléctrico intercelular es escaso (es decir, hay pocas uniones en hendidura). Como resultado, cada célula del músculo liso puede contraerse independientemente de sus vecinas. De este modo, el término *multiunitario* describe al músculo liso que se comporta como múltiples células independientes o como grupos de células (fig. 9-13*A*). Los músculos lisos multiunitarios son capaces de realizar un control fino. De hecho, este tipo de músculo se observa en el iris y en el cuerpo ciliar del ojo, así como en los músculos piloerectores de la piel.

El **músculo liso unitario o monounitario** (v. fig. 9-13*B*) es un grupo de células que trabaja como un sincitio, ya que las uniones en hendidura proporcionan la comunicación eléctrica y química entre células colindantes. El acoplamiento eléctrico directo permite

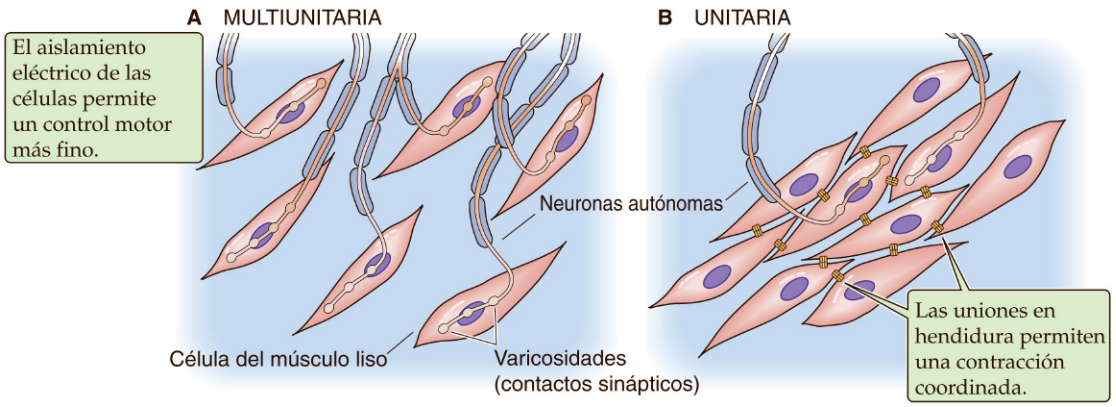


Figura 9-13 Organización del músculo liso. **A,** Multiunitaria. Cada célula del músculo liso recibe su propia aferencia sináptica. **B,** Unitaria. Solo algunas células del músculo liso reciben aferencias sinápticas directas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N9-9 Propagación de onda de la $[Ca^{2+}]_i$ en el músculo cardíaco

Colaboración de Ed Moczydlowski

Aunque el Ca^{2+} difunde en el citoplasma alejándose de su lugar de liberación en el RS, la liberación de Ca^{2+} en una zona no parece ser capaz de inducir la liberación de Ca^{2+} desde un canal de liberación de Ca^{2+} del RS colindante. Por tanto, los episodios de liberación de Ca^{2+} no se propagan a lo largo del miocito. De hecho, el canal de liberación de Ca^{2+} del RS no parece responder a los incrementos generalizados de la $[Ca^{2+}]_i$ citoplásmica. Las contracciones generalizadas del músculo cardíaco son el resultado de la sumación espacial y temporal de episodios de CICR individuales.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

una contracción coordinada de muchas células. Las uniones en hendidura permiten también que los iones y las moléculas pequeñas difundan entre las células, lo que da lugar a fenómenos como la propagación de **ondas de Ca^{2+}** entre las células acopladas. El músculo liso unitario es el tipo de músculo liso predominante en el interior de las paredes de vísceras orgánicas como los sistemas gastrointestinal y urinario, el útero y muchos vasos sanguíneos. En ciertos órganos, las células del músculo liso adyacentes están conectadas físicamente mediante uniones adherentes que proporcionan estabilidad mecánica al tejido. Al músculo liso unitario se le conoce a veces como **músculo liso visceral.** El tamaño funcional de la unidad depende de la fuerza del acoplamiento intercelular. Por ejemplo, el acoplamiento extenso de las células en la vejiga resulta en unidades funcionales grandes, lo que permite que las células de la pared muscular de la vejiga se contraigan de modo sincrónico. Por otra parte, las células del músculo liso de los vasos sanguíneos se acoplan para formar unidades de menor tamaño que funcionan independientemente y que se parecen más al músculo liso multiunitario. De hecho, el acoplamiento eléctrico de las unidades del músculo liso muestra una especificidad tisular continua desde el acoplamiento multiunitario al unitario.

Los potenciales de acción de los músculos lisos pueden ser breves o prolongados

Aunque los potenciales de acción inician la contracción tanto en el músculo esquelético como en el músculo cardíaco, diversos cambios en el potencial de membrana (V_m) pueden iniciar o modular la contracción en las células del músculo liso. Los potenciales de acción, que se parecen a los observados en el músculo esquelético, se ven en el músculo liso unitario y en algunos músculos multiunitarios. Al igual que las células del músculo cardíaco, algunas células del músculo liso muestran potenciales de acción prolongados que se caracterizan por una fase de meseta clara. Otras células del músculo liso son incapaces de generar potenciales de acción y el V_m cambia en ellas de manera gradual (v. págs. 174-176) en lugar de hacerlo con el patrón de todo o nada de los potenciales de acción. Entre los estímulos que producen una **respuesta graduada** del V_m están numerosos factores humorales locales y circulantes, así como estímulos mecánicos, como el estiramiento de la célula. Estos cambios graduales en el V_m pueden ser hiperpolarizadores o despolarizadores, y se suman temporal y espacialmente. Cuando la sumación de las despolarizaciones graduadas lleva al V_m por encima del umbral se desencadenarán potenciales de acción en las células del músculo liso excitables eléctricamente.

Los **potenciales de acción,** que son respuestas características del músculo liso unitario (visceral), normalmente tienen una fase de ascenso más lenta y una duración más larga (hasta 100 ms) que los potenciales de acción del músculo esquelético (2 ms). El potencial de acción en una célula de músculo liso puede ser una simple espiga, una espiga seguida de una meseta o una serie de espigas en la porción superior de ondas lentas del V_m (fig. 9-14*A*). En cualquier caso, la fase despolarizante del potencial de acción refleja la apertura de canales de Ca^{2+} de tipo L voltaje-dependientes. La corriente de entrada inicial de Ca^{2+}despolariza a la célula, y por tanto provoca que se abran más canales de Ca^{2+} voltaje-dependientes siguiendo un patrón de retroalimentación positiva. De este modo, algunas células del músculo liso muestran el mismo tipo de despolarización regenerativa de todo o nada que el observado en el músculo esquelético. Sin embargo, el ritmo de ascenso del potencial de acción en el músculo liso normalmente es más lento, porque los canales Cav (v. págs. 191-193) se abren más lentamente que los canales Nav (v. págs. 187-189) del músculo esquelético y cardíaco. La repolarización de la célula del músculo liso también es relativamente lenta, ya que los canales Cav de Ca^{2+} de tipo L muestran aperturas prolongadas y se inactivan lentamente. Además, la lentitud de la repolarización refleja la activación tardía de los canales de K^+ voltaje-dependientes, y en muchos casos de los canales de K^+ activados por Ca^{2+}, que dependen de una elevación significativa de la $[Ca^{2+}]_i$.

Algunas células del músculo liso expresan también canales de Na^+ rápidos voltaje-dependientes. Sin embargo, estos canales no parecen ser necesarios para generar un potencial de acción, si bien contribuyen a que el ritmo de la despolarización sea mayor, y por tanto a una mayor activación de los canales de Ca^{2+} voltaje-dependientes.

La repolarización está tan retrasada en algunos tipos de músculo liso unitario que la onda del potencial de acción muestra una meseta que se prolonga varios cientos de milisegundos, como sucede en el músculo cardíaco. La meseta de los potenciales de acción ocurre en el músculo liso del aparato genitourinario, como los uréteres, la vejiga y el útero. Esta fase de meseta larga permite una entrada prolongada de Ca^{2+}, con lo que se eleva la $[Ca^{2+}]_i$ y se prolonga la contracción.

Algunas células del músculo liso generan corrientes marcapasos u ondas lentas

Aunque las células del músculo liso sufren cambios en el V_m en respuesta a la estimulación nerviosa, hormonal o mecánica, muchas son capaces de iniciar una actividad eléctrica espontánea. En algunos tejidos esta actividad espontánea se debe a **corrientes marcapasos.** Por ejemplo, células marcapasos especiales en el intestino llamadas **células intersticiales de Cajal** inician y controlan contracciones rítmicas de las capas del músculo liso. La actividad eléctrica de marcapasos se origina a partir de propiedades tiempo- y voltaje-dependientes de canales iónicos que producen espontáneamente corrientes despolarizadoras de entrada (p. ej., corrientes de Ca^{2+} voltaje-dependientes) o un descenso en las corrientes hiperpolarizadoras de salida (p. ej., corrientes de K^+ voltaje-dependientes). Si el V_m alcanza el umbral se disparará un potencial de acción.

En otras células del músculo liso esta actividad eléctrica espontánea da lugar a oscilaciones, y contracciones, regulares y repetitivas del V_m que aparecen con una frecuencia de varios ciclos por minuto. Estas contracciones se conocen como **ondas lentas** (v. fig. 9-14*B*). Una hipótesis respecto al origen de los potenciales de onda lenta sugiere que los canales de Ca^{2+} voltaje-dependientes, activos al V_m de reposo, despolarizan lo suficiente a la célula para activar a más canales de Ca^{2+} voltaje-dependientes. Dicha activación da lugar a una despolarización progresiva y a un flujo de entrada de Ca^{2+}. El incremento de la $[Ca^{2+}]_i$ activa a los canales de K^+ dependientes del Ca^{2+}, lo que conduce a una hiperpolarización progresiva y a la conclusión eventual de la despolarización. Estas despolarizaciones periódicas y los incrementos de la $[Ca^{2+}]_i$ dan lugar a contracciones tónicas periódicas del músculo liso. Cuando la amplitud de las ondas de V_m lentas es suficiente para despolarizar a la célula hasta el umbral, el potencial de acción resultante provocará un aumento del flujo de entrada de Ca^{2+} y contracciones fásicas.

Las oscilaciones en iones intracelulares (distintos del Ca^{2+}) o de moléculas también podrían explicar la actividad eléctrica espontánea. Por ejemplo, un aumento de la $[Ca^{2+}]_i$ durante un potencial de acción podría estimular el intercambia Na-Ca y conducir a un incremento cíclico de la $[Na^+]_i$ y de este modo a un aumento del ritmo de expulsión del Na^+ mediante la bomba electrogénica de Na-K. Por otra parte, la activación de receptores acoplados a

booksmedicos.org

booksmedicos.org

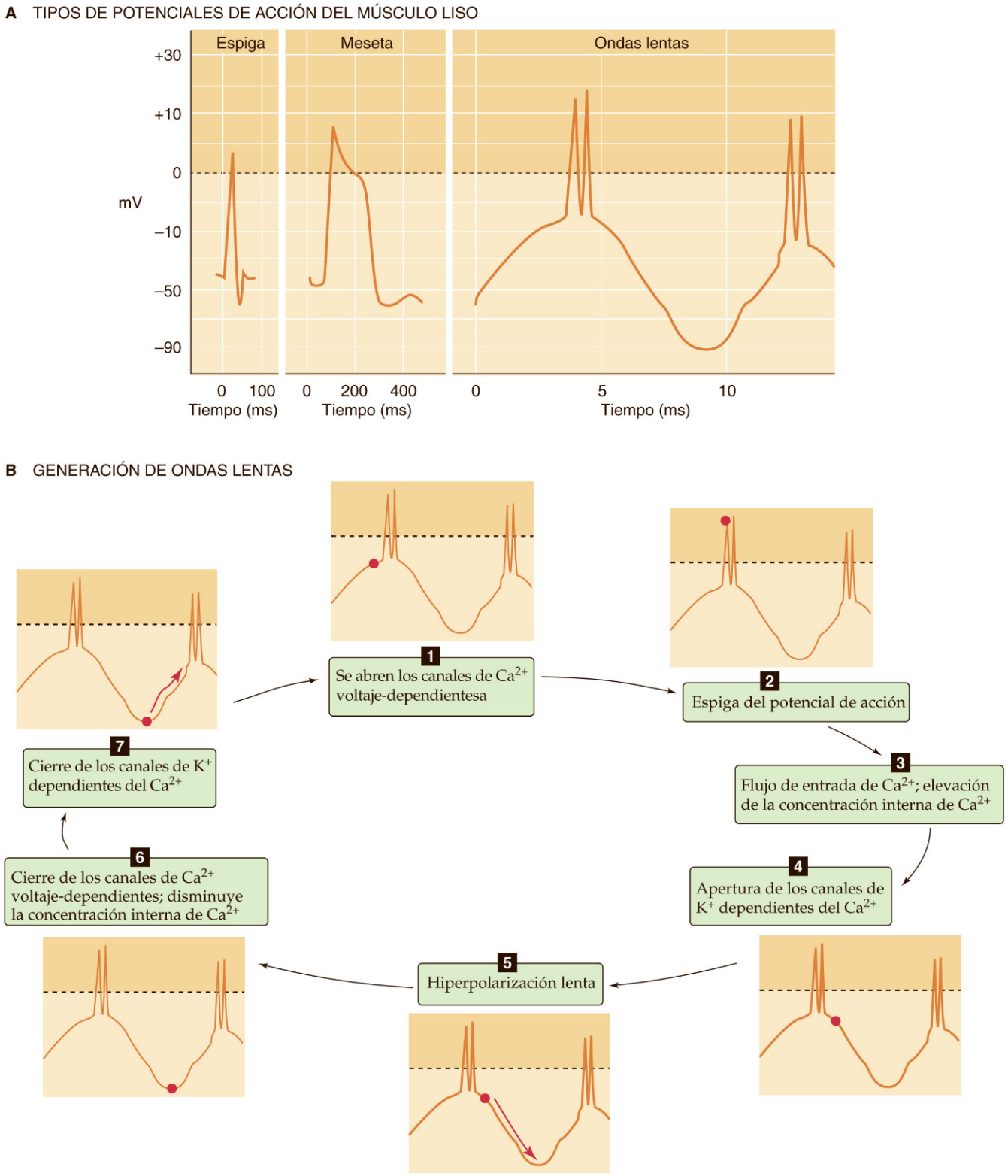


Figura 9-14 Potenciales de acción y ondas lentas en el músculo liso.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

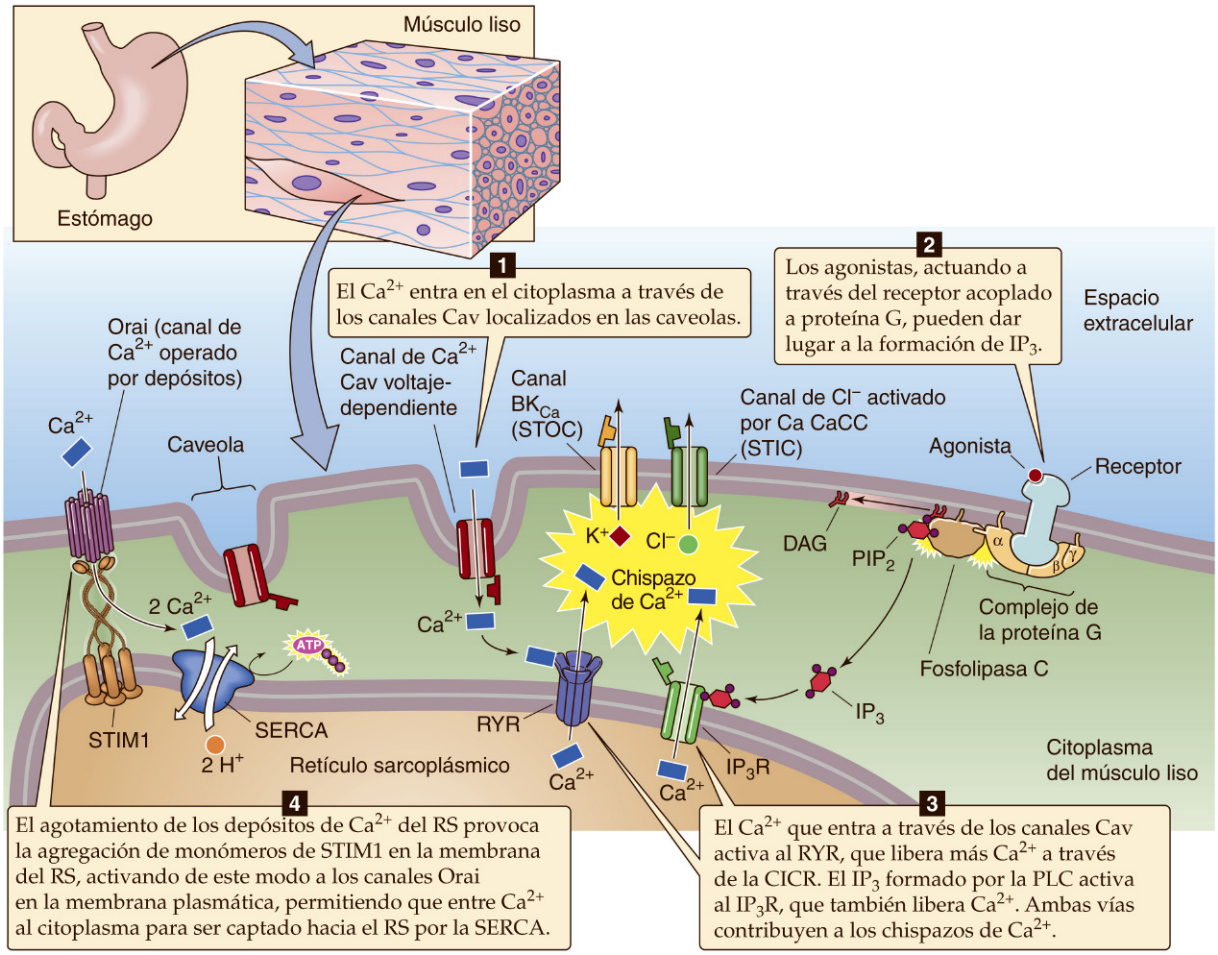


Figura 9-15 Acoplamiento EC en el músculo liso. PIP_2, fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato; PLA, fosfolipasa A; STIC, corriente transitoria espontánea de entrada; STOC, corriente transitoria espontánea de salida.

proteínas G puede condicionar la formación de inositol 1,4,5-trifosfato (IP_3), abriendo de este modo el canal receptor del IP_3 (IP_3R) (v. tabla 6-2, familia n.° 18) y liberando Ca^{2+}. La elevación de la $[Ca^{2+}]_i$ se autorreforzaría, ya que la CICR podría propagarse gracias a los RYR (fig. 9-15) a través de la célula como una onda de Ca^{2+}. Sin embargo, las $[Ca^{2+}]_i$ altas inhiben a los RYR. Los episodios de liberación de Ca^{2+} finalizan a la larga porque una $[Ca^{2+}]_i$ alta inhibe a los RYR, porque se agotan los depósitos de Ca^{2+} del RS, o por la recaptación del Ca^{2+} hacia el RS. Los aumentos de la $[Ca^{2+}]_i$ pueden conducir por sí mismos a una actividad eléctrica periódica al estimular a corrientes de entrada activadas por el Ca^{2+} (p. ej., flujo de salida de Cl^-) y a las corrientes de salida (p. ej., flujo de salida de K^+; v. más adelante).

Algunos músculos lisos se contraen sin potenciales de acción

La generación de un potencial de acción es esencial para que se inicie la contracción del músculo esquelético y cardíaco, pero muchas células del músculo liso pueden contraerse a pesar de ser incapaces de generar un potencial de acción. Como ya hemos comentado, las oscilaciones del V_m pueden dar lugar a contracciones tónicas en ausencia de potenciales de acción. En el músculo liso **multiunitario** normalmente no se producen potenciales de acción. Por ejemplo, en el músculo liso que regula al iris del ojo, neurotransmisores excitadores como la noradrenalina y la ACh provocan una despolarización local conocida como **potencial sináptico o de la unión,** que se parece al potencial de la placa motora en el músculo esquelético (v. pág. 210). Los potenciales de la unión se propagan electrotónicamente (es decir, siguiendo un patrón escalonado) a lo largo de la fibra muscular, alterando de este modo el V_m y provocando la entrada de Ca^{2+} a través de los canales Cav del Ca^{2+} de tipo L. Los cambios escalonados en el V_m también pueden modular la actividad, a través de un mecanismo desconocido, de la fosfolipasa C, que divide a los fosfoinosítidos liberando los segundos mensajeros diacilglicerol (DAG) e IP_3 (v. pág. 58). Estos dos segundos mensajeros son moduladores de la fuerza contráctil. En ausencia de potenciales de acción, algunos músculos lisos unitarios, como el músculo liso vascular, también se contraen como resultado de los cambios escalonados del V_m.

Algunas células del músculo liso se contraen simplemente en respuesta a agonistas extracelulares, con una despolarización mínima y una entrada despreciable de Ca^{2+} desde el exterior. Por ejemplo, un neurotransmisor puede unirse a un receptor, activar a una proteína G y, a través de la fosfolipasa C, generar IP_3, unirse al IP_3R y liberar Ca^{2+} desde el RS.

En el músculo liso la entrada de Ca^{2+} extracelular y el chispazo intracelular de Ca^{2+} activan la contracción

Mientras que el músculo *estriado* tiene túbulos T, el músculo *liso* tiene invaginaciones más rudimentarias y superficiales de la membrana plasmática (v. fig. 9-15) llamadas **caveolas** (v. págs. 42-43). Las células del músculo liso utilizan tres vías principales, que no

booksmedicos.org

booksmedicos.org

son mutuamente excluyentes, para lograr la elevación de la $[Ca^{2+}]_i$ que desencadene la contracción (v. fig. 9-15): 1) la entrada de Ca^{2+} a través de los canales Cav de tipo L en respuesta a la despolarización; 2) la liberación de Ca^{2+} desde el RS a través de canales de liberación de Ca^{2+} RYR e IP_3R, y 3) la entrada de Ca^{2+} a través de canales independientes del voltaje y operados por depósitos.

Entrada de Ca^{2+} a través de canales voltaje-dependientes

Independientemente de que la célula del músculo liso responda a despolarizaciones escalonadas o a potenciales de acción, la despolarización puede producir un flujo de entrada de Ca^{2+} a través de canales Cav de tipo L.

Liberación de Ca^{2+} desde el RS La liberación de Ca^{2+} sarcoplásmico, apreciable en forma de chispazos de Ca^{2+} (v. págs. 242-243) si es lo suficientemente intensa, puede deberse a dos mecanismos en el músculo liso: 1) entrada de Ca^{2+} a través de grupos pequeños de la variante Cav1.2 de los canales de tipo L que activan al subtipo RYR3 de los receptores de rianodina causando una CICR, una amplificación intensa de la señal del Ca^{2+}, y 2) la activación del IP_3R. Los chispazos de Ca^{2+} en diferentes células de músculo liso también pueden aparecer de forma espontánea como consecuencia de la baja probabilidad de apertura aleatoria de los canales RYR. Mientras que la elevación de la $[Ca^{2+}]_i$ a través de la CICR es muy importante en el músculo cardíaco, la vía mediada por el receptor de IP_3 es particularmente significativa para la liberación de Ca^{2+} del RS en el músculo liso.

La relación entre la membrana plasmática y el RS en el músculo liso no es tan regular como las tríadas (v. pág. 229) y las díadas (v. págs. 242-243) en el músculo estriado. A nivel de las caveolas, un **compartimento del RS periférico** rodea a la membrana plasmática, que se invagina quedando a una distancia del RS de solo 15 nm, lo que facilita la difusión del Ca^{2+} y por tanto la CICR. Un entramado más grande de **RS central** discurre a lo largo del eje largo de la célula, desempeñando un papel más importante en el suministro de Ca^{2+} a los miofilamentos intracelulares para la contracción.

La elevación de la $[Ca^{2+}]_i$ en el músculo liso, pero no en el cardíaco, estimula a canales iónicos activados por Ca^{2+} distintos de los RYR (p. ej., canales de K^+ activados por Ca^{2+} y canales de Cl^- activados por Ca^{2+}) que participan en la repolarización y la regulación del tono contráctil. N9-10

Entrada de Ca^{2+} a través de canales de Ca^{2+} operados por depósitos (SOC) En células que carecen de canales Cav, como los epitelios secretores, los mastocitos y los linfocitos, el agotamiento del Ca^{2+} de los compartimentos de almacenamiento en el RE puede desencadenar un flujo de entrada de Ca^{2+} a través de la membrana plasmática, seguido de una captación activa de este Ca^{2+} al RE para rellenar los depósitos. Esta **corriente de Ca^{2+} activada por la liberación de Ca^{2+} (I_{CRAC})** es la base de la **entrada de Ca^{2+} capacitativa,** conocida también como **entrada de Ca^{2+} operada por depósitos (SOCE).** Trabajos en linfocitos han identificado a tres genes que codifican a la **familia Orai de los SOC** (v. tabla 6-2, familia n.° 20 y fig. 6-20*X*). N9-13 Mutaciones con cambio de sentido en el gen *ORAI1* humano eliminan la I_{CRAC} vital para la activación de los linfocitos, dando lugar al síndrome de inmunodeficiencia combinada grave (SICG).

El canal Orai en las células no excitables está bajo el control de la proteína **STIM** que detecta Ca^{2+} en la membrana del RE (v. fig. 9-15). Cuando se agota la $[Ca^{2+}]$ del RE, el Ca^{2+} se disocia de su sitio de unión en la región aminoterminal de la STIM, lo que provoca que esta proteína se agregue en regiones de la membrana del RE íntimamente asociadas a la membrana plasmática. Esta agregación de la STIM desencadena a continuación una interacción directa del extremo carboxiterminal citoplásmico de la STIM con un dominio tipo *coiled-coil* en el extremo carboxiterminal citoplásmico de los tetrámeros Orai. El resultado es una agrupación de tetrámeros Orai para formar canales de Ca^{2+} activos que median el flujo de entrada de Ca^{2+} a través de la membrana plasmática y el relleno posterior de los depósitos del RE. A medida que aumenta la $[Ca^{2+}]$ del RE, el Ca^{2+} vuelve a unirse a la zona de la STIM, suprimiendo la agregación de esta proteína y paralizando la SOCE.

La SOCE está claramente implicada en la regulación de la contracción del músculo liso dependiente de Ca^{2+}. Muchos tipos de músculo liso expresan a las proteínas STIM y Orai. Los canales permeables al Ca^{2+} de la familia TRP (v. tabla 6-2) también están presentes en el músculo liso y pueden estar implicados en la SOCE. N9-11

Tanto la liberación del Ca^{2+} desde el RS como la entrada de Ca^{2+} a través de la SOCE son *independientes* del voltaje. Estos dos mecanismos son la base del **acoplamiento farmacomecánico,** una variante de acoplamiento EC en el cual la liberación intracelular de Ca^{2+} es iniciada por activadores en lugar de estarlo por cambios del voltaje de la membrana. De este modo, como ya se mencionó en el apartado anterior, una gama de fármacos, neurotransmisores excitadores y hormonas pueden inducir la contracción del músculo liso mediante estos mecanismos de acoplamiento, independientemente de la generación del potencial de acción, y también independientemente de los cambios directos en la $[Ca^{2+}]_i$, como se comentará más adelante.

La fosforilación dependiente del Ca^{2+} de la cadena ligera reguladora de la miosina activa los ciclos de entrecruzamiento en el músculo liso

Como ya hemos mencionado, como la actina y la miosina del músculo liso no están tan intensamente organizadas como en el músculo esquelético o en el músculo cardíaco, el músculo liso no muestra las estriaciones características de aquellos. Los filamentos de actina del músculo liso están orientados principalmente en paralelo u oblicuos al eje largo de la célula. Los múltiples filamentos de actina se unen en localizaciones especializadas de la célula denominadas **cuerpos densos,** que contienen α-actinina y que son análogos de las líneas Z organizadoras de los filamentos del músculo estriado. Los cuerpos densos se observan fundamentalmente justo bajo la membrana celular, así como en el interior del miocito. Los filamentos gruesos están intercalados entre los filamentos finos en el músculo liso y son bastante menos abundantes que en el músculo esquelético o en el cardíaco.

En contraste con el mecanismo existente en el músculo estriado, el mecanismo que controla el recambio del entrecruzamiento en el músculo liso es completamente distinto. Aquí el aumento de la $[Ca^{2+}]_i$ inicia una secuencia lenta de acontecimientos bioquímicos que finalmente incrementan la actividad ATPasa de la miosina (fig. 9-16). El primer paso es la unión de cuatro iones de Ca^{2+} a la **calmodulina (CaM),** la cual es muy similar a la troponina C del músculo estriado (v. pág. 233). A continuación, el complejo Ca^{2+}-CaM activa a una enzima conocida como **cinasa de la cadena ligera de la miosina (MLCK),** que a su vez fosforila a la cadena ligera reguladora que se asocia al cuello de la cadena pesada dimérica de la miosina II (v. págs. 233-234). La fosforilación de la cadena ligera provoca un cambio conformacional de la cabeza de la miosina, que aumenta el ángulo entre la cabeza y el dominio del cuello de la miosina y que también aumenta su actividad ATPasa, lo que le permite interaccionar de modo eficiente con la actina y actuar como motor molecular. De este modo, la proteína responsable

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N9-10 STOC y STIC en el músculo liso

Colaboración de Ed Moczydlowski

El registro simultáneo de las imágenes de episodios de chispazos de Ca^{2+} y eventos electrofisiológicos de células del músculo liso ha puesto de manifiesto que los episodios de chispazos de liberación de Ca^{2+} individuales suelen estar acoplados a señales eléctricas en la membrana plasmática conocidos como **STOC (corrientes transitorias espontáneas de salida)** y **STIC (corrientes transitorias espontáneas de entrada).** Las STOC y las STIC son producidas, respectivamente, por canales de K^+ activados por Ca^{2+} y por canales de Cl^- activados por Ca^{2+} en la membrana plasmática, que son activados directamente por el pulso de Ca^{2+} liberado desde el RS en los episodios de chispazos (v. fig. 9-15).

Los canales de K^+ activados por Ca^{2+} en la membrana plasmática del músculo liso abarcan a los canales BK_{Ca} activados por la $[Ca^{2+}]_i$ y por el voltaje positivo, así como a los canales SK e IK activados por el complejo Ca^{2+}-CaM intracelular. El íntimo acoplamiento recíproco entre la liberación de Ca^{2+} intracelular y los canales de K^+ activados por Ca^{2+}, y en particular los canales BK_{Ca}, es un mecanismo de retroalimentación negativa importante para controlar la excitabilidad, la contracción y el tono del músculo liso, un término que describe el estado subyacente de la tensión contráctil. La hiperpolarización de la membrana mediada por la apertura de los canales BK_{Ca} es una respuesta de retroalimentación negativa que protege al músculo liso de una excitación y una contracción excesivas.

El potencial de Nernst para el Cl^- (E_{Cl}) en la mayoría de las células del músculo liso es del orden de −20 mV, notablemente más positivo que el potencial de membrana en reposo típico de la célula del músculo liso de unos −60 mV. En esta situación, la apertura de canales de Cl^- activada por el Ca^{2+} a potenciales de membrana más negativos que el E_{Cl} despolarizará a la célula por el flujo de salida de Cl^- (equivalente al movimiento de entrada de la carga positiva y definido fisiológicamente como una corriente de entrada). Recientemente se han identificado en el músculo liso, en epitelios y en otras células canales de Cl^- activados por Ca^{2+} de la familia anoctamina (v. tabla 6-2, familia n.° 17). La corriente de entrada debida al flujo de salida de Cl^- iniciada por la activación inducida por agonistas de los IP_3R con el consiguiente incremento global de la $[Ca^{2+}]_i$ se ha observado en muchos tipos de células del músculo liso. Como las respuestas de las STIC despolarizan el V_m, aumentan la excitabilidad y favorecen la contracción del músculo liso.

Las consecuencias finales de los cambios en el potencial de membrana, la activación del transmisor y la señalización del chispazo de Ca^{2+} en el músculo liso dependen de interacciones complejas de los gradientes y los canales iónicos. Por ejemplo, a valores muy negativos del V_m, los chispazos de Ca^{2+} pueden aumentar la despolarización de la membrana a través de la activación de la corriente de Cl^- activada por el Ca^{2+} (STIC). La elevación consiguiente del V_m activará después a los canales Cav de tipo L para que potencien aún más la despolarización, la entrada de Ca^{2+} y la contracción de la célula muscular. Posteriormente, la apertura de los canales BK_{Ca} activados por un voltaje positivo y una elevación de la $[Ca^{2+}]_i$ hiperpolarizarán a la célula, inhibirán una entrada adicional de Ca^{2+} y conducirán a la relajación de la célula muscular. Secuencias complejas de los acontecimientos asociados a los chispazos de Ca^{2+}, las ondas de Ca^{2+} y las oscilaciones del Ca^{2+} son la base del comportamiento tónico y fásico de la señalización del Ca^{2+} en el músculo liso.

N9-11 SOCE en el músculo esquelético

Colaboración de Ed Moczydlowski

El posible cometido de la SOCE en la fisiología de otros tipos de células musculares también está investigándose de forma activa. Por ejemplo, las fibras del músculo esquelético expresan proteínas STIM y Orai. Las mutaciones humanas en el gen *ORAI1* humano se asocian a miopatía congénita, pero aún no está clara la función del producto génico en el músculo. Algunos cometidos hipotéticos de la entrada de Ca^{2+} a través de la membrana plasmática por el mecanismo SOCE en el músculo esquelético son la suplementación del Ca^{2+} intracelular para la activación de la contracción, el equilibrio del flujo de entrada y del agotamiento del Ca^{2+}, y la regulación de la función proteica en la unión de tríada.

N9-13 Canales de Ca^{2+} operados por depósitos (SOC)

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

Los canales de Ca^{2+} operados por depósitos y operados por receptores no se definen por la estructura del canal, sino por su aparente regulación fisiológica.

Los canales de Ca^{2+} **operados por receptores** (ROC), conocidos también como «canales operados por segundos mensajeros», actúan de mediadores de la entrada de Ca^{2+} en respuesta a la estimulación de un receptor acoplado a la proteína G_q (v. tabla 3-2) o de un receptor de tirosina-cinasa (v. pág. 68) y el incremento consiguiente en la actividad de la fosfolipasa C (v. pág. 58), como la PLCβ o la PLCγ.

Los canales de Ca^{2+} **operados por depósitos** (SOC) actúan de mediadores de la entrada de Ca^{2+} «capacitativa» desencadenada por el agotamiento del Ca^{2+} en el interior del retículo endoplásmico. La tapsigargina, un inhibidor específico de la bomba de Ca^{2+} del retículo endoplásmico o SERCA, puede provocar el agotamiento de las reservas internas de Ca^{2+}. Como se comentó en la página 247, una clase de SOC consta de los canales ORAI y sus proteínas STIM asociadas.

Aunque el canal ORAI y las proteínas STIM suponen una vía para la activación de la SOC independiente del voltaje en el **músculo liso,** pruebas recientes sugieren que los canales TRP permeables al Ca^{2+} (v. fig. 6-20*I* y pág. 169), **TRPC1** y **TRPC5,** pueden funcionar como SOC en miocitos de la vena porta de mamíferos. La activación de estos canales TRP en el músculo liso de la vena porta parece estar acoplada a la liberación de Ca^{2+} interno mediada por el IP_3 a través de mecanismos que implican la activación del receptor adrenérgico α1 de la vía de la fosfolipasa C que abarca al IP_3, el diacilglicerol y la proteína-cinasa C, y la calmodulina. Está claro que hay que seguir trabajando en el estudio de las bases moleculares de los canales SOC en el músculo liso y en las funciones fisiológicas de los canales ORAI humanos.

BIBLIOGRAFÍA

Yildirim E, Kawasaki BT, Birnbaumer L. Molecular cloning of TRPC3a, an N-terminally extended, store-operated variant of the human C3 transient receptor potential channel. Proc Natl Acad Sci USA 2005;102:3307-11.

Albert AP, Saleh SN, Peppiatt-Wildman CM, Large WA. Multiple activation mechanisms of store-operated TRP channels in smooth muscle cells. J Physiol 2007;583(1):25-36.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

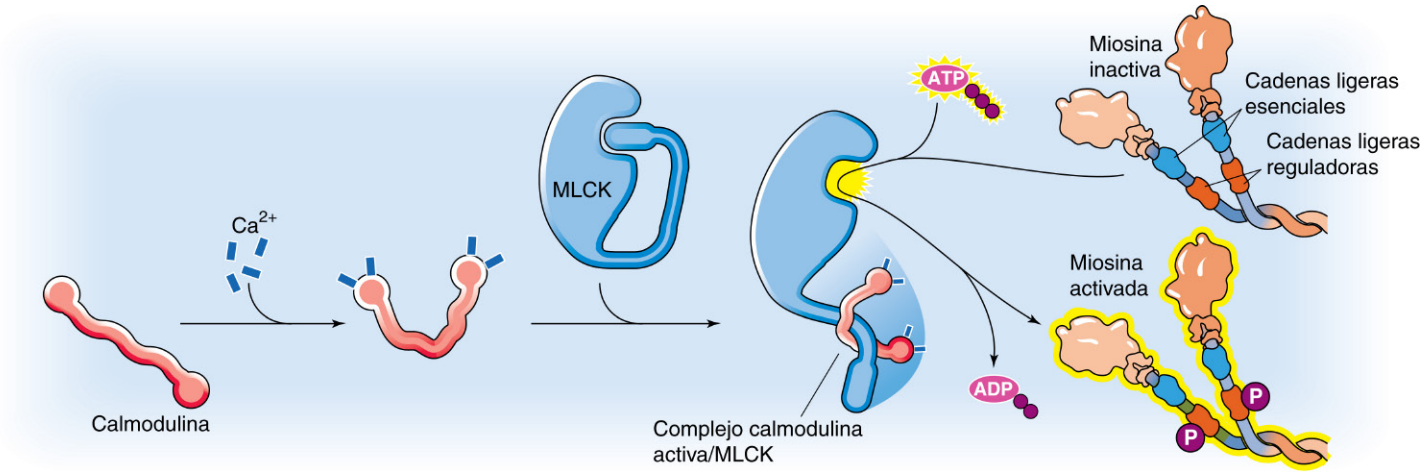


Figura 9-16 Papel del Ca^{2+} en el desencadenamiento de la contracción del músculo liso.

de la unión del Ca^{2+} para transducir los incrementos de la $[Ca^{2+}]_i$ desencadenantes de la contracción en el músculo liso es la CaM, en vez de la troponina C. Obsérvese que en el músculo liso la contracción no puede comenzar hasta que la MLCK aumente la actividad ATPasa de la miosina, lo cual es un proceso dependiente del tiempo y relativamente lento. Por el contrario, la actividad ATPasa de la cabeza de la miosina en el músculo esquelético y cardíaco es constitutivamente alta y el ciclo de entrecruzamientos comienza en cuanto la tropomiosina se sale de su ruta.

Aparte de activar a los filamentos *gruesos* del músculo liso, el complejo Ca^{2+}-CaM actúa indirectamente sobre los filamentos finos para eliminar la inhibición tónica de las interacciones entre la actina y la miosina que se deben a su inhibición estérica. Dos proteínas, caldesmón y calponina, inhiben tónicamente la interacción entre la actina y la miosina. Ambas son proteínas de unión de Ca^{2+}-CaM y ambas se unen a la actina y la tropomiosina. La **calponina,** que está en una estoiquiometría fija con la tropomiosina y la actina (una calponina, dos tropomiosinas y siete monómeros de actina), inhibe tónicamente la actividad ATPasa de la miosina. El complejo Ca^{2+}-CaM no solo activa a la MLCK (una CaMK; v. pág. 60) sino que tiene dos efectos sobre la calponina. En primer lugar, el complejo Ca^{2+}-CaM se une a la calponina. En segundo lugar, el complejo Ca^{2+}-CaM activa a la CaMKII, que fosforila a la calponina. Ambos efectos mitigan la inhibición de la actividad ATPasa de la miosina ejercida por la calponina. El **caldesmón** es otra proteína reguladora del músculo liso que parece actuar como la calponina, inhibiendo tónicamente a la actividad ATPasa activada por actina de la miosina en el músculo liso. Contiene dominios de unión a la actina, la miosina y la tropomiosina, así como al complejo Ca^{2+}-CaM. Parece bloquear la interacción de la actina con la miosina; sin embargo, aún existe cierta controversia sobre su mecanismo exacto.

Aunque los pasos del ciclo de entrecruzamiento en el músculo liso son parecidos a los del músculo esquelético y cardíaco (v. fig. 9-7), el músculo liso controla el inicio del ciclo de un modo distinto, en el paso 2 de la figura 9-7, donde el Ca^{2+}, como ya hemos comentado antes, confiere una actividad ATPasa a la cabeza de la miosina. Recuérdese que la actividad ATPasa del músculo estriado es siempre alta y que el Ca^{2+} regula el acceso de la cabeza de la miosina a la actina. Otra diferencia entre el músculo liso y el estriado es que la frecuencia del ciclo de entrecruzamientos en el músculo liso es menor de un décimo de la del músculo esquelético. Esta variación refleja las diferencias en las propiedades de las isoformas de la miosina que se expresan en varios tipos celulares. Aunque el ciclo de entrecruzamientos ocurre con menos frecuencia en el músculo liso, la generación de la fuerza puede ser grande o incluso mayor, quizás porque los entrecruzamientos permanecen intactos durante un período largo con cada ciclo. Es probable que este período largo durante el cual permanecen intactos los entrecruzamientos refleje un ritmo menor de liberación de ADP desde la isoforma de la miosina del músculo liso.

Para que finalice la contracción del músculo liso se necesita la desfosforilación de la cadena ligera de miosina

Como el Ca^{2+} desencadena la contracción del músculo liso mediante la inducción de la fosforilación de la cadena ligera reguladora de la miosina, en lugar de hacerlo mediante la simple unión a la troponina C en el músculo estriado, el mero restablecimiento de la $[Ca^{2+}]_i$ a su bajo valor de reposo no produce relajación muscular. Para que el músculo liso se relaje se necesita la desfosforilación de las cadenas ligeras de la miosina (MLC) por la **fosfatasa de la cadena ligera de la miosina (MLCP).** Esta fosfatasa es un heterotrímero que consta de subunidades con masas moleculares de 130, 20 y 37 kDa. La subunidad de 130 kDa confiere especificidad a la unión de la miosina; la proteína de 37 kDa es la subunidad catalítica responsable de la actividad desfosforiladora.

La contracción del músculo liso puede ocurrir sin incrementos en la $[Ca^{2+}]_i$

Mientras que numerosos estímulos excitadores se basan en el incremento de la $[Ca^{2+}]_i$ para provocar la contracción, algunos estímulos parecen causar la contracción sin un incremento cuantificable de la $[Ca^{2+}]_i$. Un mecanismo por el cual los estímulos excitadores podrían inducir contracciones independientes del Ca^{2+} es la modulación directa de la actividad de las proteínas reguladoras y contráctiles. De hecho, la magnitud de la fuerza desarrollada a una $[Ca^{2+}]_i$ concreta puede ser variable. Este cociente fuerza/$[Ca^{2+}]_i$ puede aumentar o disminuir y por lo general es mayor durante la activación farmacomecánica que durante las contracciones activadas mediante despolarización. Como la fosforilación de la MLC constituye un determinante fundamental de la fuerza contráctil en el músculo liso, las contracciones independientes del Ca^{2+} pueden deberse a un aumento del ritmo de fosforilación de la MLC por la MLCK o bien por un descenso en el ritmo de desfosforilación de la MLC por la MLCP. Un sistema de segundo mensajero que puede disminuir la actividad de las fosfatasas es la proteína-cinasa C (PKC;

booksmedicos.org

booksmedicos.org

v. págs. 60-61). Por tanto, algunos estímulos excitadores son capaces de iniciar la contracción del músculo liso induciendo la liberación de Ca^{2+} mediada por IP_3 desde los depósitos intracelulares, así como mediante descensos de la actividad de la MLCP mediados por la PKC. Estas vías son ejemplos adicionales del **acoplamiento farmacomecánico** (v. pág. 247).

El aumento de la $[Ca^{2+}]_i$ y de la sensibilidad al Ca^{2+} del aparato contráctil favorece la fuerza contráctil

A diferencia del músculo esquelético, donde el desarrollo de la fuerza se debe a la sumación de *tirones* musculares individuales, cada célula del músculo liso puede mantener una contracción mantenida cuya fuerza puede graduarse a lo largo de un rango amplio. La fuerza contráctil en el músculo liso depende en gran medida del equilibrio relativo entre la fosforilación y la desfosforilación de las MLC. El ritmo de fosforilación de la MLC está regulado por el complejo Ca^{2+}-CaM, el cual depende a su vez de los *niveles intracelulares de* Ca^{2+}. Las células del músculo liso pueden regular la $[Ca^{2+}]_i$ de forma más precisa que el músculo esquelético y el músculo cardíaco por varias razones. En primer lugar, las células del músculo liso que no generan potenciales de acción, sino que muestran respuestas escalonadas del V_m a los neurotransmisores o las hormonas, son capaces de afinar el flujo de entrada de Ca^{2+} a través de canales voltaje-dependientes. En segundo lugar, la liberación de Ca^{2+} desde los depósitos intracelulares puede modularse mediante la generación de segundos mensajeros intracelulares inducida por neurotransmisores, como el IP_3. Esta modulación permite un control más fino de la liberación del Ca^{2+} que la que ocurre en el canal de liberación de Ca^{2+} del RS por los canales de Ca^{2+} de tipo L en el músculo esquelético y en el músculo cardíaco.

Un segundo nivel de control sobre la fuerza contráctil ocurre a través de la regulación de la *sensibilidad al* Ca^{2+} por proteínas que regulan la contracción. Por ejemplo, la inhibición de la MLCP altera el equilibrio entre la fosforilación y la desfosforilación, permitiendo de hecho una contracción mayor a una $[Ca^{2+}]_i$ menor. Algunos neurotransmisores actúan inhibiendo la fosfatasa, lo cual parece deberse a la activación de receptores acoplados a proteínas G. Otro mecanismo para gobernar la sensibilidad al Ca^{2+} de las proteínas que regulan la contracción es la alteración de la sensibilidad al Ca^{2+} de la MLCK. La fosforilación de la MLCK por varias proteína cinasas, como PKA, PKC y CaMK, disminuye la sensibilidad de la MLCK a la activación por parte del complejo Ca^{2+}-CaM.

El músculo liso mantiene una fuerza alta con un consumo de energía bajo

Al músculo liso a menudo se le exige mantener una fuerza alta durante períodos largos. Si consumiese ATP a los ritmos a los que lo hace el músculo estriado, las demandas metabólicas serían considerables y el músculo sería propenso a la fatiga. Sin embargo, a diferencia del músculo estriado, el músculo liso es capaz de mantener una fuerza alta con un ritmo de hidrólisis de ATP escaso. Este estado de consumo de energía escaso con una tensión alta suele denominarse **estado de cerrojo.** El estado de cerrojo en el músculo liso es singular, porque puede mantenerse una tensión alta a pesar de que descienda el grado de activación muscular por estímulos excitadores. Como resultado, la fuerza se mantiene con niveles de fosforilación de la MLCK más bajos.

Aún no se conoce con detalle el mecanismo que sustenta el estado de cerrojo, si bien parece deberse en gran medida a cambios en la cinética de la formación y el desacoplamiento de los entrecruzamientos entre la actina y la miosina. Estos cambios pueden ser el resultado directo de un descenso en el ritmo al cual se desacoplan los entrecruzamientos desfosforilados. Además, la proporción de cabezas de miosina entrecruzadas con la actina está relacionada con el cociente de tasas de acoplamiento y de desacoplamiento. Por tanto, sería razonable prever que una disminución del ritmo de desacoplamiento permitiría que se mantuviese un número mayor de entrecruzamientos, lo que resultaría en un ritmo menor de ciclos de entrecruzamiento y de hidrólisis de ATP. De este modo, parece que el músculo liso es capaz de disminuir el ciclo de entrecruzamientos inmediatamente antes del desacoplamiento, algo que solo sucede en el músculo esquelético (v. fig. 9-7) a valores bajos de ATP (como en la *rigidez cadavérica*).

DIVERSIDAD ENTRE LOS MÚSCULOS

Como hemos visto, cada tipo de músculo (esquelético, cardíaco y liso) puede distinguirse basándose en sus características histológicas singulares, en sus mecanismos de acoplamiento EC y en la regulación de la función contráctil. Sin embargo, incluso dentro de cada una de estas tres categorías, el músculo en las distintas localizaciones debe servir a propósitos marcadamente diferentes, con demandas distintas de fuerza, velocidad y fatigabilidad. Esta diversidad es factible por las diferencias en la expresión de isoformas concretas de las diferentes proteínas contráctiles y reguladoras (v. tabla 9-1).

El músculo esquelético está compuesto de fibras de contracción lenta y de contracción rápida

Algunos músculos esqueléticos deben ser resistentes a la fatiga y capaces de mantener la tensión durante períodos relativamente largos, aunque no necesiten contraerse rápidamente. Algunos ejemplos son los músculos que mantienen la postura corporal, como el músculo sóleo de la parte inferior de la pierna. Por el contrario, otros necesitan contraerse rápidamente, si bien con poca frecuencia. Entre ellos están, por ejemplo, los músculos extraoculares, que deben contraerse rápidamente para redirigir el ojo a medida que un objeto va desplazándose por el campo visual.

Las fibras musculares individuales se clasifican en fibras de *contracción lenta (tipo I)* o de *contracción rápida (tipo II),* en función del ritmo de desarrollo de la fuerza. Estos tipos de fibras se distinguen también por su aspecto histológico y por su capacidad para resistir la fatiga.

Las **fibras de contracción lenta** (tabla 9-2) por lo general son más finas y están rodeadas por un entramado capilar más denso. Estas fibras de **tipo I** también tienen un aspecto rojizo, debido a la gran cantidad de proteína de unión al oxígeno **mioglobina** (v. págs. 648-649) en el interior del citoplasma. Este rico entramado capilar, junto con la mioglobina, facilita el transporte de oxígeno hasta las fibras de contracción lenta, que dependen sobre todo del metabolismo oxidativo para obtener energía. La maquinaria metabólica de la fibra de contracción lenta también favorece el metabolismo oxidativo debido a que su contenido de glucógeno y su actividad enzimática glucolítica son bajas, mientras que el contenido mitocondrial y de enzimas oxidativas es alto. El metabolismo oxidativo es lento pero eficiente, lo que hace que estas fibras sean resistentes a la fatiga.

Las **fibras de contracción rápida** muestran diferencias entre ellas en cuanto a la fatigabilidad. Algunas fibras de contracción rápida son resistentes a la fatiga **(tipo IIa);** dependen del metabolismo oxidativo y son bastante parecidas a las fibras de contracción lenta en cuanto al contenido de mioglobina (de hecho, son rojas) y

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

TABLA 9-2 Propiedades de las fibras musculares de contracción rápida y lenta

	CONTRACCIÓN LENTA	CONTRACCIÓN RÁPIDA	CONTRACCIÓN RÁPIDA
Sinónimo	Tipo I	Tipo IIa	Tipo IIx/IIb
Fatiga	Resistente	Resistente	Fatigable
Color	Rojo (mioglobina)	Rojo (mioglobina)	Blanco (mioglobina baja)
Metabolismo	Oxidativo	Oxidativo	Glucolítico
Mitocondrias	Abundantes	Más abundantes	Menos abundantes
Glucógeno	Bajo	Abundante	Alto

en cuanto a la maquinaria metabólica. Una diferencia importante es que las fibras oxidativas de contracción rápida contienen una gran cantidad de glucógeno y tienen un mayor número de mitocondrias que las fibras de contracción lenta. Estas características aseguran una generación adecuada de ATP para compensar el mayor ritmo de hidrólisis de ATP en las fibras de contracción rápida.

Otras fibras de contracción rápida no son capaces de llevar a cabo un metabolismo oxidativo suficiente para mantener la contracción. Como dichas fibras dependen de la energía que está almacenada en forma de glucógeno (y fosfocreatina) se fatigan con mayor facilidad. Las fibras de contracción rápida fatigables **(tipo IIx/IIb)** tienen menos mitocondrias y menores concentraciones de mioglobina y de enzimas oxidativas. Dado su bajo contenido en mioglobina, las fibras de tipo IIb tienen un aspecto blanco. Sin embargo, son más ricas en actividad enzimática glucolítica que el resto de fibras.

En realidad, las fibras de contracción lenta y rápida representan los extremos de un espectro continuo de fibras musculares. Además, cada músculo concreto está compuesto de fibras de todos los tipos, si bien predomina uno de ellos. Las diferencias entre los tipos de fibras derivan en gran medida de diferencias en la expresión de isoformas de las diferentes proteínas contráctiles y reguladoras (v. tabla 9-1).

Las diferencias en el ritmo de contracción, por ejemplo, pueden estar directamente relacionadas con el ritmo máximo de actividad ATPasa de la miosina. En la base de datos del genoma humano hay 15 genes *MYH* que codifican **cadenas pesadas de la miosina (MHC).** La expresión de estos genes y sus variantes de *splicing* difiere entre los diversos tipos de músculos y en función del estado de desarrollo. El músculo esquelético expresa al menos seis genes *MYH* (*MYH1* a *MYH4, MYH8, MYH13*). En la mayoría de los casos, un tipo de fibra muscular expresa un solo tipo de MHC, cuya actividad ATPasa parece corresponderse con el ritmo de contracción en dicho tipo de fibra. Mientras que la mayoría de las fibras expresan un tipo de MHC, algunas expresan una combinación de dos tipos distintos. Estas células híbridas tienen ritmos de contracción intermedios al de los dos tipos de células puros.

Las diferencias en los ritmos y en la fuerza de la contracción también pueden reflejar diferencias en la expresión de los tipos de **cadenas ligeras de la miosina** u otros componentes del acoplamiento EC, como la **bomba de Ca del RS** (la SERCA), la calsecuestrina, los canales de liberación de Ca^{2+} y la troponina C (v. tabla 9-1). Además, algunas proteínas reguladoras, como fosfolamban, se expresan en ciertos tipos de músculos (es decir, esquelético de contracción lenta, cardíaco, liso) y no en otros.

Un rasgo particularmente interesante de la diferenciación muscular es que la determinación del tipo de fibra no es estática. Durante el entrenamiento de ejercicio o durante los cambios en los patrones de estimulación nerviosa pueden producirse cambios en la expresión de las isoformas de las proteínas contráctiles y reguladoras. Por ejemplo, es posible que se desarrolle una mayor proporción de fibras de contracción rápida en un músculo concreto con un entrenamiento repetitivo. Incluso es factible inducir isoformas específicas de corazón en el músculo esquelético administrando los patrones de estimulación apropiados.

Las propiedades de las células cardíacas varían en función de su localización en el corazón

Al igual que el músculo esquelético consta de muchos tipos de fibras, también el músculo cardíaco tiene una gran variedad. Las propiedades electrofisiológicas y mecánicas del músculo cardíaco varían en función de su localización (en aurículas, sistema de conducción o ventrículos). Además, incluso entre las células situadas en la misma localización anatómica pueden existir diferencias funcionales entre las células musculares situadas cerca de la superficie del corazón *(células epicárdicas)* y aquellas que revisten el interior de las mismas cámaras *(células endocárdicas).* Al igual que en el músculo esquelético, muchas de estas diferencias reflejan variaciones en la expresión de las isoformas de diversas proteínas contráctiles y reguladoras. Aunque algunas de las isoformas proteicas expresadas en el tejido cardíaco son idénticas a las expresadas en el músculo esquelético, muchas de las proteínas tienen isoformas cardíacas específicas (v. tabla 9-1). La MHC en el corazón, por ejemplo, existe en dos isoformas, α y β, que pueden expresarse de forma independiente o combinadas.

Las propiedades del músculo liso difieren notablemente entre los tejidos y pueden adaptarse con el tiempo

Si se piensa que el músculo liso desempeña una amplia gama de funciones, como la regulación del diámetro de los vasos sanguíneos, la propulsión del bolo alimenticio a lo largo del aparato gastrointestinal, la regulación del diámetro de las vías respiratorias y el alumbramiento de un recién nacido desde el útero, no debe sorprendernos que sea un tipo de músculo particularmente diverso. Aparte de distinguirse en músculo unitario o multiunitario (v. pág. 243), el músculo liso de órganos distintos puede presentar diferencias en cuanto al control nervioso y hormonal, en la actividad eléctrica y en las características de la contracción.

Incluso pueden existir diferencias funcionales importantes entre células del músculo liso dentro del mismo tipo de tejido. Por ejemplo, las células del músculo liso vascular en el interior de las paredes de dos arteriolas que perfunden a órganos diferentes pueden variar en su respuesta contráctil ante estímulos distintos. Incluso pueden existir diferencias entre las células del músculo liso vascular en dos puntos distintos dentro de una misma vía arterial.

El fenotipo del músculo liso dentro de un órgano concreto puede cambiar al hacerlo las demandas. Por ejemplo, el útero está compuesto de músculo liso, denominado **miometrio** (v. fig. 56-2), que sufre una transformación formidable durante la gestación a medida que va preparándose para el momento del parto. Aparte de hipertrofiarse, desarrolla un mayor número de acoplamientos entre sus células mediante la formación de uniones en hendidura. Las células también sufren cambios en la expresión de sus isoformas proteicas contráctiles. Los cambios en la expresión de los canales iónicos y en los receptores hormonales facilitan la actividad eléctrica rítmica. Esta actividad está coordinada en todo el miometrio gracias a la propagación de potenciales de acción e incrementos de la $[Ca^{2+}]_i$ a través de uniones en hendidura. Estas contracciones

booksmedicos.org

booksmedicos.org

TABLA 9-3 Comparativa de las propiedades entre los tipos musculares

	ESQUELÉTICO	CARDÍACO	LISO
Mecanismo de excitación	Transmisión neuromuscular (liberación de ACh, activación del receptor nicotínico de la ACh)	Despolarización del marcapasos, propagación electrotónica a través de uniones en hendidura	Transmisión sináptica Receptores activados por agonistas Acoplamiento eléctrico Potenciales del marcapasos
Actividad eléctrica de la célula muscular	Espigas del potencial de acción	Mesetas del potencial de acción	Espigas, mesetas del potencial de acción Cambios escalonados en el potencial de membrana Ondas lentas
Sensor de Ca^{2+}	Troponina C	Troponina C	CaM
Acoplamiento EC	Canal de Ca^{2+} de tipo L (receptor Cav1.1, DHP) en la membrana del túbulo T que activa mecánicamente al canal de liberación del Ca^{2+} en la membrana del RS (RYR1)	Entrada de Ca^{2+} a través del canal de Ca^{2+} de tipo L (receptor Cav1.2, DHP) que desencadena la liberación de Ca^{2+} (chispazos) a través del RYR2 en la membrana del RS	Entrada de Ca^{2+} a través de canales de Ca^{2+} voltaje-dependientes, Cav1.2 Liberación de Ca^{2+} mediada por Ca^{2+} o IP_3 (chispazos) a través del RYR3 o IP_3R1, IP_3R2, IP_3R3 en la membrana del RS Entrada de Ca^{2+} a través de SOC por canales Orai y TRP
Finalización de la contracción	Degradación de la ACh por la acetilcolinesterasa Captación de Ca^{2+} por el RS	Repolarización del potencial de acción Captación de Ca^{2+} por el RS	MLCP Captación de Ca^{2+} por el RS
Duración de la contracción	20-200 ms	200-400 ms	200 ms, mantenida
Regulación de la fuerza	Frecuencia y sumación multifibra	Regulación de la entrada de calcio	Equilibrio entre fosforilación y desfosforilación de MLCK Estadio de cerrojo
Metabolismo	Oxidativo, glucolítico	Oxidativo	Oxidativo

rítmicas y coordinadas se desarrollan espontáneamente, si bien están notablemente influenciadas por la hormona oxitocina, cuyos valores aumentan inmediatamente antes y durante el trabajo de parto y justo después del alumbramiento.

Estas diferencias en la función del músculo liso en los diferentes tejidos o incluso a lo largo de la vida de una sola célula, probablemente reflejen diferencias en la composición proteica. De hecho, si se comparan con el músculo estriado, las células del músculo liso expresan una variedad mayor de isoformas de proteínas contráctiles y reguladoras (v. tabla 9-1). Esta variedad es el resultado tanto de la expresión de múltiples genes como de la variabilidad entre los productos del ARNm de un mismo gen (v. págs. 96-97). Esta riqueza en la diversidad probablemente tenga consecuencias importantes en la función de la célula del músculo liso.

Las células del músculo liso expresan una amplia gama de neurotransmisores y de receptores hormonales

Quizás una de las fuentes más impresionantes de la diversidad entre las células del músculo liso esté relacionada con las diferencias en la respuesta a los neurotransmisores, a factores ambientales y a hormonas circulantes. Las células del músculo liso difieren ampliamente en cuanto a los tipos de receptores de superficie de la célula que regulan los efectos de estos diferentes mediadores. En general, las células del músculo liso expresan una amplia gama de receptores cuya estimulación puede dar lugar a contracción o a relajación. Numerosas sustancias actúan a través de diferentes subtipos de receptores en células distintas, y estos subtipos pueden actuar a través de mecanismos diferentes. Por ejemplo, mientras que algunos receptores de neurotransmisores/hormonas pueden ser canales iónicos activados por ligando (p. ej., el receptor P2X activado por ATP, que es un canal de Ca^{2+}), otros son receptores acoplados a proteínas G (p. ej., β_2-adrenérgico, M_2 muscarínico) que actúan directamente sobre sus efectores o bien lo hacen a través de segundos mensajeros intracelulares (p. ej., AMPc, GMPc, o IP_3 y DAG).

La lista de neurotransmisores (v. tabla 20-7), hormonas (v. tabla 20-8) y factores ambientales (v. tabla 20-9) que regulan la función de las células del músculo liso vascular es amplísima. Sin embargo, estímulos idénticos pueden dar lugar a respuestas fisiológicas notablemente diferentes por parte del músculo liso en localizaciones distintas. Por ejemplo, las células del músculo liso arterial sistémico se relajan cuando disminuye la concentración de oxígeno a su alrededor, mientras que el músculo liso arterial pulmonar se contrae cuando disminuye la concentración de oxígeno local (v. pág. 687).

En la tabla 9-3 se muestra un resumen comparativo de los diferentes tipos de músculos.

BIBLIOGRAFÍA

La lista de referencias está disponible en www.StudentConsult.com.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

BIBLIOGRAFÍA

Libros y revisiones

Beard NA, Casarotto MG, Wei L, et al. Regulation of ryanodine receptors by calsequestrin: Effect of high luminal Ca^{2+} and phosphorylation. Biophys J 2005;88:3444-54.

Betzenhauser MJ, Marks AR. Ryandodine receptor channelopathies. Pflugers Arch 2010;460:467-80.

Canepari M, Pellegrino MA, D'Antona G, Bottinelli R. Skeletal muscle fibre diversity and the underlying mechanisms. Acta Physiol (Oxf) 2010;199(4):465-76.

Cheng H, Lederer WJ. Calcium sparks. Physiol Rev 2008;88:1491-545.

Deng X, Wang Y, Zhou Y, et al. STIM and Orai: Dynamic intermembrane coupling to control cellular calcium signals. J Biol Chem 2009;284(34):22501-5.

Dominguez R. Tropomyosin: The gatekeeper's view of the actin filament revealed. Biophys J 2011;100:797-8.

Dominguez R, Holmes KC. Actin structure and function. Annu Rev Biophys 2011;40:169-86.

Farah CS, Reinach FC. The troponin complex and regulation of muscle contraction. FASEB J 1995;9:755-67.

Franzini-Armstrong C, Protasi F. Ryanodine receptors of striated muscles: A complex channel capable of multiple interactions. Physiol Rev 1997;77:699-729.

Hogan PG, Lewis RS, Rao A. Molecular basis of calcium signaling in lymphocytes: STIM and ORAI. Annu Rev Immunol 2010;28:491-533.

Holda J, Klishin A, Sedova M, et al. Capacitative calcium entry. News Physiol Sci 1998;13:157-63.

Holmes KC. Structural biology: Actin in a twist. Nature 2009;457:389-90.

Horowitz A, Menice CB, Laporte R, Morgan KG. Mechanisms of smooth muscle contraction. Physiol Rev 1996;76:967-1003.

Kaam KE, Stull JT. Signaling to myosin regulatory light chain in sarcomeres. J Biol Chem 2011;286:9941-7.

Khananshvili D. The SLC8 gene family of sodium–calcium exchangers (NCX)—structure, function, and regulation in health and disease. Mol Aspects Med 2013;34:220-35.

Lab Tests Online: Troponins: The test. http://labtestsonline.org/understanding/analytes/troponin/tab/test. Accessed October 2014.

Lanner JT, Georgiou DK, Joshi AD, Hamilton SL. Ryanodine receptors: Structure, expression, molecular details, and function in calcium release. Cold Spring Harb Perspect Biol 2010;2:1-21. a003996.

Launikonis BS, Murphy RM, Edwards JN. Toward the roles of store-operated Ca^{2+} entry in skeletal muscle. Pflugers Arch 2010;460:813-23.

Lee B, Vermassen E, Yoon SY, et al. Phosphorylation of IP3R1 and the regulation of $[Ca^{2+}]_i$ responses at fertilization: A role for the MAP kinase pathway. Development 2006;133(21):4355-65.

Luther PK. The vertebrate muscle Z-disc: Sarcomere anchor for structure and signaling. J Muscle Res Cell Motil 2009;30:171-85.

Parekh AB, Penner R. Store depletion and calcium influx. Physiol Rev 1997;77:901-30.

Rao JN, Rivera-Santiago R, Li XE, et al. Structural analysis of smooth muscle tropomyosin alpha and beta isoforms. J Biol Chem 2012;287:3165-74.

Serysheva II, Ludtke SJ, Baker ML, et al. Subnanometer-resolution electron cryomicroscopy-based domain models for the cytoplasmic region of skeletal muscle RyR channel. Proc Natl Acad Sci U S A 2008;105(28):9610-5.

Spudich JA. The myosin swinging cross-bridge model. Nat Rev Mol Cell Biol 2001;2(5):387-92.

Spudich JA. Hypertrophic and dilated cardiomyopathy: Four decades of basic research on muscle lead to potential therapeutic approaches to these devastating genetic diseases. Biophys J 2014;106:1236-49.

Striggow F, Ehrlich BE. Ligand-gated calcium channels inside and out. Curr Opin Cell Biol 1996;8:490-5.

Sweeny HL, Houdusse A. Structural and functional insights into the myosin motor mechanism. Annu Rev Biophys 2010;39:539-57.

Teerlink JR. A novel approach to improve cardiac performance: Cardiac myosin activators. Heart Fail Rev 2009;14(4):289-98.

Tskhovrebova L, Trinick J. Roles of titin in the structure and elasticity of the sarcomere. J Biomed Biotechnol 2010;2010:1-7. 612482.

Wray S, Burdyga T. Sarcoplasmic reticulum function in smooth muscle. Physiol Rev 2010;99:113-78.

Zhao X, Weisleder N, Han X, et al. Azumolene inhibits a component of store-operated calcium entry coupled to the skeletal muscle ryanodine receptor. J Biol Chem 2006;281:33477-86.

Artículos de revista

Brown JH, Zhou Z, Reshetnikova L, et al. Structure of the mid-region of tropomyosin: Bending and binding sites for actin. Proc Nat Acad Sci U S A 2005;102:18878-83.

Cannell MB, Cheng H, Lederer WJ. The control of calcium release in heart muscle. Science 1995;268:1045-9.

Finer JT, Simmons RM, Spudich JA. Single myosin molecule mechanics: Piconewton forces and nanometre steps. Nature 1994;368:113-9.

Gordon AM, Huxley AF, Julian FJ. The variation in isometric tension with sarcomere length in vertebrate muscle. J Physiol 1966;184:170-92.

Khananshvili D. The SLC8 gene family of sodium-calcium exchangers (NCX)—structure, function, and regulation in health and disease. Mol Aspects Med 2013;34(2–3):220-35.

Li XE, Tobacman LS, Mun JY, et al. Tropomyosin position on F-actin revealed by EM reconstruction and computational chemistry. Biophys J 2011;100:1005-13.

Mickelson JR, Louis CF. Malignant hyperthermia: Excitation-contraction coupling, Ca^{2+}-release channel, and cell Ca^{2+} regulation defects. Physiol Rev 1996;76:537-92.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Página deliberadamente en blanco

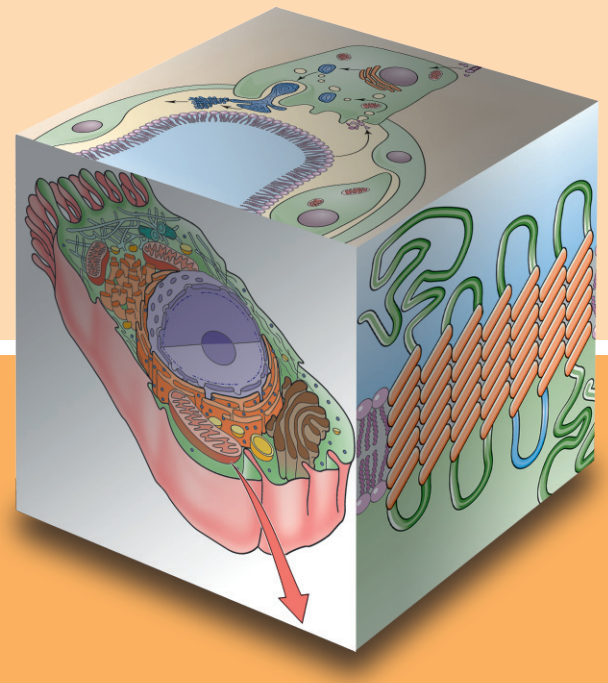
booksmedicos.org

booksmedicos.org

SECCIÓN III

SISTEMA NERVIOSO

Capítulo 10 Organización del sistema nervioso, pág. 254
Capítulo 11 El microentorno neuronal, pág. 275
Capítulo 12 Fisiología de las neuronas, pág. 295
Capítulo 13 Transmisión sináptica en el sistema nervioso, pág. 307
Capítulo 14 Sistema nervioso autónomo, pág. 334
Capítulo 15 Transducción sensorial, pág. 353
Capítulo 16 Circuitos del sistema nervioso central, pág. 390



booksmedicos.org

booksmedicos.org

CAPÍTULO 10

ORGANIZACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO

Bruce R. Ransom

El cerebro humano es el tejido más complejo del cuerpo. Media comportamientos que van desde los movimientos más simples y la percepción sensorial hasta el aprendizaje, la memoria y la consciencia. Es el órgano de la mente y el responsable de la capacidad humana para la invención, el descubrimiento y el lenguaje. Muchas de las funciones cerebrales aún no se comprenden con detalle. De hecho, la función más notoria del cerebro humano, como es su capacidad para pensar, apenas se conoce. Su capacidad para reflexionar sobre sí mismo es una paradoja filosófica. Nuestra falta de conocimientos acerca de aspectos fundamentales de la función cerebral contrasta con nuestro grado de comprensión acerca de las funciones primordiales de órganos de otros sistemas como el corazón, los pulmones y los riñones. No obstante, en las últimas décadas se han logrado avances formidables.

En esta parte del libro presentamos la fisiología del sistema nervioso de una manera complementaria a como lo hacen los textos de neurobiología y neuroanatomía. En este capítulo revisamos la anatomía celular, del desarrollo y macroscópica del sistema nervioso. En el capítulo 11 describimos el entorno líquido que rodea a las neuronas en el cerebro, cómo este entorno interactúa con el resto del líquido extracelular del cuerpo y el papel de las células gliales. Los capítulos 12 y 13 se centran en los principios fisiológicos fundamentales que subyacen en el funcionamiento de los elementos celulares cerebrales. Otro de los objetivos fundamentales de esta sección es proporcionar una información más detallada de aquellas partes del sistema nervioso que desempeñan papeles cruciales en la fisiología de otros sistemas del cuerpo. De este modo, en el capítulo 14 describimos el sistema nervioso autónomo, que controla vísceras como el corazón, los pulmones y el aparato digestivo. Finalmente, en los capítulos 15 y 16 abordamos los sentidos especiales y los circuitos neuronales sencillos.

El sistema nervioso puede dividirse en central, periférico y autónomo

La subdivisión del sistema nervioso es en cierto modo arbitraria. Todos los elementos del sistema nervioso trabajan íntimamente unidos, de manera que no existen límites claros. Sin embargo, las definiciones tradicionales de las subdivisiones permiten establecer un marco de trabajo útil para hablar acerca del cerebro y de sus conexiones, y aunque solamente sea por esto son importantes.

El **sistema nervioso central (SNC)** está constituido por el cerebro y la médula espinal (tabla 10-1). Está recubierto por tres «membranas» conocidas como meninges. La membrana externa es la duramadre; la intermedia es la aracnoides y la delicada membrana interna se denomina piamadre. En el interior del SNC, algunas neuronas que comparten funciones parecidas se agrupan en agregados denominados **núcleos.** El SNC también puede dividirse en sustancia gris, que contiene los cuerpos de las neuronas, y sustancia blanca, rica en mielina (v. págs. 199-201).

El **sistema nervioso periférico (SNP)** está formado por aquellas partes del sistema nervioso que se disponen fuera de la duramadre (v. tabla 10-1). Entre estos elementos estarían los receptores sensoriales para diferentes clases de estímulos, las porciones periféricas de los nervios craneales y los nervios raquídeos, y toda la porción periférica del sistema nervioso autónomo. Los nervios **sensoriales** que transportan mensajes desde la periferia al SNC se denominan **nervios aferentes** (del latín *ad* + *ferens* [transmisión hacia dentro]). En contraposición, los nervios **motores** periféricos que transportan mensajes desde el SNC hasta los tejidos periféricos se denominan **nervios eferentes** (del latín *ex* + *ferens* [transmisión hacia fuera]). Los **ganglios periféricos** son grupos de células nerviosas concentradas en nodos o aglomeraciones pequeñas dispuestas fuera del SNC.

El **sistema nervioso autónomo (SNA)** es aquella porción del sistema nervioso que regula y controla funciones viscerales, como la frecuencia cardíaca, la presión arterial, la digestión, la regulación de la temperatura y la función reproductora. Si bien el SNA es independiente desde el punto de vista funcional, anatómicamente está compuesto de partes del SNC y el SNP (v. tabla 10-1). El control visceral se logra mediante arcos reflejos que constan de neuronas viscerales aferentes (es decir, sensoriales) que envían mensajes desde la periferia hasta el SNC, centros de control en el SNC que reciben dicha información, y eferencias motoras viscerales. Además, las fibras viscerales aferentes y eferentes viajan normalmente de manera conjunta.

Cada zona del sistema nervioso posee células nerviosas exclusivas y desempeña una función diferente

El tejido nervioso está compuesto de neuronas y células gliales. Las **neuronas** presentan una gran diversidad estructural a lo largo del sistema nervioso, pero todas comparten ciertas características que les permiten adaptarse al exclusivo propósito de la comunicación eléctrica (v. cap. 12). Las células gliales, a menudo denominadas simplemente **glía,** no son células principalmente de señalización, sino que presentan estructuras variables que las convierten en las células idóneas para gran cantidad de diversas funciones (v. cap. 11).

El cerebro humano contiene aproximadamente 10^{11} neuronas y una cifra ligeramente mayor de células gliales. Cada una de estas neuronas se relaciona con otros miles de neuronas, lo cual ayuda a explicar la impresionante complejidad del sistema nervioso.

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

booksmedicos.org

booksmedicos.org

TABLA 10-1 Subdivisiones del sistema nervioso

SUBDIVISIÓN	COMPONENTES	CARACTERÍSTICAS ESPECIALES
Central	Cerebro (incluyendo el II PC y la retina) y médula espinal	Los oligodendrocitos proporcionan mielina Los axones no pueden regenerarse
Periférica	Ganglios periféricos (incluyendo los cuerpos celulares); receptores sensoriales; porciones periféricas de los nervios raquídeos y los pares craneales (salvo el II PC), tanto aferentes como eferentes	Las células de Schwann proporcionan mielina Los axones pueden regenerarse
Autónoma	Porciones seleccionadas del SNC y el SNP	Sistema funcionalmente distinto

PC, par craneal.

Pocos o ninguno de los receptores, canales iónicos o células del cerebro humano son exclusivos del hombre. Las capacidades incomparables del cerebro humano supuestamente son el resultado de sus exclusivos patrones de conectividad y de su gran tamaño.

La diversidad de funciones del cerebro es consecuencia de una especialización regional formidable. Las diferentes áreas cerebrales constan de neuronas con formas, propiedades fisiológicas y conexiones especiales. Una parte del cerebro, por tanto, no puede sustituir funcionalmente a otra que haya fallado. Cualquier compensación de la función neuronal en un paciente con una lesión cerebral (p. ej., un ictus) proviene de la intensificación de circuitos existentes o el reclutamiento de circuitos latentes. Podemos afirmar que el daño a una parte específica del cerebro produce síntomas predecibles que le permiten al médico establecer la localización anatómica del problema, un paso crucial para el diagnóstico de las enfermedades neurológicas.

CÉLULAS DEL SISTEMA NERVIOSO

La doctrina neuronal fue la primera en afirmar que el sistema nervioso estaba compuesto por numerosas unidades individuales de señalización, es decir, de neuronas

En 1838, Schleiden y Schwann propusieron que la célula nucleada es la unidad fundamental de la estructura y la función, tanto en las plantas como en los animales. Llegaron a dicha conclusión después de observar al microscopio tejidos animales y vegetales que habían sido teñidos para revelar su composición celular. Sin embargo, el tejido cerebral era más difícil de teñir que otros, y no fue hasta 1885 cuando Camillo Golgi introdujo su método de impregnación argéntica, la «reacción negra», cuando se pudo vislumbrar un claro indicio de que el cerebro estuviese compuesto de células individuales. El histólogo Santiago Ramón y Cajal trabajó sin descanso con el método de tinción argéntica y finalmente llegó a la conclusión de que no solo el tejido nervioso está compuesto de células individuales, sino que la anatomía de dichas células les confiere una polarización funcional al paso de las señales nerviosas; las ramificaciones cónicas cerca del cuerpo celular constituyen el extremo receptor de la célula, mientras que el largo cilindroeje transmite las señales alejándolas de la célula. Aun en ausencia de pruebas fisiológicas fiables, Ramón y Cajal fue capaz sin embargo de prever correctamente cómo se comunican entre sí los complejos agregados celulares en el cerebro.

El anatomopatólogo Heinrich von Waldeyer se refirió a las células individuales del cerebro como neuronas. Redactó una monografía en 1891 que integraba las pruebas a favor de la composición celular del tejido nervioso, una teoría que pasó a conocerse como la doctrina neuronal. Resulta irónico que Golgi, cuya técnica de tinción posibilitó dichos avances, nunca aceptase la doctrina neuronal y argumentase vehementemente en contra de ella cuando recibía el Premio Nobel junto a Ramón y Cajal en 1906. N10-1 La prueba definitiva de la doctrina neuronal se estableció mediante las observaciones de microscopia electrónica en las que se demostraba definitivamente que las neuronas están completamente separadas unas de otras, si bien sus ramificaciones establecen contactos muy estrechos.

Las células nerviosas poseen cuatro regiones especializadas: cuerpo celular, dendritas, axón y terminales presinápticos

Las neuronas están especializadas para enviar y recibir señales, una finalidad que queda reflejada en sus exclusivas adaptaciones fisiológicas y morfológicas. La estructura de una neurona típica puede dividirse en general en cuatro dominios: 1) el cuerpo celular, denominado también soma o pericarion; 2) las dendritas; 3) el axón, y 4) los terminales presinápticos (fig. 10-1). La forma y composición de orgánulos de estos dominios depende en gran medida de su citoesqueleto, que consta de tres estructuras fibrilares: neurofilamentos (es decir, filamentos intermedios; v. págs. 22-23), microtúbulos (v. págs. 23-25) y filamentos delgados (v. págs. 25-28). El citoesqueleto, y en especial los microtúbulos y filamentos delgados, es dinámico y dota a axones y dendritas con la capacidad para cambiar su forma, una plasticidad que parece contribuir en las alteraciones sinápticas asociadas al aprendizaje y la memoria.

Cuerpo celular Como implica el término *pericarion,* el cuerpo celular es la porción de la célula que rodea al núcleo. Contiene gran parte del retículo endoplásmico y del complejo de Golgi de la célula. Parece que el cuerpo celular es el centro de muchas de las funciones de mantenimiento neuronales, como la síntesis y el procesamiento de proteínas.

Dendritas Estas estructuras son procesos ramificados de diámetro decreciente (forma cónica) y de complejidad variable que se originan en el cuerpo celular. Las dendritas, y en menor medida el cuerpo celular, son las principales áreas receptoras de información. De este modo, sus membranas están dotadas de **receptores** que se unen a los neurotransmisores liberados desde células vecinas y responden a ellos. El mensaje químico es traducido por los receptores de membrana en fenómenos eléctricos o químicos que influyen sobre el estado de excitabilidad o el funcionamiento de la neurona que lo recibe. El citoplasma de las dendritas contiene densos entramados de microtúbulos, así como extensiones del retículo endoplásmico.

Axón El axón, quizás el rasgo más sobresaliente de la neurona, es una proyección que surge del cuerpo celular, al igual que las dendritas. Su punto de origen es una región de forma cónica conocida como **cono axónico.** Inmediatamente distal a esta zona en forma de cono se sitúa una región cilíndrica amielínica conocida como **segmento inicial.** Esta zona se llama también zona de inicio de la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N10-1 Santiago Ramón y Cajal

En http://www.nobel.se/medicine/laureates/1906/index.html puede consultarse más información sobre Santiago Ramón y Cajal y el trabajo que le llevó a ganar el Premio Nobel (consultado en octubre 2014).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

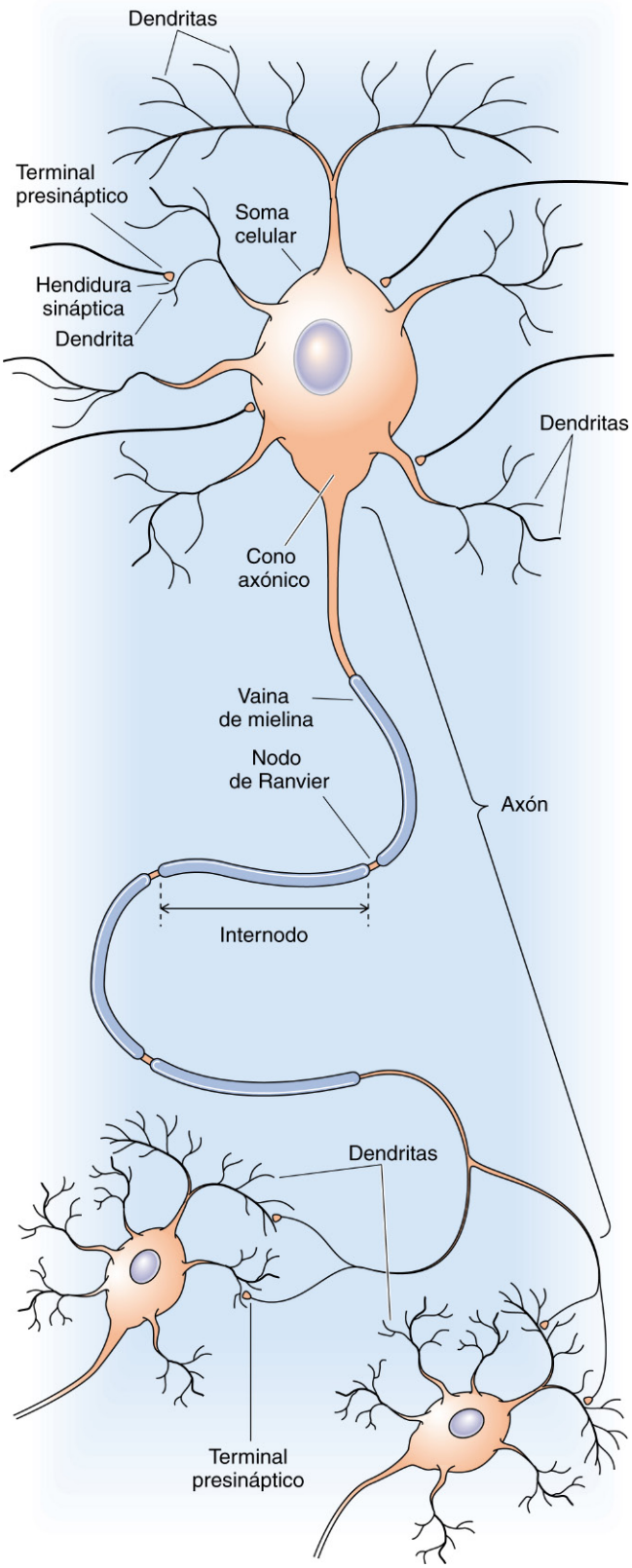


Figura 10-1 Morfología de una neurona típica.

espiga, ya que es donde surge normalmente un potencial de acción (v. pág. 176) como consecuencia de los fenómenos eléctricos que han sucedido en el cuerpo celular y las dendritas. A diferencia de las dendritas, el axón es fino, no varía su diámetro y puede extenderse más de un metro. Dada su longitud, un axón típico contiene mucho más citoplasma que el cuerpo celular, llegando incluso a tener hasta 1.000 veces más cantidad. La neurona utiliza mecanismos metabólicos especiales para mantener este componente estructural exclusivo. El citoplasma del axón, o axoplasma, está empaquetado con agrupaciones paralelas de microtúbulos y neurofilamentos que proporcionan estabilidad estructural y un medio para transportar rápidamente materiales de acá para allá entre el cuerpo celular y el terminal axónico. Los axones son autosuficientes en cuanto al metabolismo energético, captando glucosa y oxígeno del entorno próximo para generar ATP. Determinadas células gliales especializadas denominadas oligodendrocitos, contribuyen de manera compleja a mantener la integridad axonal (v. págs. 292-293).

Los axones son la porción neuronal empleada para enviar los mensajes. Transportan la señal neuronal, es decir, el potencial de acción, hasta una diana concreta como otra neurona o un músculo. Algunos axones presentan un aislamiento eléctrico denominado **mielina,** que está formado por la membrana celular de las células gliales enrollada alrededor del axón neuronal (v. págs. 292-293). Si el axón *no* está recubierto de mielina, el potencial de acción se propaga distalmente de manera continua por el axón. Por el contrario, si el axón está mielinizado, el potencial de acción salta de un nodo de Ranvier (espacio entre dos segmentos de mielina adyacentes) al siguiente nodo mediante un proceso denominado conducción saltatoria (v. págs. 200-201). Esta adaptación acelera enormemente la conducción del impulso nervioso.

Terminales presinápticos En su diana, el axón finaliza en múltiples terminaciones, o terminales presinápticos, diseñadas normalmente para convertir rápidamente la señal eléctrica neuronal en una señal química. Cuando el potencial de acción alcanza el terminal presináptico, desencadena la liberación de moléculas de señalización química en un proceso complejo denominado transmisión sináptica (v. caps. 8 y 13).

La unión formada entre el terminal presináptico y su diana se denomina sinapsis química. El término **sinapsis** procede del griego «enlazar» o «unir»; este término y el concepto fueron presentados en 1897 por el neurofisiólogo Charles Sherrington, cuyas contribuciones le llevaron a lograr el Premio Nobel de Medicina y Fisiología en 1932. **N10-2** Una sinapsis consta del terminal presináptico, la membrana de la célula diana (membrana postsináptica) y el espacio entre las dos (hendidura sináptica). En las sinapsis entre dos neuronas, los terminales presinápticos contactan principalmente con dendritas y el cuerpo celular. El área de la membrana postsináptica con frecuencia es mayor con el fin de incrementar la superficie disponible para los receptores. Dicha amplificación puede producirse como consecuencia del plegamiento hacia dentro de la membrana plasmática o bien por la formación de pequeñas proyecciones denominadas **espinas dendríticas.**

Las moléculas liberadas por los terminales presinápticos difunden a través de la hendidura sináptica y se unen a los receptores en la membrana postsináptica. A continuación, los receptores convierten la señal química de las moléculas transmisoras de vuelta en una señal eléctrica directa o indirectamente.

En muchos aspectos, las neuronas pueden considerarse *células endocrinas* sumamente especializadas. Empaquetan y almacenan hormonas y moléculas seudohormonales que liberan rápidamente al espacio extracelular mediante exocitosis (v. págs. 34-35) en respuesta a un estímulo externo, que en este caso es un potencial de

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N10-2 Sir Charles Scott Sherrington

En http://www.nobel.se/medicine/laureates/1932/index.html puede consultarse más información sobre Sir Charles Scott Sherrington y el trabajo que le llevó a ganar el Premio Nobel (consultado en octubre de 2014).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

acción. Sin embargo, en lugar de acceder al torrente sanguíneo para ejercer efectos *sistémicos,* las sustancias secretadas por las neuronas actúan a una distancia sináptica muy corta para comunicarse *localmente* con una única célula vecina (v. pág. 47).

En un sentido diferente, las neuronas pueden considerarse *células polarizadas,* con algunas propiedades de las células epiteliales. Al igual que estas últimas, las neuronas poseen poblaciones diferentes de proteínas de membrana en cada uno de los diferentes dominios de la membrana plasmática neuronal, una disposición que refleja las diferentes responsabilidades fisiológicas de cada dominio. De este modo, el diseño del sistema nervioso permite que la información se transfiera a través de las sinapsis de una forma selectiva y coordinada que satisface las necesidades del organismo y que se suma para generar un comportamiento complejo.

Las sinapsis pueden sufrir cambios a largo plazo debidos a ciertos patrones de actividad previa. Esta **plasticidad** (v. págs. 328-333) parece subyacer en el aprendizaje y la memoria.

El citoesqueleto ayuda a compartimentar la neurona y proporciona las vías a través de las cuales discurren los materiales entre diferentes partes de la neurona

Las neuronas están compartimentadas, tanto desde el punto de vista estructural como funcional. Las *dendritas* tienen un diámetro decreciente, una longitud limitada y contienen en sus membranas proteínas que actúan como receptores de los neurotransmisores. Los *axones* pueden ser muy largos y presentan una elevada densidad de canales de Na^+. Las *dendritas* y el *cuerpo celular* contienen ARN mensajero, ribosomas y aparato de Golgi.

¿Cómo se produce la compartimentación? La orientación molecular de los **microtúbulos** (v. págs. 23-25) junto con las **proteínas asociadas a los microtúbulos (MAP)** desempeña cometidos importantes en la imposición del transporte vectorial de los orgánulos y las proteínas. (Obsérvese que estas MAP no guardan ninguna relación con la proteína-cinasa activada por mitógenos [MAPK]; v. pág. 69.) En el cerebro podemos encontrar dos clases principales de MAP; proteínas de alto peso molecular como MAP-1 y MAP-2, y proteínas tau de bajo peso molecular. Ambas clases de MAP se asocian a los microtúbulos y ayudan a conectarlos con otros componentes celulares. La MAP-2 abunda sobre todo en las dendritas, donde puede ayudar a su formación. Las **proteínas tau** están confinadas a los axones; su supresión en las neuronas cultivadas impide la formación del axón sin alterar la formación de las dendritas. Las proteínas tau hiperfosforiladas pueden acoplarse en agregados patológicos denominados ovillos neurofibrilares, característicos de la **enfermedad de Alzheimer.**

La polarización de los microtúbulos (v. págs. 23-25) ayuda a crear divisiones morfológicas y funcionales notables en las neuronas. En los axones, los microtúbulos se disponen con sus extremos de crecimiento (de adición) apuntando en dirección opuesta al cuerpo celular; esta orientación polariza el flujo de material hacia dentro y fuera del axón. La «disposición» citoesquelética proporcionada por los microtúbulos y las MAP ayuda a definir lo que debería o no debería estar en el citoplasma axonal. Los microtúbulos carecen de una orientación constante en las dendritas, lo cual les da a estas una mayor similitud funcional con el soma y quizás su forma cónica.

El soma neuronal es el principal lugar de síntesis de proteínas de membrana y de los orgánulos membranosos necesarios para la integridad estructural y funcional de sus procesos. En los axones la capacidad de síntesis proteica es escasa o nula, mientras que las dendritas disponen de algunos ribosomas libres y son capaces de una producción proteica limitada. El transporte de las proteínas desde el cuerpo celular a lo largo de toda la longitud de los axones largos es una tarea muy exigente. La neurona tiene además otra tarea: desplazar diferentes materiales en la dirección opuesta, desde los terminales presinápticos en el extremo del axón hasta el cuerpo celular. La neurona solventa estos problemas usando dos mecanismos diferentes para desplazar el material hasta los terminales presinápticos en una dirección «anterógrada» y un tercer mecanismo para el transporte en la dirección opuesta o «retrógrada» (tabla 10-2).

Transporte axoplásmico rápido Si el flujo de los materiales desde el soma hasta el terminal axónico distal se dejase al antojo de la difusión simple, su entrega sería demasiado lenta y de escasa utilidad práctica. La difusión de las proteínas necesarias hasta el extremo axonal podría tardar meses y los terminales presinápticos son ávidos consumidores de estas moléculas. Para vencer esta dificultad, las neuronas explotan un sistema de transporte rápido al estilo del correo urgente del Lejano Oeste (Pony Express) conocido como **transporte axoplásmico rápido** (v. tabla 10-2). Los orgánulos membranosos, como vesículas y mitocondrias, constituyen el medio de transporte principal para el transporte axoplásmico rápido. Las proteínas (algunas asociadas al ARN), los lípidos y los polisacáridos que se mueven a velocidades rápidas en los axones pueden lograrlo gracias a que se transportan en un orgánulo membranoso (es decir, son secuestrados en el interior del orgánulo o se unen o se insertan en la membrana del orgánulo). El contenido

TABLA 10-2 Características del transporte axoplásmico

TIPO DE TRANSPORTE	VELOCIDAD (mm/día)	MECANISMO	MATERIAL TRANSPORTADO
Anterógrado rápido	~400	Movimiento saltatorio a lo largo de microtúbulos a través de motores moleculares de cinesina (dependiente de ATP)	Mitocondrias Vesículas que contienen péptidos y otros neurotransmisores, algunas enzimas degradativas
Retrógrado rápido	~200-300	Movimiento saltatorio a lo largo de microtúbulos a través de la molécula MAP-1C (dineína cerebral, dependiente de ATP)	Membrana vesicular degradada Material exógeno absorbido (toxinas, virus, factores de crecimiento)
Lento (solo anterógrado)	0,2-8	No está claro; requiere microtúbulos intactos (dependiente de ATP)	Elementos del citoesqueleto (p. ej., neurofilamentos y subunidades de microtúbulos) Proteínas solubles del metabolismo intermedio Actina

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

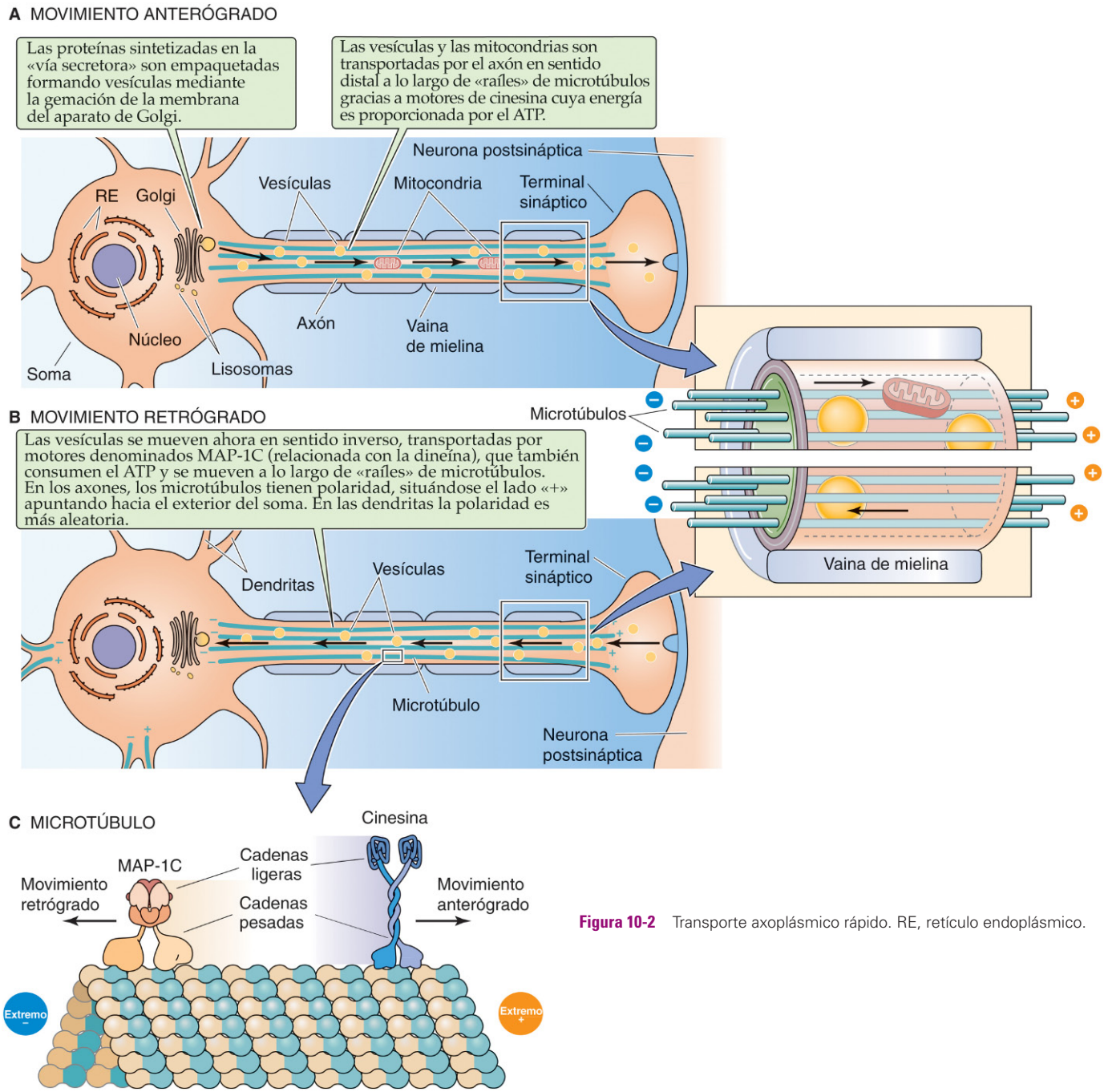


Figura 10-2 Transporte axoplásmico rápido. RE, retículo endoplásmico.

peptídico y proteico de los gránulos secretores de centro denso, presentes en los terminales axonales presinápticos, se sintetiza en forma de proteínas secretoras estándar (v. págs. 34-35). Así pues, se insertan mediante un proceso de cotraslación en la membrana del retículo endoplásmico rugoso y posteriormente son procesados en las cisternas del aparato de Golgi. Son despachados hacia el axón en el interior de vesículas transportadoras derivadas del aparato de Golgi.

Los orgánulos y las vesículas, y sus cargas de macromoléculas, discurren a lo largo de los **microtúbulos** (v. pág. 23) con la ayuda de motores proteicos dependientes de los microtúbulos denominados **cinesinas** (fig. 10-2*A*). El motor de cinesina (v. pág. 25) es en sí mismo una ATPasa que genera el movimiento vectorial de su carga a lo largo del microtúbulo. Este sistema permite que las vesículas sean desplazadas en sentido distal a una velocidad de hasta 400 mm/día; las variaciones en la velocidad de la carga reflejan simplemente paradas más frecuentes durante el desplazamiento. Las cinesinas siempre se mueven hacia el extremo decreciente de los microtúbulos (es decir, alejándose del cuerpo celular) y la función de transporte se pierde si se alteran los microtúbulos. El sistema nervioso posee numerosas formas de cinesinas que reconocen y transportan diferentes tipos de cargas. Aún no se sabe cómo estos motores proteicos reconocen y se acoplan a las vesículas con la carga apropiada.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Transporte retrógrado rápido Los axones mueven material de regreso hacia el cuerpo celular mediante un motor proteico diferente denominado **dineína cerebral** (v. pág. 25) o **MAP-1C** (v. fig. 10-2*B*). Al igual que la cinesina, la MAP-1C se mueve empleando los carriles de microtúbulos y es una ATPasa (v. tabla 10-2). Sin embargo, la MAP-1C se desplaza a lo largo de los microtúbulos en la dirección opuesta a la cinesina (v. fig. 10-2*C*) y a un ritmo ligeramente más lento. El transporte retrógrado proporciona un mecanismo para que factores de crecimiento derivados de la diana, como el factor de crecimiento nervioso, puedan alcanzar el núcleo de una neurona donde poder influir sobre su supervivencia. Aún está por discernir la manera en la que esta señal es transmitida por el axón. Podría verse engullida por endocitosis en el terminal del axón y transportarse hacia el cuerpo celular en un «endosoma de señalización». La pérdida de la producción de ATP en los axones, tal y como sucede con el bloqueo del metabolismo oxidativo, provoca un fracaso del transporte axonal rápido, tanto en sentido anterógrado como retrógrado.

Transporte axoplásmico lento Los axones necesitan además cientos de otras proteínas, como las proteínas citoesqueléticas y las proteínas solubles que se usan como enzimas del metabolismo intermedio. Estas proteínas son aportadas a través de un mecanismo de transporte axoplásmico anterógrado lento que desplaza el material a una velocidad de 0,2 a 8 mm/día, el equivalente del sistema nervioso del correo convencional. Las proteínas de movimiento más lento son subunidades de neurofilamentos y microtúbulos (0,2 a 1 mm/día). No se conoce con detalle el mecanismo del transporte axoplásmico lento, pero parecen estar implicados motores moleculares que operan sobre los carriles de los microtúbulos. De hecho, la diferencia entre el transporte axonal rápido y lento puede depender en su mayor parte del número de *interrupciones* del transporte durante el largo peregrinaje axonal.

Las neuronas pueden clasificarse en función de sus proyecciones axonales, su geometría dendrítica y el número de proyecciones que emanan desde el cuerpo celular

Los billones de células nerviosas del SNC muestran una gran diversidad estructural. Normalmente, las neuronas se clasifican en función del lugar al que vayan sus axones (es decir, hacia dónde «se proyectan»), de la geometría de sus dendritas y del número de proyecciones que emanan desde el cuerpo celular (fig. 10-3). La importancia real de estas características es que tienen implicaciones funcionales.

Proyección axonal Las neuronas con axones largos que conectan con otras partes del sistema nervioso se denominan **neuronas de proyección** (o neuronas principales o células de Golgi de tipo I). Cada una de estas células posee un axón claramente definido, que surge desde el cono axónico situado en el cuerpo celular o en una dendrita proximal, y se aleja del soma alcanzando a veces distancias formidables. Por ejemplo, algunas neuronas de la corteza se proyectan hasta la porción distal de la médula espinal, un tramo que puede llegar a ser de casi un metro de largo. El resto de procesos de una neurona de proyección son dendritas. El otro tipo de neurona que se define de esta manera tiene todos sus procesos confinados a una región del cerebro. Estas neuronas se denominan **interneuronas** (o neuronas intrínsecas o células de Golgi de tipo II). Algunas de estas células tienen axones sumamente cortos, mientras que otras parece que carecen de un axón convencional y pueden llamarse *anaxonales.* La neurona anaxonal de la retina se denomina célula amacrina (del griego «sin fibra grande/larga»).

Geometría dendrítica Las **células piramidales** se caracterizan por una serie de ramificaciones dendríticas con una forma toscamente piramidal, mientras que las **células estrelladas** se definen por ramificaciones dendríticas que siguen un patrón radial. En esta clasificación suele mencionarse la presencia o ausencia de espinas dendríticas, es decir, de aquellas proyecciones pequeñas y sobresalientes que constituyen puntos de contacto sináptico. Parece que todas las células piramidales poseen espinas, mientras que las estrelladas pueden tenerlas (espinosas) o no (sin espinas).

Número de procesos Las neuronas pueden clasificarse en función del número de procesos que se extienden desde sus cuerpos celulares. Las células del ganglio de la raíz dorsal son las clásicas neuronas **unipolares.** La denominación de los procesos de las neuronas sensoriales primarias, al igual que la del ganglio de la raíz dorsal, a menudo es ambigua. El proceso que se extiende hacia el SNC desde esta neurona unipolar se identifica fácilmente como un axón, ya que transporta información *alejándose* del soma. Por otra parte, el proceso que se extiende hasta los receptores sensoriales en la piel y otras localizaciones se define con menos facilidad. Es un axón típico en el sentido de que puede conducir un potencial de acción, posee mielina y se caracteriza por un citoesqueleto axonal. No obstante, transporta información *hacia* el soma, lo cual suele ser una de las funciones de una dendrita. Las neuronas **bipolares,** como la célula bipolar retiniana, poseen dos procesos que se extienden desde lados opuestos del cuerpo celular. La mayoría de las neuronas en el cerebro son **multipolares.** Las células con numerosos procesos dendríticos están diseñadas para recibir grandes cantidades de aferencias sinápticas.

La mayoría de las neuronas en el cerebro pueden encuadrarse dentro de dos o más de estas clasificaciones. Por ejemplo, las neuronas grandes en el área cortical dedicada al movimiento (es decir, la corteza motora) son neuronas de proyección, piramidales y multipolares. Del mismo modo, una célula bipolar retiniana es a la vez una interneurona y una célula bipolar.

Las células gliales proporcionan un entorno fisiológico a las neuronas

Las células gliales se definen en parte por lo que no tienen: axones, potenciales de acción y potenciales sinápticos. Son mucho más numerosas que las neuronas y presentan diversidad estructural y funcional. Los principales tipos de células gliales del SNC son los oligodendrocitos, los astrocitos y microgliocitos. En el SNP, los principales tipos de células gliales son las células satélites dispuestas en los ganglios autónomos y sensoriales, las células de Schwann y las células gliales entéricas. La función de la glía se comenta en el capítulo 11. Los oligodendrocitos forman las vainas de mielina de los axones del SNC y las células de Schwann la vaina de mielina de los nervios periféricos. Las células gliales están implicadas en la práctica totalidad de las funciones del cerebro y son bastante más que un simple «pegamento nervioso», una traducción literal del término neuroglía (del griego *neuron* [nervio] + *glia* [pegamento]).

En las descripciones del sistema nervioso a veces se minimiza o se ignora directamente la presencia de células gliales. La glía rellena la práctica totalidad de los espacios que rodean a las neuronas, dejando un espacio extracelular estrecho entre las neuronas y las células gliales, con una media de solamente unas 0,02 µm. Las células gliales ejercen una influencia importante sobre la composición del líquido extracelular, lo cual influye a su vez en la función cerebral, como veremos en el capítulo 11.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

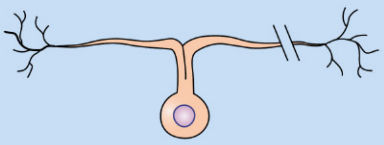
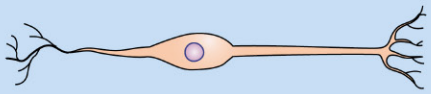
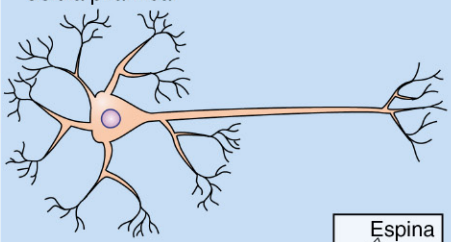
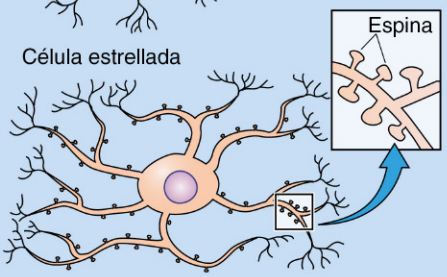
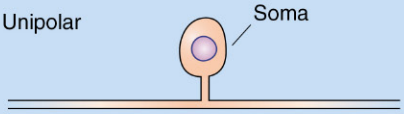
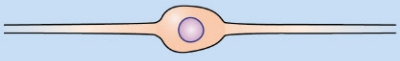
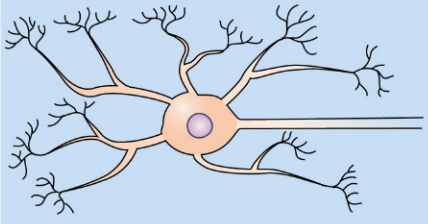
Base para la clasificación	Ejemplo	Implicación funcional	Estructura
1. Proyección axonal			
Va hasta una zona cerebral distante	Neurona de proyección o neurona principal o célula de Golgi de tipo I (motoneurona cortical)	Afecta a diferentes áreas cerebrales	Célula del ganglio de la raíz dorsal 
Permanece en una zona cerebral localizada	Neurona intrínseca o interneurona o célula de Golgi de tipo II (neurona inhibitoria cortical)	Afecta solamente a las neuronas cercanas	Célula bipolar retiniana 
2. Patrón dendrítico			Célula piramidal
Distribución de dendritas con forma piramidal	Célula piramidal (neurona piramidal del hipocampo)	Área grande para recibir aferencias sinápticas: determina el patrón de los axones entrantes que pueden interaccionar con la célula (es decir, forma piramidal)	
Distribución de dendritas con forma radial	Célula estrellada (célula estrellada cortical)	Área grande para recibir aferencias sinápticas: determina el patrón de los axones entrantes que pueden interaccionar con la célula (es decir, forma estrellada)	Célula estrellada 
3. Número de procesos			
Un proceso sale del cuerpo celular	Neurona unipolar (célula del ganglio de la raíz dorsal)	Área pequeña para recibir aferencias sinápticas; función sumamente especializada	Unipolar 
Dos procesos salen del cuerpo celular	Neurona bipolar (célula bipolar retiniana)	Área pequeña para recibir aferencias sinápticas; función sumamente especializada	Bipolar 
Muchos procesos salen del cuerpo celular	Neurona multipolar (motoneurona espinal)	Área grande para recibir aferencias sinápticas; determina el patrón de los axones entrantes que pueden interaccionar con la célula	Multipolar 

Figura 10-3 Clasificación de las neuronas basada en su estructura.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CUADRO 10-1 Modalidades neurales

El tipo de información, o **modalidad** neural, que transmite una neurona se clasifica clásicamente por tres términos que hacen referencia a atributos diferentes de la neurona.

1. La primera categoría define la *dirección* del flujo de información.
   - **Aferente** (sensorial): neuronas que transmiten información al SNC desde células o receptores sensoriales situados fuera del sistema nervioso. Algunos ejemplos son el ganglio de la raíz dorsal y las neuronas en el núcleo sensorial del V par craneal.
   - **Eferente** (motora): neuronas que transmiten información fuera del SNC a células musculares o secretoras. Algunos ejemplos son las motoneuronas raquídeas y las motoneuronas del SNA.
2. La segunda categoría define la *distribución anatómica* del flujo de información.
   - **Visceral:** neuronas que transmiten información a o desde órganos o regiones internas que se originan embriológicamente a partir de los arcos branquiales (p. ej., quimiorreceptores del cuerpo carotídeo).
   - **Somática:** neuronas que transmiten información a o desde todas las porciones no viscerales del cuerpo, incluida la piel y el músculo.
3. La tercera categoría, en cierto sentido arbitraria, define el flujo de información basándose en el *origen embriológico* de la estructura que va a inervarse.
   - **Especiales:** neuronas que transmiten información a o desde un subgrupo «especial» de estructuras viscerales o somáticas. Por ejemplo, en el caso de las neuronas **viscerales especiales**, la información discurre a o desde estructuras derivadas de la región del arco branquial del embrión (p. ej., músculos faríngeos). En el caso de las neuronas **somáticas especiales**, que solamente gestionan información sensorial, las neuronas se originan en órganos de sentidos especiales (p. ej., retina, receptores gustativos, cóclea).
   - **Generales:** neuronas que transmiten información a o desde estructuras viscerales o somáticas que no están en el grupo especial.

Cada axón en el cuerpo transmite información de una sola modalidad. En este esquema de clasificación, una motoneurona en la médula espinal se describe como una neurona eferente somática general. Una motoneurona en el tronco encefálico que inerva a los músculos de la masticación derivados del arco branquial se describe como una neurona eferente especial. Como cada una de estas tres categorías define dos opciones, cabría esperar un total de ocho modalidades neurales distintas. Sin embargo, en la práctica solo existen siete de estas modalidades. El término neurona *eferente somática especial* no se utiliza.

DESARROLLO DE LAS NEURONAS Y DE LAS CÉLULAS GLIALES

Las neuronas se diferencian a partir del neuroectodermo

Aunque la embriología del sistema nervioso podría parecer un lugar estrafalario para comenzar a estudiar la fisiología cerebral, hay varias razones para hacerlo. El conocimiento de la embriología del sistema nervioso facilita notablemente la comprensión de su compleja organización. Los acontecimientos que tienen lugar durante el desarrollo del sistema nervioso resaltan el hecho de que los diferentes tipos de células neuronales surgen a partir de un único tipo de célula precursora y que estas neuronas establecen conexiones sorprendentemente específicas. Por último, las características de la proliferación celular cerebral, así como el crecimiento de los procesos neuronales durante el desarrollo, proporcionan una perspectiva de las consecuencias de una lesión cerebral.

En la fase de gastrulación, el embrión vertebrado consta de tres capas tisulares primitivas: endodermo, mesodermo y ectodermo (fig. 10-4). La totalidad del sistema nervioso se origina a partir del ectodermo, del cual surge también la piel. Por debajo del ectodermo se sitúa un cordón especializado de células mesodérmicas llamado notocorda. Las células de la notocorda dirigen o «inducen» en cierto modo al ectodermo suprayacente, o **neuroectodermo,** para formar el tubo neural en un proceso complejo denominado neurulación.

El primer paso en la neurulación es la formación de la placa neural, aproximadamente al principio de la tercera semana fetal. Al principio, la placa neural es solamente una capa única de células neuroectodérmicas. La rápida proliferación de estas células, especialmente en los márgenes laterales, crea un canal neural limitado por los pliegues neurales. La continua división celular agranda los pliegues neurales que finalmente se fusionan dorsalmente para formar el tubo neural. El tubo neural está abierto en ambos extremos, los neuroporos anterior y posterior. Finalmente, el tubo neural da origen al cerebro y a la médula espinal. La luz del tubo neural, el canal neural, se convierte en los cuatro ventrículos del cerebro y el canal central de la médula espinal. Las malformaciones congénitas del cerebro se originan normalmente a partir de defectos en el desarrollo del tubo neural (cuadro 10-2).

La **cresta neural** procede de las porciones laterales de la placa neural. Las células de la cresta neural migran a zonas del cuerpo donde forman la inmensa mayoría del SNP y la mayoría de las células periféricas del SNA, incluyendo los ganglios simpáticos y las células cromafines de la médula suprarrenal. En el lado sensorial, estos derivados de la cresta neural abarcan las neuronas unipolares cuyos cuerpos celulares están en los ganglios de la raíz dorsal, así como las células sensoriales equivalentes de los pares craneales V, VII, IX y X. Las células de la cresta neural también dan origen a varias estructuras no neuronales, como las células de Schwann, las células gliales satélite en los ganglios raquídeos y craneales, y células formadoras de pigmento en la piel.

El cerebro humano comienza a mostrar cierta especialización alrededor de la cuarta semana de gestación (fig. 10-5*A, B*). Por entonces es posible discernir una parte anterior denominada **prosencéfalo,** una región intermedia denominada **mesencéfalo,** y una parte posterior llamada **rombencéfalo.** A continuación se produce un crecimiento cerebral rápido y surgen regiones nuevas importantes en cuestión de una semana (v. fig. 10-5*C*). Se distinguen regiones diferentes a modo de abombamientos en el plano rostrocaudal (v. fig. 10-5*B, C*) denominadas *vesículas cerebrales,* destinadas a convertirse en partes independientes del cerebro del adulto. El prosencéfalo puede dividirse ahora en el **telencéfalo,** que dará origen a los ganglios basales y a la corteza cerebral, y en el **diencéfalo,** que se convierte en el tálamo, el subtálamo, el hipotálamo y la neurohipófisis (porción posterior o nerviosa de la hipófisis). Del mismo modo, el rombencéfalo puede dividirse ahora en el **metencéfalo,** a partir del cual se originará la protuberancia y el cerebelo, y el **mielencéfalo,** que se convertirá en el bulbo raquídeo. Tras la séptima semana, la corteza cerebral muestra un desarrollo robusto en los mamíferos, y en especial en los seres humanos. Esta estructura se expande gradualmente envolviendo a las estructuras rostrales.

A medida que el tubo neural se engrosa con la proliferación celular, se forma un canal denominado **surco limitante** en la cara

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

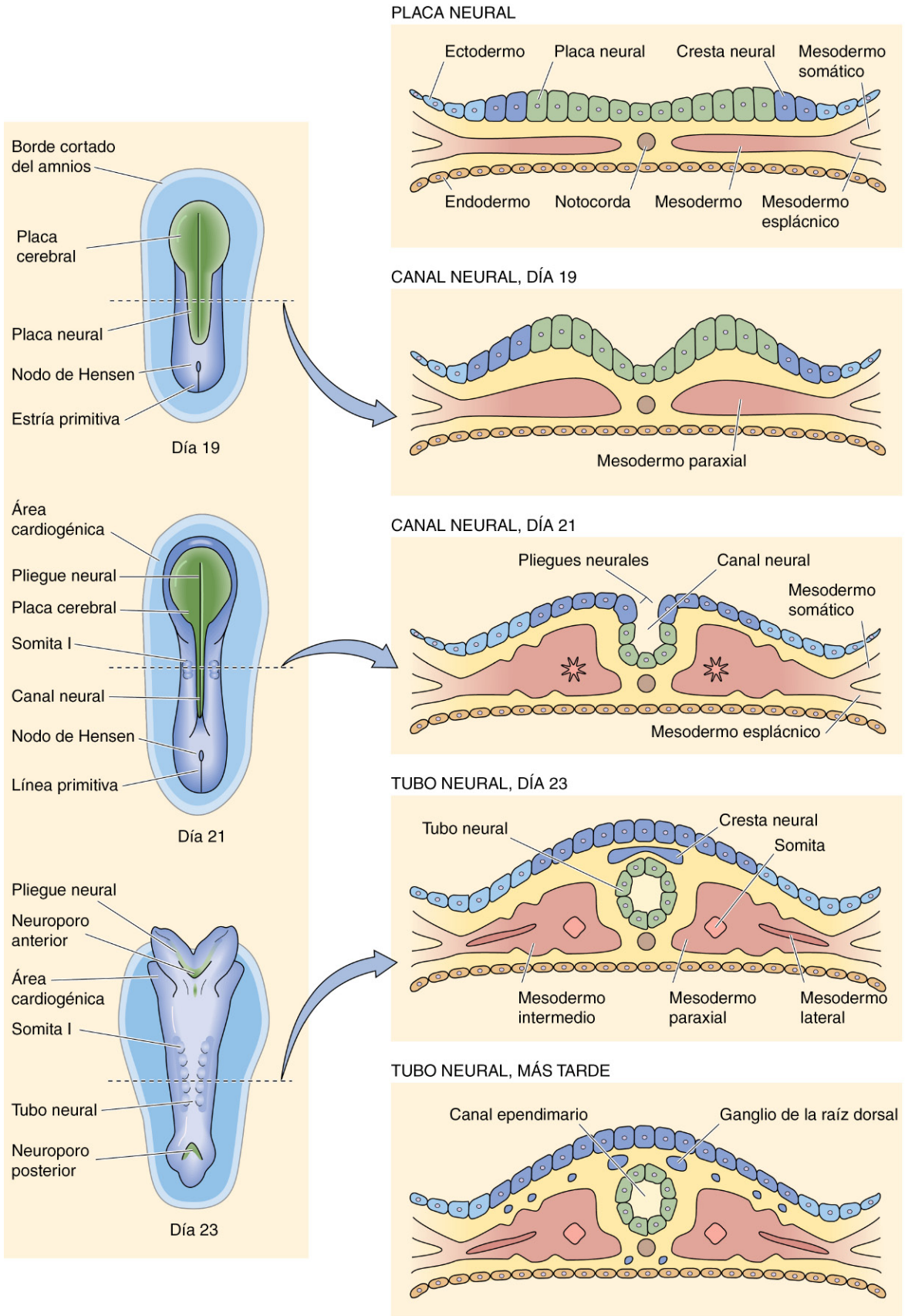


Figura 10-4 Desarrollo del sistema nervioso. La columna de la izquierda proporciona una vista dorsal del sistema nervioso en desarrollo en tres momentos diferentes. La columna de la derecha muestra cortes transversales de la porción dorsal del embrión en cinco fases diferentes, tres de las cuales corresponden a las vistas dorsales mostradas en la izquierda.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

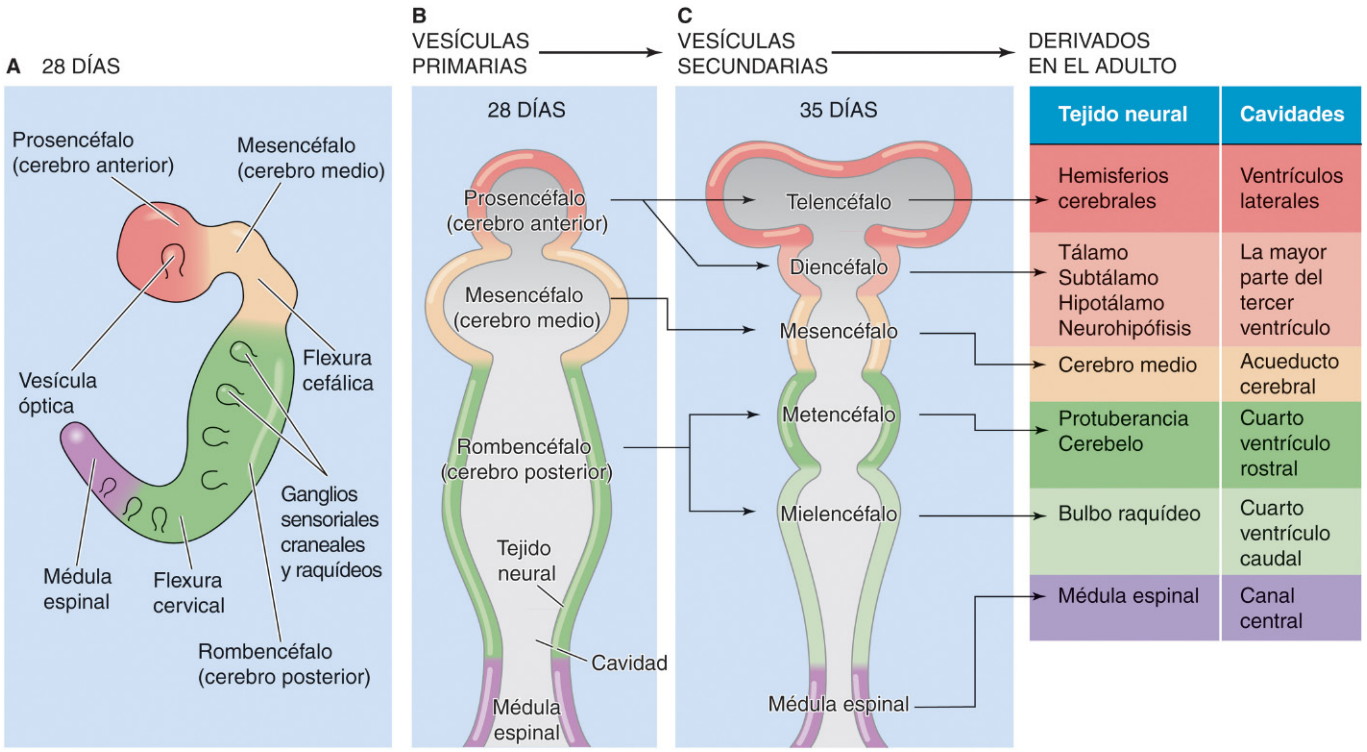


Figura 10-5 Desarrollo embrionario del cerebro.

lateral e interna de dicho tubo (fig. 10-6*A*). Esta referencia anatómica se extiende por todo el tubo neural, salvo en la parte rostral más alejada que se convertirá en el diencéfalo y la corteza. El surco limitante divide al tubo neural en una zona ventral denominada placa basal y una zona dorsal denominada placa alar.

Las estructuras que derivan de la **placa basal** actúan como intermediarias de funciones eferentes, mientras que las que se originan en la **placa alar** actúan de intermediarias en funciones aferentes y de asociación. Las neuronas eferentes son principalmente motoneuronas que transmiten la información desde el SNC hasta efectores externos (es decir, células musculares o secretoras). En un sentido estricto, las únicas neuronas *aferentes* verdaderas son aquellas que derivan de las células de la cresta neural y que transportan información sensorial desde diferentes tipos de receptores hasta el SNC. En el SNC, estas neuronas aferentes establecen sinapsis con otras neuronas derivadas de la placa alar; estas neuronas de la placa alar pueden considerarse aferentes, ya que reciben información sensorial y la transmiten a otras partes del SNC. Sin embargo, también es apropiado referirse a ellas como neuronas de asociación derivadas de la placa alar.

El desarrollo de la médula espinal y del bulbo raquídeo ilustra cómo esta división anatómica inicial en placas alar y basal ayuda a dar sentido a la organización final de estas regiones complejas. Las neuronas de las placas alar y basal proliferan, emigran y se agregan en grupos discretos con especificidad funcional. En la médula espinal (v. fig. 10-6*B, C*), la placa basal da lugar al asta ventral, que contiene los cuerpos celulares de motoneuronas somáticas, y a la columna intermediolateral, que contiene los cuerpos celulares de las motoneuronas autónomas. Ambas regiones contienen interneuronas. La placa alar en la médula espinal da lugar al asta dorsal, que contiene los cuerpos celulares con los que establecen sinapsis las neuronas sensoriales.

En el bulbo raquídeo (v. fig. 10-6*D, E*), así como en el resto del cerebro, los agregados de somas neuronales reciben el nombre de **núcleos.** Los núcleos que se desarrollan a partir de la placa alar por lo general son aferentes, como el núcleo del tracto solitario, el cual desempeña un cometido sensorial importante en el SNA. Los núcleos que se desarrollan a partir de la placa basal por lo general son eferentes, como el núcleo motor dorsal del nervio vago, que desempeña un cometido *motor* importante en el SNA. El plexo coroideo que se invagina hacia la luz del canal central es responsable de la secreción de líquido cefalorraquídeo (v. págs. 278-279).

Las neuronas y las células gliales se originan a partir de células en la matriz germinal proliferativa cercana a los ventrículos

Los billones de neuronas y células gliales que pueblan el cerebro surgen de células madre denominadas **células neuroepiteliales** N10-3 localizadas cerca de los ventrículos (que derivan del canal neural) del SNC embrionario. Esta región germinal se divide en dos, la **zona ventricular (ZV)** y la **zona subventricular (ZSV).** La mayoría de las neuronas en el cerebro humano se generan durante los 120 primeros días de la embriogénesis. Determinados factores de crecimiento, como el factor de crecimiento epidérmico y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas, y hormonas como la hormona del crecimiento, influyen en el ritmo de división celular de las **células neuroepiteliales.** No se comprenden con detalle las señales que dirigen a una neurona inmadura a convertirse en una célula piramidal cortical y a otra para convertirse en una célula del ganglio retiniano. Las células neuroepiteliales generan diferentes clases de células precursoras neurales que se desarrollan en diferentes tipos de células maduras. En el cerebro en desarrollo, las **células gliales radiales** (o simplemente células radiales), denominadas así

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N10-3 Células madre

Colaboración de Bruce Ransom

La norma general de que las neuronas solamente se crean durante el desarrollo embrionario y que nunca se reemplazan es válida en un sentido práctico para la totalidad del SNC de los mamíferos, salvo en el caso del bulbo olfatorio y el giro dentado del hipocampo, que pueden conservar una cierta población de células madre verdaderas. Las células madre tienen la capacidad de:

1. Proliferar
2. Autorrenovarse a lo largo de la vida del organismo
3. Crear células completamente diferenciadas a través de células progenitoras
4. Retener su potencial de linaje múltiple durante toda la vida
5. Reponer las células perdidas por lesiones o enfermedades

Estas células madre crean células cerebrales maduras embarcándose en una **división celular asimétrica** que da lugar a una célula madre y a una célula que inicia el camino de la diferenciación terminal. Esta última célula se denomina **célula progenitora.** Puede seguir dividiéndose, pero su progenie está destinada a una línea de diferenciación celular concreta (p. ej., neuronas o astrocitos, pero no ambas). Las células madre también pueden embarcarse en una **división simétrica** y crear sencillamente dos nuevas células madre.

Las células madre del sistema nervioso son capaces de generar neuronas, astrocitos y oligodendrocitos. En el área subependimaria de los ventrículos laterales (es decir, análogo a la matriz germinal del cerebro fetal; v. págs. 263-267) existe una población de células madre con una tasa de división muy lenta. Estas células aparentemente son la fuente de las neuronas olfatorias que se renuevan continuamente a lo largo de toda la vida. Las células madre adultas del cerebro proliferan en respuesta al factor de crecimiento epidérmico. No se sabe aún cómo hacer que estas células produzcan células progenitoras de neuronas o de células gliales. Con el tiempo cabría esperar que la secuencia correcta de señales a las células madre permitiera reponer las neuronas perdidas a consecuencia de una lesión o enfermedad.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

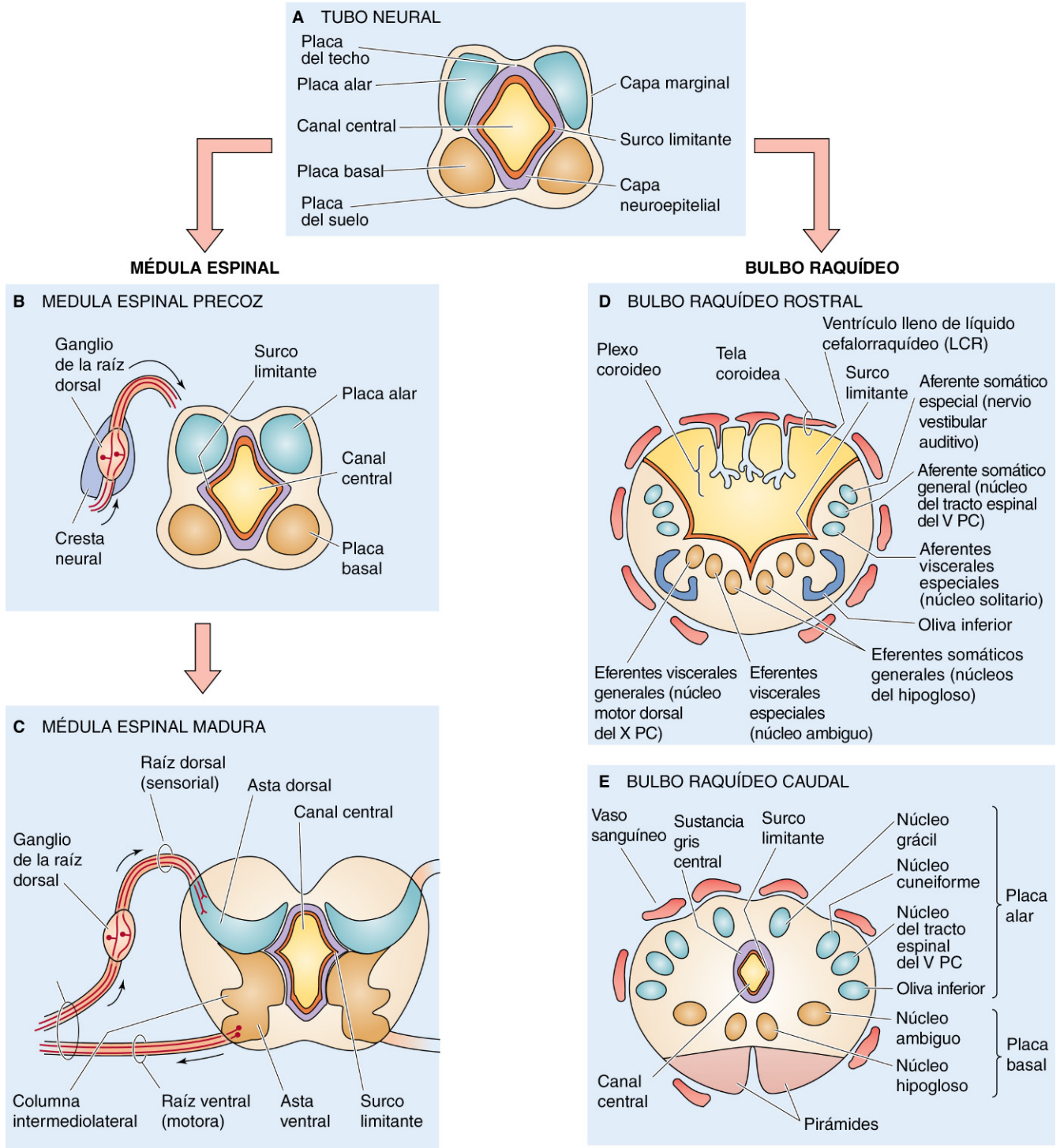


Figura 10-6 Desarrollo de la médula espinal y del bulbo raquídeo. **A,** En este corte transversal del tubo neural, el surco limitante es la referencia que separa la placa basal ventral de la placa alar dorsal. La placa basal formará estructuras eferentes (de tipo motor), mientras que la placa alar desempeñará funciones aferentes o de asociación (de tipo sensorial). **B,** Las neuronas aferentes verdaderas son aquellas situadas en el ganglio de la raíz dorsal, las cuales derivan de las células de la cresta neural. Estas neuronas aferentes contactarán con neuronas de la placa alar, que serán de asociación. **C,** La placa basal se convierte en el asta ventral y la columna intermediolateral (motora), mientras que la placa alar da lugar al asta dorsal (de asociación). **D,** La placa basal origina los núcleos con funciones motoras, mientras que la placa alar da lugar a núcleos con funciones sensoriales. El techo del bulbo raquídeo rostral se convierte en el cuarto ventrículo. **E,** Este corte transversal muestra la separación macroscópica entre las funciones de asociación/sensorial que puede apreciarse en el bulbo raquídeo rostral y la médula espinal. PC, par craneal.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CUADRO 10-2 Anomalías en el cierre del tubo neural

El tubo neural en el ser humano suele cerrarse normalmente entre los 26 y los 28 días de gestación. Una alteración en este proceso condiciona la aparición de una anomalía congénita en la línea media conocida como **disrafismo** (del griego *dys* [anormal] + *rhaphe* [costura o sutura]). El defecto puede ser tan devastador que resulte incompatible con la vida, o bien tener consecuencias sumamente escasas, de modo que pasa desapercibido durante toda la vida. Estas anomalías embrionarias de la línea media afectan también al mesodermo y al ectodermo primitivos asociados al tubo neural. Por tanto, junto con el sistema nervioso pueden verse afectados los cuerpos vertebrales o el cráneo (derivados del mesodermo) y la piel suprayacente (derivada del ectodermo).

El defecto más grave del tubo neural, que aparece en 1 de cada 1.000 partos, es la **anencefalia,** en la cual están ausentes los hemisferios cerebrales y el resto del cerebro sufre graves malformaciones. Hay malformaciones extensas del cráneo, de los revestimientos cerebrales y del cuero cabelludo (tabla 10-3). Los fetos afectados suelen terminar en abortos espontáneos.

Los disrafismos más frecuentes afectan a la formación de los cuerpos vertebrales raquídeos y se denominan **espina bífida.** El problema puede ser leve y condicionar solo una anomalía menor en el cierre del arco vertebral, lo que se denomina espina bífida oculta (fig. 10-7*A*). Esta malformación afecta aproximadamente al 10% de la población, normalmente en la quinta vértebra lumbar o en la primera sacra, y por lo general no ocasiona secuelas significativas. Si la duramadre y la aracnoides se hernian (sobresalen) a través de un defecto vertebral, la malformación se denomina espina bífida quística (v. fig. 10-7*B*); si también se hernia la médula espinal a través del defecto se denomina mielomeningocele (v. fig. 10-7*C*). Estos últimos problemas suelen ser más notorios y pueden condicionar una discapacidad neurológica grave.

Diversos factores genéticos y no genéticos pueden ocasionar disrafismo. Algunas formas graves de este trastorno parecen ser hereditarias, aunque el patrón genético sugiere la implicación de varios genes. También pueden tener algún papel algunos factores no genéticos, como un déficit de ácido fólico. Las madres que toman ácido fólico (v. pág. 1143) antes y durante el período periconcepción tienen menos riesgo de gestar un feto con un defecto del cierre del tubo neural. Las recomendaciones médicas vigentes señalan que las mujeres que estén *considerando* quedarse embarazadas reciban suplementos de ácido fólico y se ha sugerido que los productos básicos deben enriquecerse con ácido fólico para asegurarse de que las mujeres dispondrán de la ventaja protectora de esta vitamina si se quedan embarazadas. Otros factores que aumentan el riesgo de estos defectos son la exposición materna al calor (p. ej., en baños calientes) y ciertos fármacos, como el antiepiléptico valproato. Los trastornos del tubo neural pueden detectarse durante el embarazo midiendo la concentración de α-fetoproteína en sangre materna o en el líquido amniótico. Esta α-fetoproteína es sintetizada por el hígado fetal y por motivos poco claros, aumenta anormalmente su concentración cuando fracasa el cierre del tubo neural.

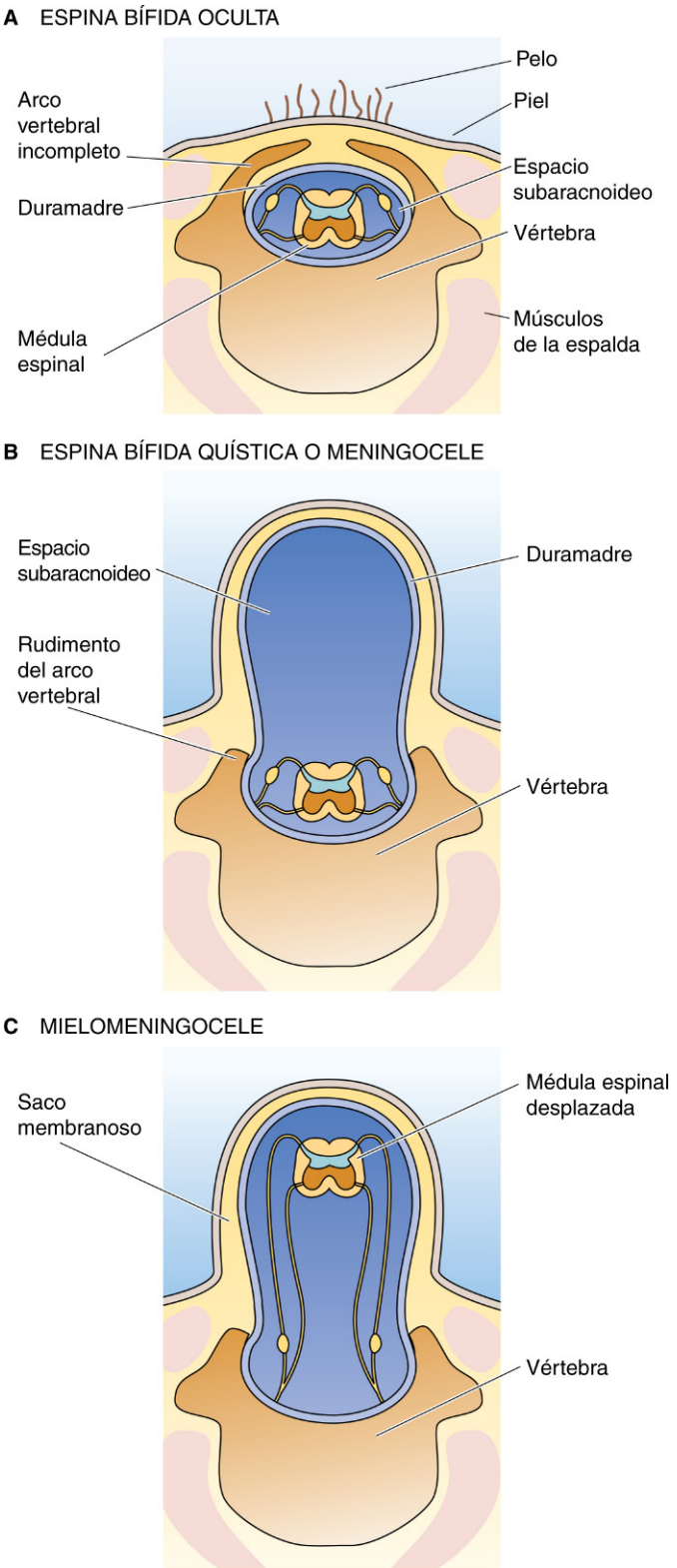


Figura 10-7 Variaciones de la espina bífida. **A,** Un arco vertebral incompleto sin herniación. **B,** La duramadre y la aracnoides se hernian a través del defecto vertebral. **C,** La médula espinal y las meninges se hernian a través del defecto vertebral.

porque sus procesos se extienden desde la superficie ventricular hasta la superficie externa del cerebro (fig. 10-8*A*), aparecen muy pronto en la neurogénesis y generan la mayoría de las neuronas de proyección en la corteza del prosencéfalo. Las interneuronas inhibidoras, por el contrario, surgen a partir de células precursoras neurales situadas en la ZSV. Las neuronas probablemente no se diferencian completamente cuando aparecen por primera vez y sus características del estado maduro pueden depender de sus interacciones con el entorno químico o con otras células en una región anatómica concreta del sistema nervioso.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

TABLA 10-3 Defectos en el cierre del tubo neural

MALFORMACIÓN	CARACTERÍSTICAS
Defectos cerebrales	
Anencefalia	Ausencia de cerebro, con defectos masivos en el cráneo, las meninges y el cuero cabelludo
Cefalocele	Herniación parcial del cerebro a través de un defecto craneal (cráneo bífido)
Meningocele	Herniación meníngea a través de un defecto craneal o raquídeo
Defectos de espina bífida	
Espina bífida oculta	Solamente defecto del arco vertebral
Espina bífida quística	Herniación de la duramadre y la aracnoides a través de un defecto vertebral
Mielomeningocele	Herniación de la médula espinal y las meninges a través de un defecto vertebral

La ZV parece generar **células progenitoras separadas** que solamente producen neuronas, oligodendrocitos, astrocitos y células ependimarias (v. fig. 10-8*B*). La ZV no contribuye a la población de células de Schwann, las cuales derivan del tejido de la cresta neural, o de la microglía, que se originan a partir de células mesodérmicas que invaden brevemente el cerebro al comienzo del desarrollo posnatal. En trabajos recientes se ha demostrado que la ZV y la ZSV embrionaria y perinatal pueden dar lugar a la ZSV del adulto, que es en parte responsable de la limitación de la neurogénesis del adulto.

Las células progenitoras neuronales son las primeras en aparecer y producen la práctica totalidad de las neuronas adultas durante la vida embrionaria inicial. Las células gliales surgen más tarde en el desarrollo. Las neuronas están confinadas a localizaciones concretas del cerebro, mientras que las células gliales tienen una distribución más uniforme.

Durante el desarrollo fetal se crean muchas más neuronas que las presentes en el cerebro adulto. La mayoría, una vez que han emigrado a su ubicación final en el cerebro y se han diferenciado, se pierden mediante un proceso denominado muerte celular programada o **apoptosis** (término griego para «declive»; v. pág. 1241).

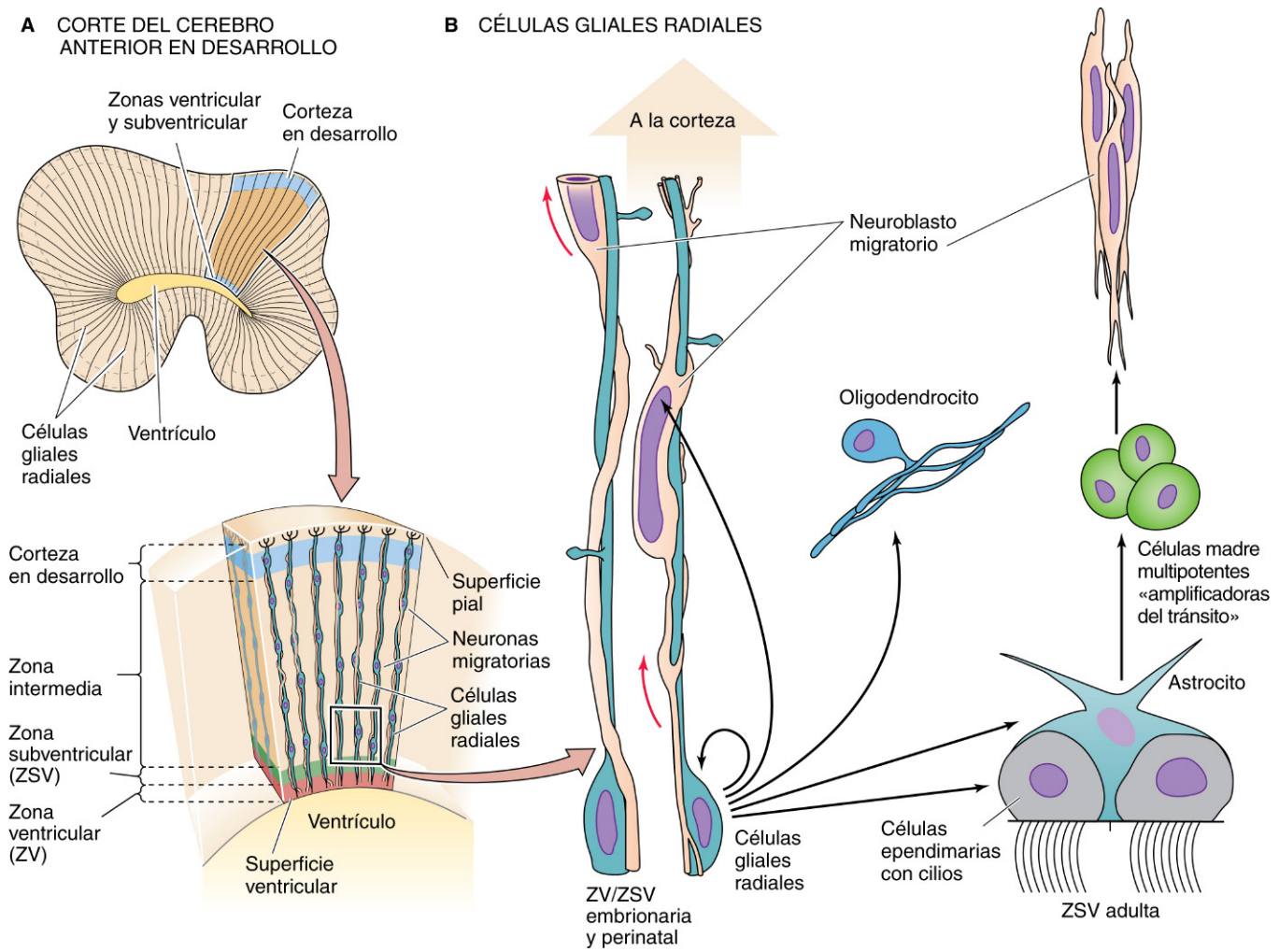


Figura 10-8 Disposición de las células gliales radiales y de las neuronas que migran. **A,** La parte superior muestra un corte coronal del lóbulo occipital del cerebro de un feto de mono en desarrollo. La porción inferior es una visión ampliada. La ZV contiene las células germinales que dan origen a las neuronas y a las células gliales radiales (o simplemente células radiales). Estas células radiales se extienden desde la superficie ventricular hasta la superficie pial, que recubre a la corteza cerebral en desarrollo. **B,** Esta visión más ampliada muestra los cuerpos celulares de las células radiales, así como sus procesos que se extienden hacia arriba en dirección a la corteza. También se muestran dos neuroblastos migratorios que se mueven desde la ZV hacia la corteza a lo largo de fibras de las células radiales. La parte derecha del panel muestra que, en la ZV posnatal, la célula radial puede dar lugar a varias clases importantes de células. (Datos de Rakic P: Mode of cell migration to the superficial layers of fetal monkey neocortex. J Comp Neurol 145:61–84, 1972; y Tramontin AD, García-Verdugo JM, Lim DA, Alvarez-Buylla A: Postnatal development of radial glia and the ventricular zone [VZ]: A continuum of the neural stem cell compartment. Cereb Cortex 13:580–587, 2003.)

booksmedicos.org

booksmedicos.org

La apoptosis es una forma exclusiva de muerte celular que requiere síntesis proteica y que puede desencadenarse eliminando influencias tróficas específicas, como la acción de un factor de crecimiento. A diferencia de la muerte celular necrótica, la cual conduce rápidamente a la pérdida de integridad de la membrana celular tras alguna lesión que provoque un aumento tóxico en la $[Ca^{2+}]_i$, la apoptosis evoluciona más lentamente. Por ejemplo, en la retina aproximadamente el 60% de las células ganglionares, y por tanto cerca del 60% de los axones retinianos, se pierden en las dos primeras semanas de vida extrauterina como resultado de la muerte programada de las células del ganglio retiniano. Este proceso de esculpido de la forma final de un sistema neuronal mediante el descarte de neuronas a través de la muerte programada es un tema común en la biología del desarrollo.

El número de células gliales en áreas diferentes del cerebro parece venir determinado por señales procedentes de neuronas o axones próximos. Por ejemplo, en el nervio óptico la cifra final de células gliales en el nervio está íntimamente determinada por el número de axones. Cuando se evita la muerte celular programada mediante la expresión del gen *bcl-2* en animales transgénicos, el número de axones en el nervio óptico aumenta de manera espectacular, así como el número de astrocitos y oligodendrocitos. Así pues, la razón numérica entre células gliales y axones permanece relativamente constante. Se desconocen cuáles son las señales dependientes de los axones o las señales responsables de estos ajustes en el número de células gliales, pero parece que el proceso funciona influenciando tanto la supervivencia y como la proliferación de las células gliales.

Las neuronas migran hacia su posición anatómica correcta en el cerebro con la ayuda de moléculas de adhesión

Durante la embriogénesis, los procesos largos de las células radiales crean un andamiaje celular organizado en el cual las neuronas pueden emigrar hasta su posición final en el cerebro poco después de aparecer. Las neuronas que migran contactan con las células radiales (v. fig. 10-8*B*) y se mueven a lo largo de sus procesos hacia sus posiciones finales en la corteza en desarrollo. De este modo, las posiciones concertadas de antemano de estos procesos radiales determinan la dirección de la migración neuronal. La importancia del entramado radial para facilitar la migración neuronal viene ilustrada por la incapacidad de las neuronas para poblar la corteza, normalmente cuando se interrumpen los procesos radiales por una hemorragia en el cerebro fetal.

Los mecanismos de navegación usados por las células que migran en el sistema nervioso y en otras partes del cuerpo solo se conocen en parte. Las proteínas que promueven la agregación celular selectiva se denominan **moléculas de adhesión celular** (CAM; v. pág. 17) e incluyen las cadherinas dependientes de Ca^{2+} y las moléculas de adhesión de las células neurales independientes del Ca^{2+} (N-CAM). Las células en desarrollo expresan estas moléculas de una manera secuencial y organizada. Las células que expresan las moléculas de adhesión apropiadas tienen una fuerte tendencia a adherirse unas con otras. Estas moléculas de tipo velcro pueden ensamblar a las células de una forma sumamente ordenada; experimentalmente, las células germinales alteradas pueden reorganizarse adecuadamente ellas mismas en una estructura de tres capas que copia el patrón embrionario normal.

Otro mecanismo que ayuda a las células que migran es la presencia de moléculas de la **matriz extracelular,** como la laminina y la fibronectina (v. pág. 17). Estas glucoproteínas son secretadas selectivamente tanto por las neuronas como por los astrocitos y forman una autopista extracelular con la que pueden interactuar las células que migran. Los axones en crecimiento expresan sobre su superficie **moléculas de adhesión de la matriz celular** denominadas integrinas, que unen la laminina y la fibronectina. Como resultado, los axones en crecimiento se mueven conjuntamente en fascículos.

Quizás el mecanismo menos comprendido relacionado con la migración celular es la **quimiotaxis,** o capacidad de una célula para seguir una señal química emitida desde una célula diana. Las puntas de los axones en desarrollo o en regeneración, denominadas conos de crecimiento, siguen estas pistas químicas a medida que van creciendo hacia sus dianas específicas impulsadas por la extensión coordinada de los microtúbulos y filamentos delgados. El movimiento coordinado del cono de crecimiento también supone la polimerización continua de la tubulina y la actina en el borde delantero del cono de crecimiento y la despolimerización en el borde de rezagado. Este proceso exige que las proteínas de reconocimiento en los conos de crecimiento generen señales intracelulares cuando se encuentren con señales de búsqueda de vías. Por ejemplo, una molécula llamada **netrina,** secretada por células de la línea media, atrae a los axones en desarrollo destinados a cruzar la línea media. Por otra parte, moléculas como **slit** repelen a los axones interaccionando con receptores específicos en el cono de crecimiento. Dichas señales guían a los conos de crecimiento axonales, quizás a través de cambios localizados en la $[Ca^{2+}]$, lo cual da lugar a la inserción estratégica de parches nuevos de membrana sobre la superficie del cono de crecimiento.

Las neuronas no se regeneran

Neuronas La mayoría de las neuronas humanas se originan en los 4 primeros meses de vida intrauterina. Tras el nacimiento, las neuronas no se dividen y si se pierde alguna por diversos motivos, generalmente no se reemplaza, lo que explica la recuperación relativamente limitada tras lesiones cerebrales y medulares graves. Se ha argumentado que esta falta de capacidad de regeneración es un principio del diseño para garantizar que los comportamientos y recuerdos aprendidos se preserven en poblaciones estables de neuronas a lo largo de toda la vida. Una excepción notable a esta regla la constituyen las neuronas del bulbo olfatorio, que son renovadas continuamente durante toda la vida adulta por una población de células madre o células progenitoras neuronales. N10-3 Como ya se ha señalado anteriormente (v. págs. 263-265), las células en la ZSV del adulto tienen la capacidad de generar neuronas y pueden hacerlo hasta una magnitud limitada durante toda la vida. El Santo Grial de la investigación sobre la regeneración neuronal es aprender cómo inducir estas células para que fabriquen neuronas funcionales nuevas del SNC tras una lesión nerviosa grave.

Axones Otro de los motivos por los que tras una lesión cerebral o medular grave se logra una recuperación relativamente pequeña es que los axones del SNC no se regeneran de manera eficaz. Esta falta de regeneración axonal en el SNC contrasta marcadamente con el comportamiento de los axones en el SNP, que pueden volver a crecer y a reconectarse a sus órganos terminales adecuados, ya sean receptores musculares o sensoriales. Por ejemplo, si se aplasta el nervio mediano del antebrazo por un traumatismo romo, los segmentos axonales distales se extinguen en un proceso denominado degeneración walleriana (v. cuadro 10-3), ya que se pierde la relación que mantienen con sus cuerpos celulares proximales. Estos axones del SNP pueden regenerarse lentamente y conectarse a los receptores musculares y sensoriales en la mano. Parece que

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CUADRO 10-3 Degeneración y regeneración axonal

Los axones tienen sus propias mitocondrias y producen el ATP que necesitan para mantener los gradientes iónicos necesarios para la excitabilidad y la supervivencia. En este sentido, son metabólicamente independientes del cuerpo celular. Sin embargo, no pueden fabricar proteínas y son incapaces de mantenerse si se desvinculan del cuerpo celular (v. fig. 10-2*A*). Si se corta un axón en el SNP o en el SNC se producen una serie de cambios característicos (fig. 10-9):

Paso 1: **degeneración de los terminales sinápticos distales a la lesión.** La transmisión sináptica que tiene lugar en el terminal axonal fracasa en unas pocas horas, ya que este proceso complejo depende del material proporcionado por el transporte axonal. A los pocos días de la lesión ya se aprecian cambios visibles en el terminal que degenera. El terminal se retrae de la diana postsináptica.

Paso 2: **degeneración walleriana.** La lesión divide al axón en segmentos proximal y distal. El segmento distal degenera lentamente a lo largo de varias semanas en un proceso que recibe el nombre de su descubridor, Augustus Waller. Finalmente, se destruye y elimina la totalidad del segmento distal.

Paso 3: **degeneración de la mielina.** Si el axón afectado está mielinizado, la mielina degenera. La célula mielinizante (es decir, la célula de Schwann en el SNP y el oligodendrocito en el SNC) suele sobrevivir a este proceso. Las células de Schwann son inducidas inmediatamente a dividirse y comienzan a sintetizar factores tróficos que pueden ser importantes para la regeneración.

Paso 4: **eliminación de los residuos.** Las células microgliales del SNC y los macrófagos y las células de Schwann del SNP eliminan los restos generados por la degradación del axón y su mielina. Este paso es más rápido en el SNP que en el SNC.

Paso 5: **cromatólisis.** Tras la lesión axonal, la mayoría de los cuerpos celulares neuronales se hinchan y sufren una reordenación característica de sus orgánulos denominada cromatólisis. El núcleo también se hincha y se desplaza a una posición excéntrica. El retículo endoplásmico, normalmente cercano al núcleo, se reubica alrededor de la periferia del cuerpo celular. La cromatólisis es reversible si la neurona sobrevive y es capaz de restablecer su proceso distal y el contacto con la diana adecuada.

Paso 6: **degeneración transneuronal retrógrada.** Las neuronas que están conectadas sinápticamente con neuronas lesionadas pueden autolesionarse en un proceso denominado degeneración transneuronal o transináptica. Si la neurona es presináptica con respecto a la que sufre la lesión se denomina degeneración retrógrada.

Paso 7: **degeneración transneuronal anterógrada.** Cuando degenera una neurona que recibía contactos sinápticos de una célula lesionada se denomina degeneración anterógrada. La magnitud de estos efectos transneuronales (degeneración retrógrada y anterógrada) es bastante variable.

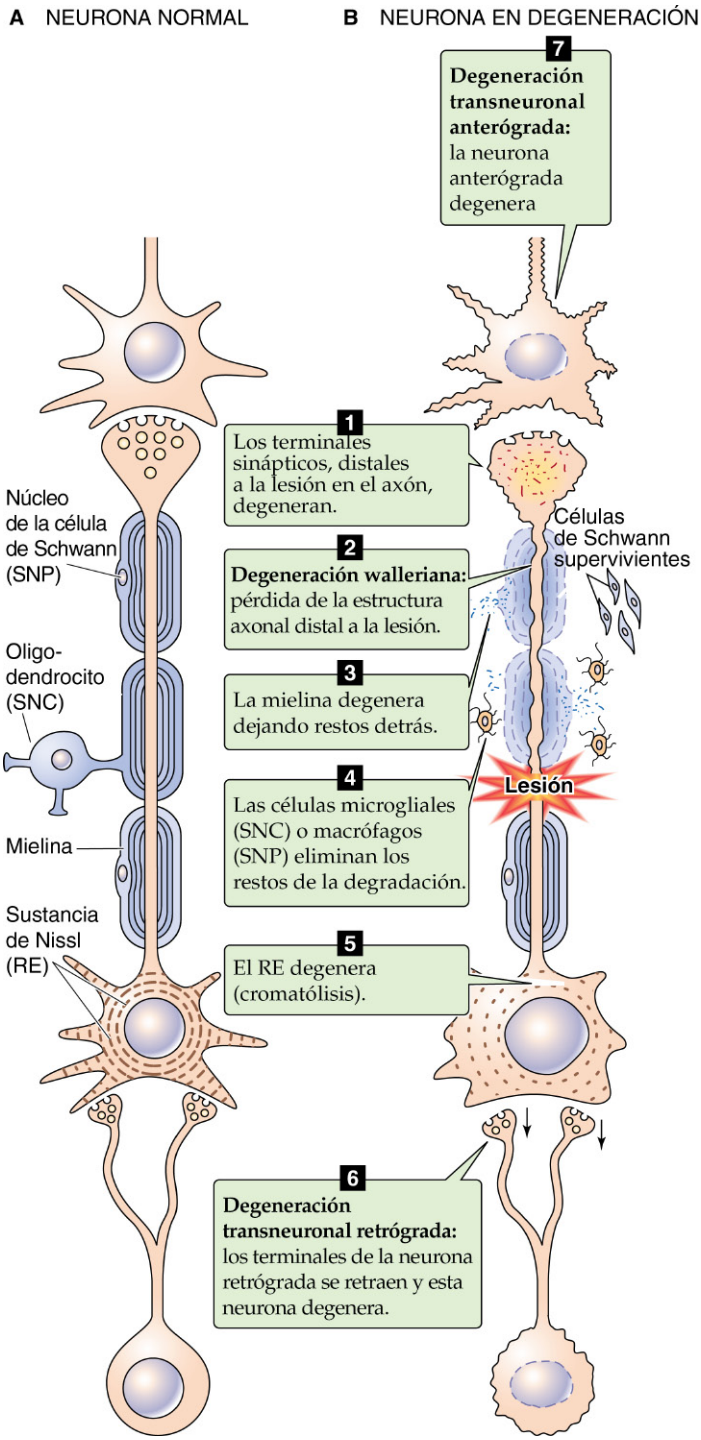


Figura 10-9 Degeneración nerviosa. **A,** Neurona normal. **B,** Neurona degenerando. RE, retículo endoplásmico.

la incapacidad de los axones del SNC para regenerarse se debe más al entorno local que a la propiedad intrínseca de estos axones. Por ejemplo, sobre su superficie, los oligodendrocitos y la mielina tienen moléculas como la glucoproteína asociada a la mielina, que inhibe el crecimiento axonal. En trabajos experimentales se ha demostrado que si se da la oportunidad a los axones del SNC cortados de volver a crecer en el mismo entorno que rodea a los axones del SNP serán capaces de volver a crecer y pueden establecer conexiones funcionales con dianas del SNC. La sorprendente capacidad de regeneración de los nervios periféricos dañados, incluso en los mamíferos, ha alentado la esperanza de que, en las condiciones adecuadas, también se pueda lograr esta proeza en los axones del SNC. Esto significaría que las víctimas de lesiones medulares podrían volver a caminar.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Glía A diferencia de las neuronas, las células gliales pueden reemplazarse si se pierden o se lesionan en un adulto. Dicha repoblación depende de las células progenitoras consignadas a la estirpe de las células gliales. Las células progenitoras permanecen en un estado latente (o de recambio lento) en los cerebros de los adultos o bien se activan las células madre pluripotenciales en condiciones específicas, como una lesión cerebral, para generar de nuevo progenitores gliales. La reacción más típica de los cerebros de los mamíferos ante una amplia gama de lesiones es la formación de la **cicatriz glial astrocitaria.** Dicha cicatriz es generada principalmente por un aumento de tamaño de astrocitos individuales en un proceso denominado *hipertrofia,* y por la expresión aumentada de una proteína particular del citoesqueleto, la proteína fibrilar ácida glial. Esta reacción se acompaña de un grado pequeño de *proliferación* astrocítica (es decir, aumento del número de células). Las **células microgliales,** que derivan de células relacionadas con la estirpe de los monocitos-macrófagos en la sangre y no del neuroepitelio, también reaccionan intensamente ante una lesión cerebral y son las células que más proliferan en el lugar de la lesión.

SUBDIVISIONES DEL SISTEMA NERVIOSO

El requisito para empezar a describir la fisiología del sistema nervioso es conocer su anatomía, aunque sea rudimentariamente. En este apartado proporcionamos una visión general de la anatomía del sistema nervioso que se basa en lo que ya hemos mencionado acerca de su desarrollo embriológico. Consideraremos a su vez el SNC, el SNP y el SNA (v. tabla 10-1).

Los términos direccionales usados para describir las estructuras cerebrales pueden ser en cierto modo confusos, ya que el sistema nervioso humano, a diferencia del de los vertebrados inferiores, se pliega durante el desarrollo. De este modo, la superficie dorsal de la corteza cerebral también es superior, mientras que la superficie dorsal de la médula espinal también es posterior (fig. 10-10*A*).

El SNC consta del telencéfalo, el cerebelo, el diencéfalo, el mesencéfalo, la protuberancia, el bulbo raquídeo y la médula espinal

El SNC puede dividirse convenientemente en cinco grandes áreas: 1) telencéfalo, 2) cerebelo, 3) diencéfalo, 4) tronco encefálico (que consta del mesencéfalo, la protuberancia y el bulbo raquídeo) y 5) la médula espinal (v. fig. 10-10*B*). Cada una de estas áreas posee lados derecho e izquierdo simétricos.

Telencéfalo Uno de los mayores logros de la evolución es la **corteza cerebral** humana, la porción más sobresaliente de los pares de hemisferios cerebrales. La corteza cerebral humana tiene un área de superficie de aproximadamente 2.200 cm^2 y se calcula que contiene 1,5-2 $\times$ 10^{10} neuronas. El número de contactos sinápticos entre estas células es de aproximadamente 3 $\times$ 10^{14}. El área de superficie cortical de los mamíferos aumenta de un modo masivo desde el ratón al mono y desde estos al ser humano en una proporción de 1:100:1.000. La capacidad de procesamiento de la información de esta maquinaria neural es asombrosa y abarca una amplísima gama de funciones: razonamiento, aprendizaje, memoria y consciencia.

La corteza está organizada de dos formas desde el punto de vista topográfico. En primer lugar, ciertas áreas de la corteza median funciones concretas. Por ejemplo, el área que media el control motor es una banda de la corteza bien definida situada en el lóbulo frontal (v. fig. 10-10*C*). En segundo lugar, dentro de una porción de la corteza que gestiona una función específica

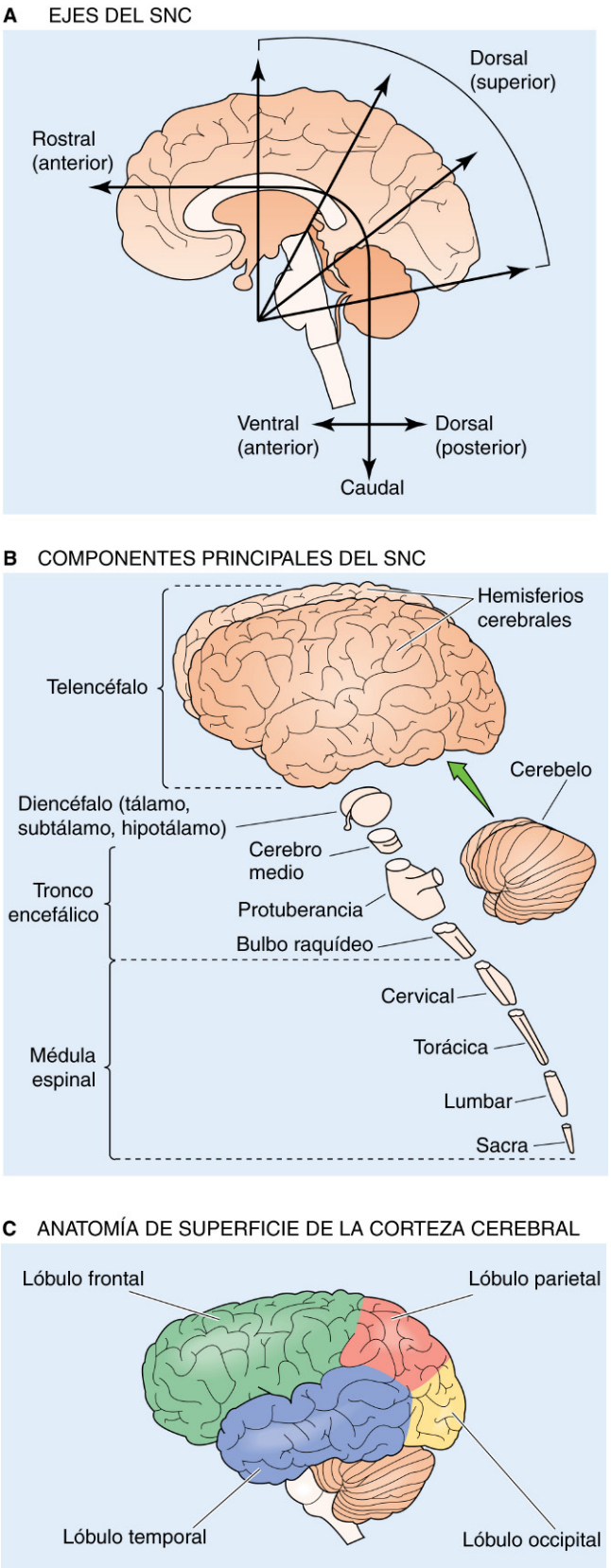


Figura 10-10 Anatomía macroscópica del SNC.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

(p. ej., control motor, sensibilidad somática, audición o visión), las regiones del cuerpo están cartografiadas sobre dicha corteza de una forma ordenada. En las páginas 400-401 describimos el principio de la **somatotopía.**

Otra porción del telencéfalo es la gran masa de axones que salen desde y entran a la corteza y que se conectan con otras regiones. El **cuerpo calloso** y un tracto de sustancia blanca de menor tamaño interconectan los hemisferios cerebrales. El volumen de axones necesario para interconectar las neuronas corticales aumenta exponencialmente en función del volumen cortical, aumentando de manera espectacular desde los ratones hasta el ser humano. De este modo, el volumen *relativo* de sustancia blanca con respecto a la sustancia gris es unas 5 veces mayor en los seres humanos que en los ratones. Las porciones finales del telencéfalo son los **ganglios basales,** un grupo de neuronas relacionadas funcionalmente que incluyen el cuerpo estriado (núcleo caudado y putamen), el globo pálido, la amígdala y la formación hipocampal. Todas estas estructuras son bilaterales. Los ganglios basales tienen conexiones indirectas con porciones motoras de la corteza cerebral y están implicadas en el control motor. La **amígdala** participa en la expresión de la emoción y la **formación hipocampal** es crucial en la formación de nuevos recuerdos. De hecho, la lesión de la formación hipocampal puede causar un trastorno amnésico grave.

Cerebelo Esta región cerebral descansa inmediatamente dorsal al tronco encefálico. Aunque el cerebelo representa solamente un 10% del volumen del SNC, contiene aproximadamente el 50% de todas las neuronas del SNC. Un extenso número de conexiones aferentes transporta información al cerebelo de la práctica totalidad de receptores en el sistema nervioso, incluyendo información visual y auditiva. Cuando se combinan, estas fibras aferentes superan en número a las proyecciones eferentes en una proporción de 40:1.

Desde el punto de vista funcional y en virtud de sus conexiones, el cerebelo puede dividirse en tres partes. Desde un punto de vista filogenético, el vestibulocerebelo (también llamado arquicerebelo) es la porción más antigua de las tres, seguido del espinocerebelo (también llamado paleocerebelo) y a continuación por el cerebrocerebelo (también llamado neocerebelo).

El **vestibulocerebelo** está íntimamente relacionado con el sistema vestibular, cuyos sensores se sitúan en el oído interno y cuyas estaciones de paso se localizan en la protuberancia y el bulbo raquídeo. Ayuda a mantener el equilibrio del cuerpo. El **espinocerebelo** recibe gran número de aferencias procedentes de los receptores de estiramiento musculares a través de conexiones en la médula espinal y el tronco encefálico. Ayuda a regular el tono muscular. El **cerebrocerebelo,** la porción más grande del cerebelo humano, recibe un gran número de proyecciones desde las porciones sensoriomotoras de la corteza cerebral a través de neuronas en la protuberancia. Coordina el comportamiento motor. Gran parte de las eferencias cerebelosas alcanzan la corteza motora contralateral (es decir, el lado contrario del cuerpo) a través del tálamo. Otras proyecciones eferentes alcanzan neuronas en las tres partes del tronco encefálico.

Diencéfalo Esta región del cerebro consta del tálamo, el subtálamo y el hipotálamo, y cada una desempeña cometidos distintos. El **tálamo** es la estación integradora principal para la información sensorial en su viaje hacia la corteza cerebral, donde alcanzará el nivel de percepción consciente. El control de la vigilia y de ciertos aspectos de la memoria también reside en áreas concretas del tálamo. Junto con el **subtálamo,** el tálamo recibe proyecciones desde ganglios basales importantes para la función motora. Las aferencias al tálamo desde el cerebelo (en concreto, desde el cerebrocerebelo) son importantes para el control motor normal. Los pacientes con **enfermedad de Parkinson,** un trastorno grave del movimiento, pierden gradualmente la capacidad para realizar movimientos voluntarios; en algunos de estos pacientes es posible mejorar el movimiento estimulando ciertas áreas del subtálamo.

El **hipotálamo** es la estructura del SNC que más influye sobre el SNA. Realiza esta función a través de abundantes conexiones directas con núcleos autónomos del tronco encefálico y la médula espinal. También actúa como parte del sistema endocrino de dos formas. En primer lugar, neuronas especializadas en el interior de núcleos específicos del hipotálamo sintetizan ciertas hormonas (p. ej., arginina-vasopresina y oxitocina) y las transportan en sentido distal a través de sus axones hasta la hipófisis posterior, desde donde son secretadas a la sangre. En segundo lugar, otras neuronas especializadas en otros núcleos sintetizan «hormonas liberadoras» (p. ej., hormona liberadora de gonadotropina) y las secretan hacia un plexo venoso denominado sistema portal, que las transporta hacia células situadas en la hipófisis anterior. Allí, las hormonas liberadoras estimulan a ciertas células (p. ej., gonadotropinas) para secretar hormonas (p. ej., hormona foliculoestimulante u hormona luteinizante) hacia el torrente sanguíneo. El hipotálamo posee también centros especializados que desempeñan cometidos importantes en el control de la temperatura corporal (v. pág. 1200), el apetito (v. pág. 1001), la sed (v. págs. 845-846) y el sistema cardiovascular. Es el principal centro de control del SNA.

Tronco encefálico (mesencéfalo, protuberancia y bulbo raquídeo) El tronco encefálico descansa inmediatamente por encima, o rostral, a la médula espinal. Al igual que esta última, el mesencéfalo, la protuberancia y el bulbo raquídeo presentan una organización segmentada, reciben información sensorial (aferente) y envían señales motoras (eferentes) a través de parejas de nervios denominados **pares craneales.** El mesencéfalo, la protuberancia y el bulbo raquídeo también contienen centros de control importantes para el SNA (v. cap. 14). En cada nivel no solo hay motoneuronas, neuronas autónomas y neuronas sensoriales, sino que la zona caudal del tronco encefálico actúa como un conducto para un gran volumen de axones que discurren desde centros superiores del SNC hasta la médula espinal (vías descendentes) y viceversa (vías ascendentes). Asimismo, esta porción del tronco encefálico contiene una colección laxa de neuronas y fibras interconectadas denominada **formación reticular.** Este entramado neuronal presenta conexiones difusas con la corteza y otras regiones cerebrales y afecta al grado de consciencia y de vigilia.

El **mesencéfalo** posee motoneuronas somáticas que controlan el movimiento ocular. Estas neuronas residen en los núcleos de los pares craneales III y IV. Otras neuronas del mesencéfalo forman parte de un sistema para el control motor, junto con el cerebelo y la corteza. El mesencéfalo también contiene grupos de neuronas que están implicadas en transmitir señales relacionadas con la audición y la visión.

Inmediatamente caudal al mesencéfalo se sitúa la **protuberancia,** que contiene motoneuronas somáticas que controlan la masticación (núcleo del V par craneal), el movimiento ocular (núcleo del VI par craneal) y los músculos faciales (núcleo del VII par craneal). La protuberancia recibe también información somatosensorial desde la cara, el cuero cabelludo, la boca y la nariz (porción del núcleo del V par craneal). También está implicada en el procesamiento de la información relacionada con la audición y el equilibrio (núcleo del VIII par craneal). Las neuronas en la protuberancia ventral reciben aferencias desde la corteza y establecen a su

booksmedicos.org

booksmedicos.org

vez una conexión directa masiva con el cerebelo (v. anteriormente) que resulta crucial para coordinar los movimientos.

La porción más caudal del tronco encefálico es el **bulbo raquídeo.** La organización del bulbo raquídeo es bastante parecida a la de la médula espinal. Contiene motoneuronas somáticas que inervan a los músculos del cuello (núcleo del XI par craneal) y la lengua (núcleo del XII par craneal). Junto con la protuberancia, el bulbo raquídeo está implicado en el control de la presión arterial, la frecuencia cardíaca, la respiración y la digestión (núcleos de los pares craneales IX y X). El bulbo raquídeo es la principal estación de paso del SNC para la transmisión de la información desde los sentidos especiales de la audición y el equilibrio.

Médula espinal La médula espinal es la continuación de la porción caudal del bulbo raquídeo. Discurre desde la base del cráneo hasta el final del cuerpo de la primera vértebra lumbar (L1). Así pues, no discurre por la totalidad de la columna vertebral en los adultos.

La médula espinal consta de 31 segmentos, cada uno de ellos con una raíz nerviosa motora y otra sensorial. (La raíz nerviosa sensorial del primer segmento cervical es muy pequeña y puede estar ausente.) Estas raíces nerviosas se combinan para formar 31 pares de nervios raquídeos bilateralmente simétricos. Las raíces, los nervios y los ganglios raquídeos forman parte del SNP (v. más adelante).

La información sensorial procedente de la piel, el músculo y los órganos viscerales entra en la médula espinal a través de fascículos de axones denominados raíces dorsales (fig. 10-11*A*). El punto de entrada se denomina zona de entrada de la raíz dorsal. Los axones de las raíces dorsales tienen sus cuerpos celulares de origen en los ganglios raquídeos (es decir, **ganglios de la raíz dorsal**) asociados a dicho segmento raquídeo.

Las raíces ventrales contienen estrictamente fibras eferentes (v. fig. 10-11*B*). Estas fibras se originan en motoneuronas (es decir, neuronas eferentes somáticas generales) cuyos cuerpos celulares se sitúan en las astas ventrales (o anteriores) *grises* de la médula espinal (grises porque contienen fundamentalmente cuerpos celulares sin mielina) y desde las neuronas autónomas preganglionares (es decir, neuronas eferentes viscerales generales) cuyos cuerpos celulares se sitúan en las astas grises intermediolaterales (es decir, entre las astas grises dorsal y ventral) de la médula. La mayoría de las fibras eferentes son somáticas e inervan al músculo esquelético para actuar como mediadoras del movimiento voluntario. Las otras fibras son eferentes viscerales que establecen sinapsis con neuronas autónomas posganglionares, las cuales inervan a su vez al músculo liso visceral o al tejido glandular.

Cada segmento de la médula espinal contiene grupos de neuronas de asociación en sus astas grises dorsales. Algunas, pero no todas las fibras sensoriales entrantes, establecen sinapsis en dichas neuronas de asociación, que contribuyen a su vez a establecer vías de fibras paralelas que median las interacciones sinápticas en la médula espinal y además transportan información a las áreas más rostrales del SNC a través de los grandes **tractos ascendentes** de axones (v. fig. 10-11*C*). Del mismo modo, los **tractos descendentes** de axones desde la corteza cerebral y el tronco encefálico controlan a las motoneuronas cuyos somas están en el asta ventral y de esta manera coordinan los movimientos voluntarios o estabilizadores de la postura. El tracto descendente más importante se denomina **tracto corticoespinal lateral;** cerca del 90% de sus cuerpos celulares de origen se sitúan en la corteza cerebral contralateral. Estos tractos ascendentes y descendentes se localizan en la porción *blanca* de la médula espinal (blanca porque contiene sobre todo axones mielínicos). La organización espacial de las neuronas de la médula espinal y de los tractos fibrosos es compleja pero ordenada y varía en cierto modo en cada uno de los 31 segmentos.

Si las fibras sensoriales entran en la médula espinal y establecen sinapsis directamente con las motoneuronas en el mismo segmento de entrada, esta conexión es la base de un **reflejo o una interacción segmentaria** simple. Si las fibras que entran establecen sinapsis en otros segmentos raquídeos, pueden participar en un **reflejo o una interacción intersegmentaria.** Finalmente, si las señales que entran discurren rostralmente hasta el tronco encefálico antes de establecer sinapsis, constituyen una **interacción suprasegmentaria.**

El SNP abarca los pares craneales y los nervios raquídeos, sus ganglios sensoriales asociados y diferentes receptores sensoriales

El SNP cumple cuatro funciones principales: 1) transduce los estímulos físicos y químicos procedentes del entorno externo y del propio cuerpo en información sensorial en bruto a través de receptores; 2) transmite información sensorial hasta el SNC a lo largo de vías axonales; 3) transmite señales motoras desde el SNC a lo largo de vías axonales hasta los órganos diana, principalmente en el músculo liso y esquelético, y 4) convierte las señales motoras en señales químicas en las sinapsis de los tejidos diana periféricos. La figura 10-11*B* resume estas funciones para un arco reflejo simple, en el cual un estímulo doloroso hasta el pie da lugar a retracción de este alejándose de la fuente del dolor.

Al igual que el SNC, el SNP puede dividirse en una porción *somática* y otra *autónoma*. La división somática consta de neuronas y axones sensoriales que inervan la piel, las articulaciones y el músculo, así como axones motores que inervan al músculo esquelético. La división somática del SNP se encarga fundamentalmente del *entorno externo* del cuerpo, bien para recopilar información acerca de dicho entorno o para interaccionar con él a través de un comportamiento motor voluntario. El SNA, que se comenta en el apartado siguiente y en el capítulo 14, es una parte funcionalmente distinta del SNC y del SNP (v. tabla 10-1). La porción autónoma del SNP consta de axones motores y sensoriales que inervan el músculo liso, las glándulas exocrinas y otras vísceras. Esta división se encarga principalmente del *entorno interno* del cuerpo.

En otros capítulos se describen tres aspectos importantes del SNP. La transducción sensorial se comenta en el capítulo 15, la transmisión sináptica en los capítulos 8 y 13, y los circuitos neuronales periféricos en el capítulo 16. En este capítulo nos centramos fundamentalmente en el sistema de axones que constituyen una característica notoria del SNP.

Los axones en el SNP están organizados en haces llamados **nervios periféricos** (fig. 10-12). Estos nervios contienen, en un nervio grande como el nervio ciático, decenas de miles de axones. Cada axón está rodeado de tejido conectivo laxo llamado **endoneuro.** En el interior del nervio, los axones se empaquetan en grupos pequeños denominados fascículos, cada uno de los cuales está recubierto de una vaina de tejido conjuntivo conocido como **perineuro.** El perineuro contribuye a la estabilidad estructural del nervio. Los fascículos se agrupan conjuntamente y están rodeados de una matriz de tejido conjuntivo denominado **epineuro.** Los fascículos en el interior del nervio se anastomosan con los fascículos vecinos. Los axones cambian de un fascículo a otro a lo largo de toda la longitud del nervio, pero tienden a permanecer aproximadamente en la misma área general en el interior del nervio a lo largo de grandes distancias. Esta malla entrelazada de fascículos añade una fuerza mecánica adicional al nervio. El diámetro de los

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

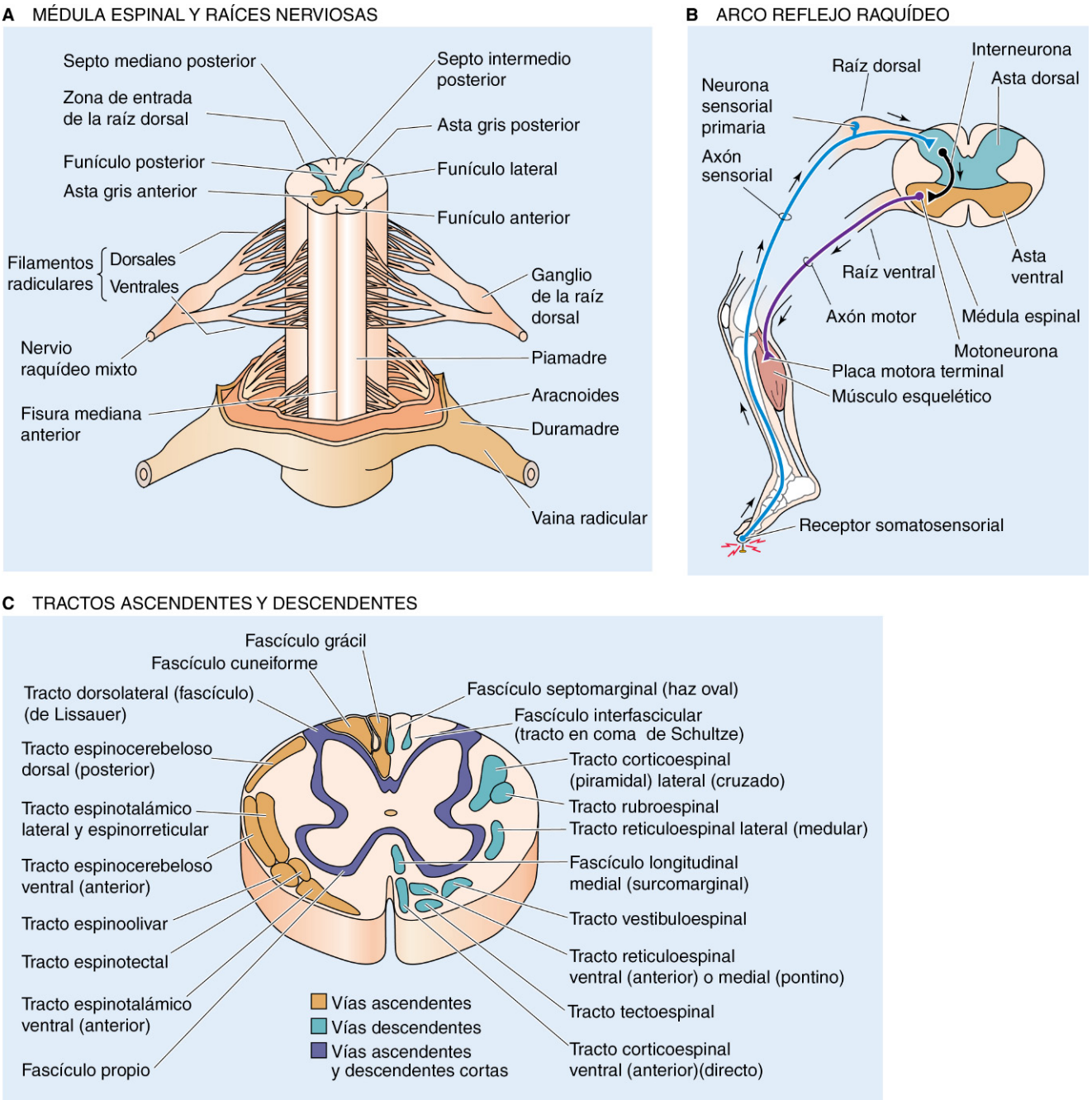


Figura 10-11 Médula espinal. **A,** Cada segmento raquídeo tiene raíces dorsales y ventrales que transportan fibras nerviosas sensoriales y motoras, respectivamente. **B,** El arco reflejo «flexor» simple ilustra las cuatro funciones del SNP: 1) un receptor transduce un estímulo doloroso en un potencial de acción, 2) una neurona sensorial primaria transmite la información al SNC, 3) el SNC transfiere la información al órgano diana a través de una motoneurona y 4) las señales eléctricas son convertidas en señales químicas en el terminal de la placa motora. **C,** Las vías ascendentes, que transportan información a áreas más rostrales del SNC, se muestran a la izquierda y las vías descendentes, que transportan información en la dirección opuesta, se muestran a la derecha.

axones oscila entre <1 y 20 µm. Como los axones son sumamente frágiles, las adaptaciones que mejoran su estabilidad mecánica son sumamente importantes. El tejido nervioso en el SNP está diseñado para ser mucho más duro desde el punto de vista físico que en el SNC. El SNP debe ser mecánicamente flexible, tolerante a los traumatismos menores y sostenible por un aporte sanguíneo más independiente que el que se ocupa del SNC. La médula espinal trasplantada a la parte inferior de la pierna no sobreviviría una carrera de 100 metros lisos.

Los axones en los nervios periféricos están íntimamente relacionados con las células de Schwann. En el caso de un axón mielinizado, una célula de Schwann forma una envoltura mielinizada alrededor de un solo axón adyacente, un segmento único de mielina internodal de entre 250 y 1.000 µm de largo. Se necesitan muchos de estos segmentos mielínicos internodales, y por tanto numerosas células de Schwann, para revestir de mielina toda la longitud del axón. En un nervio amielínico, la célula de Schwann rodea pero no se enrolla múltiples veces alrededor de los axones. Los axones

booksmedicos.org

booksmedicos.org

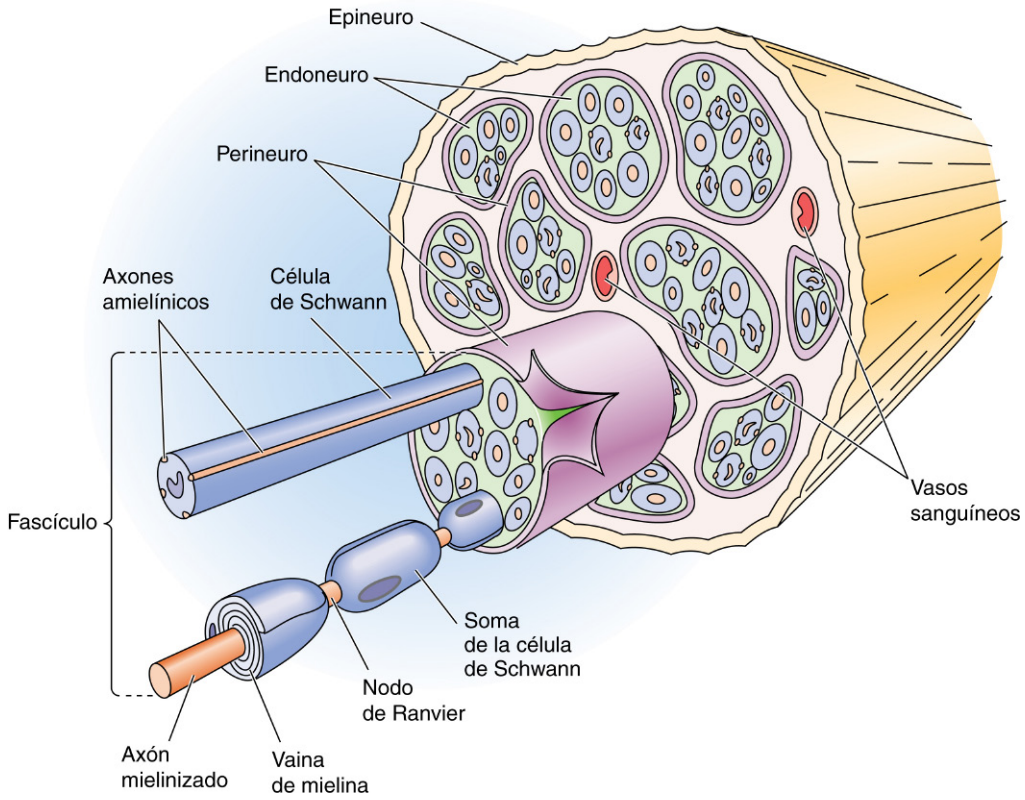


Figura 10-12 Nervio periférico.

amielínicos superan en número a los axones mielinizados en una proporción de 2:1 en los nervios humanos típicos. Las enfermedades que afectan al SNP alteran la función nerviosa causando pérdida de mielina o lesión axonal.

La organización funcional de un nervio periférico se ilustra mejor en un nervio raquídeo torácico típico y sus ramas. Cada nervio raquídeo está formado por las raíces dorsal y ventral que se juntan y emergen de la médula espinal en cada nivel segmentario (v. fig. 10-11). Las raíces dorsales coalescen y muestran un abombamiento en forma de huso denominado ganglio de la raíz raquídea o dorsal, el cual contiene los cuerpos celulares de los axones sensoriales en las raíces dorsales. Las neuronas individuales se denominan células del ganglio de la raíz dorsal o células del ganglio raquídeo, y normalmente son neuronas unipolares que dan lugar a un solo proceso que se bifurca en forma de T en una rama periférica y otra central (v. fig. 10-3). La rama central transporta información sensorial hacia el SNC y la rama periférica finaliza como una terminación sensorial. El proceso periférico, que lleva información hacia el cuerpo celular, cumple la definición de una dendrita; sin embargo, posee todos los rasgos fisiológicos y morfológicos de un axón periférico.

Los nervios raquídeos se dividen en varios ramos que distribuyen a los axones motores y sensoriales hacia las partes del cuerpo asociadas a cada segmento de la médula espinal. Los axones que transportan señales sensoriales o motoras autónomas también viajan por estos ramos. Se dice que son «mixtos» porque contienen axones eferentes y aferentes. Una nueva división nerviosa ocurre a medida que los axones viajan hasta sus dianas, como la piel, el músculo o los vasos sanguíneos. En el caso de los nervios raquídeos torácicos, la subdivisión es ordenada y presenta un patrón parecido para la mayoría de los nervios. Sin embargo, en las regiones cervical y lumbosacra, los nervios raquídeos procedentes de diferentes segmentos de la médula espinal se entremezclan para formar un **plexo nervioso.** El rumbo subsiguiente de los nervios en las extremidades superiores e inferiores es complejo. El patrón de inervación cutánea del cuerpo se muestra en la figura 10-13. El área cutánea inervada por los axones procedentes de una sola raíz dorsal y su ganglio se denomina **dermatoma.** La bisección de una sola raíz dorsal no produce anestesia en dicho dermatoma debido al solapamiento entre la inervación cutánea realizada por las raíces dorsales adyacentes. La única excepción a esta regla es la raíz C2, cuya sección causa analgesia en un área concreta de la parte posterior de la cabeza; ni C3 ni el nervio trigémino inervan la piel de esta zona. También merece la pena señalar la falta de dermatomas para el primer nervio cervical y para los segmentos coccígeos, ya que los dermatomas son pequeños, o en el caso del primer segmento cervical, pueden estar ausentes.

El SNA inerva efectores que no están bajo el control voluntario

El sistema nervioso regula algunos mecanismos fisiológicos de manera independiente o *autónoma* del control voluntario. El control de la temperatura corporal es un ejemplo de un proceso fundamental que la mayoría de los individuos no puede regular conscientemente. Otros ejemplos son la presión arterial y la frecuencia cardíaca. La ausencia de control voluntario significa que el SNA tiene una representación cortical escasa.

El SNA se divide en tres: simpático, parasimpático y entérico. Las divisiones simpática y parasimpática tienen porciones en el SNC y en el SNP. La división entérica depende por completo del

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

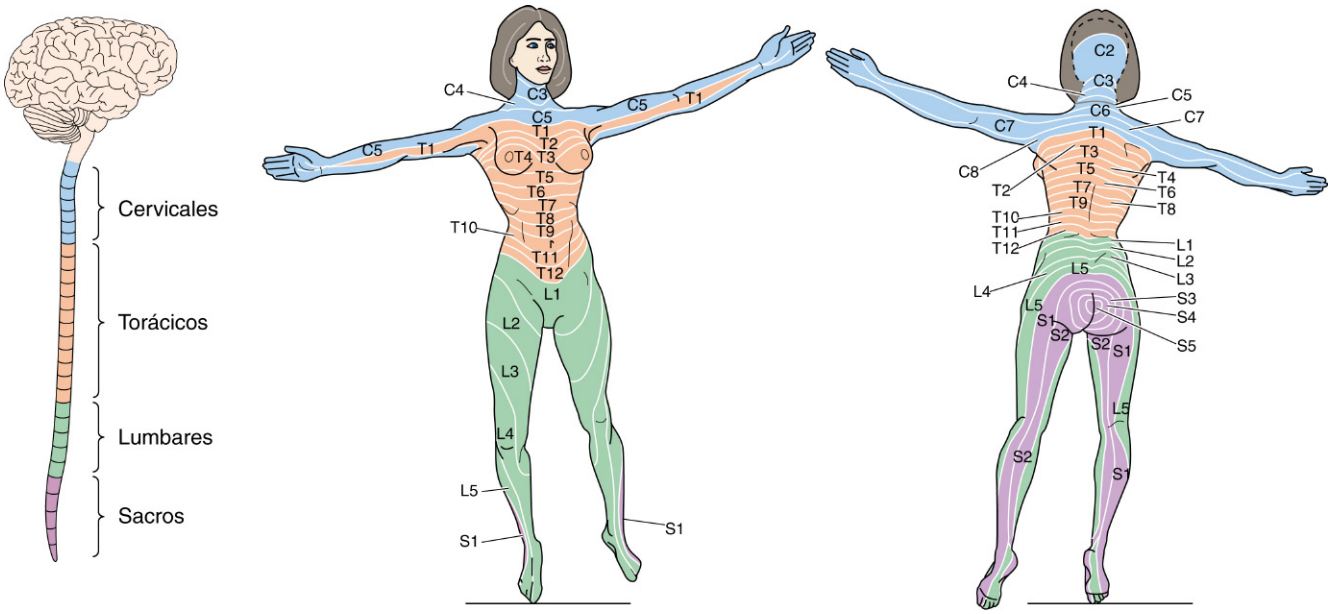


Figura 10-13 Dermatomas. Un dermatoma es un área corporal cuya inervación sensorial cutánea procede de un único segmento raquídeo.

CUADRO 10-4 Neuropatía periférica

Los síntomas de la enfermedad nerviosa **(neuropatía)** periférica son entumecimiento (es decir, un déficit sensorial) y debilidad (es decir, un déficit motor). Dichos síntomas pueden surgir por trastornos en numerosas partes del sistema nervioso. ¿Cómo podemos saber entonces si el problema es el resultado de una enfermedad del SNP?

Los axones motores inervan directamente el músculo esquelético y ejercen efectos «tróficos» sobre él. Si el axón se corta o muere, esta influencia trófica se pierde y el músculo sufre atrofia por desnervación. Asimismo, las fibras musculares individuales pueden contraerse y relajarse espontáneamente **(fibrilación).** Aún está debatiéndose la causa de la fibrilación, pero puede que guarde relación con la observación de que los receptores de acetilcolina se distribuyen más allá de la unión neuromuscular y se vuelven «supersensibles» a sus agonistas. Si estas observaciones fuesen ciertas, implicarían una exposición continua a la acetilcolina, incluso aunque fuese en cantidades menores. Las células de Schwann en las uniones desnervadas pueden ser la fuente de acetilcolina. Cuando un axón motor se daña pero aún no ha perdido la continuidad con la fibra muscular a la que inerva, estas células musculares pueden contraerse y relajarse al unísono. Estas pequeñas **fasciculaciones** pueden apreciarse bajo la piel. Probablemente se deban a potenciales de acción espontáneos en motoneuronas agonizantes o lesionadas, o en sus axones.

Cuando el SNP está afectado por una enfermedad difusa o generalizada (p. ej., por el resultado de un problema metabólico o una toxina), están implicados todos los nervios periféricos, pero los síntomas surgen en primer lugar en los nervios más largos del cuerpo (es decir, aquellos que discurren desde la médula espinal hasta los pies). Esta predilección por afectar a los nervios más largos provoca a menudo un defecto sensorial y a veces de la fuerza siguiendo un «patrón en calcetín». Si los pies y las manos están afectados, el proceso se denomina defecto en «calcetín y guante». Con la progresión de la enfermedad, el nivel de afectación se desplaza en dirección centrípeta (es decir, ascendiendo por la pierna hasta el tronco) y la disfunción sensorial o motora comienza a afectar a porciones más proximales de las piernas o los brazos. Una de las causas más comunes de este patrón difuso de afectación del SNP es la polineuropatía sensoriomotora asociada a la diabetes. Otras causas son la insuficiencia renal crónica (uremia), el déficit de tiamina (observado a menudo con el alcoholismo) y la intoxicación por metales pesados.

Si un paciente muestra debilidad o pérdida sensorial asociada a fibrilación y atrofia muscular, y un patrón de afectación sensorial en calcetín o en calcetín y guante, lo más probable es que haya un problema del SNP. Los pacientes con neuropatía periférica pueden quejarse además de sensaciones de hormigueo **(parestesias)** o de dolor en zonas del cuerpo inervadas por los nervios afectados.

SNP. Los sistemas eferentes **simpático** y **parasimpático** están compuestos de vías bineuronales. El cuerpo celular de la primera neurona se localiza en el SNC y el de la segunda en el SNP. Las divisiones simpática y parasimpática inervan a la mayoría de los órganos viscerales y presentan una relación funcional dual (ying-yang). La división **entérica** regula la contracción rítmica del músculo liso intestinal y también las funciones secretoras de las células epiteliales intestinales. Recibe aferencias desde la pared intestinal y está sometida a modulación por las otras dos divisiones del SNA.

Todas las divisiones tienen conexiones eferentes y aferentes, aunque las acciones eferentes del SNA suelen recalcarse. En el capítulo 14 se describe con más detalle el SNA.

BIBLIOGRAFÍA

La lista de referencias está disponible en www.StudentConsult.com.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

BIBLIOGRAFÍA

Libros y revisiones

Abrous DN, Koehl M, Le Moal M. Adult neurogenesis: From precursors to network and physiology. Physiol Rev 2005;85:523-69.

Gage FH. Stem cells of the central nervous system. Curr Opin Neurobiol 1998;8:671-6.

Hirokawa N. Kinesin and dynein superfamily proteins and the mechanism of organelle transport. Science 1998;279:519-26.

Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. Principles of Neural Science. 5th ed. New York: McGraw-Hill; 2012.

Weiss S, Reynolds BA, Vescovi AL, et al. Is there a neural stem cell in the mammalian forebrain? Trends Neurosci 1996;19:387-93.

Artículos de revista

Burne JF, Staple JK, Raff MC. Glial cells are increased proportionally in transgenic optic nerves with increased numbers of axons. J Neurosci 1996;16:2064-73.

Chiasson BJ, Tropepe V, Morshead CM, van der Kooy D. Adult mammalian forebrain ependymal and subependymal cells demonstrate proliferative potential, but only subependymal cells have neural stem cell characteristics. J Neurosci 1999;19:4462-71.

Colbert CM, Johnston D. Axonal action-potential initiation and Na^+ channel densities in the soma and axon initial segment of subicular pyramidal neurons. J Neurosci 1996;16:6676-86.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CAPÍTULO 11

EL MICROENTORNO NEURONAL

Bruce R. Ransom

El líquido extracelular en el cerebro proporciona un entorno sumamente regulado para las neuronas del sistema nervioso central

Todo lo que rodea a las neuronas individuales puede considerarse parte del **microentorno neuronal.** Por tanto, desde un punto de vista técnico, el microentorno neuronal abarca el líquido extracelular (LEC), los capilares, las células gliales y las neuronas adyacentes. Aunque el término se restringe a menudo al LEC más inmediato, no podemos describirlo de forma significativa por separado debido a su extensa interacción con los capilares cerebrales, las células gliales y el líquido cefalorraquídeo (LCR). Algunos temas importantes de esta discusión son cómo interacciona el microentorno con las neuronas y cómo el cerebro (usado aquí como sinónimo de *sistema nervioso central,* o *SNC*) lo estabiliza con el fin de aportar constancia para el funcionamiento de las neuronas.

Las concentraciones de solutos en el **líquido extracelular cerebral (LECC)** fluctúan con la actividad neuronal y al contrario, los cambios en la composición del LEC pueden influir en el comportamiento de la célula nerviosa. Por tanto, no es sorprendente que el cerebro controle meticulosamente la composición de este importante compartimento. Lo consigue de tres maneras: en primer lugar, el cerebro utiliza la **barrera hematoencefálica (BEH)** para proteger el LECC de las fluctuaciones en la composición sanguínea. En segundo lugar, el LCR producido por las células epiteliales del plexo coroideo influye notablemente en la composición del LECC. En tercer lugar, las células gliales circundantes «condicionan» al LECC.

El cerebro es frágil desde el punto de vista físico y metabólico

La proporción entre el peso del cerebro y el peso corporal en los seres humanos es la más alta del reino animal. El promedio de peso del cerebro de un adulto es de unos 1.400 gramos en los hombres y de 1.300 gramos en las mujeres, aproximadamente lo mismo que el peso del hígado (v. pág. 944). Esta estructura grande y vital, cuya consistencia es la de un pudin espeso, está protegida de las lesiones mecánicas por una capa circundante de hueso y por el LCR en el que flota.

El cerebro también es *metabólicamente* frágil. Esta fragilidad radica en su elevada tasa de consumo energético, en la ausencia de una cantidad importante de combustible almacenado en forma de glucógeno (aproximadamente el 5% de la cantidad en el hígado) y en el rápido desarrollo de una lesión celular en cuanto se agota el ATP. Sin embargo, el cerebro no es el órgano más insaciable del cuerpo; tanto el corazón como la corteza renal tienen tasas metabólicas más altas. No obstante, aunque constituye solamente el 2% del peso corporal, recibe aproximadamente el 15% del flujo sanguíneo en reposo y consume en reposo el 20% de oxígeno y el 50% de glucosa. La elevada demanda metabólica cerebral surge de la necesidad de sus neuronas para mantener gradientes iónicos notorios de los que depende la excitabilidad neuronal. Además, las neuronas renuevan rápidamente su citoesqueleto de actina. Las células gliales, las otras células principales del cerebro, también mantienen importantes gradientes iónicos transmembrana. Más de la mitad de la energía consumida por el cerebro se dirige a mantener los gradientes iónicos, principalmente a través de la activación de la bomba de Na-K (v. págs. 115-117). Una interrupción del suministro continuo de oxígeno o glucosa al cerebro da lugar a un agotamiento rápido de las reservas energéticas y a la alteración de los gradientes iónicos. Debido al descenso en los niveles cerebrales de ATP, la consciencia se pierde en los 10 segundos siguientes al bloqueo del flujo sanguíneo cerebral. Tras solamente 5 a 10 minutos de interrupción del flujo sanguíneo puede producirse una lesión irreversible de la célula nerviosa.

LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO

El LCR es un líquido acuoso e incoloro. Llena los ventrículos del cerebro y forma una fina capa alrededor del exterior del cerebro y de la médula espinal en el espacio subaracnoideo. Se secreta en el interior del cerebro por parte de una estructura epitelial sumamente vascularizada denominada **plexo coroideo** y circula a través del espacio subaracnoideo accediendo a zonas en contacto con el sistema sanguíneo venoso. La composición del LCR está fuertemente regulada y como se mezcla directamente con el LECC, ayuda a regular la composición de este último. El plexo coroideo puede imaginarse como el «riñón» del cerebro por el hecho de que estabiliza la composición del LCR, al igual que hacen los riñones estabilizando la composición del plasma sanguíneo.

El LCR rellena los ventrículos y el espacio subaracnoideo

Los **ventrículos** del cerebro son cuatro pequeños compartimentos localizados en el interior del cerebro (fig. 11-1*A*). Cada ventrículo contiene un plexo coroideo y está lleno de LCR. Los ventrículos se comunican entre sí por canales o forámenes que permiten que el LCR se mueva con facilidad entre ellos. Los dos **ventrículos laterales** son los más grandes y se disponen simétricamente en los hemisferios cerebrales. El plexo coroideo de cada ventrículo

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

booksmedicos.org

booksmedicos.org

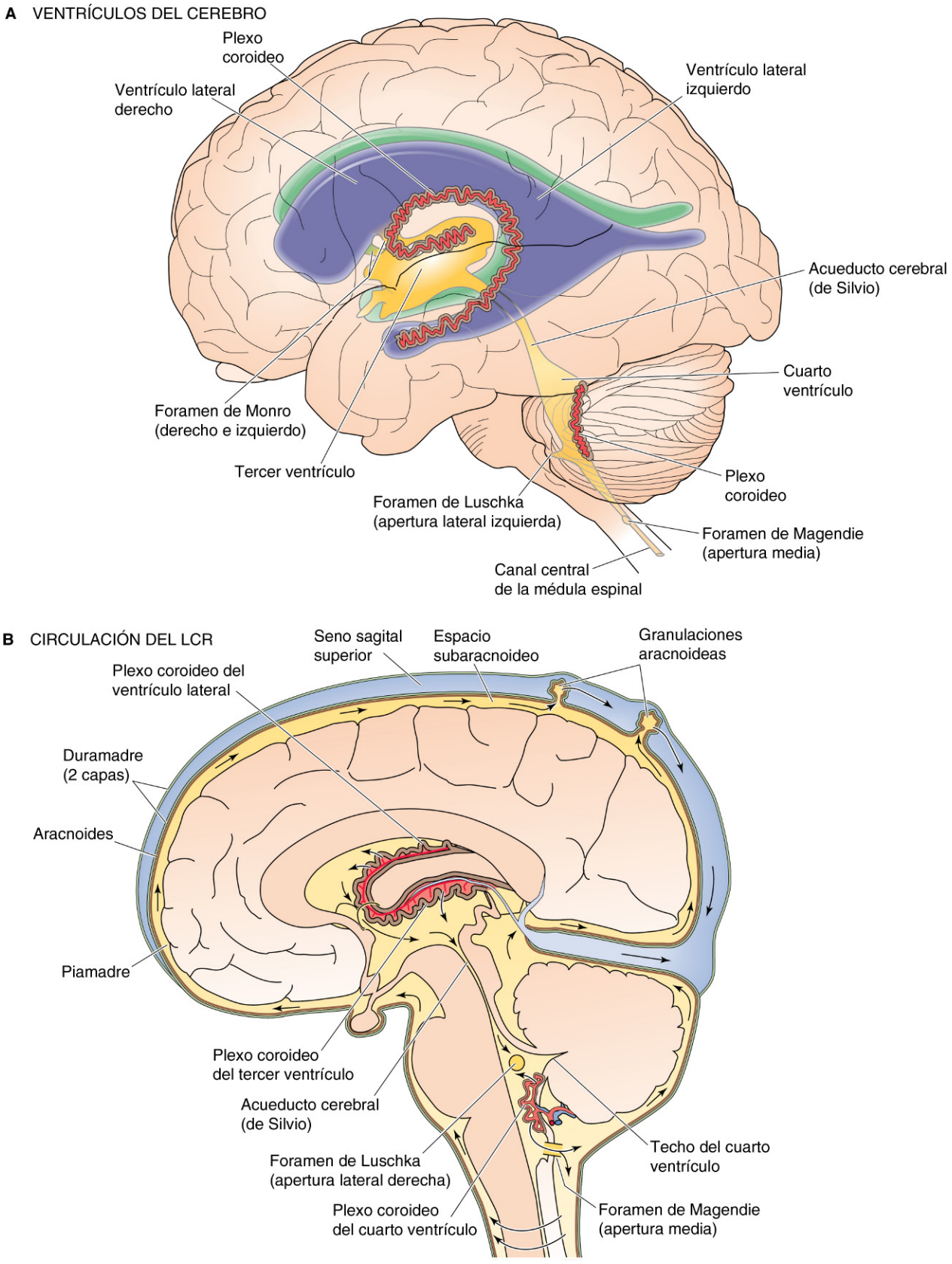


Figura 11-1 Ventrículos cerebrales y LCR. **A,** Esta es una visión transparente desde el lado izquierdo del cerebro. Los dos ventrículos laterales se comunican con el tercer ventrículo, el cual se comunica a su vez con el cuarto ventrículo. **B,** Cada ventrículo contiene un plexo coroideo que secreta LCR. El LCR escapa del cuarto ventrículo y hacia el espacio subaracnoideo a través de los dos forámenes laterales de Luschka y el foramen único de Magendie.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

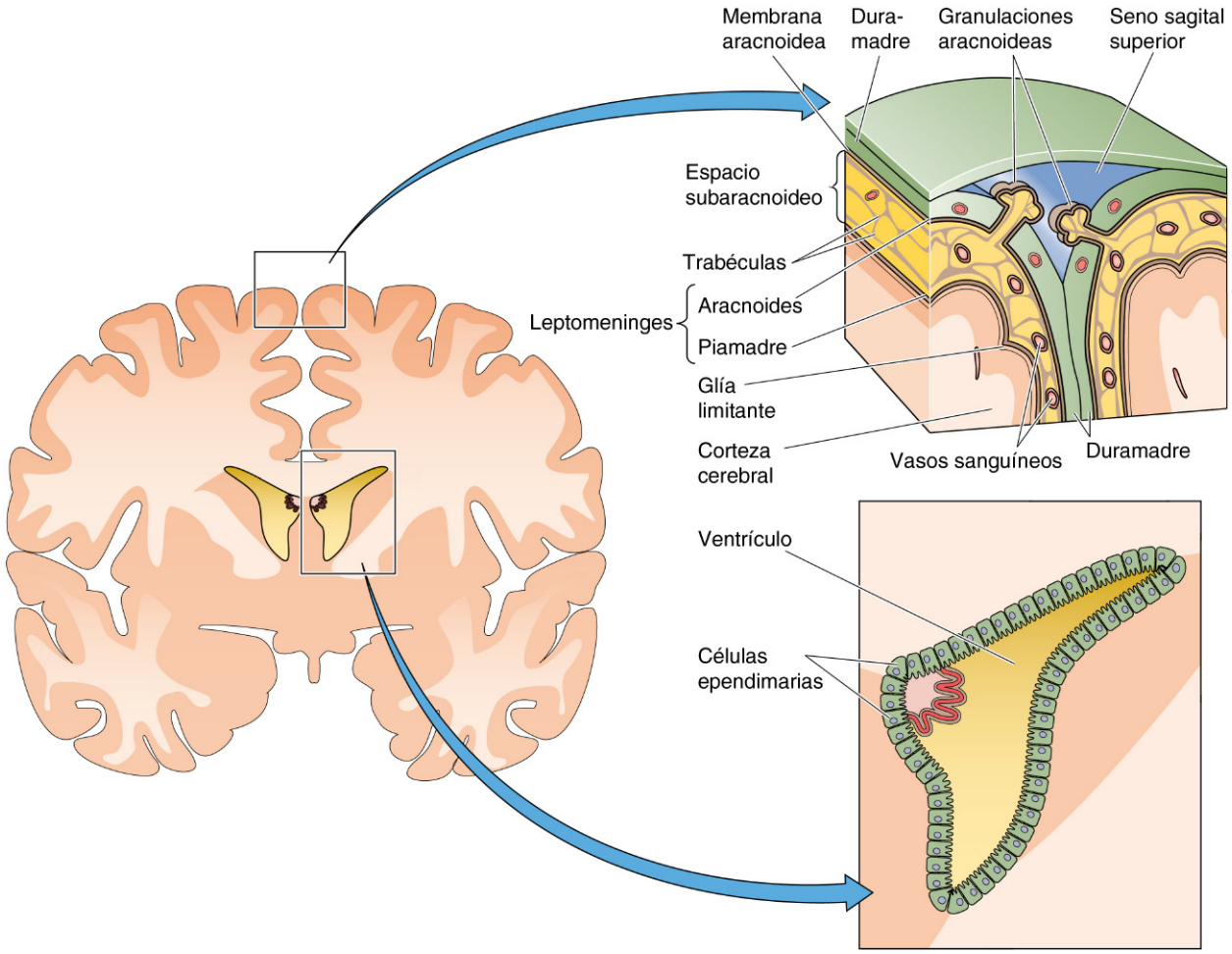


Figura 11-2 Meninges y células ependimarias. La figura representa un corte coronal de la porción anterior del cerebro. El recuadro superior muestra las tres capas de las meninges: la duramadre, que aquí se desdobla en dos capas para acomodar al seno sagital superior (lleno de sangre venosa); la aracnoides, que está formada por células interconectadas por uniones estrechas; y la piamadre, que se adhiere íntimamente a una capa compuesta de pies astrocitarios que están cubiertos por una membrana basal (glía limitante). El recuadro inferior muestra células ependimarias que revisten el interior del asta frontal del ventrículo izquierdo. Tanto el espacio subaracnoideo como las cavidades de los ventrículos están llenas de LCR.

lateral está dispuesto siguiendo el radio interno de esta estructura en forma de herradura (v. fig. 11-1*B*). Los dos ventrículos laterales se comunican con el **tercer ventrículo,** situado en la línea media entre los tálamos, a través de dos **forámenes de Monro** interventriculares. El plexo coroideo del tercer ventrículo descansa a lo largo del techo ventricular. El tercer ventrículo se comunica con el cuarto ventrículo por medio del **acueducto cerebral de Silvio.** El **cuarto ventrículo** es el más caudal y se localiza en el tronco encefálico. Está limitado dorsalmente por el cerebelo y ventralmente por la protuberancia y el bulbo raquídeo. El plexo coroideo del cuarto ventrículo descansa a lo largo de una pequeña porción del techo de este ventrículo con forma de tienda de campaña. El cuarto ventrículo se continúa con el canal central de la médula espinal. El LCR escapa del cuarto ventrículo y fluye hacia el espacio subaracnoideo a través de tres forámenes: los dos **forámenes de Luschka** situados lateralmente y una abertura situada en la línea media del techo del cuarto ventrículo denominada **foramen de Magendie.** Más adelante veremos cómo circula el LCR a través del espacio subaracnoideo cerebral y de la médula espinal y cómo se desplaza a través del propio tejido cerebral.

El cerebro y la médula espinal están recubiertos de dos capas tisulares membranosas denominadas **leptomeninges,** las cuales están rodeadas a su vez de una tercera capa más gruesa. La capa más interna de estas tres es la piamadre; la intermedia es la aracnoides (o membrana aracnoidea) y la más externa es la duramadre (fig. 11-2). Entre la aracnoides y la piamadre (es decir, las leptomeninges) se encuentra el **espacio subaracnoideo,** el cual está lleno de LCR que fluye desde el cuarto ventrículo. El LCR en el espacio subaracnoideo rodea por completo al cerebro y la médula espinal. En los adultos, el espacio subaracnoideo y los ventrículos con los que se continúa contienen unos 150 ml de LCR, 30 ml en los ventrículos y unos 120 ml en los espacios subaracnoideos del cerebro y la médula espinal.

La **piamadre** (del latín «madre tierna») es una capa fina de células de tejido conjuntivo en íntima asociación con la superficie del cerebro y recubre los vasos sanguíneos a medida que estos penetran atravesando la aracnoides hacia el interior del cerebro. Una capa casi completa de pies astrocitarios (v. pág. 286), la **glía limitante,** recubre la piamadre desde el lado cerebral y está separada de la piamadre por una membrana basal. La piamadre se adhiere tan firmemente a la glía limitante en algunas zonas que las dos parecen continuarse una con la otra; esta estructura combinada se denomina en ocasiones membrana o capa pioglial. Esta capa *no* restringe la difusión de sustancias entre el LECC y el LCR.

La **membrana aracnoidea** (del griego *arachnoeides* [tipo tela de araña]) está compuesta de capas celulares parecidas a las que constituyen la piamadre, unidas entre sí por *uniones estrechas.* La aracnoides aísla al LCR del espacio subaracnoideo de la sangre

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

contenida en los vasos que irrigan la duramadre. Las células que constituyen la aracnoides y la piamadre se continúan con trabéculas que amplían el espacio subaracnoideo. Estas capas aracnoidea y pial son relativamente avasculares; así pues, las células leptomeníngeas que las forman probablemente obtienen los nutrientes del LCR que envuelven, así como del LEC que las rodea. Las células leptomeníngeas pueden fagocitar material extraño en el espacio subaracnoideo.

La **duramadre** es una membrana gruesa poco elástica que forma una envoltura protectora externa alrededor del cerebro. La duramadre tiene dos capas que se dividen para formar los senos venosos intracraneales. Los vasos sanguíneos en la duramadre están por fuera de la BHE (v. más adelante) y las sustancias podrían difundir fácilmente desde los capilares durales hacia el LCR cercano si no fuera por la barrera entre la sangre y el LCR creada por la aracnoides.

El cerebro flota en el LCR que actúa como amortiguador de los choques

Una función importante del LCR es amortiguar al cerebro, protegiéndolo de lesiones mecánicas. El LCR que rodea al cerebro reduce el peso efectivo del cerebro desde unos 1.400 gramos a menos de 50. Esta flotabilidad es consecuencia de la diferencia de densidades relativas del tejido cerebral (1,040) y el LCR (1,007). La amortiguación mecánica que proporciona el LCR disminuye notablemente el riesgo de lesiones por aceleración-deceleración como lo haría un casco de bicicleta para reducir el riesgo de lesiones craneales. Al golpearse contra un árbol, el aislamiento de espuma del casco se comprime gradualmente y reduce la velocidad de la cabeza. De este modo, la deceleración de la cabeza no es tan intensa como la deceleración de la cubierta externa del casco. La importancia de este sistema de suspensión líquida está acentuada por las consecuencias de la disminución de la presión del LCR, que a veces se produce transitoriamente después del procedimiento diagnóstico de extracción de LCR del espacio subaracnoideo raquídeo (cuadro 11-1). Los pacientes con una presión reducida del LCR experimentan un dolor intenso cuando intentan levantarse de una silla o mantenerse erguidos, ya que su cerebro deja de estar almohadillado por el líquido que absorbe los golpes y los movimientos pequeños inducidos por la gravedad generan tensión en las estructuras sensibles al dolor. Afortunadamente, la fuga de LCR resultante de una punción lumbar es transitoria y el orificio de punción cicatriza por sí solo, por lo que todos los síntomas se resuelven rápidamente.

Los plexos coroideos secretan LCR a los ventrículos y las granulaciones aracnoideas lo absorben

La producción total de LCR es de unos 500 ml/día. Como el volumen total del LCR es de unos 150 ml, se «renueva» unas tres veces al día. La mayor parte del LCR es producido por los **plexos coroideos** presentes en cuatro localizaciones (v. fig. 11-1): los dos ventrículos laterales, el tercer y el cuarto ventrículos. Parece que los capilares en el interior del cerebro forman hasta el 30% del LCR.

La secreción de LCR nuevo genera un gradiente de presión leve que impulsa la circulación del LCR desde sus lugares de origen ventriculares hacia el espacio subaracnoideo a través de las tres aberturas en el cuarto ventrículo, como ya hemos comentado anteriormente. El LCR se filtra por todo el espacio subaracnoideo y finalmente es absorbido hacia la sangre venosa en el seno sagital superior situado entre los dos hemisferios cerebrales (v. fig. 11-2). Las zonas de absorción son evaginaciones especializadas de la membrana aracnoidea hacia el seno venoso (fig. 11-3*A*). Estas zonas de absorción se denominan granulaciones pacchionianas **N11-1** o simplemente **granulaciones aracnoideas** cuando son grandes (de hasta 1 cm de diámetro) y **vellosidades aracnoideas** si su tamaño es microscópico. Estas estructuras actúan a modo de válvulas unidireccionales sensibles a la presión para la absorción masiva de LCR; el LCR puede salir hacia la sangre venosa, pero esta última no

CUADRO 11-1 Punción lumbar

Una de las pruebas diagnósticas más importantes en neurología es el estudio del LCR obtenido mediante una punción lumbar. Con este procedimiento puede obtenerse información crucial acerca de la composición del LCR y la presión intracraneal. El anatomista Vesalio observó en 1543 que los ventrículos estaban llenos de un líquido claro, pero no fue hasta 1891 cuando el neurólogo Heinrich Quincke desarrolló la técnica de introducir una aguja en el espacio subaracnoideo para obtener LCR. **N11-7** El método de la punción lumbar viene dictado por la anatomía de la columna. En los adultos, la médula espinal finaliza en el interespacio entre L1 y L2 (v. pág. 271). Se puede introducir con seguridad una aguja hueca en el espacio subaracnoideo a la altura del interespacio L3-L4 bien alejada del final de la médula espinal para así obtener una muestra del LCR.

Una vez que la aguja está en el espacio subaracnoideo, el médico acopla un manómetro para medir la presión. Con el paciente en decúbito lateral, la presión normal oscila entre 100 y 180 mmH_2O, o entre 7 y 13 mmHg. Con el paciente en dicha posición, y en ausencia de un bloqueo para la libre circulación del LCR, la presión del LCR lumbar se corresponde aproximadamente con la presión intracraneal. El médico puede demostrar una comunicación directa de la presión en el compartimento intracraneal con el espacio subaracnoideo lumbar comprimiendo suavemente las venas yugulares externas en el cuello durante 10 segundos. Esta maniobra, denominada **prueba de Queckenstedt,** aumenta rápidamente la presión intracraneal, ya que incrementa el volumen de la sangre venosa intracraneal. Esto conduce rápidamente a un aumento de la presión lumbar, que rápidamente se disipa al retirar la presión sobre la vena yugular.

La presión del LCR puede elevarse por la presencia de una masa patológica en el interior del cráneo, como un tumor o un coágulo de sangre, o porque el cerebro se encuentre inflamado como consecuencia de una lesión o una infección (v. cuadro 11-3). Si una «lesión en masa» (es decir, cualquier proceso patológico que ocupe espacio intracraneal) es grande o está situada en una zona crítica, podría desplazar al cerebro e interferir con la libre circulación del LCR. Por ejemplo, una masa expansiva en el cerebelo puede forzar a la porción inferior del cerebelo hacia el foramen magno y bloquear el flujo de LCR hacia el espacio subaracnoideo raquídeo. En estas condiciones, la realización de una punción lumbar puede precipitar una catástrofe neurológica. Si se coloca una aguja en el espacio subaracnoideo lumbar y se extrae líquido con fines diagnósticos, o si hay una fuga tras la retirada de la aguja, el descenso consiguiente de la presión en el espacio lumbar genera un gradiente de presión a través del foramen magno que fuerza al cerebro a desplazarse a través del canal raquídeo. Este desastre se denomina *herniación*. Por dicho motivo, antes de intentar realizar una punción lumbar suele realizarse una tomografía computarizada o una resonancia magnética de la cabeza; estos estudios de imagen permiten descartar la presencia de una lesión intracraneal grande que pudiese elevar la presión intracraneal y aumentar el riesgo de una herniación en el momento que se realiza la punción lumbar y se extrae LCR. La prueba de Queckenstedt también debería evitarse ante la sospecha de la presencia de una masa intracraneal, ya que podría potenciar el gradiente de presión y acelerar una herniación.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N11-7 Heinrich Quincke

Puede consultarse más información acerca de Heinrich Quincke en las páginas siguientes:

1. http://www.whonamedit.com/doctor.cfm/504.html.
2. http://www.uic.edu/depts/mcne/founders/page0075.html.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

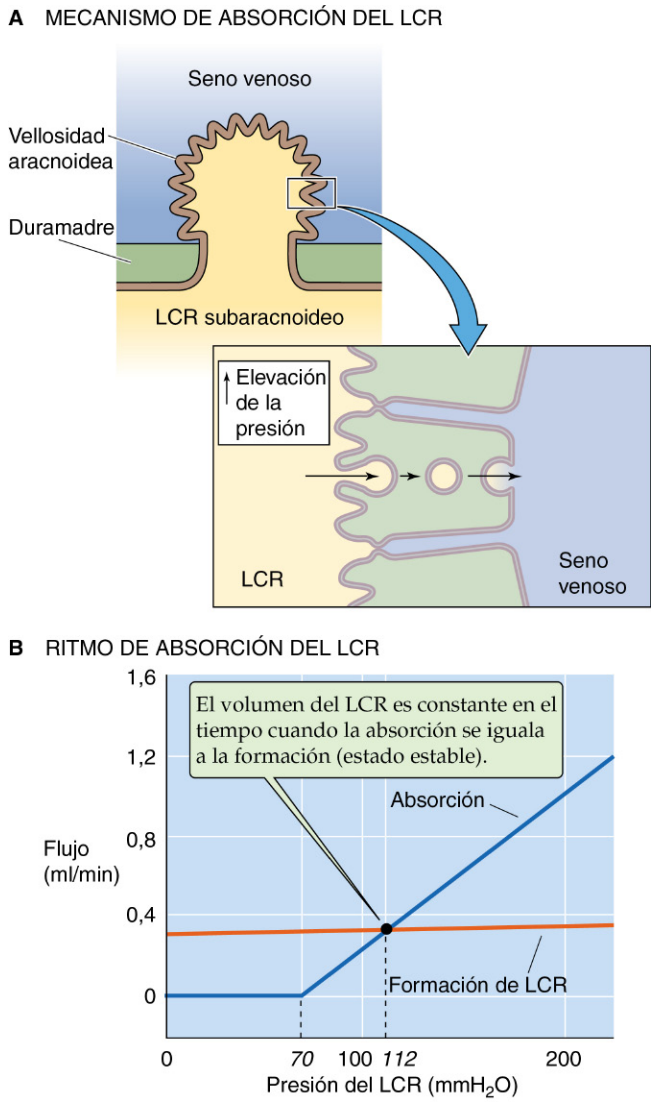


Figura 11-3 Absorción del LCR. **A,** Las vellosidades aracnoideas, o las mayores granulaciones aracnoideas (no mostradas), son evaginaciones especializadas de la membrana aracnoidea a través de la duramadre y hacia la luz del seno venoso. La absorción de LCR puede producirse por transcitosis. Obsérvese que las vellosidades y granulaciones aracnoideas actúan a modo de válvulas unidireccionales; el líquido no puede moverse desde la vena hacia el espacio subaracnoideo. **B,** La tasa de formación de LCR es prácticamente insensible a los cambios de presión del LCR. Por otra parte, la absorción del LCR aumenta de manera proporcionada a partir de presiones del LCR superiores a unos 70 mmH_2O.

puede entrar en el LCR. El mecanismo real de absorción del LCR puede implicar transcitosis (v. págs. 477-487) o formación de vacuolas gigantes con líquido que cruzan desde el lado del LCR de las células epiteliales aracnoideas hasta el lado sanguíneo (v. fig. 11-3*A*). El LCR también puede ser absorbido a las venas raquídeas a través de herniaciones de las células aracnoideas dispuestas hacia estas estructuras venosas.

La presión del LCR, que es mayor que la de la sangre venosa, favorece un movimiento neto del LCR hacia la sangre venosa. Cuando la presión intracraneal (equivalente a la presión del LCR) supera aproximadamente los 70 mmH_2O, comienza la absorción que se incrementa de forma gradual a medida que aumenta la presión intracraneal (v. fig. 11-3*B*). A diferencia de la absorción del LCR, su formación no es sensible a la presión intracraneal. Esta organización ayuda a estabilizar la presión intracraneal. De este modo, si aumenta la presión intracraneal, también aumenta selectivamente la absorción de LCR, de modo que la absorción supera a la formación. Esta respuesta reduce el volumen del LCR que contrarresta el incremento de la presión intracraneal. Sin embargo, si se altera la absorción del LCR, incluso con una presión intracraneal inicialmente normal (cuadro 11-2) aumenta el volumen de LCR y se provoca un incremento de la presión intracraneal, lo cual puede condicionar un trastorno de la función cerebral.

Parte del LCR fluye a través de «manguitos» dispuestos alrededor de las arterias que penetran desde el espacio subaracnoideo (v. fig. 11-2) hacia las profundidades del tejido cerebral. Parece que este LCR abandona el manguito atravesando la piamadre/glía limitante hacia el **espacio extracelular cerebral (EECC),** donde se mezcla con el LECC. Al moverse por convección, parece que el LEEC finalmente cruza la piamadre/glía limitante que rodea a las venas, atravesando los manguitos perivenosos y regresando al espacio subaracnoideo. Este circuito parenquimatoso del LCR, denominado **sistema glinfático** N11-2 puede ser una vía eficaz para que el cerebro se libre de restos extracelulares, como el glutamato y péptidos potencialmente peligrosos, como el beta-amiloide.

CUADRO 11-2 Hidrocefalia normotensiva

La alteración en la absorción del LCR es uno de los mecanismos propuestos para explicar una variante clínica del aumento de tamaño ventricular denominada **hidrocefalia normotensiva.** La denominación de esta condición es en cierto modo incorrecta, ya que la presión intracraneal a menudo está elevada de manera intermitente. La afectación de las vellosidades aracnoideas puede ocurrir sobre todo por la infección o inflamación de las meninges o por la presencia de una sustancia irritante, como la presencia de sangre en el LCR tras una hemorragia subaracnoidea. Una punción lumbar revela lecturas de presión normales, pero la tomografía computarizada o la resonancia magnética de la cabeza muestran un aumento de tamaño de los cuatro ventrículos. Los pacientes con hidrocefalia normotensiva muestran normalmente demencia progresiva, incontinencia urinaria y trastornos de la marcha, debidos probablemente al estiramiento de las vías axonales que discurren alrededor de los ventrículos aumentados de tamaño. Puede colocarse un tubo de plástico flexible en uno de los ventrículos laterales para derivar LCR a la sangre venosa o a la cavidad peritoneal y disminuir de este modo la presión del LCR. Este procedimiento puede disminuir el tamaño ventricular y mitigar los síntomas neurológicos. El procedimiento de derivación también se usa en pacientes con hidrocefalia obstructiva. En este caso, el flujo de salida del LCR desde los ventrículos está bloqueado, normalmente a la altura del acueducto de Silvio.

Las células epiteliales del plexo coroideo secretan LCR

Cada uno de los cuatro plexos coroideos se forma durante el desarrollo embrionario mediante la invaginación de la tela coroidea hacia la cavidad ventricular (fig. 11-4). La tela coroidea consta de una capa de células ependimarias recubierta por la piamadre y sus vasos sanguíneos asociados. Las células epiteliales coroideas (v. fig. 11-4, primer recuadro) son células ependimarias especializadas y por tanto contiguas al revestimiento ependimario de los ventrículos en los márgenes del plexo coroideo. Las células epiteliales coroideas son cuboideas y presentan un borde apical con microvellosidades y cilios que se proyectan hacia el ventrículo (es decir, hacia el LCR). El plexo recibe su vascularización desde

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N11-1 Antonio Pacchioni

Colaboración de Bruce Ransom

En ocasiones, a las granulaciones aracnoideas se las conoce por sus denominaciones antiguas: **granulaciones de Pacchioni, cuerpos pacchionianos** o **granulaciones pacchionianas,** en honor al anatomista italiano Antonio Pacchioni.

N11-2 El sistema glinfático

Colaboración de Bruce Ransom

El LCR parenquimatoso que fluye fuera de los manguitos periarteriales a través del parénquima cerebral y hacia los manguitos perivenosos es sorprendentemente activo. Los contrastes fluorescentes colocados experimentalmente en el espacio subaracnoideo entran en el **EECC** en cuestión de minutos. Las pruebas sugieren que las pulsaciones arteriales impulsan esta circulación del LCR parenquimatoso. Curiosamente, la mayor parte de este intercambio del LCR con el LECC ocurre durante el sueño (o artificialmente durante la anestesia) cuando se expande el volumen del EECC, potenciando de este modo el tránsito del LECC a través del tortuoso espacio extracelular. Este patrón de circulación del LCR a través del tejido cerebral recientemente descubierto se ha denominado **sistema glinfático.**

No se conocen con detalle los mecanismos celulares y moleculares por los que el líquido cruzaría la piamadre/glía limitante para abandonar los manguitos periarteriales o para entrar en los manguitos perivenosos. Parece que la totalidad del proceso glinfático requiere la presencia de una acuaporina AQP4, que se expresa con una densidad baja en el soma astrocitario pero en una densidad muy elevada en los pies astrocitarios que rodean los capilares del SNC o que reposan en la piamadre (es decir, la glía limitante). La AQP4 podría desempeñar un papel en el encogimiento de los astrocitos durante el sueño (promoviendo de este modo la expansión del EECC) o en la promoción del movimiento del agua a través de los pies astrocitarios.

BIBLIOGRAFÍA

Iliff JJ, Wang M, Liao Y, et al. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid B. Sci Transl Med 2012;4:1-11.

Iliff JJ, Wang M, Zeppenfeld DM, et al. Cerebral arterial pulsations drives paravascular CSF-interstitial fluid exchange in the murine brain. J Neurosci 2013;33:18190-9.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

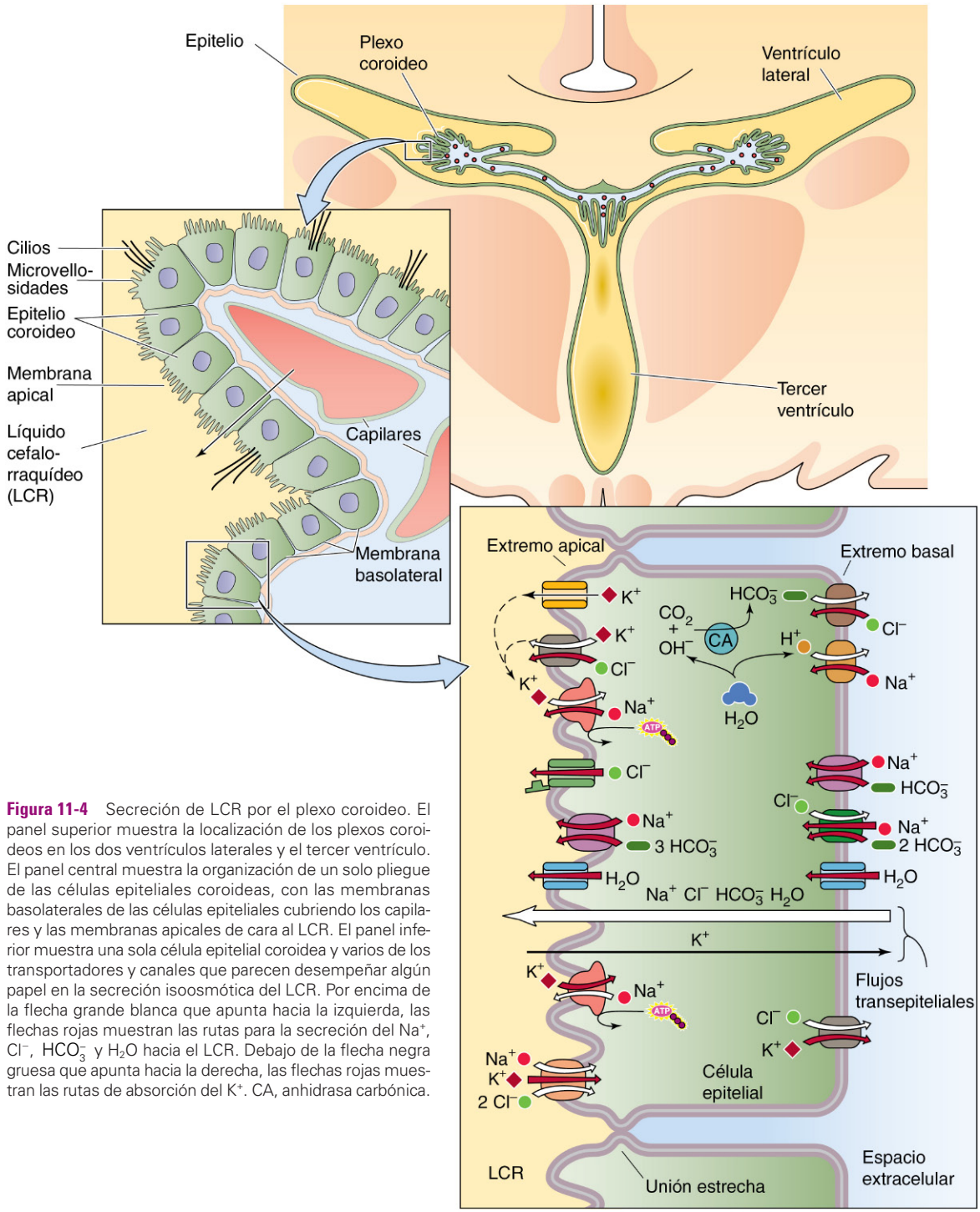


Figura 11-4 Secreción de LCR por el plexo coroideo. El panel superior muestra la localización de los plexos coroideos en los dos ventrículos laterales y el tercer ventrículo. El panel central muestra la organización de un solo pliegue de las células epiteliales coroideas, con las membranas basolaterales de las células epiteliales cubriendo los capilares y las membranas apicales de cara al LCR. El panel inferior muestra una sola célula epitelial coroidea y varios de los transportadores y canales que parecen desempeñar algún papel en la secreción isoosmótica del LCR. Por encima de la flecha grande blanca que apunta hacia la izquierda, las flechas rojas muestran las rutas para la secreción del Na^+, Cl^-, HCO_3^- y H_2O hacia el LCR. Debajo de la flecha negra gruesa que apunta hacia la derecha, las flechas rojas muestran las rutas de absorción del K^+. CA, anhidrasa carbónica.

las arterias coroideas anterior y posterior; el flujo sanguíneo a los plexos, por unidad de masa de tejido, es 10 veces mayor que la media del flujo sanguíneo cerebral. Cada plexo está inervado por nervios simpáticos y parasimpáticos y parece que las aferencias simpáticas inhiben la formación de LCR. En cada plexo hay una densidad elevada de capilares relativamente permeables; como se comenta más adelante, estos capilares están fuera de la BHE. Las células epiteliales coroideas están unidas entre sí por uniones estrechas que rodean por completo a cada célula, de modo que esta disposición condiciona que el epitelio sea una barrera eficaz que impide la difusión libre. Así pues, aunque los capilares coroideos están fuera de la BHE, el epitelio coroideo aísla al LEC alrededor de los capilares (que tiene una composición más parecida a la de la sangre arterial) del LCR. Además, el cuello delgado que conecta el plexo coroideo con el resto del cerebro aísla el LEC próximo a los capilares coroideos permeables del LECC altamente protegido del resto del cerebro.

La composición del LCR difiere considerablemente de la del plasma; así pues, el LCR no es solamente un ultrafiltrado del plasma (tabla 11-1). Por ejemplo, el LCR tiene concentraciones más bajas de K^+ y aminoácidos que el plasma y no contiene prácticamente proteínas. Además, los plexos coroideos mantienen estrictamente la

booksmedicos.org

booksmedicos.org

TABLA 11-1 Composición del LCR

SOLUTO	PLASMA (mM DE PLASMA LIBRE DE PROTEÍNAS)	LCR (mM)	COCIENTE LCR/PLASMA
Na^+	153	147	0,96
K^+	4,7	2,9	0,62
Ca^{2+}	1,3 (ionizado)	1,1 (ionizado)	0,85
Mg^{2+}	0,6 (ionizado)	1,1 (ionizado)	1,8
Cl^-	110	113	1,03
HCO_3^-	24	22	0,92
$H_2PO_4^-$ y $H_2PO_4^{2-}$	0,75 (ionizado)	0,9	1,2
pH	7,40	7,33	
Aminoácidos	2,6	0,7	0,27
Proteínas	7 g/dl	0,03 g/dl	0,004
Osmolalidad	290 mOsm	290 mOsm	1,00

concentración iónica en el LCR a la vista de las grandes oscilaciones en las concentraciones iónicas plasmáticas. Esta homeostasis iónica incluye a los iones K^+, H^+/ HCO_3^-, Mg^{2+}, Ca^{2+} y, en menor medida, Na^+ y Cl^-. Todos estos iones pueden afectar a la función neural, de ahí la necesidad de un control homeostático estricto. El microentorno neural está tan bien protegido de la sangre por los plexos coroideos y el resto de la BHE que los **micronutrientes** esenciales, como las vitaminas y los oligoelementos que se necesitan en cantidades sumamente pequeñas, deben transportarse selectivamente al cerebro. Algunos de estos micronutrientes son transportados al cerebro fundamentalmente a través del plexo coroideo y otros lo hacen sobre todo a través de células endoteliales de los vasos sanguíneos. En comparación, el cerebro metaboliza continuamente cantidades relativamente grandes de «macronutrientes», como glucosa y algunos aminoácidos.

El LCR se forma en dos etapas secuenciales. En la primera, la ultrafiltración del plasma ocurre a través de la pared capilar fenestrada (v. pág. 462) hacia el LEC por debajo de la membrana basolateral de la célula epitelial coroidea. En la segunda, las células epiteliales coroideas secretan líquido hacia el ventrículo. La producción de LCR ocurre con una transferencia neta de NaCl y $NaHCO_3$ que impulsan el movimiento del agua osmóticamente (v. fig. 11-4, recuadro de la derecha, la flecha blanca grande etiquetada como «flujos transepiteliales»). El túbulo proximal renal (v. pág. 761) y el intestino delgado (v. pág. 903) también realizan un transporte prácticamente isoosmótico, pero en la dirección de la *absorción* en lugar de en la *secreción.* Asimismo, el plexo coroideo condiciona al LCR absorbiendo K^+ (v. fig. 11-4, recuadro de la derecha, flecha negra fina etiquetada como «flujos transepiteliales») y otras sustancias (p. ej., ácido 5-hidroxiindolacético, un metabolito de la serotonina).

La parte superior del recuadro de la derecha de la figura 11-4 resume los procesos de transporte iónico que actúan como mediadores en la secreción de LCR. La secreción neta de Na^+ desde el plasma hacia el LCR es un proceso de dos pasos. La bomba de Na-K en el plexo coroideo, a diferencia de la existente en otros epitelios (v. págs. 137-138), es inusual al localizarse en la *membrana apical,* desde donde retira Na^+ de la célula hacia el LCR, lo que constituye el primer paso. Este movimiento activo de Na^+ hacia el exterior de las células genera un gradiente entrante de Na^+ a través de la *membrana basolateral*, que proporciona la energía necesaria para la entrada de Na^+ a través de la membrana basolateral (segundo paso), mediante el intercambio de Na-H y el transporte de Na^+ acoplado a HCO_3^-. En el caso del intercambio de Na-H, el factor limitante es la disponibilidad de H^+ intracelular, que genera la anhidrasa carbónica, junto con HCO_3^-, a partir de CO_2 y H_2O. De este modo, al bloquear la bomba de Na-K con ouabaína se detiene la formación de LCR, mientras que el bloqueo de la anhidrasa carbónica con acetazolamida ralentiza la formación de LCR.

La secreción neta de Cl^-, al igual que la de Na^+, es un proceso de dos etapas. El primer paso consiste en la acumulación intracelular de Cl^- por el intercambiador de Cl-HCO_3 basolateral. Obsérvese que el efecto neto del intercambio paralelo de Cl-HCO_3 y el intercambio de Na-H es la captación de NaCl. El segundo paso consiste en el flujo de salida de Cl^- a través del borde apical hacia el LCR a través de un canal de Cl^- o un cotransportador de K/Cl.

La secreción de HCO_3^- hacia el LCR es importante para neutralizar el ácido producido por las células del SNC. En la membrana basolateral, la célula epitelial probablemente capta HCO_3^- directamente del filtrado plasmático a través de cotransportadores electroneutrales Na/HCO_3 (v. fig. 5-11*F*) y del intercambiador de Cl-HCO_3 impulsado por el Na^+ (v. fig. 5-13*C*). Como ya hemos apuntado, el HCO_3^- también puede acumularse en el interior de la célula tras la entrada de CO_2. El paso apical, el movimiento de HCO_3^- intracelular al LCR, probablemente ocurre mediante un cotransportador electrogénico Na/HCO_3 (v. fig. 5-11*D*) y canales de Cl^- (que pueden ser también permeables al HCO_3^-).

La porción inferior del recuadro de la derecha en la figura 11-4 resume la absorción de K^+ desde el LCR. La célula epitelial capta K^+ mediante la bomba de Na-K y el cotransportador Na/K/Cl de la membrana apical (v. fig. 5-11*G*). La mayor parte del K^+ se recicla de vuelta al LCR, pero una pequeña cantidad sale a través de la membrana basolateral y entra en la sangre. La concentración de K^+ en el LCR recién secretado es de unos 3,3 mM. Incluso con cambios sumamente grandes en la [K^+] plasmática, la [K^+] en el LCR varía muy poco. El valor de la [K^+] en el LCR es notablemente menor en el espacio subaracnoideo que en las secreciones coroideas, lo cual sugiere que las células endoteliales capilares eliminan K^+ extracelular del cerebro.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

El transporte de agua a través del epitelio coroideo está impulsado por un gradiente osmótico pequeño en favor de la formación de LCR. Este movimiento de agua está facilitado por el canal para agua acuaporina 1 (AQP1; v. pág. 110) tanto en la membrana apical como en la basal, así como en el túbulo proximal renal (v. págs. 761-762).

ESPACIO EXTRACELULAR CEREBRAL

Las neuronas, las células gliales y los capilares están íntimamente empaquetados conjuntamente en el SNC

El promedio de anchura del espacio entre las células cerebrales es de unos 20 nm, lo cual supone aproximadamente unos tres órdenes de magnitud menores que el diámetro de una neurona o del cuerpo de una célula glial (fig. 11-5). Sin embargo, como la superficie de membrana de las neuronas y de las células gliales está muy plegada (es decir, su cociente de superficie-volumen es alto), el LECC en su conjunto representa una fracción de volumen considerable, aproximadamente un 20% del volumen cerebral total. La fracción del cerebro ocupada por el LECC varía en cierta medida en las diferentes áreas del SNC y aumenta durante el sueño. Además, como las células cerebrales pueden aumentar su volumen rápidamente durante una actividad neural intensa, la fracción del LECC puede disminuir reversiblemente en cuestión de segundos, desde un valor cercano al 20% hasta uno del 17% del volumen cerebral.

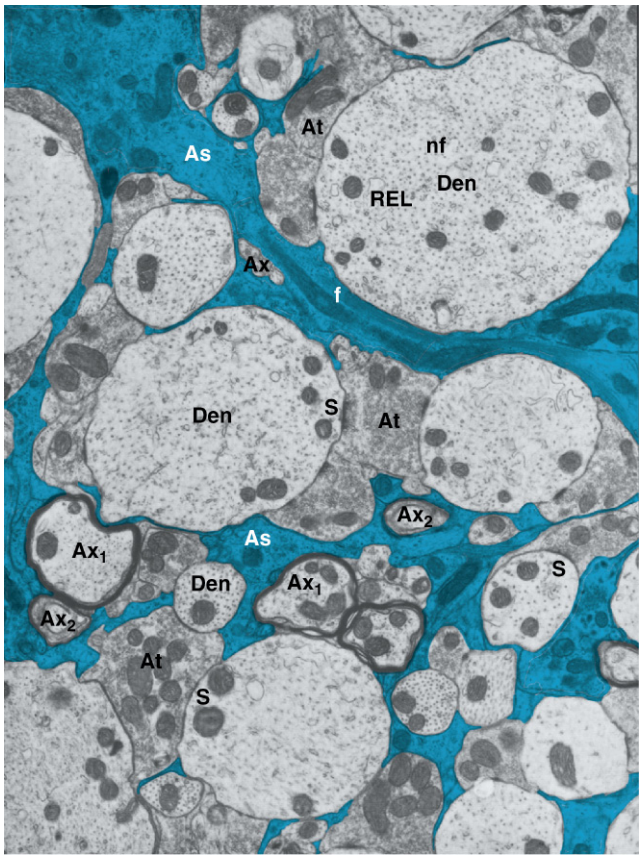


Figura 11-5 Empaquetado estrecho de neuronas y astrocitos. Esta es una micrografía electrónica de un corte de la médula espinal de una rata adulta que muestra la mezcla y la íntima aposición de las neuronas y las células gliales, fundamentalmente astrocitos. Las neuronas y las células gliales están separadas por hendiduras estrechas de unos 20 nm de ancho que no pueden apreciarse con estos aumentos. El LECC en este espacio crea una ruta tortuosa para la difusión extracelular de solutos. Los procesos astrocíticos están en color. As, astrocitos; At, en las sinapsis «en passant»; Ax, axones amielínicos; Ax_1 y Ax_2, axones mielínicos; Den, dendritas; f, fibrillas astrocíticas; nf, neurofilamentos; S, sinapsis; REL, retículo endoplásmico liso. (Modificada de Peters A, Palay SL, Webster H: The Fine Structure of the Nervous System. Filadelfia, WB Saunders, 1976.)

Aunque el espacio entre las células cerebrales es extremadamente pequeño, la difusión de los iones y de otros solutos al interior de este espacio fino de LECC es razonablemente elevada. Sin embargo, una partícula que difunda a través del LECC de un lado a otro de la neurona debe seguir un circuito que se describe por un parámetro denominado **tortuosidad.** Para un espacio intercelular de una anchura normal, esta tortuosidad reduce la velocidad de difusión en un 60% en comparación con el movimiento en solución libre. La reducción del espacio intercelular puede ralentizar aún más la difusión. Por ejemplo, las células cerebrales, y en especial las células gliales, se hinchan en ciertas condiciones patológicas y a veces con una actividad neural intensa. Por ejemplo, la hinchazón celular asociada a la anoxia aguda puede disminuir el volumen del LECC desde el 20% hasta el 5% del volumen cerebral total. Por definición, esta reducción del volumen extracelular se traduce en una reducción del espacio intercelular, lo cual reduce aún más el movimiento extracelular de solutos entre la sangre y las células cerebrales (cuadro 11-3).

El LECC es la vía por la cual las moléculas importantes como el oxígeno, la glucosa y los aminoácidos alcanzan las células cerebrales, y por la cual abandonan el cerebro los productos del metabolismo, como CO_2 y neurotransmisores catabolizados. El LECC también permite que las moléculas liberadas por las células cerebrales difundan a las células vecinas. Por ejemplo, las moléculas de neurotransmisores liberadas en la sinapsis pueden rebosar desde la hendidura sináptica y contactar con las células gliales y neuronas próximas, además de con su célula postsináptica diana. Las células gliales expresan receptores de neurotransmisores y las neuronas tienen **receptores extraunión (fuera de las sinapsis);** por tanto, estas células son capaces de recibir «mensajes» enviados a través del LECC. Numerosas moléculas tróficas (v. pág. 292) secretadas por las células cerebrales difunden en el LECC hacia sus dianas. La comunicación intercelular a través del LECC está bien adaptada para la transmisión de señales tónicas que son ideales para la modulación a largo plazo del comportamiento de agregados de neuronas y células gliales. La presencia crónica de cantidades variables de neurotransmisores en el LECC respalda esta idea.

El LCR comunica libremente con el LECC, lo que estabiliza la composición del microentorno neuronal

El LCR en los ventrículos y el espacio subaracnoideo puede intercambiarse libremente con el LECC a través de dos fronteras, la piamadre y las células ependimarias. La membrana **pial-glial** (v. fig. 11-2, recuadro superior) presenta huecos paracelulares a través de los cuales pueden equilibrarse las sustancias entre el espacio subaracnoideo y el LECC. Las **células ependimarias** (v. fig. 11-2, recuadro inferior) son células gliales especiales que revisten las paredes de los ventrículos y forman el límite celular entre el LCR y el LECC. Estas células forman uniones intercelulares comunicantes (v. pág. 45) entre ellas que actúan como mediadoras de la comunicación intercelular, pero no crean un epitelio con uniones estrechas (v. pág. 137). De este modo, las macromoléculas y los iones pueden pasar fácilmente a través de esta capa celular a través de aberturas paracelulares (más adelante se consideran algunas excepciones notables a esta regla) y se equilibran entre el LCR en el ventrículo y el LECC.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CUADRO 11-3 Edema cerebral

Prácticamente cualquier agresión al cerebro provoca hinchazón celular, la cual se acompaña frecuentemente de una *acumulación neta de agua* dentro del cerebro, lo que se conoce como **edema cerebral.** La hinchazón celular en ausencia de acumulación neta de agua en el cerebro *no* constituye un edema cerebral. Por ejemplo, una actividad neural intensa provoca un desplazamiento rápido de líquido desde el LECC hasta el espacio intracelular sin un cambio neto en el contenido de agua cerebral. En el edema cerebral, el agua adicional procede de la sangre, como se muestra en la figura 11-6.

No se conocen con detalle los mecanismos a través de los cuales se hinchan las células gliales y las neuronas. Los cuerpos celulares neuronales y las dendritas, pero no los axones, se hinchan cuando se exponen a concentraciones elevadas del neurotransmisor **glutamato.** Este transmisor, junto con otros, es liberado al LECC de manera descontrolada cuando se lesiona el cerebro. La activación de receptores ionotrópicos de glutamato (v. págs. 323-324) permite que el Na^+ entre en las neuronas, y el agua y el Cl^- le siguen pasivamente. Las células gliales, tanto astrocitos como oligodendrocitos, se hinchan intensamente en condiciones patológicas. Uno de los mecanismos de la hinchazón de las células gliales es el aumento en la $[K^+]_e$, un trastorno iónico frecuente en una amplia gama de procesos patológicos cerebrales. Esta elevación de la $[K^+]_e$ provoca una captación neta de K^+ acompañada de un flujo de entrada pasivo de Cl^- y agua.

El edema cerebral puede ser potencialmente mortal cuando es intenso. El problema es mecánico. El cráneo es un contenedor carente de elasticidad que alberga tres sustancias relativamente incompresibles: cerebro, LCR y sangre. Un incremento significativo en el volumen del LCR, de la sangre o del cerebro provoca un aumento de la presión intracraneal (v. fig. 11-6*B*). Si el edema cerebral es *generalizado,* puede tolerarse hasta que la presión intracerebral supere a la presión arterial, momento en el cual se detiene el flujo sanguíneo con consecuencias desastrosas. Afortunadamente, una serie de sensores situados en el bulbo raquídeo detectan el aumento de la presión intracerebral y pueden compensarlo parcialmente aumentando la presión arterial (reflejo de Cushing; v. pág. 559). El edema cerebral *focal* (es decir, el edema que afecta a una porción aislada del cerebro) desencadena problemas al desplazar al tejido cerebral próximo. Esta anomalía puede dar lugar a una distorsión de las relaciones anatómicas normales, con una presión selectiva sobre estructuras críticas, como el tronco encefálico.

Las evidencias clínicas que sustentan un edema cerebral por aumento de la presión intracraneal son la presencia de cefaleas, vómitos, alteración de la consciencia y problemas neurológicos focales. El sexto par craneal, dado su largo trayecto intracraneal, es especialmente vulnerable al estiramiento y la disfunción como consecuencia de un edema.

La hiperventilación es el medio más eficaz para combatir el aumento agudo de la presión intracraneal asociada a un edema cerebral intenso. La hiperventilación desencadena una alcalosis respiratoria rápida (v. pág. 634) que se traduce con celeridad en un aumento del pH del músculo liso vascular circundante, que provoca vasoconstricción y disminución del flujo sanguíneo cerebral (v. pág. 559). De este modo, disminuye el contenido de sangre total intracraneal con una consiguiente rápida caída de la presión intracraneal. Otra posibilidad consiste en deshidratar parcialmente el cerebro añadiendo osmoles a la sangre en forma de manitol administrado por vía intravenosa (v. pág. 131).

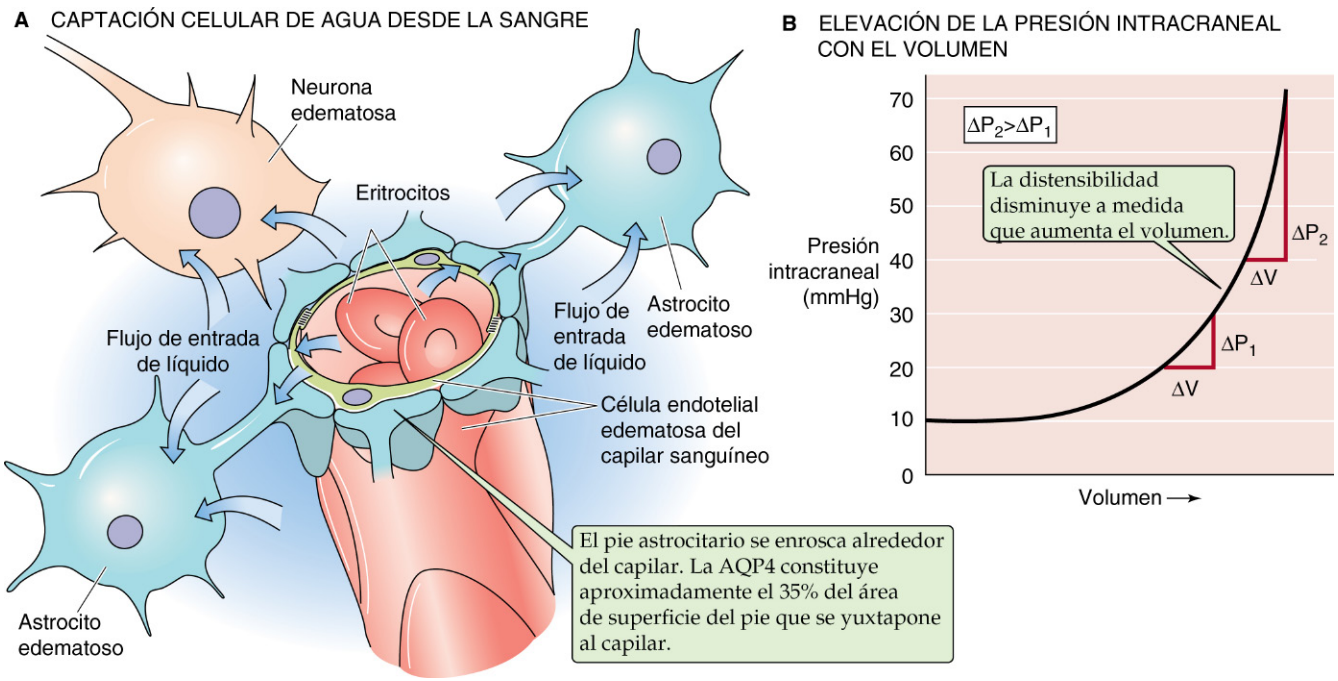


Figura 11-6 Edema cerebral. **A,** En el edema cerebral, el líquido del cerebro que se acumula procede del compartimento vascular. La hinchazón celular secundaria al mero desplazamiento de líquido desde el líquido extracelular al intracelular *no* es edema cerebral. **B,** Aunque los incrementos pequeños en el volumen intracraneal tienen un efecto escaso sobre la presión intracraneal, los incrementos adicionales en el volumen causan aumentos de la presión que ponen en riesgo la vida. Obsérvese que la distensibilidad (es decir, $\Delta V/\Delta P$) disminuye al aumentar los volúmenes.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Dado que el LCR y el LECC pueden intercambiarse fácilmente entre sí, no es sorprendente que tengan una composición química similar. Por ejemplo, la $[K^+]$ es de unos 3,3 mM en el LCR recién secretado y de unos 3 mM tanto en el LCR del espacio subaracnoideo (v. tabla 11-1) como en el del LECC. La $[K^+]$ de la sangre es de unos 4,5 mM. Sin embargo, dada la extensión y la complejidad del espacio extracelular, los cambios en la composición del LCR se reflejarán lentamente en la del LECC y probablemente de manera incompleta.

El LCR es un sistema de gestión de residuos eficiente gracias a su elevado ritmo de producción, a su circulación sobre la superficie del cerebro y al libre intercambio entre el LCR y el LECC. Los productos del metabolismo y otras sustancias liberadas por las células, quizás con propósitos de señalización, pueden difundir hacia un LCR químicamente estable y ser eliminadas finalmente de manera continua, bien mediante una reabsorción en masa en los senos venosos o bien mediante transporte activo a través del plexo coroideo en dirección a la sangre. Por ejemplo, el plexo coroideo absorbe activamente los productos de degradación de los neurotransmisores serotonina (es decir, ácido 5-hidroxiindolacético) y dopamina (es decir, ácido homovanílico).

Los flujos iónicos que acompañan a la actividad neural ocasionan cambios importantes en la concentración iónica extracelular

Como se mencionó en el capítulo 7, en los potenciales de acción y sinápticos a través de los cuales se comunican las neuronas subyacen corrientes iónicas a través de las membranas celulares. Estas corrientes dan lugar a cambios en las concentraciones iónicas del LECC. Se calcula que incluso un solo potencial de acción puede reducir transitoriamente la $[Na^+]_e$ en unos 0,75 mM y aumentar la $[K^+]_e$ en una cantidad parecida. La actividad neuronal repetitiva provoca perturbaciones mayores en estas concentraciones iónicas extracelulares. Dado que la $[K^+]_e$ normal es mucho menor que la $[Na^+]_e$, los cambios inducidos por la actividad en la $[K^+]_e$ son proporcionalmente mayores y tienen un interés especial debido al importante efecto que tiene la $[K^+]_e$ sobre el potencial de membrana (V_m). Por ejemplo, la acumulación de K^+ en la vecindad de las neuronas activas despolariza a las células gliales vecinas. Incluso cambios pequeños en la $[K^+]_e$ pueden alterar el metabolismo y el transporte iónico en las células gliales y pueden emplearse a modo de señalización. Los cambios en las concentraciones extracelulares de ciertos aminoácidos comunes, como glutamato y glicina, también pueden afectar al V_m neuronal y a la función sináptica actuando sobre receptores específicos. Para que el sistema nervioso funcione de manera fiable, sus elementos de señalización deben tener un entorno regulado. Las células gliales y las neuronas impiden una acumulación extracelular excesiva de K^+ y neurotransmisores.

BARRERA HEMATOENCEFÁLICA

La barrera hematoencefálica impide que algunos componentes sanguíneos accedan al espacio extracelular cerebral

El mecanismo protector singular que hoy denominamos BHE fue demostrado por primera vez por Ehrlich en 1885. Inyectó anilina por vía intravenosa y descubrió que las partes blandas del cuerpo, salvo el cerebro, se teñían de manera uniforme. La anilina, al igual que el azul de tripano, se une extensamente a la albúmina sérica y el complejo formado por el tinte y la albúmina atraviesa los capilares en la mayoría de las regiones del cuerpo, salvo en el cerebro. Esta capacidad para impedir que determinadas sustancias atraviesen los vasos sanguíneos del SNC y así acceder al tejido cerebral se debe a la **barrera hematoencefálica.** Ahora sabemos que en todos los vertebrados y en muchos invertebrados existe una BHE.

La necesidad de una BHE puede comprenderse si tenemos en cuenta que la sangre no es un entorno adecuado para las neuronas. La sangre es un medio complejo que contiene una amplia gama de solutos, algunos de los cuales con una concentración sumamente variable en función de factores como la dieta, el metabolismo, la presencia de enfermedades o la edad. Por ejemplo, la concentración de muchos aminoácidos aumenta significativamente tras una comida rica en proteínas. Algunos de estos aminoácidos actúan como neurotransmisores dentro del cerebro y si estas moléculas pudieran moverse libremente desde la sangre hacia el microentorno neuronal, activarían sin selectividad a determinados receptores y alterarían la neurotransmisión normal. Del mismo modo, un ejercicio extenuante puede aumentar sustancialmente las concentraciones plasmáticas de K^+ y H^+. Si estos cambios iónicos estuviesen comunicados directamente con el microentorno de las neuronas, podrían alterar la actividad neural en marcha. Una carrera a pie podría reducir transitoriamente su IQ. Los incrementos en la $[K^+]_e$ despolarizarían las neuronas y de este modo aumentarían su probabilidad de activación y de liberación de neurotransmisores. Una amplia gama de componentes sanguíneos, incluyendo hormonas, otros iones y mediadores de la inflamación como las citocinas, pueden influir en el comportamiento de las neuronas o las células gliales, las cuales pueden expresar receptores para estas moléculas. Para que el cerebro funcione eficientemente debe protegerse de tales influencias.

El plexo coroideo y varias áreas restringidas del cerebro carecen de BHE, es decir, están irrigadas por capilares permeables. Los contrastes inyectados por vía arterial pueden acceder al EECC en dichos puntos a través de huecos entre las células endoteliales. El LECC en la vecindad de estos capilares permeables se parece más al plasma sanguíneo que al LECC normal. Las pequeñas áreas cerebrales que carecen de BHE se denominan **órganos circunventriculares,** ya que rodean al sistema ventricular; estas áreas son el *área postrema,* la *hipófisis posterior,* la *eminencia media,* el *órgano vasculoso de la lámina terminal,* el *órgano subfornical,* el *órgano subcomisural y* la *glándula pineal* (fig. 11-7). Las células ependimarias que recubren a los capilares permeables en algunas de estas regiones (p. ej., el plexo coroideo) están unidas entre sí mediante uniones estrechas que forman una barrera entre el LECC local y el LCR, el cual debería permanecer aislado de la variabilidad de la composición sanguínea. Las moléculas de colorantes con pesos moleculares de hasta 5.000 pueden pasar con normalidad desde el LCR hacia el LECC a través de la capa de células ependimarias, pero no son capaces de cruzar a través de la capa ependimaria especializada en la eminencia media, el área postrema y el receso infundibular. En estos lugares, la barrera entre el LECC y el LCR es parecida a la del plexo coroideo. Estas células ependimarias especializadas presentan a menudo procesos largos que se extienden hasta los capilares de la circulación portal de la hipófisis. Aunque se desconoce la función de estas células, se ha sugerido que pueden formar una ruta especial para la señalización neurohumoral; las moléculas secretadas por las células hipotalámicas hacia el tercer ventrículo podrían ser captadas por estas células y transmitirse a la circulación general o a células de la hipófisis.

Las neuronas en el interior de los órganos circunventriculares están expuestas directamente a los solutos y las macromoléculas de la sangre; esta organización parece formar parte de un sistema de

booksmedicos.org

booksmedicos.org

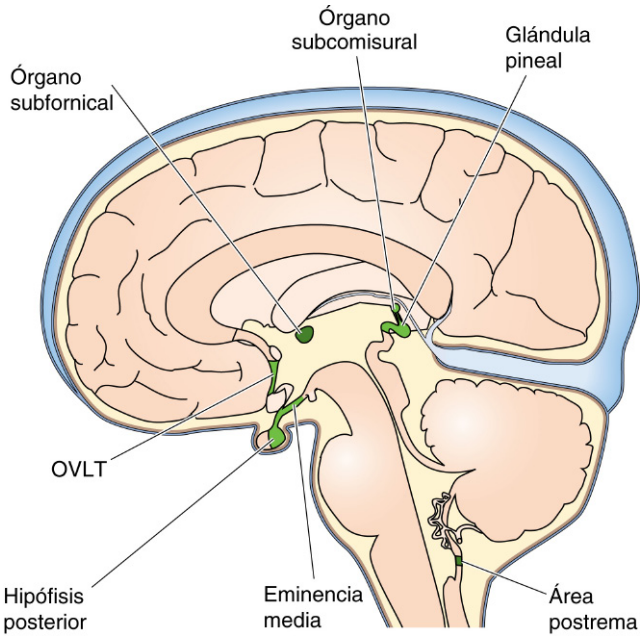


Figura 11-7 Regiones permeables de la BHE: órganos circunventriculares. Los capilares del cerebro son permeables en varias zonas: el área postrema, la hipófisis posterior, el órgano subfornical, la eminencia media, la glándula pineal y la lámina terminal del órgano vasculoso (OVLT). En estas regiones, las neuronas están expuestas directamente a los solutos del plasma sanguíneo. Se muestra un corte sagital en la línea media.

control neuroendocrino con el fin de mantener parámetros tales como la osmolalidad (v. pág. 844) y niveles hormonales adecuados, entre otras cosas. Las señales humorales están integradas por las conexiones de las neuronas de los órganos circunventriculares con los centros endocrino, autónomo y de conducta dentro del SNC. En la eminencia media, las neuronas descargan «hormonas liberadoras» que difunden hacia los capilares permeables para ser transportadas hasta el sistema porta de la hipófisis anterior (v. pág. 978). La falta de BHE en la hipófisis posterior es imprescindible para permitir que las hormonas sean liberadas allí con el fin de que accedan a la circulación general (v. pág. 979). La permeabilidad del órgano vasculoso de la lámina terminal es importante ya que permite la acción de las citocinas procedentes de la periferia, que actúan como señales para los centros de control de la temperatura implicados en la fiebre (v. pág. 1202).

Las uniones intercelulares estrechas continuas unen a las células endoteliales capilares cerebrales

La BHE debe considerarse una barrera física para la difusión desde la sangre hacia el LECC y como una serie de mecanismos selectivos reguladores del transporte que determinan cómo se mueven ciertos solutos orgánicos entre la sangre y el cerebro. De este modo, la BHE contribuye a la estabilización y la protección del microentorno neuronal al facilitar la entrada de sustancias necesarias, eliminar metabolitos de desecho y descartar sustancias tóxicas o perjudiciales.

La estructura de los capilares cerebrales difiere de la de los capilares en otros órganos (fig. 11-8*A*). Por lo general, los capilares en otros órganos tienen pequeñas aberturas o hendiduras entre sus células endoteliales. En algunos de estos otros órganos, una serie de ventanas o fenestraciones proporcionan una vía para evitar el

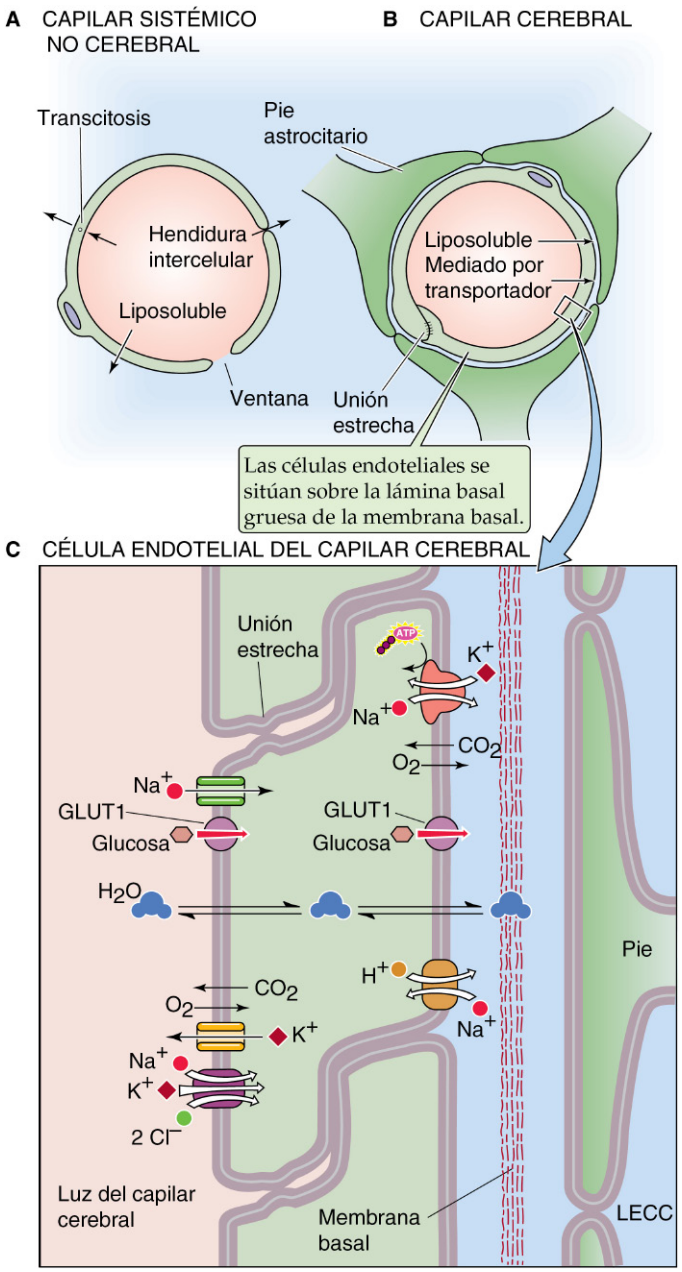


Figura 11-8 Función de la BHE y de los capilares cerebrales. **A,** Los capilares de la mayoría del resto de órganos presentan a veces hendiduras o fenestraciones interendoteliales que les hacen ser relativamente permeables. **B,** Los capilares cerebrales no son permeables y presentan una transcitosis reducida. **C,** Una serie de uniones estrechas continuas conectan las células endoteliales en el cerebro, condicionando que los capilares sean relativamente herméticos. GLUT1, transportador 1 de la glucosa.

paso a través del citoplasma de las células endoteliales capilares. De este modo, en la mayoría de los capilares situados fuera del SNC los solutos pueden difundir fácilmente a través de estas aberturas y fenestraciones. La barrera física a la difusión de los solutos en los capilares *cerebrales* (v. fig. 11-8*B*) se debe a las células endoteliales capilares, las cuales se fusionan entre sí mediante **uniones estrechas continuas** (o *uniones de zónula occludens;* v. págs. 43-44). Estas uniones estrechas impiden que las moléculas y los iones hidrosolubles pasen desde la sangre hacia el cerebro a través de la ruta paracelular. No resulta sorprendente que la resistencia eléctrica en los capilares sea 100 a 200 veces mayor que en la mayoría del resto de capilares sistémicos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

En cualquier región de la circulación sistémica, las moléculas pueden atravesar la célula endotelial mediante el proceso de **transcitosis** (v. pág. 467). En los capilares cerebrales la transcitosis es inusual y las células endoteliales presentan menos vesículas endocíticas que los capilares sistémicos. Sin embargo, las células endoteliales cerebrales tienen más **mitocondrias** que las células endoteliales sistémicas, lo que podría reflejar la elevada demanda metabólica impuesta sobre las células endoteliales cerebrales por el transporte activo.

Otras características interesantes de los capilares cerebrales son la presencia de una **membrana basal** gruesa bajo las células endoteliales, la presencia ocasional de **pericitos** en el interior de la vaina de la membrana basal, y los **pies astrocitarios** (o procesos) que proporcionan una capa casi continua a los capilares y otros vasos sanguíneos. Los astrocitos pueden desempeñar un papel crucial en la formación de uniones estrechas entre las células endoteliales; en trabajos experimentales se ha demostrado que estas células gliales pueden inducir la formación de uniones estrechas entre células endoteliales derivadas de capilares situados fuera del cerebro. Esta íntima aposición del terminal astrocitario con el capilar también podría facilitar el transporte de sustancias entre estas células y la sangre.

Las moléculas liposolubles y sin carga eléctrica atraviesan más rápidamente la barrera hematoencefálica

La capacidad de los capilares cerebrales para excluir a las moléculas grandes está íntimamente relacionada con la masa molecular de la molécula y con su diámetro hidratado (tabla 11-2). Con una masa de 61 kDa, la prealbúmina está 14 veces más concentrada en la sangre que en el LCR (lo que equivale esencialmente al LECC a fines comparativos), mientras que el fibrinógeno, cuya masa molecular es de 340 kDa, está unas 5.000 veces más concentrado en la sangre que en el LCR. La difusión de un soluto también está limitada por lo general por la ionización a pH fisiológico, por una liposolubilidad baja y por la unión a proteínas plasmáticas. Por ejemplo, gases como el CO_2 y el O_2 y sustancias como el etanol, la cafeína, la nicotina, la heroína y la metadona, atraviesan fácilmente la BHE. Sin embargo, iones como el K^+ o el Mg^{2+} y metabolitos unidos a proteínas como la bilirrubina tienen un acceso restringido al cerebro. Por último, la BHE es permeable al agua, principalmente por la presencia de canales de acuaporina AQP4 en el pie astrocitario (v. fig. 11-8A). El agua se mueve a través de la BHE en respuesta a cambios en la osmolalidad plasmática. Cuando la deshidratación aumenta la osmolalidad del plasma sanguíneo (v. cuadro 11-3), el incremento de la osmolalidad del LCR y del LECC pueden influir en el comportamiento de las células cerebrales.

Los capilares cerebrales también expresan enzimas que pueden afectar al movimiento de sustancias desde la sangre hacia el cerebro y viceversa. Las peptidasas, las hidrolasas ácidas, la monoamino-oxidasa y otras enzimas están presentes en las células endoteliales del SNC y pueden degradar una amplia gama de moléculas biológicamente activas, como las encefalinas, la sustancia P, proteínas y noradrenalina. La administración oral de dopamina no es un tratamiento eficaz para la enfermedad de Parkinson (v. pág. 313), caracterizada por un déficit de dopamina en el SNC, ya que la dopamina es degradada rápidamente por la monoamino-oxidasa en el endotelio capilar cerebral. Afortunadamente, la L-DOPA, aminoácido precursor de la dopamina, sí es eficaz en el tratamiento de esta afección. Los transportadores de aminoácidos neutros dispuestos en las células endoteliales capilares transportan eficazmente la L-DOPA al LECC, donde las terminales sinápticas captan la L-DOPA y la convierten en dopamina en una reacción catalizada por la DOPA descarboxilasa.

El transporte realizado por las células endoteliales capilares contribuye a la barrera hematoencefálica

Dos clases de sustancias pueden pasar fácilmente entre la sangre y el cerebro. Las primeras son moléculas pequeñas con elevada liposolubilidad como ya se comentó en el apartado anterior. La segunda clase incluiría los compuestos hidrosolubles, ya sean nutrientes cruciales que entran en el cerebro o metabolitos que salen de él, que atraviesan la BHE mediante transportadores específicos. Algunos ejemplos serían la glucosa, varios aminoácidos y neurotransmisores, precursores de ácidos nucleicos, así como varios ácidos orgánicos. Dos grupos principales de transportadores llevan a cabo estas funciones: la superfamilia SLC (v. págs. 111-114) y los transportadores ABC (v. pág. 119). N11-3 Al igual que sucede con otras células epiteliales, las células endoteliales capilares expresan estas y otras proteínas de membrana selectivamente tanto en la superficie luminal como en la superficie basal.

TABLA 11-2 Comparación de las proteínas en el plasma sanguíneo y en el LCR

PROTEÍNA	PESO MOLECULAR (kDa)	RADIO HIDRODINÁMICO (nM)	COCIENTE PLASMA/LCR*
Prealbúmina	61	3,3	14
Albúmina	69	3,6	240
Transferrina	81	3,7	140
Ceruloplasmina	152	4,7	370
IgG	150	5,3	800
IgA	150	5,7	1.350
α_2-macroglobulina	798	9,4	1.100
Fibrinógeno	340	11,0	4.940
IgM	800	12,1	1.170
β-lipoproteína	2.240	12,4	6.210

*Cuanto mayor sea el cociente plasma/LCR, mayor será la exclusión por parte de la BHE de proteínas desde el LCR.
Ig, inmunoglobulina.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N11-3 Sistema L de transportadores de aminoácidos en las células endoteliales capilares cerebrales

Colaboración de Bruce Ransom

Los aminoácidos grandes no cargados (es decir, fenilalanina, tirosina y leucina) son transportados selectivamente hacia el cerebro por el **sistema L.** Como se señala en la tabla 36-1B, la proteína del sistema L es un heterodímero de **SLC7A8** y **SLC3A2.** Tiene una amplia especificidad de sustrato y transporta a través de la BHE varias sustancias importantes que actúan sobre el cerebro, como la L-DOPA (para tratar la enfermedad de Parkinson), el baclofeno (para disminuir la espasticidad) y la gabapentina (para tratar el dolor crónico y la epilepsia).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

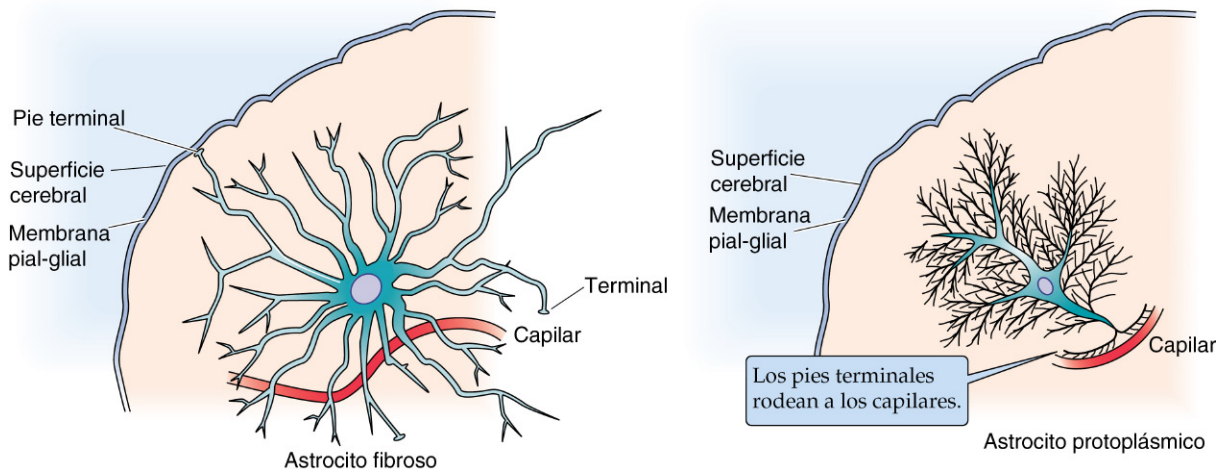


Figura 11-9 Astrocitos. El pie terminal de los astrocitos fibrosos y protoplásmicos linda con la piamadre (v. fig. 11-2) y los capilares (v. fig. 11-8B).

TABLA 11-3 Tipos de células gliales

TIPO DE CÉLULA GLIAL	SISTEMA	LOCALIZACIÓN	GFAP
Astrocitos			
Astrocitos fibrosos	SNC	Sustancia blanca	Positiva
Astrocitos protoplásmicos	SNC	Sustancia gris	Débilmente positiva
Células gliales radiales	SNC	Por todo el cerebro durante el desarrollo	Positiva
Células de Müller	SNC	Retina	Positiva
Glía de Bergmann	SNC	Cerebelo	Positiva
Células ependimarias	SNC	Revestimiento ventricular	Positiva
Oligodendrocitos	SNC	Fundamentalmente en la sustancia blanca	Negativa
Células microgliales	SNC	Por todo el cerebro	Negativa
Células satélite	SNP	Ganglios sensoriales y autónomos	Débilmente positiva
Células de Schwann	SNP	Axones periféricos	Negativa
Células gliales entéricas	SNE	Pared intestinal	Positiva

SNC, sistema nervioso central; SNE, sistema nervioso entérico; SNP, sistema nervioso periférico.

Aunque los plexos coroideos secretan la mayor parte del LCR, las células endoteliales cerebrales producen parte del líquido intersticial con una composición parecida a la del LCR. Los transportadores como los mostrados en la figura 11-8*C* son responsables de esta secreción parecida a la del LCR, así como del control de la $[K^+]$ y del pH en el LECC.

CÉLULAS GLIALES

Las células gliales constituyen la mitad del volumen del cerebro y superan en número a las neuronas

Los tres tipos principales de célula gliales en el SNC son los astrocitos, los oligodendrocitos y las células microgliales (fig. 11-9, tabla 11-3). Como se mencionó en el capítulo 10, el sistema nervioso periférico (SNP) contiene otros tipos distintos de célula gliales, como las células satélite, las células de Schwann y las células gliales entéricas. Las células gliales representan aproximadamente la mitad del volumen del cerebro y son más numerosas que las neuronas. A diferencia de estas últimas, que poseen una capacidad escasa para reemplazarse a sí mismas cuando se pierden, las células gliales (o simplemente glía) pueden proliferar a lo largo de toda la vida. El estímulo habitual para su proliferación suele ser una lesión del sistema nervioso.

Históricamente, las células gliales se han considerado un tipo de tejido conjuntivo del SNC cuya función principal es proporcionar un sostén para las verdaderas células funcionales del cerebro, las neuronas. Este concepto se mantuvo firmemente arraigado y prácticamente sin cuestionar durante la mayor parte del siglo posterior al descubrimiento de estas células por parte de Virchow en 1858. Los conocimientos acerca de las células gliales se han ido acumulando lentamente, ya que son células más difíciles de estudiar que las neuronas. Como no muestran potenciales de acción o sinápticos que puedan registrarse fácilmente, a veces se denominaron células silentes. Sin embargo, ahora se sabe que las células gliales son compañeros íntimos de las neuronas en la práctica totalidad de las funciones que desempeñan en el cerebro.

Los astrocitos suministran combustible para las neuronas en forma de ácido láctico

Los astrocitos presentan un gran número de procesos sumamente elaborados que se aproximan hasta la vecindad de los vasos sanguíneos y las neuronas. Esta disposición condujo a la idea de que los

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

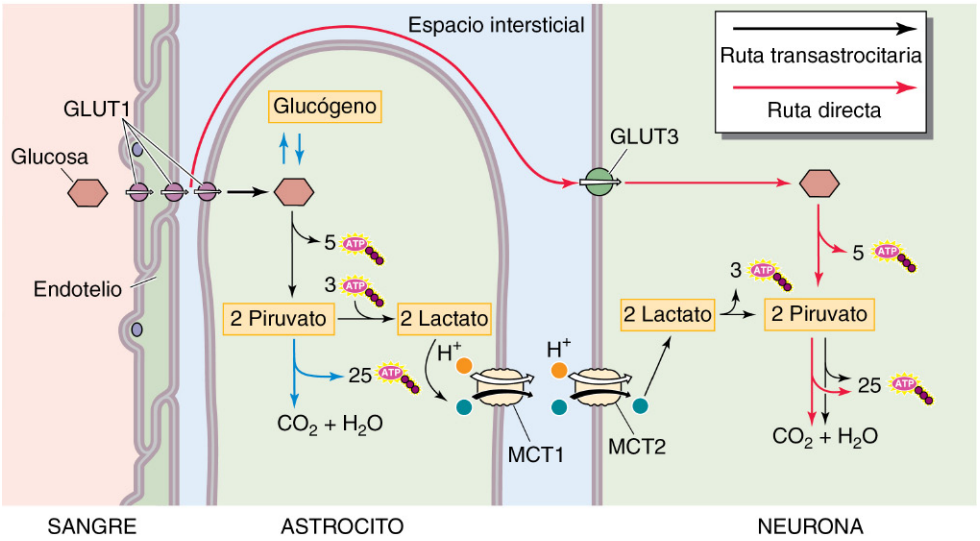


Figura 11-10 Papel de los astrocitos en el suministro de lactato como combustible para las neuronas. Las neuronas disponen de dos fuentes de combustible. Pueden obtener glucosa directamente del plasma sanguíneo o pueden obtener lactato a partir de los astrocitos. En la ruta directa, la oxidación de una molécula de glucosa proporciona 30 moléculas de ATP a la neurona. En la ruta transastrocitaria, la conversión de dos moléculas de lactato a piruvato, y la posterior oxidación del piruvato, proporciona 28 moléculas de ATP a la neurona. GLUT1 y GLUT3, transportadores de glucosa 1 y 3; MCT1 y MCT2, cotransportadores de monocarboxilato 1 y 2.

astrocitos transportan sustancias entre la sangre y las neuronas. Esta idea puede ser cierta, aunque no se ha demostrado. Por todo el cerebro, los astrocitos envuelven a las neuronas y ambas células están bañadas por un LECC común. Por tanto, los astrocitos están en una posición ideal para modificar y controlar el entorno más próximo a las neuronas. La mayoría de los astrocitos en el cerebro se han subdividido tradicionalmente en los tipos fibroso y protoplásmico (v. tabla 11-3). Los **astrocitos fibrosos** (localizados principalmente en la sustancia blanca) presentan procesos largos, delgados y bien definidos, mientras que los **astrocitos protoplásmicos** (localizados principalmente en la sustancia gris) tienen procesos adornados y más cortos (v. fig. 11-9). Los astrocitos están espaciados de manera uniforme. En las regiones corticales, los densos procesos de un astrocito individual definen su dominio espacial en el que no se entrometen los astrocitos adyacentes. El citoesqueleto de estos y otros tipos de astrocitos contiene un filamento intermedio que los identifica (v. págs. 22-23) ya que está compuesto de una proteína singular denominada **proteína ácida fibrilar glial (GFAP).** Las propiedades fisiológicas básicas de ambos tipos de astrocitos son similares, si bien determinadas características especializadas, como la expresión de los receptores de los neurotransmisores, varían entre los astrocitos de las diferentes regiones cerebrales.

Durante el desarrollo también está presente otro tipo de astrocito denominado **célula glial radial** (v. págs. 263-265). Como se comentó en la página 267, estas células crean un «andamiaje» organizado extendiendo el prosencéfalo en desarrollo desde el ventrículo hasta la superficie de la piamadre. Los astrocitos en la retina y en el cerebelo tienen un aspecto similar al de las células gliales radiales. Al igual que los astrocitos de otras localizaciones, estas células contienen el filamento intermedio GFAP. Los astrocitos retinianos, denominados **células de Müller,** están orientados de tal modo que se extienden abarcando todo el grosor de la retina. Las **células gliales de Bergmann** en el cerebelo tienen procesos que discurren paralelos a los procesos de las células de Purkinje.

Los astrocitos almacenan prácticamente todo el **glucógeno** presente en el cerebro del adulto. También contienen todas las enzimas necesarias para metabolizar el glucógeno. Las elevadas necesidades metabólicas del cerebro son satisfechas principalmente por la glucosa transferida desde la sangre, ya que el suministro de glucosa al cerebro en forma de glucógeno es muy limitado. En ausencia de glucosa procedente de la sangre, el glucógeno de los astrocitos podría mantener al cerebro durante solamente 5 a 10 minutos. Implícitamente, los astrocitos pueden compartir con las neuronas la energía almacenada en el glucógeno, pero *no* mediante la liberación directa de glucosa al LECC. En lugar de ello, los astrocitos degradan el glucógeno a glucosa e incluso hasta lactato, el cual es transferido a las neuronas cercanas donde puede metabolizarse aeróbicamente (fig. 11-10). Se desconoce la magnitud con la que tienen lugar estas interacciones metabólicas en condiciones normales, pero pueden ser importantes durante los períodos de actividad neuronal intensa cuando la demanda de glucosa supera al suministro sanguíneo.

Los astrocitos también pueden aportar combustible a las neuronas en forma de lactato procedente directamente de la glucosa e independientemente del glucógeno. La glucosa que accede al cerebro desde la sangre se encuentra en primer lugar con el pie astrocitario. Aunque puede difundir más allá de este punto hasta las neuronas, la glucosa puede ser captada preferentemente por los astrocitos y transformada mediante glucólisis a ácido láctico, y una parte significativa de este último se excreta al LECC que rodea a las neuronas. Varias observaciones apoyan la idea de que los astrocitos proporcionan lactato a las neuronas. En primer lugar, los astrocitos tienen mayores tasas metabólicas *anaerobias* y exportan mucho más lactato que las neuronas. En segundo lugar, las neuronas y sus axones funcionan normalmente cuando la glucosa es reemplazada por lactato y algunas neuronas parecen preferir como combustible el lactato a la glucosa. Hay que señalar que cuando se metabolizan aeróbicamente, las dos moléculas de lactato procedentes de la degradación de una molécula de glucosa proporcionan casi tanto ATP (28 moléculas) como la oxidación completa de la glucosa propiamente dicha (30 moléculas de ATP; v. tabla 58-4). La ventaja de este sistema para el funcionamiento neuronal es que proporciona una forma de **amortiguamiento de sustrato,** un segundo reservorio de energía que está a disposición de las neuronas. La disponibilidad de *glucosa* en el microentorno neuronal depende del suministro en cada momento desde la sangre y varía en función de

booksmedicos.org

booksmedicos.org

los cambios de la actividad neural. Sin embargo, la concentración de *lactato* extracelular está amortiguada frente a dicha variabilidad por los astrocitos circundantes, los cuales transportan continuamente lactato al LECC metabolizando glucosa o degradando el glucógeno.

Los astrocitos son predominantemente permeables al K^+ y también ayudan a regular la $[K^+]_e$

El potencial de membrana de las células gliales es más negativo que el de las neuronas. Por ejemplo, los astrocitos tienen un V_m de aproximadamente −85 mV, mientras que el V_m neuronal en reposo es de unos −65 mV. Como el potencial de equilibrio para el K^+ es de aproximadamente −90 mV tanto en las neuronas como en la glía, los V_m más negativos en los astrocitos indican que las membranas gliales tienen una selectividad para el K^+ mayor que las membranas neuronales (v. pág. 148). Aunque las células gliales expresan una amplia gama de canales para K^+, los canales rectificadores de entrada para K^+ parecen ser importantes en el establecimiento del potencial de reposo. Estos canales tienen compuertas dependientes del voltaje que se abren a valores de potencial de membrana más negativos que −80 mV, próximos al potencial de reposo observado en los astrocitos. Los astrocitos expresan otros muchos canales iónicos dependientes del voltaje que antiguamente se creía estaban restringidos a las neuronas. Se desconoce la relevancia de los canales dependientes del voltaje de Na^+ y Ca^{2+} en las células gliales. Como el cociente entre el número de canales de Na^+ con respecto a los de K^+ es bajo en los astrocitos adultos, estas células no son capaces de crear respuestas eléctricas regenerativas como el potencial de acción.

Una consecuencia de la mayor selectividad al K^+ de los astrocitos es que su V_m es bastante más sensible que el de las neuronas a los cambios en la $[K^+]_e$. Por ejemplo, cuando la $[K^+]_e$ aumenta desde 4 hasta 20 mM, los astrocitos se despolarizan en unos 25 mV frente a los 5 mV de las neuronas. Esta insensibilidad relativa del potencial de reposo neuronal a los cambios en la $[K^+]_e$ en el rango «fisiológico» puede haber surgido como una característica adaptativa que estabiliza el potencial de reposo de las *neuronas* a la vista de los incrementos transitorios en la $[K^+]_e$ que acompañan a la actividad neuronal. Por el contrario, la estimulación natural, como la contemplación de estímulos visuales de diferentes formas y orientaciones, puede causar despolarizaciones de hasta 10 mV en los *astrocitos* de la corteza visual. La acumulación de K^+ extracelular secundaria a la actividad neural puede servir a las células gliales de señal proporcional a la magnitud de la actividad. Por ejemplo, los incrementos pequeños en la $[K^+]_e$ hacen que los astrocitos aumenten su metabolismo de la glucosa y proporcionen más lactato para las neuronas activas. Además, la despolarización desencadenada por el incremento en la $[K^+]_e$ da lugar a un flujo de entrada de HCO_3^- hacia los astrocitos por un cotransportador de Na/HCO_3 electrogénico (v. pág. 122); este flujo de entrada de bicarbonato causa a su vez un descenso en el pH intracelular que puede disminuir la excitabilidad neuronal. N11-4

No solo los astrocitos responden a los cambios en la $[K^+]_e$, sino que además ayudan a regularla (fig. 11-11*A*). Está clara la necesidad de un control homeostático de la $[K^+]_e$, ya que los cambios en la $[K^+]_e$ cerebral pueden influir en la liberación de transmisores, en el flujo sanguíneo cerebral, en el metabolismo de la glucosa y en la actividad neuronal. Las neuronas activas pierden K^+ hacia el LECC y el incremento resultante en la $[K^+]_e$ tiende a actuar a modo de señal de retroalimentación positiva que aumenta la excitabilidad al despolarizar más a las neuronas. Esta situación potencialmente inestable se ve contrarrestada por una serie de eficientes mecanismos que eliminan de forma expeditiva el K^+ y limitan la acumulación hasta un nivel máximo de 10 a 12 mM, denominado nivel techo. La $[K^+]_e$ aumentaría bastante más por encima de este techo con la actividad neural intensa si el aclaramiento de K^+ dependiese exclusivamente de la redistribución pasiva del K^+ en el LECC. Las neuronas y los vasos sanguíneos pueden contribuir a la homeostasis del K^+, pero los mecanismos gliales probablemente sean más importantes. Los astrocitos pueden captar K^+ en respuesta a una elevación de la $[K^+]_e$ fundamentalmente mediante tres mecanismos: la bomba de Na-K, el cotransportador de Na/K/Cl y la captación de K^+ y Cl^- a través de canales. Por el contrario, cuando disminuye la actividad neural, el K^+ y el Cl^- abandonan los astrocitos a través de los canales iónicos.

Las uniones comunicantes acoplan a los astrocitos entre sí permitiendo la difusión de solutos pequeños

El sustrato anatómico para el acoplamiento intercelular entre los astrocitos es la **unión comunicante,** compuesta por proteínas de membrana denominadas conexinas que forman poros acuosos que conectan el citoplasma de dos células adyacentes (v. págs. 158-159). El acoplamiento entre los astrocitos es fuerte, ya que entre dos de estas células puede haber cientos de uniones comunicantes. Los astrocitos también pueden acoplarse débilmente con oligodendrocitos. Los iones y las moléculas orgánicas de un tamaño superior a 1 kDa, con independencia de cuál sea su carga, pueden difundir desde una célula hacia otra a través de estos grandes canales. De este modo, una amplia gama de moléculas biológicamente importantes, como nucleótidos, azúcares, aminoácidos, péptidos pequeños, AMPc, Ca^{2+} e inositol 1,4,5-trifosfato (IP_3), tienen acceso a esta vía.

Las uniones comunicantes permiten coordinar la actividad metabólica y eléctrica de poblaciones celulares, amplificar las consecuencias de la transducción de la señal y controlar la capacidad proliferativa intrínseca. El fuerte acoplamiento entre los astrocitos asegura que todas las células del agregado tendrán concentraciones similares de iones y de moléculas pequeñas y potenciales de membrana parecidos. Así pues, el entramado de astrocitos se comporta funcionalmente como un **sincitio,** de forma muy parecida a los miocitos en el corazón (v. pág. 483). La comunicación a través de estas uniones puede ser importante para controlar la proliferación celular, si bien aún no están claros sus mecanismos. Los tumores derivados de células cerebrales más frecuentes en el SNC se originan a partir de los astrocitos. Los tumores malignos astrocitarios, al igual que las neoplasias malignas derivadas de otras células que normalmente están acopladas (p. ej., células hepáticas), carecen de uniones comunicantes. N11-5

El acoplamiento entre los astrocitos también puede desempeñar un papel importante en el control de la $[K^+]_e$ por un mecanismo conocido como **amortiguación espacial.** La permeabilidad selectiva al K^+ de la glía, junto con sus conexiones intercelulares de baja resistencia, les permiten transportar K^+ desde zonas concretas con una alta $[K^+]_e$ donde una parte del sincitio glial estaría más despolarizado, hasta zonas con una $[K^+]_e$ normal donde el sincitio glial tendría una polarización normal (v. fig. 11-11*B*). La redistribución del K^+ se lleva a cabo mediante un bucle de corriente en el que el K^+ entra en las células gliales en la zona de alta $[K^+]_e$ y lo abandona en las localizaciones con una $[K^+]_e$ normal con un flujo extracelular de Na^+ completando el circuito. En la zona de actividad neuronal alta, la $[K^+]_e$ podría aumentar hasta los 12 mM, lo que produciría una despolarización muy grande de un astrocito aislado no acoplado. Sin embargo, dado el acoplamiento eléctrico entre los astrocitos, el V_m del astrocito afectado permanece más negativo que el potencial de equilibrio para el K^+ (E_K) previsto para una $[K^+]_e$ de 12 mM. De este modo, el K^+ tendería a entrar pasivamente en los astrocitos acoplados a través de canales en las zonas con alta $[K^+]_e$. N11-6 Como se ha comentado en el apartado anterior, el K^+ puede entrar también en los astrocitos mediante transportadores.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

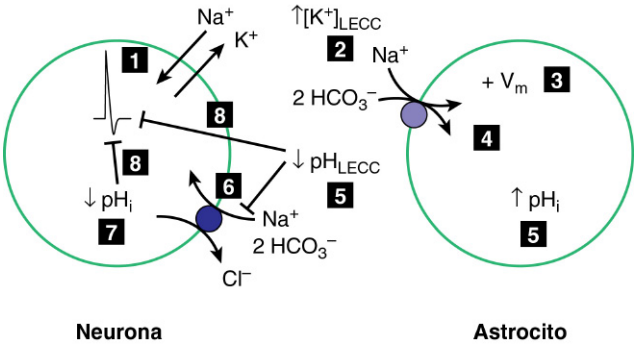
booksmedicos.org

booksmedicos.org

N11-4 Modulación glial de la excitabilidad neuronal a través del K^+ extracelular y el pH

Colaboración de Mark Bevensee, Walter Boron y Bruce Ransom

Chesler y Ransom han propuesto un modelo (eFig. 11-1) que integra nuestros conocimientos de los transportadores acidobásicos en las neuronas y los astrocitos, la sensibilidad del pH de los canales iónicos neuronales y un caudal de datos sobre los cambios en la composición del LECC durante la actividad neuronal (p. ej., el aumento de la $[K^+]_e$ que se produce como resultado de un tren de potenciales de acción). La actividad neural (paso 1 de la figura) conduce a una elevación de la $[K^+]_{LECC}$ (paso 2), que despolarizaría a los astrocitos (paso 3). Como describió por primera vez Siebens en las células renales del túbulo proximal, esta despolarización promovería un flujo de entrada de Na/HCO_3 electrogénico (paso 4), que eleva simultáneamente el pH_i y disminuye el pH_{LECC} (paso 5). El pH_{LECC} bajo inhibiría al intercambiador de $Cl\text{-}HCO_3$ neuronal impulsado por el Na^+ (paso 6), provocando un descenso del pH_i neuronal (paso 7). El descenso en el pH_{LECC} y el pH_i neuronal completan el bucle de retroalimentación al inhibir a los canales dependientes de voltaje y a los cambios dependientes de ligando, reduciendo por tanto la excitabilidad neuronal (paso 8). De hecho, parece que un pH bajo disminuye la actividad neuronal en modelos experimentales de **epilepsia.**



eFigura 11-1 Modulación glial de la excitabilidad neuronal.

BIBLIOGRAFÍA

Chesler M. The regulation and modulation of pH in the nervous system. Prog Neurobiol 1990;34:401-27.

Ransom BR. Glial modulation of neural excitability mediated by extracellular pH: A hypothesis. Prog. Brain Res 1992;94:37-46.

Siebens AW, Boron WF. Depolarization-induced alkalinization in proximal tubules. I. Characteristics and dependence on Na^+. Am J Physiol 1989;25:F342-53.

Siebens AW, Boron WF. Depolarization-induced alkalinization in proximal tubules. II. Effects of lactate and SITS. Am J Physiol 1989;25:F354-65.

N11-5 Astrocitomas

Colaboración de Bruce Ransom

Tal y como se señala en el texto, los tumores astrocitarios malignos (es decir, astrocitomas) carecen de uniones comunicantes. Una teoría es que algunos factores limitantes del crecimiento pasan entre las células acopladas y así pueden regular la proliferación. De este modo, si se pierden las uniones comunicantes, las células con una producción intrínseca mínima de estos factores serían más propensas a escapar de la regulación normal y podrían convertirse en clones tumorales.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

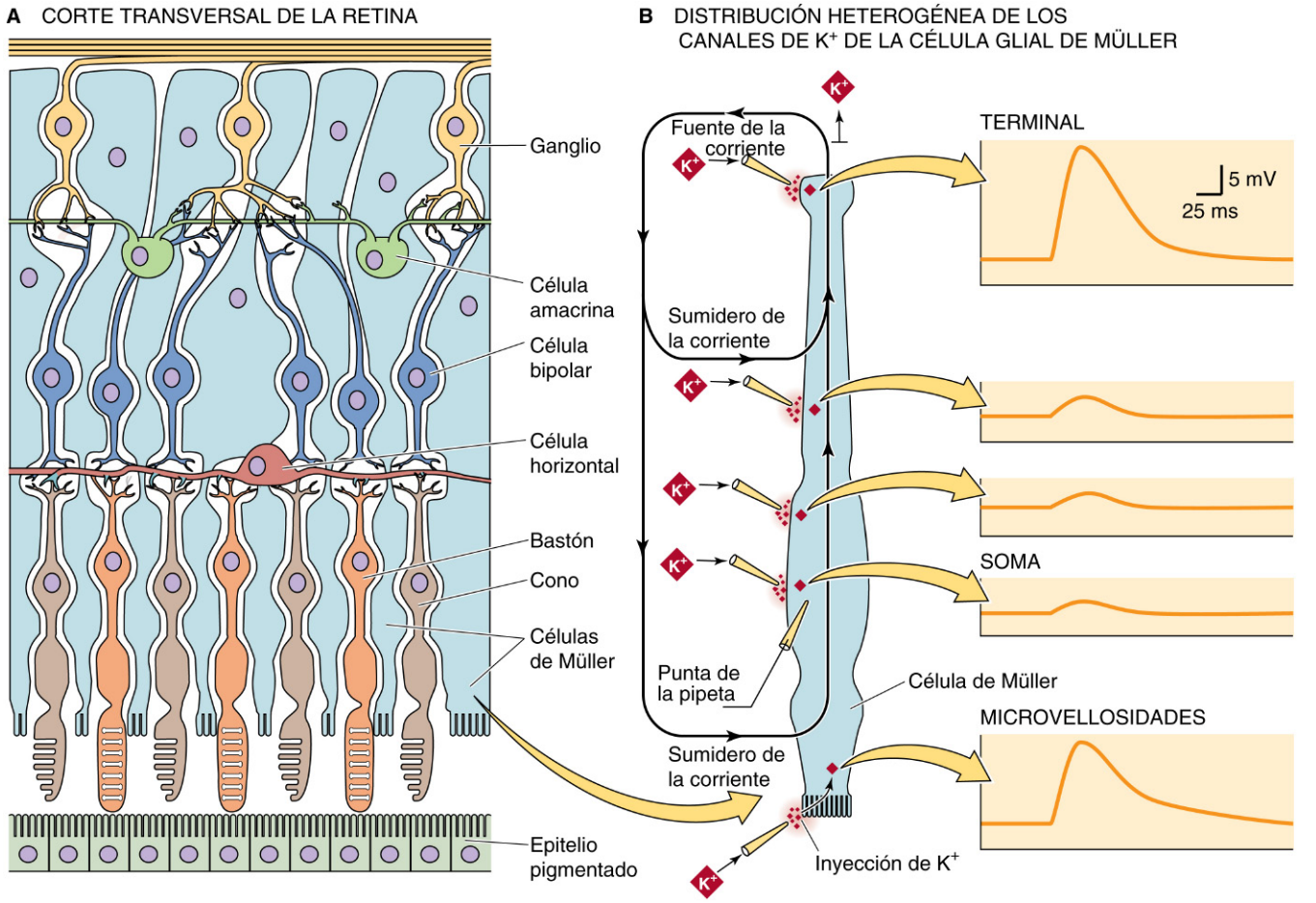
booksmedicos.org

booksmedicos.org

N11-6 Amortiguación espacial de K^+ por las células de Müller

Colaboración de Bruce Ransom

Una especialización adicional que contribuye a la amortiguación espacial es la distribución heterogénea de los canales de K^+ en una célula independiente. La densidad de los canales de K^+ en la membrana celular de las células de Müller retinianas (eFig. 11-2*A*), las cuales son astrocitos especializados, es máxima en los terminales de la célula. De este modo, los incrementos focales en la $[K^+]_e$ en el terminal generan una despolarización mayor que si ocurriesen en cualquier otro lugar a lo largo de la membrana celular (v. eFig. 11-2*B*). Dado que el terminal de la célula de Müller, que limita con el humor vítreo del ojo, es el que presenta la densidad más alta de canales de K^+, el exceso de K^+ extracelular se transporta preferentemente al vítreo, el cual actuaría como zona de eliminación. No se sabe si la distribución heterogénea de los canales de K^+ es una característica general de los astrocitos.



eFigura 11-2 Papel de las células de Müller en la amortiguación espacial. **A,** Las células de Müller son las células gliales predominantes de la retina. **B,** En un experimento en una célula de Müller aislada de la retina de una salamandra, el investigador monitorizó el potencial de membrana del soma de la célula mientras inyectaba K^+ desde una segunda pipeta en diferentes puntos a lo largo de la célula de Müller. Estas eyecciones, que elevan la $[K^+]_e$ local, generaban las despolarizaciones más grandes cuando el K^+ se inyectaba en la zona terminal y las microvellosidades.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

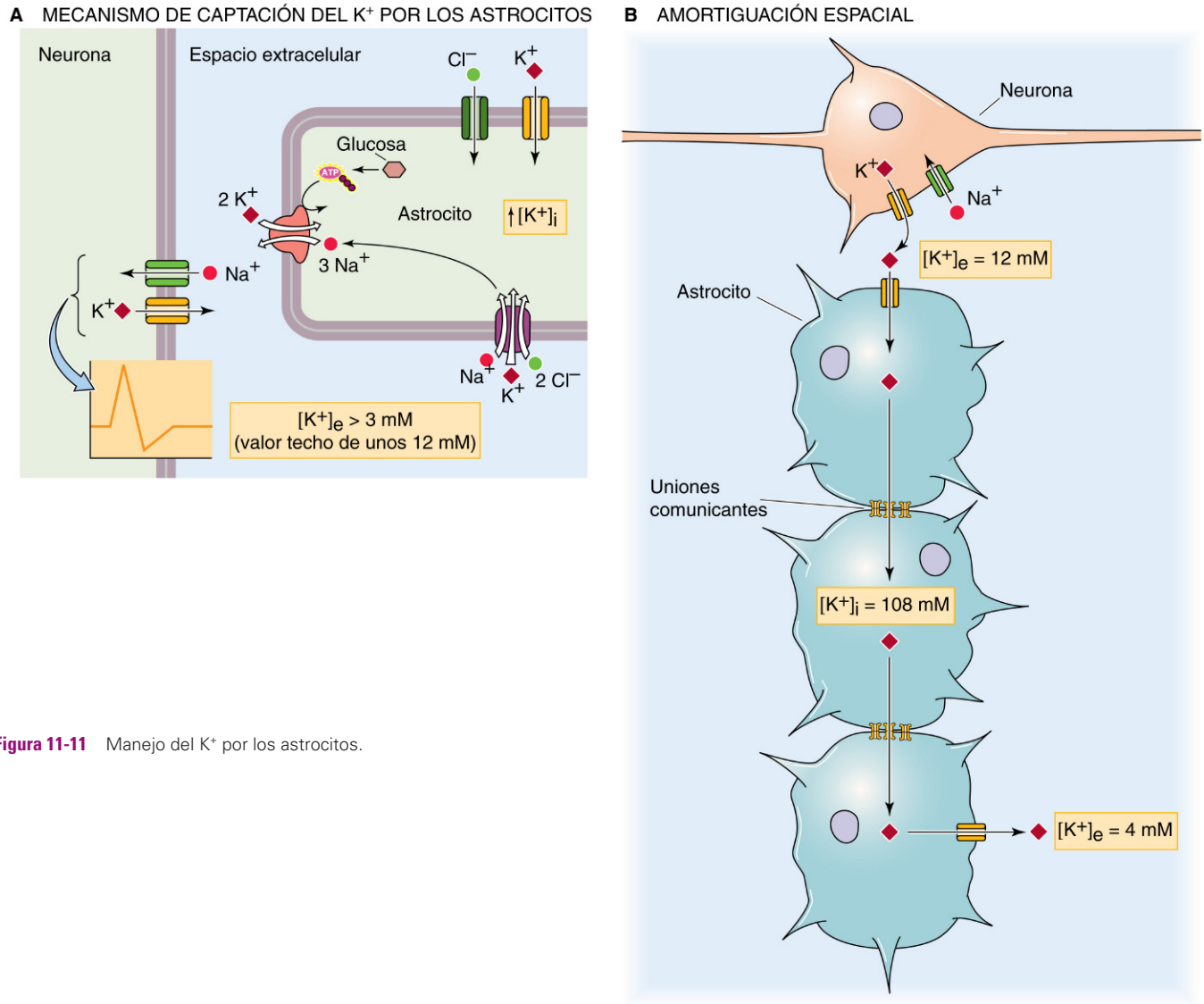


Figura 11-11 Manejo del K^+ por los astrocitos.

Los astrocitos sintetizan neurotransmisores, los captan del espacio extracelular y tienen receptores de neurotransmisores

Los astrocitos sintetizan al menos 20 compuestos neuroactivos, como el glutamato y el ácido gamma-aminobutírico (GABA). Las neuronas pueden fabricar glutamato a partir de la glucosa o de su precursor inmediato, la glutamina (fig. 11-12). Parece que la vía de la glutamina es la fundamental en la síntesis del glutamato liberado sinápticamente. Sin embargo, la glutamina se fabrica solo en los astrocitos a través de una enzima astrocitaria específica, la **glutamina sintetasa,** para convertir el glutamato en glutamina. Los astrocitos liberan esta glutamina al LECC a través de los transportadores SNAT3 y SNAT5 (familia SLC38, v. tabla 5-4) para su posterior captación por parte de las neuronas a través de los transportadores SNAT1 y SNAT2. En consonancia con su papel en la síntesis del glutamato para la neurotransmisión, la glutamina-sintetasa se localiza en los procesos astrocíticos que rodean a las sinapsis glutaminérgicas. En los terminales presinápticos de las neuronas, la glutaminasa convierte a la glutamina en glutamato para liberarlo en la hendidura sináptica desde el terminal presináptico. Finalmente, los astrocitos captan gran parte del glutamato liberado sinápticamente para completar este **ciclo de glutamato-glutamina.** La alteración de esta interacción metabólica entre los astrocitos y las neuronas puede deprimir la transmisión sináptica dependiente del glutamato.

La glutamina procedente de los astrocitos también es importante para la síntesis del neurotransmisor inhibitorio más prevalente del cerebro, el GABA. En la neurona, la **descarboxilasa del ácido glutámico** convierte el glutamato (generado a partir de la glutamina) en GABA (v. fig. 13-8*A*). Como los astrocitos desempeñan un papel importante en la síntesis de transmisores sinápticos, estas células gliales están en una posición ideal para modular la eficacia sináptica.

Los astrocitos disponen de **sistemas de captación de alta afinidad** para el transmisor excitador glutamato y para el transmisor inhibidor GABA. En el caso de la captación de glutamato, mediada por los transportadores EAAT1 y EAAT2 (familia SLC1, v. tabla 5-4), parece que los astrocitos desempeñan un papel dominante comparado con las neuronas y otras células gliales. El glutamato se mueve hacia el interior de las células acompañado de dos iones de Na^+ y uno de H^+, con un ion K^+ moviéndose en la dirección opuesta (v. fig. 11-12). Dado que una carga neta positiva se mueve hacia el interior de la célula, la captación de glutamato produce la despolarización de la membrana. El citoplasma presináptico puede contener glutamato a una concentración alta de hasta 10 mM, y las

booksmedicos.org

booksmedicos.org

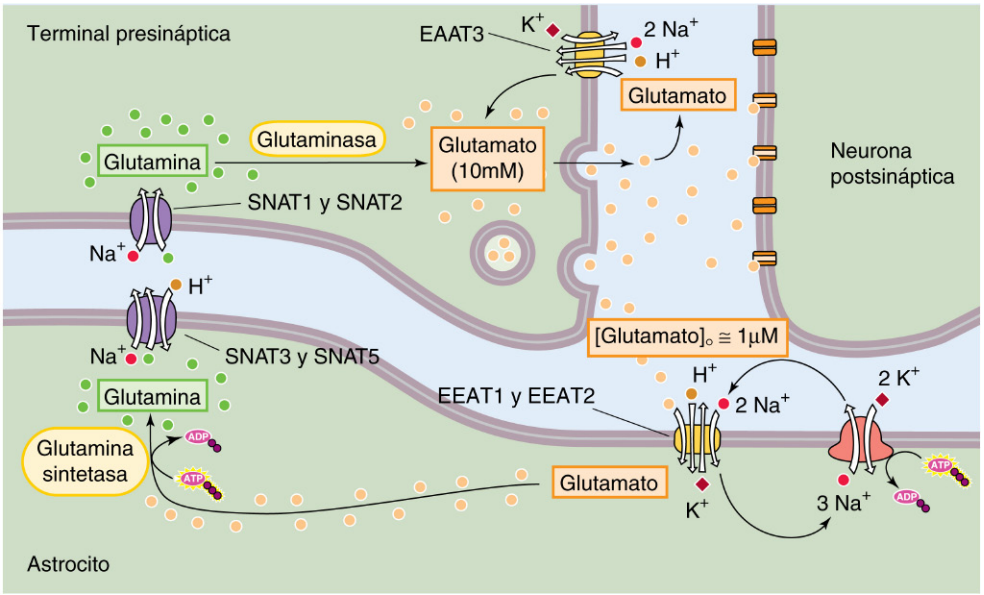


Figura 11-12 Papel de los astrocitos en el ciclo glutamato-glutamina. La mayor parte del glutamato de las neuronas glutaminérgicas es generada a partir de la glutamina, que las neuronas no pueden fabricar por sí mismas. Sin embargo, los astrocitos captan parte del glutamato que es liberado en las sinapsis (o producido por el metabolismo) y lo convierten en glutamina. La glutamina entra a continuación en la neurona, donde se convierte de nuevo en glutamato. Este glutamato sirve también como fuente de GABA en neuronas inhibitorias.

vesículas pueden contener hasta 100 mM de glutamato. No obstante, los sistemas de captación de glutamato pueden mantener el glutamato extracelular a concentraciones bajas de aproximadamente 1 µM, lo cual es crucial para el funcionamiento normal del cerebro.

Los sistemas de captación de neurotransmisores son importantes, ya que ayudan a finalizar la acción de los neurotransmisores liberados sinápticamente. Los procesos astrocitarios rodean a menudo a las uniones sinápticas y están en una posición ideal para llevar a cabo esta función. En situaciones patológicas en las que se degradan los gradientes iónicos transmembrana, los sistemas de captación de alta afinidad pueden funcionar el revés y liberar transmisores, como glutamato, hacia el LECC (cuadro 11-4).

Los astrocitos expresan una gama amplia de **receptores para neurotransmisores** ionotrópicos y metabotrópicos que son similares o idénticos a los presentes en las membranas neuronales. Al igual que en las neuronas, la activación de estos receptores puede abrir canales iónicos o activar segundos mensajeros. En la mayoría de los astrocitos, el glutamato produce despolarización al aumentar la permeabilidad al Na^+, mientras que el GABA hiperpolariza a las células abriendo canales de Cl^-, de forma parecida a la situación que ocurre en las neuronas (v. págs. 326-327). Las sustancias transmisoras liberadas por las neuronas en las sinapsis pueden difundir al LECC y activar a receptores en los astrocitos cercanos, proporcionando de este modo, al menos teóricamente, una forma de señalización neuronal-glial.

Los astrocitos pueden potenciar o deprimir activamente la descarga neuronal y la transmisión sináptica al liberar neurotransmisores que han captado o sintetizado. Los mecanismos de liberación son diversos e incluyen la estimulación por ciertos neurotransmisores, un descenso en la $[Ca^{2+}]_e$ o la despolarización por una elevación de la $[K^+]_e$. Al aplicar glutamato a astrocitos cultivados aumenta la $[Ca^{2+}]_i$, la cual podría oscilar. Además, estos incrementos en la $[Ca^{2+}]_i$ pueden viajar en forma de ondas de un astrocito a otro a través de las uniones comunicantes o a través de un frente de propagación de ATP extracelular liberado que activa a los receptores purinérgicos astrocitarios, aumentando de este modo la $[Ca^{2+}]_i$ y liberando más ATP. Estas ondas de $[Ca^{2+}]_i$ pueden dar lugar a cambios en la actividad de las neuronas cercanas, quizás mediante la activación de la liberación de un neurotransmisor desde el astrocito. Esta interacción representa otra forma de comunicación glial-neuronal.

CUADRO 11-4 Aminoácidos excitadores y neurotoxicidad

El glutamato, un aminoácido dicarboxílico, es el neurotransmisor excitador más prevalente en el cerebro (v. págs. 318-319). Aunque el glutamato está presente en valores milimolares en el interior de las neuronas, el LECC tiene solamente valores micromolares de glutamato, salvo en las zonas de liberación sináptica (v. fig. 11-12). La acumulación excesiva de glutamato en el LECC inducida por isquemia, anoxia, hipoglucemia o traumatismos, puede dar lugar a una lesión neuronal. Los astrocitos están estrechamente implicados en el metabolismo del glutamato y en el manejo seguro del glutamato tras su liberación en la sinapsis.

En la anoxia y la isquemia, el brusco descenso en los valores celulares de ATP inhibe la bomba de Na-K, lo cual conduce rápidamente a grandes incrementos en la $[K^+]_e$ y la $[Na^+]_i$. Estos cambios dan lugar a la despolarización de la membrana, con un despliegue inicial de liberación de glutamato desde las vesículas en los terminales presinápticos. Sin embargo, la liberación vesicular exige la presencia de ATP citoplásmico y probablemente se detiene rápidamente. La capacidad de los astrocitos para eliminar glutamato del LECC está impedida por la $[K^+]_e$ elevada, por la $[Na^+]_i$ elevada y por la despolarización de la membrana. De hecho, los gradientes iónicos desfavorables pueden condicionar que el transporte discurra en dirección opuesta y se deshaga del glutamato hacia el LECC. La acción de los valores crecientes de glutamato extracelular sobre los receptores *postsinápticos* y los astrocitos refuerza los desequilibrios iónicos en desarrollo mediante la apertura de canales permeables al Na^+ y al K^+. Este círculo vicioso a nivel del astrocito puede causar que el glutamato extracelular alcance rápidamente valores que son tóxicos para las neuronas, es decir, **excitotoxicidad.**

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Los astrocitos secretan factores tróficos que favorecen la supervivencia neuronal y la sinaptogénesis

Los astrocitos y otros tipos de célula gliales son una fuente importante de factores tróficos y citocinas, como el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), el factor neurotrófico derivado de la glía (GDNF), el factor de crecimiento básico de los fibroblastos (bFGF) y el factor neurotrófico ciliar (CNTF). Además, tanto las neuronas como las células gliales expresan receptores para estas moléculas que son cruciales para la supervivencia, la función y la reparación neuronal. La expresión de estas sustancias y sus respectivos receptores puede variar a lo largo del desarrollo y en respuesta a la lesión del sistema nervioso.

El desarrollo de sinapsis excitadoras completamente funcionales en el cerebro exige la presencia de astrocitos, los cuales actúan, al menos en parte, mediante una serie de proteínas secretadas denominadas **trombospondinas.** De hecho, las sinapsis en el SNC en desarrollo no se forman en cifras sustanciales antes de la aparición de los astrocitos. En ausencia de astrocitos solamente se forma el 20% del número normal de sinapsis.

Los pies astrocitarios modulan el flujo sanguíneo cerebral

Los terminales astrocitarios (v. pág. 286) no solo rodean a los capilares, sino también a las arteriolas. La actividad neuronal puede dar lugar a ondas de $[Ca^{2+}]_i$ astrocitarias, como ya se describió previamente en las páginas 291-292, que se extienden hasta los terminales astrocitarios, o a incrementos aislados en la $[Ca^{2+}]_i$ terminal. En cualquier caso, el resultado es un aumento rápido en el diámetro del vaso sanguíneo y por tanto del flujo sanguíneo local. Un mecanismo importante de esta vasodilatación es la estimulación de la fosfolipasa A_2 en el astrocito, la formación de ácido araquidónico y la liberación a través de la ciclooxigenasa 1 (v. fig. 3-11) de un potente vasodilatador que actúa sobre el músculo liso vascular. Este es un mecanismo de acoplamiento neurovascular, un incremento local en la actividad neuronal produce un aumento local del flujo sanguíneo. Los radiólogos explotan este principio fisiológico en una modalidad de **resonancia magnética funcional (RMf)** denominada RM dependiente del nivel de oxígeno en sangre (BOLD), que utiliza el flujo sanguíneo como un índice de la actividad neuronal.

La modulación astrocitaria del flujo sanguíneo es compleja y los incrementos de la $[Ca^{2+}]_i$ en los terminales a veces puede dar lugar a vasoconstricción.

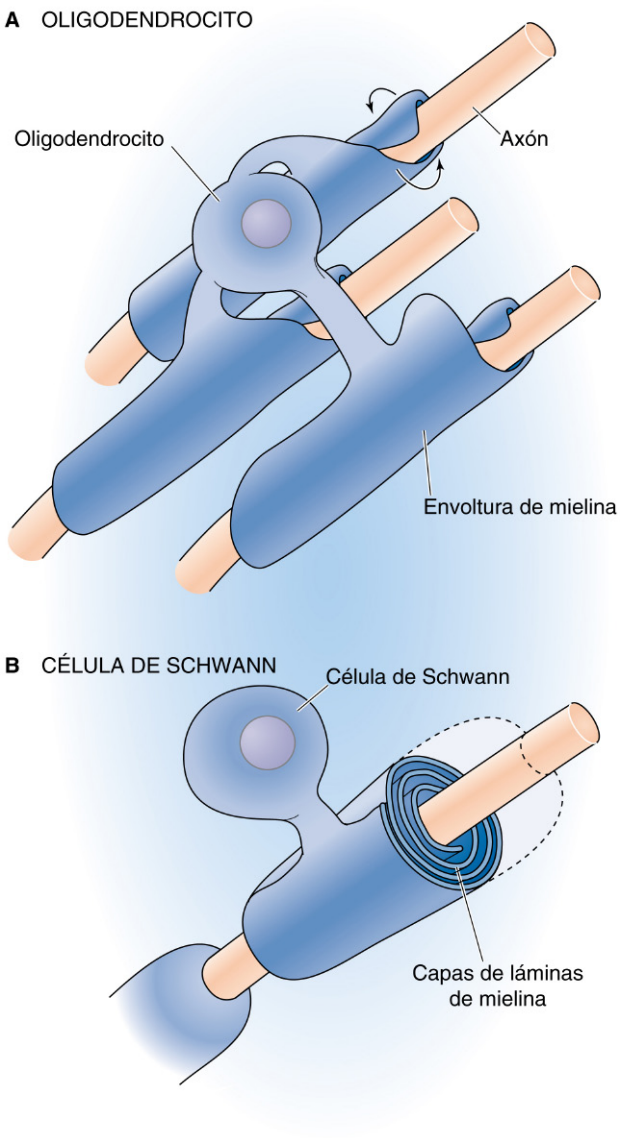


Figura 11-13 Mielinización de los axones por los oligodendrocitos y las células de Schwann.

Los oligodendrocitos y las células de Schwann fabrican y mantienen la mielina

La función primordial de los oligodendrocitos, así como de sus equivalentes en el SNP, las células de Schwann, es proporcionar y mantener las vainas de mielina en los axones de los sistemas nerviosos central y periférico, respectivamente. Como se comenta en la página 199, la mielina es la «cinta eléctrica» aislante del sistema nervioso (v. fig. 7-21*B*). Los **oligodendrocitos** están presentes en todas las regiones del SNC, aunque su aspecto morfológico es sumamente variable y depende de su localización en el interior del cerebro. En las regiones del cerebro que están dominadas por tractos nerviosos mielinizados, llamadas sustancia blanca, los oligodendrocitos responsables de la mielinización presentan un aspecto diferente (fig. 11-13*A*). Dichos oligodendrocitos tienen entre 15 y 30 procesos, cada uno de los cuales conecta una vaina de mielina al cuerpo celular del oligodendrocito. Cada vaina de mielina, que puede llegar a tener hasta 250 µm de ancho, se enrosca varias veces alrededor del eje largo de un axón. La pequeña zona expuesta del axón entre las vainas de mielina adyacentes se denomina **nodo de Ranvier** (v. págs. 200-201). En la sustancia gris, los oligodendrocitos no producen mielina sino que son células satélite perineuronales.

Durante el proceso de mielinización, el borde delantero de uno de los procesos citoplasmáticos del oligodendrocito se enrosca varias veces alrededor del axón (v. fig. 11-13*A*, axón superior). A continuación, el citoplasma es eliminado de las muchas capas de membrana que rodean al axón en un proceso llamado **compactación.** Este proceso crea una capa de membrana encima de otra intensamente comprimida que pasa a llamarse **mielina.** Las vainas de mielina mantienen su continuidad con las células gliales parentales que las nutren.

En el SNP, una sola **célula de Schwann** proporciona un único segmento de mielina a un solo axón de un nervio mielinizado (v. fig. 11-13*B*). Esta situación contrasta con la del SNC, en el cual un oligodendrocito mieliniza a muchos axones. El proceso de mielinización que ocurre en el SNP es análogo al dibujado para los oligodendrocitos. Los axones de los nervios amielínicos también se asocian a las células de Schwann. En este caso, los axones mellan la

booksmedicos.org

booksmedicos.org

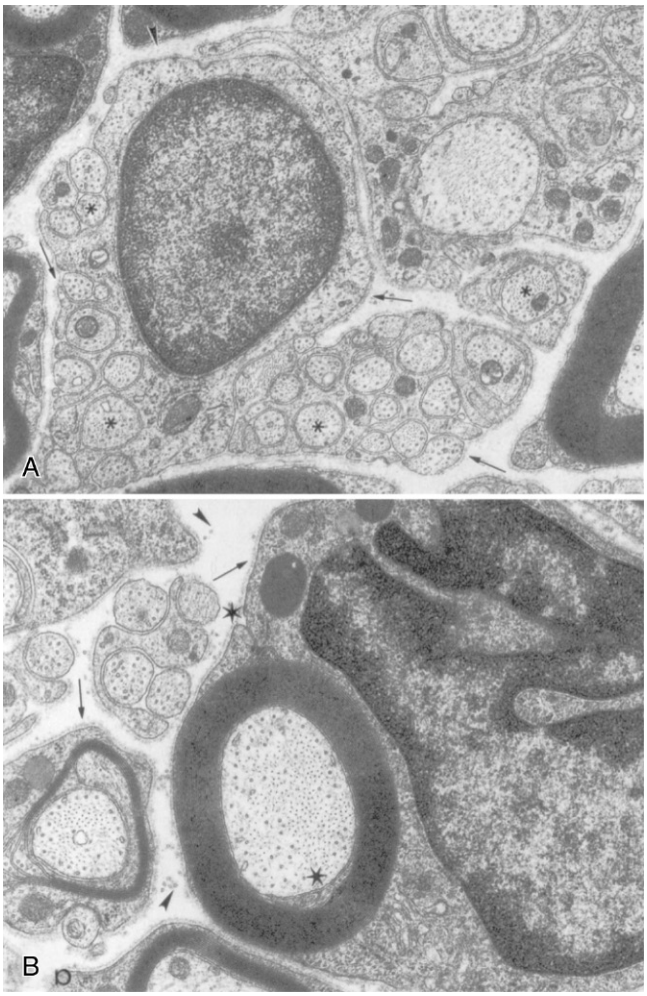


Figura 11-14 Axones envainados frente a mielinizados. **A,** Axones envainados. Esta micrografía electrónica de transmisión muestra una célula de Schwann rodeando a varios axones periféricos *amielínicos,* algunos de los cuales están señalados con un asterisco. Las flechas apuntan hacia la lámina basal. Las cabezas de flecha apuntan hacia las fibrillas de colágeno. **B,** Axones mielinizados. Esta micrografía electrónica de transmisión muestra una célula de Schwann (núcleo a la derecha de la imagen) rodeando a un axón periférico con varias capas de mielina. El asterisco inferior muestra el inicio de la vaina de mielina en espiral, mientras que el asterisco superior indica la terminación de la espiral y una región pequeña de citoplasma no compactado. La amplificación final es de unos 14.000 aumentos en ambos paneles. (Reproducida de Bunge RP, Fernandez-Valle C: En Kettemann H, Ransom RR [eds.]: Neuroglia. Nueva York, Oxford University Press, 1995, págs. 44-57. Cortesía de Mary Bartlett Bunge.)

superficie de la célula de Schwann y están completamente rodeados por el citoplasma de la célula de Schwann (fig. 11-14).

La mielina posee una composición bioquímica diferente de la de la membrana plasmática del oligodendrocito o de la célula de Schwann de las cuales surge. Aunque la mielina del SNP y la del SNC se parecen bastante, algunas de las proteínas constituyentes son diferentes (tabla 11-4). Por ejemplo, la proteína proteolípida es la más frecuente en la mielina del SNC (aproximadamente el 50% del total de proteínas) pero está ausente en la mielina del SNP. Por el contrario, la P0 se encuentra casi de forma exclusiva en la mielina del SNP.

La mielinización potencia notablemente la conducción del potencial de acción en sentido distal, ya que permite que el fenómeno eléctrico regenerativo salte de un nodo hasta el siguiente en lugar de propagarse gradualmente en sentido distal por la totalidad del axón. Este proceso se denomina **conducción saltatoria**

TABLA 11-4 Proteínas en la mielina

PROTEÍNA	SNC (% DEL TOTAL DE PROTEÍNAS DE MIELINA)	SNP (% DEL TOTAL DE PROTEÍNAS DE MIELINA)
MBP	30	<18
PLP	50	<0,01
MAG	<1	<50,1
CNP	<4	<50,4
P0	<0,01	>50
P2	<1	1-15
PMP22	<0,01	5-10
MOG	<0,05	<0,01

CNP, nucleótido cíclico fosfodiesterasa; MAG, glucoproteína asociada a la mielina; MBP, proteína básica de la mielina; MOG, glucoproteína de mielina/oligodendrocito; PLP, proteína proteolípida; PMP22, proteína de mielina periférica 22.

(v. págs. 200-201). Aparte de ser responsables de la mielina del SNC, los oligodendrocitos desempeñan otro cometido importante en la conducción saltatoria: inducen el agrupamiento de los canales de Na^+ en los nodos (v. fig. 12-5*C*), lo cual es esencial para dicha conducción.

Es de sobra conocido que los axones cortados en el SNP pueden regenerarse, restableciéndose la función perdida. El nuevo crecimiento de estos axones dañados está coordinado por las células de Schwann en la porción distal del nervio cortado. Los axones cortados en el SNC no muestran un nuevo crecimiento funcional, en parte por la naturaleza retardante del crecimiento de las glucoproteínas asociadas a la mielina (v. págs. 267-268).

Los oligodendrocitos están implicados en la regulación del pH y el metabolismo del hierro en el cerebro

Los oligodendrocitos y la mielina contienen la mayor parte de la anhidrasa carbónica cerebral. La aparición de esta enzima durante el desarrollo discurre paralelamente a la maduración de estas células y a la formación de la mielina. La anhidrasa carbónica cataliza rápidamente la hidratación reversible del CO_2 y de este modo permite que el sistema amortiguador alcance su eficacia máxima para disipar los gradientes de pH en el cerebro. La regulación del pH en el cerebro es importante, ya que influye en la excitabilidad neuronal. El ejemplo clásico de la sensibilidad del cerebro al pH es la reducción del umbral epiléptico causada por la alcalosis respiratoria secundaria a la hiperventilación (v. pág. 634).

Los oligodendrocitos son las células del cerebro más implicadas en el metabolismo del hierro. Contienen una proteína que almacena hierro, la ferritina, y la proteína de transporte del hierro, la transferrina. El hierro es un cofactor necesario para ciertas enzimas y puede catalizar la formación de radicales libres (v. págs. 1238-1239) en circunstancias patológicas, como un trastorno en el flujo sanguíneo cerebral.

Los oligodendrocitos, al igual que los astrocitos, presentan una amplia variedad de receptores de neurotransmisores. Los axones amielínicos pueden liberar glutamato cuando conducen potenciales de acción, y en principio, este glutamato podría enviar señales a los oligodendrocitos próximos. La isquemia lesiona rápidamente a los oligodendrocitos, en parte liberando niveles tóxicos de glutamato. Por tanto, incluso la sustancia blanca puede sufrir excitotoxicidad.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

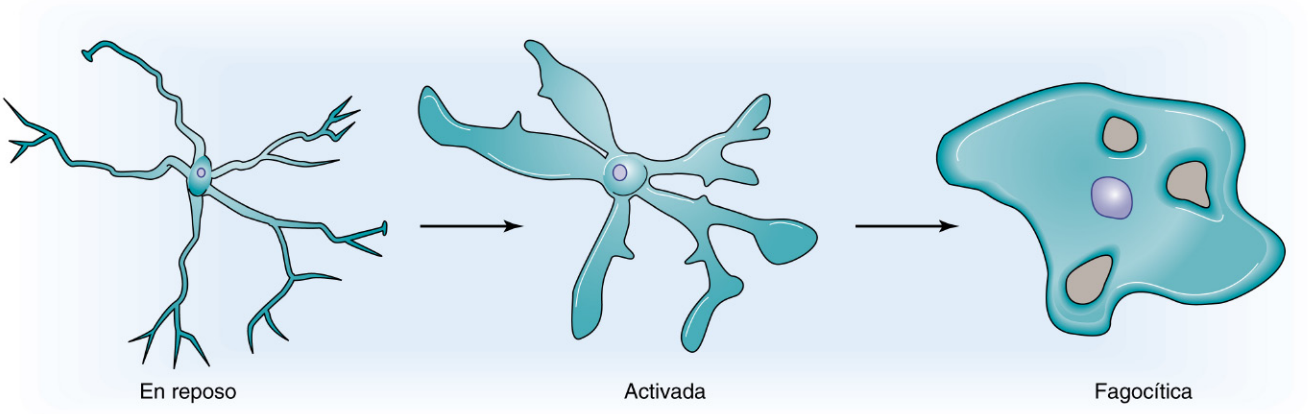


Figura 11-15 Células microgliales. Las células microgliales en reposo se activan en respuesta a una lesión cerebral, lo que condiciona que proliferen y se vuelvan fagocíticas.

Las células microgliales son los macrófagos del SNC

Las células microgliales tienen un origen mesodérmico y proceden de células relacionadas con la estirpe de los monocitos-macrófagos. Las células microgliales representan aproximadamente el 20% de las células gliales totales dentro del SNC maduro. Estas células se activan rápidamente cuando se lesiona el cerebro, lo que hace que proliferen, que cambien de forma y que se vuelvan fagocíticos (fig. 11-15). Cuando se activan son capaces de liberar sustancias que son tóxicas para las neuronas, como los radicales libres y el óxido nítrico. Parece que las células microgliales están implicadas en la mayoría de las enfermedades cerebrales, no como iniciadores, sino como células sumamente reactivas que modelan la respuesta cerebral ante una agresión.

Las células microgliales también son las células presentadoras de antígenos más eficaces dentro del cerebro. Los linfocitos T activados son capaces de agrietar la BHE y entrar en el cerebro. Para convertirse en mediadores de enfermedades con especificidad tisular o para destruir a un microorganismo infeccioso invasor, los linfocitos T deben reconocer a dianas antigénicas específicas. Este reconocimiento se consigue a través del proceso de presentación del antígeno, que es una función de las células microgliales.

BIBLIOGRAFÍA

La lista de referencias está disponible en www.StudentConsult.com.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

BIBLIOGRAFÍA

Libros y revisiones

Abbott NJ (ed): Glial-neuronal interaction. Ann N Y Acad Sci 633 (theme issue):1-639, 1991.

Brown PD, Davis SL, Speake T, Millar ID. Molecular mechanisms of cerebrospinal fluid production. Neuroscience 2004;129:957-70.

Bunge RP. Glial cells and the central myelin sheath. Physiol Rev 1968;48:197-251.

Damkier HH, Brown PD, Praetorius J. Epithelial pathways in choroid plexus electrolyte transport. Physiology (Bethesda) 2010;25:239-49.

Hertz L, Dringen R, Schousboe A, Robinson SR. Astrocytes: Glutamate producers for neurons. J Neurosci Res 1999;57:417-28.

Kettenmann H, Hanisch UK, Noda M, Verkhratsky A. Physiology of microglia. Physiol Rev 2011;91:461-553.

Kettenmann H, Ransom BR, editors. Neuroglia. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2005.

Ohtsuki S. New aspects of the blood-brain-barrier transporters; its physiological roles in the central nervous system. Biol Pharm Bull 2004;27:1489-96.

Parker MD, Boron WF. The divergence, action, roles, and relatives of sodium-coupled bicarbonate transporters. Physiol Rev 2013;93:803-959.

Ransom BR, Sontheimer H. The neurophysiology of glial cells. J Clin Neurophysiol 1992;9:224-51.

Rossi DJ. Another BOLD role for astrocytes: Coupling blood flow to neural activity. Nature Neurosci 2006;9:159-60.

Ullian EM, Christopherson KS, Barres BA. Role for glia in synaptogenesis. Glia 2004;47:209-16.

Artículos de revista

Attwell D, Buchan AM, Charpak S, et al. Glial and neuronal control of brain blood flow. Nature 2010;468:232-43.

Christopherson KS, Ullian EM, Stokes CC, et al. Thrombospondins are astrocyte-secreted proteins that promote CNS synaptogenesis. Cell 2005;120:421-33.

Connors BW, Ransom BR, Kunis DM, Gutnick MJ. Activity-dependent K^+ accumulation in the developing rat optic nerve. Science 1982;216:1341-3.

Iliff JJ, Wang M, Liao Y, et al. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid B. Sci Transl Med 2012;4:1-11.

Kanai Y, Clémençon B, Simonin A, et al. The SLC1 high-affinity glutamate and neutral amino acid transporter family. Mol Aspects Med 2013;34:108-20.

Kaplan MR, Meyer-Franke A, Lambert S, et al. Induction of sodium channel clustering by oligodendrocytes. Nature 1997;386:724-8.

Karwoski CJ, Lu HK, Newman EA. Spatial buffering of light-evoked potassium increases by retinal Müller (glial) cells. Science 1989;244:578-80.

Mulligan SJ, MacVicar BA. Calcium transients in astrocyte endfeet cause cerebrovascular constrictions. Nature 2004;431:195-9.

Newman EA, Zahs KR. Modulation of neuronal activity by glial cells in the retina. J Neurosci 1998;18:4022-8.

Ransom BR, Fern R. Does astrocytic glycogen benefit axon function and survival in CNS white matter during glucose deprivation? Glia 1997;21:134-41.

Schiöth HB, Roshanbin S, Hägglund MGA, Fredriksson R. Evolutionary origin of amino acid transporter families SLC32, SLC36 and SLC38 and physiological, pathological and therapeutic aspects. Mol Aspects Med 2013;34:571-85.

Wender R, Brown AM, Fern R, et al. Astrocytic glycogen influences axon function and survival during glucose deprivation in central white matter. J Neurosci 2000;20:6804-10.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CAPÍTULO 12

FISIOLOGÍA DE LAS NEURONAS

Barry W. Connors

Las neuronas reciben, combinan, transforman, almacenan y envían información

Posiblemente, las neuronas tengan el cometido más complejo de cualquier célula del cuerpo. Por dicho motivo presentan una morfología y una fisiología elaboradas. Cada neurona es un complejo dispositivo de computación. Una sola neurona puede recibir aferencias químicas de decenas de miles de otras neuronas. A continuación combina esta infinidad de señales en una serie más simple de cambios eléctricos a través de su membrana celular. Posteriormente, la neurona transforma estos cambios iónicos transmembrana en función de una serie de reglas establecidas por su configuración particular y por las propiedades eléctricas y transmite un *único mensaje nuevo* a través de su axón, que puede contactar con cientos de otras neuronas y transmitirles la información. En las circunstancias apropiadas, las neuronas también poseen la propiedad de *memoria;* parte de la información que discurre a través de las sinapsis neuronales puede almacenarse durante períodos que pueden llegar a ser de años.

Este esquema general de funcionamiento neuronal se aplica a la mayoría de las neuronas del sistema nervioso de vertebrados. Sin embargo, es un esquema infinitamente variable. Por ejemplo, cada región del cerebro posee varias clases importantes de neuronas y cada una de ellas presenta una fisiología adaptada para llevar a cabo funciones específicas y singulares. En este capítulo se subrayan los principios generales del funcionamiento neuronal y la variabilidad prácticamente ilimitada contenida dentro de este esquema general.

La información neural fluye de la dendrita al soma y de este al axón y a la sinapsis

Numerosas dendritas convergen en un soma central, o cuerpo celular, a partir del cual surge un único axón que se ramifica varias veces (v. fig. 10-1). Cada rama culmina en una terminal presináptica que contacta con otra célula. En la mayoría de las neuronas, las dendritas son las principales zonas de aferencia sináptica, si bien pueden observarse sinapsis en el soma, en el cono axónico (la región del soma próxima al axón) o incluso directamente en los axones. En algunas neuronas sensoriales primarias, las dendritas son por sí mismas transductores de la energía ambiental. Con independencia de su origen, las señales, en forma de cambios de voltaje a través de la membrana, fluyen normalmente de las dendritas al soma y posteriormente al axón, y finalmente a las sinapsis sobre el siguiente grupo de células. En algunas circunstancias, las señales eléctricas también pueden propagarse en la dirección opuesta, desde el soma a lo largo de las dendritas y hasta sus puntas.

Una aferencia excitadora suele generar sobre la neurona un flujo entrante de cargas positivas (es decir, una corriente eléctrica entrante) a través de la membrana dendrítica. Como el interior de la neurona en reposo está polarizado negativamente con respecto al medio extracelular, se dice que esta corriente entrante, que hace que el voltaje de la membrana se vuelva más positivo (es decir, menos negativo), **despolariza** a la célula. Por el contrario, la aferencia inhibitoria a una neurona normalmente genera una corriente saliente y, por tanto, hiperpolarización.

Si la neurona recibe sus aferencias a partir de una célula vecina a través de una sinapsis química, los neurotransmisores desencadenan corrientes activando canales iónicos. Si la célula es una neurona sensorial, los estímulos ambientales (p. ej., sustancias químicas, luz, deformación mecánica) activan canales iónicos y producen un flujo de corriente. El cambio en el potencial de membrana (V_m) causado por el flujo de la carga se denomina **potencial postsináptico (PPS)** si se genera en la membrana postsináptica por un neurotransmisor, y **potencial del receptor** si se genera en una terminación nerviosa sensorial por un estímulo externo. En el caso de la transmisión sináptica, el V_m postsináptico puede ser positivo o negativo. Si el neurotransmisor es excitador y produce un PPS *despolarizador,* nos referimos a él como **potencial excitatorio postsináptico** (**PEPS;** v. pág. 210). Por otra parte, si el neurotransmisor es inhibidor y produce un PPS *hiperpolarizador,* el PPS es un **potencial inhibitorio postsináptico (PIPS).** En todos los casos, el estímulo produce un cambio en el V_m que se puede *graduar* de pequeño a grande en función de la fuerza o cantidad de los estímulos aferentes (v. pág. 174). Los estímulos sensoriales más fuertes generan potenciales de receptor más grandes; del mismo modo, más sinapsis activadas conjuntamente generan PPS mayores. Una respuesta graduada es una forma de codificación neural mediante la cual se codifica el tamaño y la duración de la aferente mediante el tamaño y la duración del cambio del V_m dendrítico.

Los potenciales sinápticos (o receptores) generados en los extremos de la dendrita se transmiten al soma, normalmente con una atenuación sustancial de la señal (fig. 12-1*A*). Los extensos procesos celulares, como las dendritas, se comportan como cables eléctricos permeables (v. págs. 201-203). Como consecuencia, la amplitud de los potenciales dendríticos disminuye antes de alcanzar el soma. Cuando un PEPS alcanza el soma, puede combinarse también con otros PEPS que llegan a través de otras dendritas; este comportamiento es un tipo de **sumación espacial** y puede

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

booksmedicos.org

booksmedicos.org

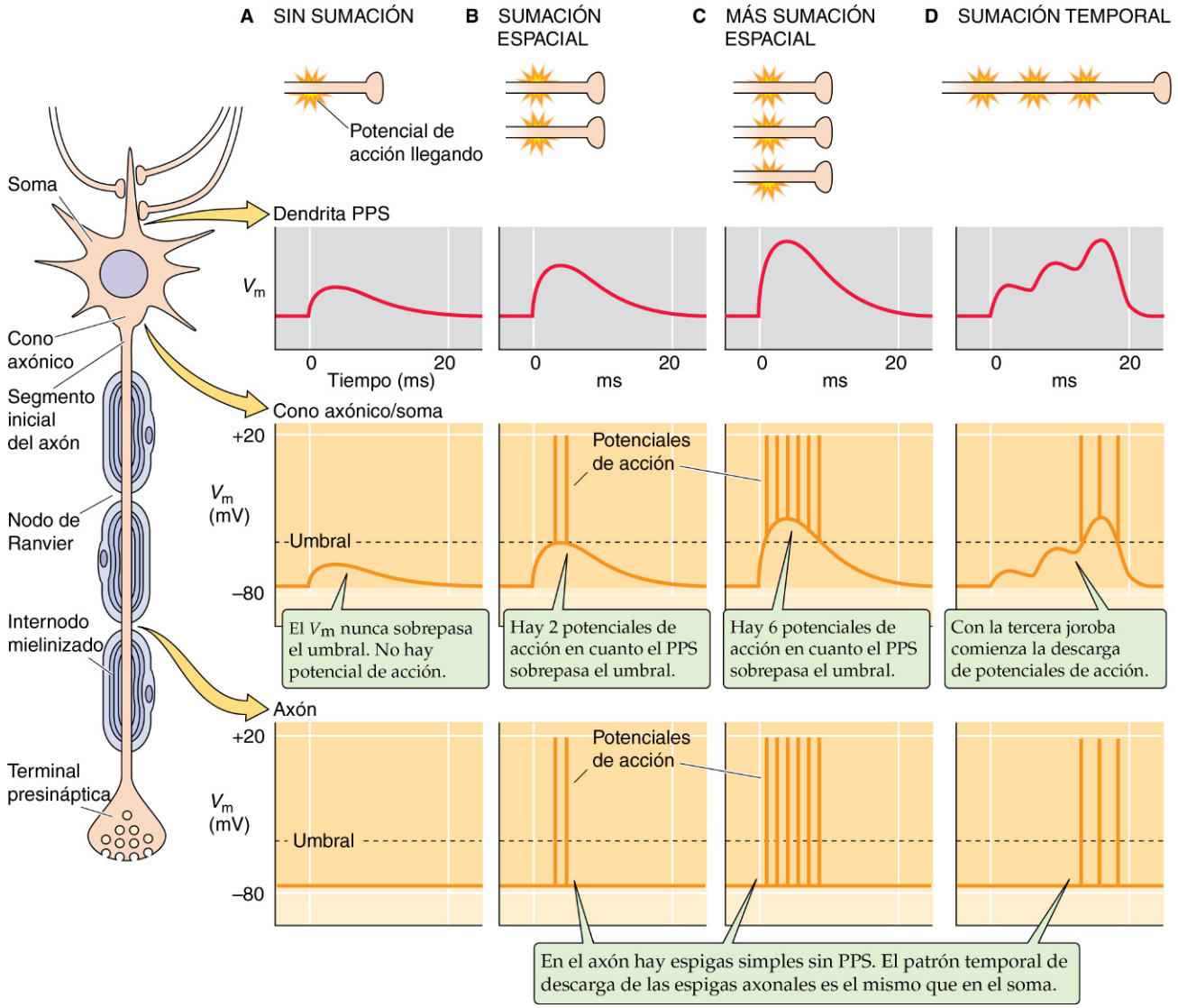


Figura 12-1 Sumación espacial frente a sumación temporal del PEPS.

conducir a un PEPS con una amplitud sustancialmente mayor que la de aquellos generados por una sola sinapsis (v. fig. 12-1*B, C*). La **sumación temporal** ocurre cuando los PEPS llegan en una sucesión rápida; cuando aún no se ha disipado el primer PEPS, un nuevo PEPS tiende a añadir su amplitud a la residual del PEPS precedente (v. fig. 12-1*D*).

La tendencia de los potenciales sinápticos y receptores a disminuir con la distancia a lo largo de la dendrita conlleva una serie de limitaciones importantes sobre sus capacidades de señalización. Si no sucediese nada más, estos potenciales despolarizadores sencillamente menguarían retornando al potencial de membrana en reposo a medida que fueran propagándose a través del soma continuando distalmente por el axón. En el mejor de los casos, esta señal pasiva podría transmitirse a lo largo de unos pocos milímetros, lo que sería claramente inadecuado para ordenar a un dedo que se mueva cuando el axón de la motoneurona que va desde la médula espinal hasta los músculos del pie tiene 1.000 mm de largo. Por tanto, se necesita cierta amplificación para que ciertas aferencias puedan generar señales eficaces hacia y desde el sistema nervioso central (SNC). La amplificación se proporciona en forma de **potenciales de acción** regeneradores. Si el cambio en el V_m en el soma es lo suficientemente grande como para alcanzar el voltaje umbral (v. pág. 173), la despolarización puede disparar uno o más potenciales de acción entre el soma y el axón, como se muestra en la figura 12-1*B* a *D*. Los potenciales de acción son fluctuaciones grandes y rápidas del V_m. Como se describe en el capítulo 7, un potencial de acción es una forma eficiente, rápida y fiable de transmitir una señal a grandes distancias. Sin embargo, obsérvese que la generación de los potenciales de acción lleva consigo otra transformación de la información neuronal: la neurona convierte el código de voltaje graduado de las dendritas (es decir, el PPS) a un código temporal de potenciales de acción en el axón. El lugar de inicio para los potenciales de acción en muchos tipos de neuronas es el segmento inicial del axón, la porción inicial del axón no mielinizado más allá del soma.

Los potenciales de acción tienen una amplitud fija, no son graduables y presentan una morfología uniforme. Por tanto, ¿cómo se codifica la información mediante un potencial de acción? Esta pregunta no tiene una respuesta simple y aún hoy sigue debatiéndose. Como una espiga axonal se parece a otra (con leves excepciones), las neuronas solamente pueden variar en el número de espigas y en su patrón temporal. Un axón podría codificar la información

booksmedicos.org

booksmedicos.org

mediante la frecuencia media de descargas de potencial de acción, el número total de potenciales de acción, el patrón temporal de descarga o alguna combinación de estos mecanismos. En la figura 12-1 se ilustra cómo a medida que el tamaño del potencial sináptico en el soma aumenta, los potenciales de acción resultantes en el axón son más frecuentes y las ráfagas de potenciales de acción son más duraderas. Obsérvese también que en el momento en que la señal se ha propagado lo suficientemente lejos a lo largo del axón, la transformación ya se ha completado; es decir, el potencial graduado se ha disipado y desvanecido, mientras que los potenciales de acción han mantenido su tamaño, número y patrón temporal. La información final eferente de la neurona está enteramente codificada en estos potenciales de acción. Cuando los potenciales de acción alcanzan los terminales axónicos pueden desencadenar la liberación de un neurotransmisor en el siguiente grupo de sinapsis y el ciclo comienza de nuevo.

CONDUCCIÓN DE LA SEÑAL EN LAS DENDRITAS

El término *dendrita* deriva del griego *dendron* [árbol], y de hecho algunas dendritas simulan ramas o raíces de árboles. Sin duda inspirándose en los árboles, el anatomista Camillo Golgi sugirió en 1886 que la función de las dendritas es recolectar nutrientes para la neurona. La verdad es análoga pero más interesante: las dendritas se arborizan a través de un volumen de tejido cerebral, de manera que pueden recabar *información* en forma de aferencias sinápticas. Las dendritas de diferentes tipos de neuronas muestran una gran diversidad de formas. A menudo son extensas, representando hasta el 99% de la membrana de la neurona. Las dendritas de una sola célula pueden recibir hasta 200.000 aferencias sinápticas. Las propiedades eléctricas y bioquímicas de las dendritas son bastante variables de una célula a otra y tienen una influencia notoria sobre la transferencia de información desde la sinapsis hacia el soma.

Las dendritas atenúan los potenciales sinápticos

Las dendritas suelen ser largas y finas. Su citoplasma tiene una resistencia eléctrica relativamente baja, mientras que la resistencia de su membrana es alta. Estas son las propiedades de un *cable eléctrico permeable,* el cual es la premisa para la **teoría del cable** (v. pág. 201). Los cables permeables se parecen a las mangueras de jardín con fugas; si entra una corriente iónica (de agua) por un extremo, la fracción de la corriente que sale por el otro extremo depende del número de canales (u orificios) en el cable (manguera). Una manguera buena no tiene agujeros y toda el agua fluye a través de ella, pero la mayoría de las dendritas tienen un número considerable de canales que sirven de fugas para la corriente iónica (v. fig. 7-22).

La teoría del cable predice cuánta corriente fluye longitudinalmente a través del citoplasma de la dendrita y cuánta de esta corriente se fuga de la dendrita atravesando su membrana. Como se resume en la tabla 7-3, podemos expresar la facilidad de las fugas a través de la membrana mediante la resistencia por unidad de área de la membrana dendrítica **(resistencia de membrana específica, R_m),** la cual puede variar notablemente entre las neuronas. La resistencia intracelular por área de sección transversal de la dendrita **(resistencia específica del citoplasma, R_i)** también es importante para determinar el flujo de la corriente, ya que un citoplasma con mayor resistencia forzaría la salida de más corriente a través de la membrana en vez de a lo largo del citoplasma dendrítico. Otro factor importante es el diámetro del cable; las dendritas gruesas dejan que fluya más corriente hacia el soma que las dendritas finas.

En la figura 7-22*C* se ilustran las consecuencias de una fuente puntual de corriente mantenida fluyendo por el interior de un cable permeable, uniforme e infinitamente largo constituido por una membrana puramente pasiva. El voltaje transmembrana generado por la corriente disminuye exponencialmente con la distancia desde el lugar de inyección de la corriente. La pendiente con la que disminuye el voltaje está definida por la constante de espacio (λ; v. pág. 201), que es la distancia sobre la cual un voltaje estable decae por un factor de 1/*e* (aproximadamente el 37%). Las estimaciones de los parámetros son sumamente variables, pero para las neuronas cerebrales en reposo, las cifras razonables estarían en torno a 50.000 Ω · cm^2 para la R_m y 200 Ω · cm para la R_i. Si el radio de la dendrita *(a)* es de 1 µm (10^{-4} cm), podemos estimar la constante de espacio de una dendrita aplicando la ecuación 7-8.

$$\lambda = \sqrt{\frac{a \cdot R_m}{2R_i}} = \sqrt{\frac{(10^{-4}\ \text{cm})(5\times10^{4}\ \Omega\ \text{cm}^2)}{2(200\ \Omega\ \text{cm})}}$$
$$= 0{,}1118\ \text{cm} = 1.118\mu\text{m} \qquad \textbf{(12-1)}$$

Como el diámetro de la dendrita es sumamente variable, λ también debería variar notablemente. Por ejemplo, asumiendo las mismas propiedades celulares, una dendrita fina con un radio de 0,1 µm tendría una λ de solamente 354 µm, mientras que una gruesa con un radio de 5 µm tendría una λ de 2.500 µm. Así pues, una señal graduable de voltaje se propaga a más distancia en una dendrita gruesa.

Las dendritas reales ciertamente no tienen una longitud infinita, uniforme y sin ramificaciones, ni tampoco presentan una membrana puramente pasiva. De este modo, el análisis cuantitativo de las dendritas reales es complejo. La terminación de la dendrita *disminuye* la atenuación, ya que la corriente no puede escapar más lejos por el cable. La ramificación *incrementa* la atenuación porque la corriente tiene más rutas por donde seguir. La mayoría de las dendritas tienen una forma cónica. Al expandirse gradualmente hasta un diámetro mayor se incrementa progresivamente la λ y de este modo *decrece* progresivamente la atenuación. Las membranas reales nunca son completamente pasivas, ya que todas tienen canales dependientes de voltaje, y por tanto sus valores de R_m pueden cambiar en función del voltaje y el tiempo. Por último, en el cerebro activo las propiedades de cable no son constantes sino que pueden variar dinámicamente de manera conjunta con la actividad cerebral. Por ejemplo, a medida que aumenta el nivel de activación de las aferencias sinápticas a una neurona (lo que podría suceder cuando una región del cerebro está implicada activamente en una tarea), se abrirán más canales de membrana y por tanto disminuirá la R_m en función del tiempo con el consiguiente acortamiento de la constante de espacio dendrítica. Sin embargo, todas estas matizaciones no alteran la conclusión *cualitativa* fundamental: *las señales de voltaje se atenúan a medida que avanzan por la dendrita en sentido distal.*

Hasta ahora solamente hemos descrito cómo una dendrita podría atenuar un cambio de voltaje *sostenido*. De hecho, la definición habitual de la constante de espacio se aplica solamente al cambio de voltaje en *estado estable*. Una complicación importante es que la atenuación de la señal a lo largo del cable depende de los componentes de *frecuencia* de dicha señal, es decir, de la rapidez con la que cambia el voltaje a lo largo del tiempo. Cuando el V_m varía en el tiempo, parte de la corriente se pierde por la capacitancia de membrana (v. pág. 158), y menos corriente se transporta a lo largo de la dendrita en sentido distal desde el punto origen de la corriente. Como los potenciales de acción y los PEPS conllevan cambios rápidos en el V_m, de modo que los más rápidos suben y

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

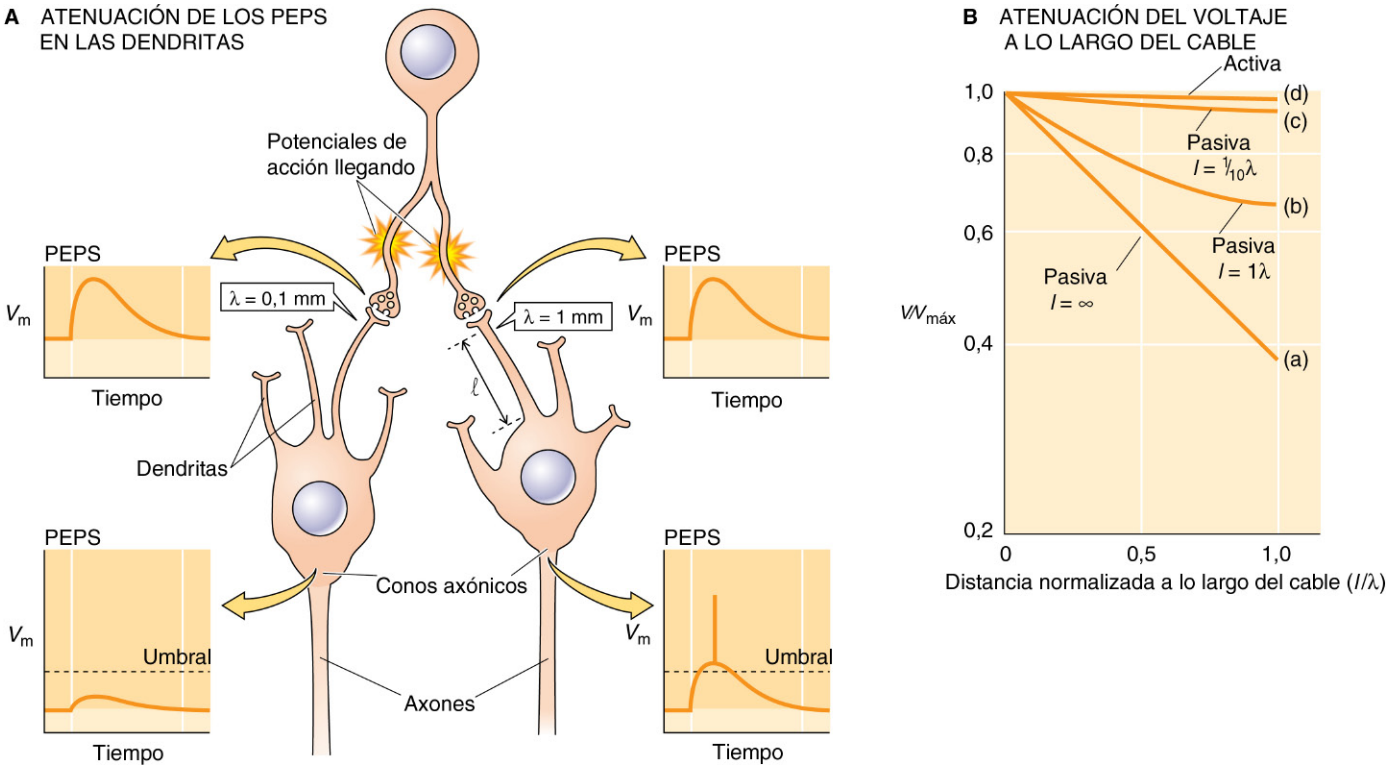


Figura 12-2 Efecto de la λ sobre la propagación de un PEPS en dos axones diferentes. **A,** La neurona de la parte superior descarga un potencial de acción que alcanza a las neuronas situadas por debajo a la izquierda y la derecha, cada una en una sola sinapsis. Los PEPS son idénticos. Sin embargo, la neurona de la izquierda tiene una dendrita fina y, por tanto, una constante de espacio pequeña (λ = 0,1 mm). Como resultado, la señal está atenuada casi por completo en el momento en el que alcanza el cono axónico y no hay potencial de acción. En la neurona de la derecha, la dendrita es más gruesa y, por tanto, tiene una constante de espacio mayor (λ = 1 mm). Como resultado, la señal que alcanza el cono axónico es lo suficientemente grande como para desencadenar un potencial de acción. **B,** El gráfico muestra cuatro representaciones teóricas del declive del voltaje (representación logarítmica) a lo largo del cable dendrítico. El voltaje se expresa en forma de fracción del voltaje máximo. La longitud a lo largo del cable está normalizada por la constante de espacio (λ). Así pues, un l/λ de 1,0 se corresponde con una constante de espacio a lo largo de la dendrita. Curva *a:* si el cable fuese infinitamente largo y pasivo, el voltaje disminuiría exponencialmente al incrementarse la longitud, de modo que la representación semilogarítmica es lineal. Curva *b:* si el cable finaliza en una longitud igual a una constante de espacio, el voltaje disminuye menos bruscamente. Curva *c:* si el cable finaliza a una longitud que sea igual al 10% de la constante de espacio, el voltaje disminuye aún menos bruscamente. Curva *d:* si la membrana no es pasiva pero tiene una conductancia lenta dependiente de voltaje, la atenuación dendrítica será mucho más pequeña. (Datos de Jack JJB, Noble D, Tsien RW: Electrical Current Flow in Excitable Cells. Oxford, Reino Unido, Oxford University Press, 1975.)

bajan en cuestión de unos pocos milisegundos, se atenúan mucho más de lo que implica la λ en el estado estable. Si el V_m varía con el tiempo, podemos definir una λ que depende de la frecuencia de la señal (λ_{AC}, donde AC significa «corriente alterna»). Cuando la frecuencia de la señal es cero (es decir, el V_m es estable), $\lambda = \lambda_{AC}$. Sin embargo, a medida que aumenta la frecuencia, la λ_{AC} puede disminuir bruscamente. De este modo, las *dendritas atenúan las señales de frecuencias altas (es decir, que cambian rápidamente) más que las señales de frecuencias bajas o estables.* Otra manera de expresar este concepto es que la mayoría de las dendritas tienden a ser **filtros de paso bajo,** de manera que dejan pasar más fácilmente las señales que cambian lentamente que aquellas que lo hacen rápidamente.

La figura 12-2*A* muestra cómo se propaga un PEPS a lo largo de dos dendritas distintas con constantes de espacio muy diferentes. Si asumimos que las sinapsis desencadenan PEPS de tamaños similares en el extremo de cada dendrita, entonces las dendritas con mayor λ suministran una señal mayor al cono axónico. ¿Cómo se las apañan las dendritas permeables para comunicar al soma una señal sináptica útil? El problema se soluciona de dos maneras. La primera solución tiene que ver con las propiedades pasivas de la membrana dendrítica. La longitud *(l)* de las dendritas suele ser relativamente pequeña en comparación con sus λ; así pues, ninguna se extiende más de una o dos constantes de espacio de estado estable (es decir, el cociente l/λ es <1). Una manera que tienen las dendritas para conseguir un cociente l/λ pequeño es tener una combinación de diámetro y de R_m que les dé una λ grande. Otra manera es que las dendritas no son cables infinitamente largos, sino cables «finitos». En la figura 12-2*B* se muestra que una señal está más atenuada en un cable infinitamente largo (curva *a*) que en un cable finito cuya longitud *(l)* es igual a la λ (curva *b*). La atenuación de un cable puramente pasivo sería incluso menor si el cable finito tuviese una λ 10 veces mayor que la *l* (curva *c*). Cabe recordar que en nuestro ejemplo de la figura 12-2*A*, en esta diferencia del orden de 10 veces en la λ es la diferencia para que los PEPS sean capaces de llegar al cono axónico.

La segunda solución para el problema de la atenuación consiste en dotar a las dendritas de canales iónicos dependientes de voltaje (v. págs. 182-199) que potencien la señal más de lo que cabría esperar en un sistema puramente «pasivo» (curva *d*). En el apartado siguiente comentamos las propiedades de estos cables «activos».

booksmedicos.org

booksmedicos.org

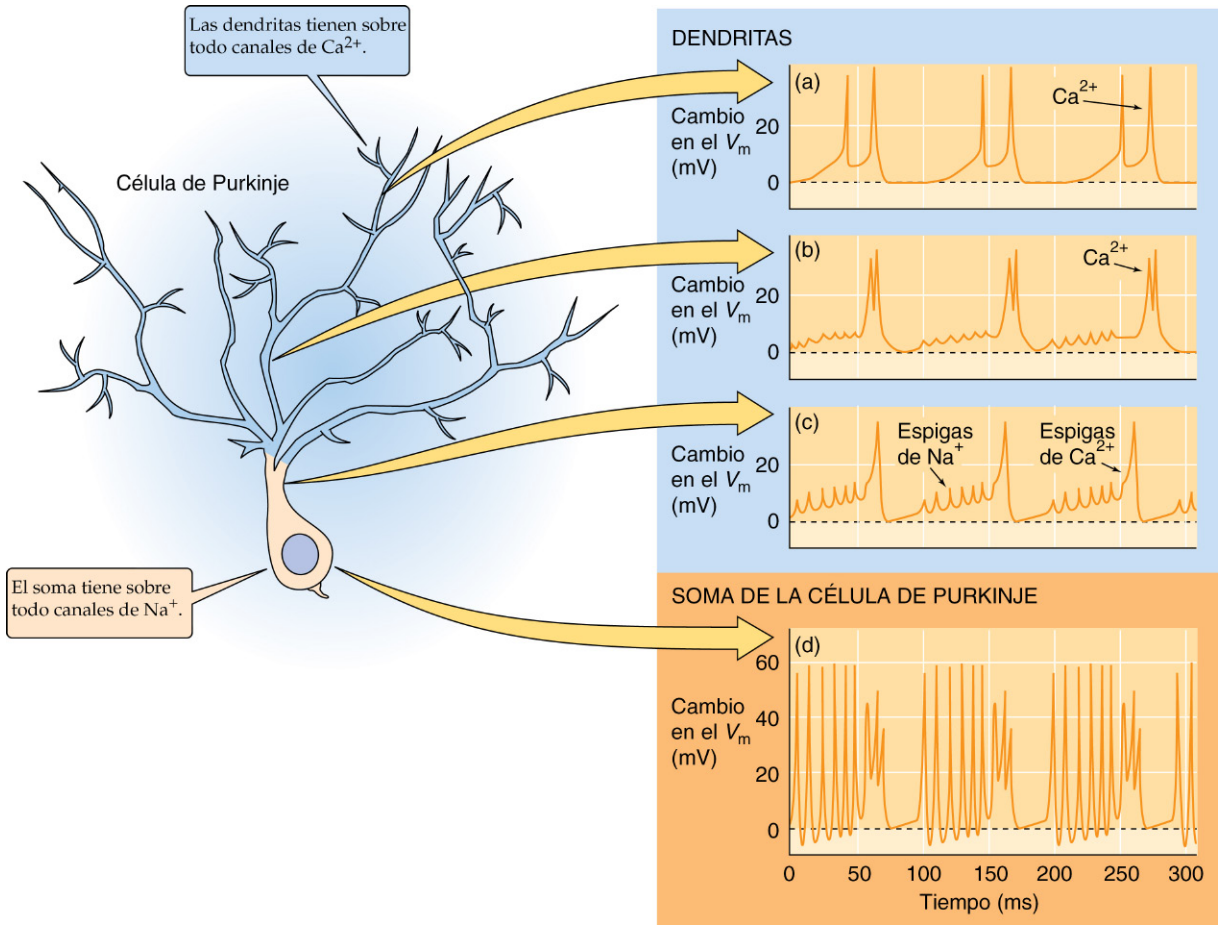


Figura 12-3 Potenciales de acción del Ca^{2+} en las dendritas de las células de Purkinje. Normalmente, las dendritas no disparan potenciales de acción; sin embargo, en estas células de Purkinje del cerebelo *(izquierda),* la elevada densidad de canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje en las dendritas permite la generación de espigas dendríticas de Ca^{2+} *lentas* (registros *a, b* y *c* en la *derecha*) que se propagan hasta el axón somático. Allí, estos potenciales de acción de Ca^{2+} desencadenan potenciales de acción rápidos de Na^+ (registro *d* en la *derecha*). Además, las espigas rápidas de Na^+ se propagan de vuelta al árbol dendrítico, pero están atenuadas. De este modo, estas espigas de Na^+ rápidas aparecen como pequeñas espigas en las dendritas proximales (registro *c*) e incluso como puntos más pequeños en las dendritas de nivel medio (registro *b*). (Datos de Llinás R, Sugimori M: Electrophysiological properties of in vitro Purkinje cell dendrites in mammalian cerebellar slices. J Physiol 305:197-213, 1980.)

Las membranas dendríticas tienen canales iónicos dependientes de voltaje

Todas las dendritas de los mamíferos tienen canales iónicos dependientes de voltaje que influyen en sus propiedades de señalización. Las características dendríticas varían de una célula a otra y los principios de la señalización dendrítica se han estudiado en profundidad. La mayoría de las dendritas tienen una densidad relativamente baja de canales dependientes de voltaje (v. págs. 182-199) que puedan amplificar o impulsar las señales sinápticas añadiendo una corriente de entrada a medida que estas señales se propagan desde la dendrita distal hacia el soma. Ya hemos introducido el principio de un **cable activo** en la curva *d* de la figura 12-2*B*. Si la membrana tuviese canales dependientes de voltaje que fuesen capaces de transportar más corriente entrante (a menudo Na^+ o Ca^{2+}) en condiciones de despolarización, un PEPS lo suficientemente fuerte llevaría el V_m al rango de activación de los canales dependientes de voltaje. Dichos canales se abrirían y su corriente adicional de entrada se añadiría a la generada inicialmente por los canales sinápticos. De este modo, la señal sináptica disminuiría con la distancia de un modo menos pronunciado que en una dendrita pasiva. Los canales dependientes de voltaje pueden distribuirse a lo largo de toda la dendrita y de este modo amplifican la señal también a lo largo de toda la longitud de la dendrita, o bien pueden agruparse en determinados puntos. En cualquier caso, los canales dependientes de voltaje pueden impulsar considerablemente la señal sináptica, incluso aunque las densidades de los canales sean demasiado bajas para generar potenciales de acción.

Una solución menos dramática usada por unos pocos tipos de dendritas consiste en tener una densidad elevada de canales iónicos dependientes de voltaje que puedan generar *potenciales de acción,* de forma parecida a como lo hacen los axones. Uno de los ejemplos mejor documentados es la célula de Purkinje, que es la neurona eferente de mayor tamaño del cerebelo. Como han demostrado Rodolfo Llinás y sus colaboradores, cuando las dendritas de las células de Purkinje se estimulan intensamente pueden generar potenciales de acción grandes y relativamente anchos que están mediados por canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje (fig. 12-3). Las espigas de Ca^{2+} a veces pueden propagarse hacia, o incluso al soma, pero estos potenciales de acción del Ca^{2+} no se continúan distalmente por el axón. En lugar de esto, pueden desencadenar

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

rápidos potenciales de acción dependientes de Na^+ generados por canales de Na^+ dependientes de voltaje del segmento inicial. Las espigas de Na^+ transportan la señal a lo largo del axón de la manera convencional. En el soma aparecen ambos tipos de espigas, pero las de Na^+ son considerablemente más rápidas y grandes que las espigas de Ca^{2+} de origen dendrítico. Las rápidas espigas de Na^+ solamente se propagan a una corta distancia en el árbol dendrítico, ya que la rápida cinética de la espiga de Na^+ es fuertemente atenuada por las propiedades de filtración inherentes de las dendritas (es decir, la λ_{AC} es menor para las frecuencias rápidas de los potenciales de acción del Na^+ que para los potenciales de acción de Ca^{2+} más lentos). Las dendritas de otras neuronas del SNC, incluyendo a las células piramidales de la corteza cerebral, también pueden generar espigas que sean dependientes de Ca^{2+}, de Na^+ o de ambos.

Los potenciales de acción dendríticos, cuando existen, tienden a ser más lentos y débiles y con umbrales mayores que los de los axones. El motivo es que probablemente una de las funciones de las dendritas sea recabar e integrar información procedente de un gran número de sinapsis (a menudo de miles). Si cada sinapsis fuese capaz de desencadenar un potencial de acción, habría pocas oportunidades para que la mayoría de las aferencias sinápticas tuviesen una influencia significativa sobre la actividad de la neurona. El rango dinámico de la célula se truncaría; es decir, un número sumamente pequeño de sinapsis activas llevarían a la neurona hasta su frecuencia de descarga máxima. Sin embargo, si las dendritas son débilmente excitables, el problema de la atenuación de la señal a lo largo de los cables dendríticos podría solucionarse mientras la célula aún pudiese generar una actividad (es decir, una frecuencia de descarga axonal) indicativa de la proporción de sus sinapsis activas.

Otra ventaja de los canales dependientes de voltaje en las dendritas puede ser la amplificación selectiva de las aferencias sinápticas de alta frecuencia. Hay que recordar que las dendritas pasivas atenúan las señales de frecuencia alta en mayor medida que las de frecuencia baja. Sin embargo, si las dendritas tuvieran canales dependientes de voltaje adecuados con cinéticas de activación rápidas, serían más capaces de comunicar aferencias sinápticas de frecuencias altas.

CONTROL DE LOS PATRONES DE DESCARGA EN EL SOMA

Las señales eléctricas desde las dendritas convergen y se suman en el soma. Aunque los potenciales de acción propiamente dichos aparecen a menudo en primer lugar cerca del cono axónico y en el segmento inicial del axón, la gran variedad de canales iónicos en el soma y las membranas dendríticas proximales es de vital importancia para determinar y modular los patrones temporales de los potenciales de acción que a la larga discurren en sentido distal por el axón.

Las neuronas pueden transformar una aferencia simple en una variedad de patrones de eferencias

Los neurofisiólogos han comprobado las propiedades eléctricas de muchos tipos diferentes de neuronas en el sistema nervioso y parecen haber alcanzado una conclusión firme: ningún tipo se comporta de la misma forma. La variabilidad comienza con **la forma y la altura** de los potenciales de acción individuales. La mayoría de las neuronas del SNC generan potenciales de acción de la manera convencional (v. fig. 7-4). Los canales rápidos de Na^+ dependientes de voltaje (v. págs. 185-187) generan una intensa corriente entrante que despolariza la membrana desde su estado de reposo, normalmente en el rango de −60 a −80 mV, hasta un pico máximo que suele situarse entre +10 y +40 mV. Esta despolarización representa la fase ascendente del potencial de acción. A continuación, los canales de Na^+ se inactivan rápidamente y se cierran, y ciertos canales de K^+ (a menudo, canales rectificadores tardíos de salida dependientes de voltaje; v. págs. 193-196) se abren y causan que el V_m caiga y finalizan la espiga. Sin embargo, muchas neuronas disponen de mecanismos de generación de la espiga algo diferentes y generan espigas con una gran variedad de formas. **N12-1** Aunque una corriente rápida de Na^+ impulsa invariablemente la fase rápida ascendente de los potenciales de acción neuronales, una corriente rápida adicional de Ca^{2+} (v. págs. 188-189) puede aparecer con frecuencia, y si es lo suficientemente grande, amplía la duración de la espiga. Para complicarlo aún más, cada neurona individual tiene más de un tipo de corriente de Na^+ y varios tipos de corrientes de Ca^{2+}. La mayor variabilidad ocurre en la fase de repolarización de la espiga. Muchas neuronas se repolarizan por medio de varias corrientes de K^+ dependientes de voltaje, además de la corriente rectificadora tardía de salida de K^+, y algunas presentan corrientes de K^+ a través de uno o más canales que se activan rápidamente mediante una combinación de la despolarización de la membrana y la elevación de la $[Ca^{2+}]_i$ (v. págs. 196-197).

Los **patrones de descargas repetitivas** de las neuronas muestran variaciones más notorias que se observan cuando la duración del estímulo se alarga. Una manera de ilustrar este principio consiste en aplicar un estímulo continuo simple (p. ej., un pulso de corriente) a una neurona y registrar en el soma su actividad (el número y patrón de los potenciales de acción). El pulso de corriente es similar a una intensa y estable corriente sináptica excitadora. La transformación del estímulo puede dar lugar a muy diferentes patrones de descarga. En la figura 12-4 se muestran algunos ejemplos que ilustran registros de tres tipos neuronales de corteza cerebral. En respuesta a un pulso mantenido de corriente, algunas células generan un tren rápido de potenciales de acción que *no se adaptan* (v. fig. 12-4*A*); es decir, las espigas aparecen a intervalos regulares durante la totalidad del pulso de corriente. Otras células se activan rápidamente en principio pero luego se *adaptan intensamente* (v. fig. 12-4*B*); es decir, las espigas van disminuyendo gradualmente de frecuencia durante el pulso de corriente. Algunas células descargan una ráfaga de potenciales de acción y luego cesan completamente su actividad, mientras que otras generan *ráfagas rítmicas* de potenciales de acción que continúan mientras se mantiene el estímulo (v. fig. 12-4*C*). Estos variados comportamientos no son arbitrarios sino característicos de cada tipo neuronal y son peculiares de cada morfología celular. También constituyen una propiedad intrínseca de cada neurona; es decir, un patrón de activación fundamental de la neurona viene determinado por las propiedades de membrana de la célula y no requiere de fluctuaciones en las aferencias sinápticas. Por supuesto, las aferencias sinápticas también pueden imponer un patrón de descarga particular sobre la neurona. Cuando una neurona está operando *in situ*, sus patrones de descarga están determinados por la interacción de sus propiedades intrínsecas de membrana y la actividad de sus aferencias sinápticas.

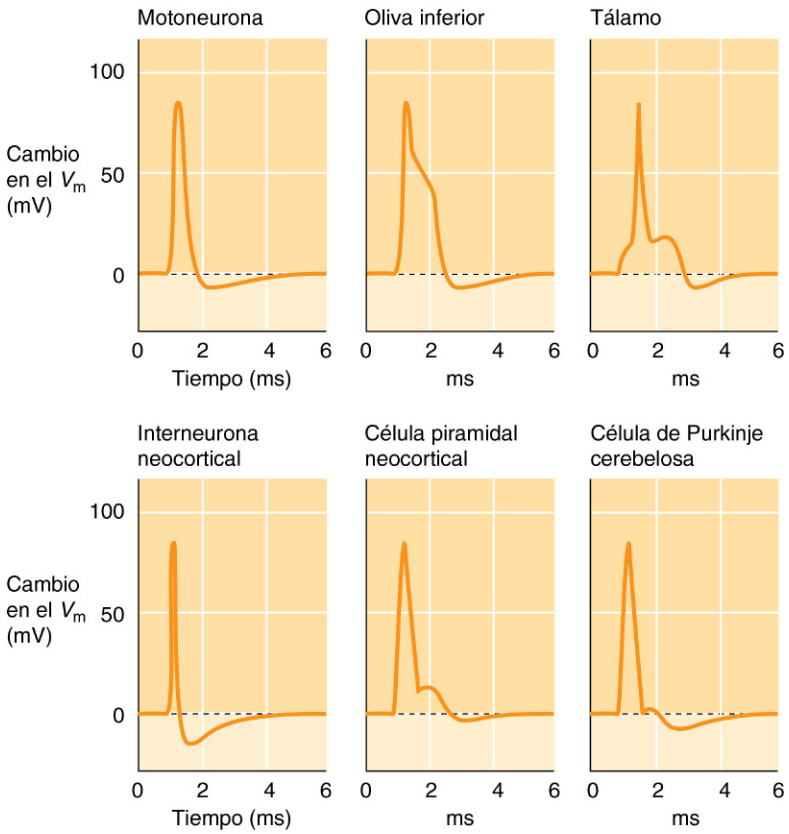
Las células que se activan rítmicamente son particularmente interesantes y existen en numerosos emplazamientos cerebrales. Como se comenta en las páginas 397-398, pueden participar en los circuitos centrales que generan una actividad motora rítmica importante para comportamientos como la locomoción y la respiración. Las células que secretan neurohormonas peptídicas, como las neuronas magnocelulares del hipotálamo, a menudo se caracterizan por esta descarga rítmica en ráfagas. Estas células liberan arginina-vasopresina para controlar la retención de

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N12-1 Formas de potenciales de acción en diferentes neuronas

Colaboración de Barry Connors



eFigura 12-1 Rango de morfologías de potenciales de acción en diversas neuronas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

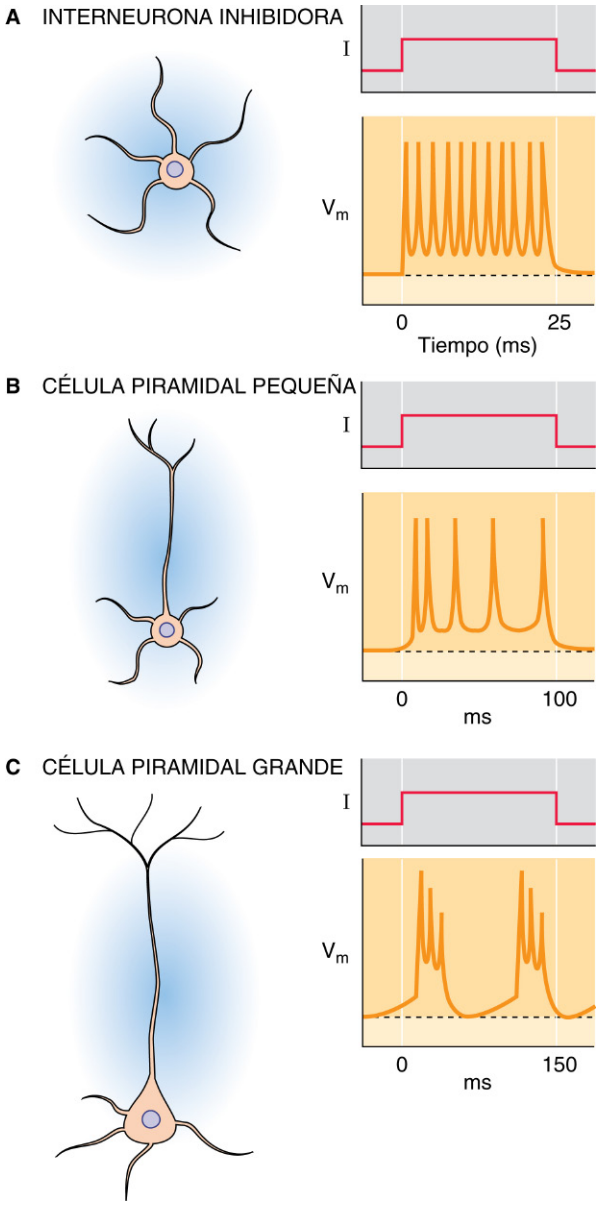


Figura 12-4 Patrones de descarga de potenciales de acción (espigas).

agua (v. págs. 844-845) u oxitocina para controlar la lactancia (v. pág. 1150). Las ráfagas rítmicas constituyen un estímulo más eficaz para la liberación sináptica de péptidos que los patrones tónicos de descarga de potencial de acción. Podría ser que el patrón en ráfagas y las corrientes de Ca^{2+} que ayudan a que se generen puedan a su vez provocar el aumento de la $[Ca^{2+}]_i$ necesaria para desencadenar la exocitosis de las vesículas que contienen los péptidos (v. págs. 219-221). Un cometido adicional de estas neuronas con descargas rítmicas en ráfagas es que ayudan a impulsar las oscilaciones sincrónicas de actividad neural en los circuitos del prosencéfalo (es decir, tálamo y corteza) durante ciertos estados de comportamiento, y en particular durante el sueño.

Las diversas propiedades eléctricas de las neuronas probablemente estén adaptadas a cada una de las funciones de la célula, aunque esta idea ha sido difícil de demostrar. Por ejemplo, en la primera etapa del procesamiento auditivo en el cerebro, los axones del VIII par craneal procedentes de la cóclea inervan varios tipos de neuronas en el núcleo coclear del tronco encefálico. Los axones proporcionan un impulso sináptico similar a cada tipo de neurona, si bien la eferencia desde cada tipo neuronal es particularmente diferente. Algunas están sintonizadas con un momento temporal preciso y solamente responden al *inicio* del estímulo e ignoran el resto; algunas responden, entran en pausa y vuelven a responder; otras transforman el estímulo en marcha en una eferencia más rítmica; y otras células transforman muy poco la señal aferente. Los mecanismos para esta gama de transformaciones abarcan tanto circuitos sinápticos como las diversas propiedades de membrana de cada tipo celular. Las diferentes propiedades permiten a las células sintonizarse particularmente bien con características concretas del estímulo, es decir, su inicio, duración y modulación de la amplitud, y por tanto pueden comunicar esta señal a los núcleos auditivos adecuados para llevar a cabo un procesamiento más complejo.

Los patrones de descarga intrínsecos están determinados por una variedad de corrientes iónicas con cinéticas relativamente lentas

¿Qué determina la variedad de los patrones de descarga de cada tipo neuronal y por qué difieren las neuronas en sus patrones intrínsecos? La clave es una amplia serie de tipos de canales iónicos que tienen variables y a menudo relativamente *lentas* cinéticas comparadas con las de los canales *rápidos* de Na^+ y K^+ que dan forma a la espiga. En la página 182 puede consultarse la descripción de las propiedades de dichos canales. Cada neurona expresa un conjunto diferente de estos canales lentos y presenta una disposición espacial peculiar de ellos en sus dendritas, el soma y el segmento axonal inicial. Los canales son dependientes de voltaje y la $[Ca^{2+}]_i$, y en último término, el patrón de descarga de la neurona está determinado por los efectos netos de las corrientes lentas que se generan. A continuación proporcionamos tres ejemplos de sistemas que se han estudiado en detalle:

1. Una neurona que tenga solamente canales de Na^+ rápidos dependientes de voltaje y canales rectificadores tardíos de K^+ generará espigas repetitivas en respuesta a un estímulo largo. El patrón de estas espigas será bastante regular en el tiempo, como sucede para el tipo particular de interneurona cortical cerebral que ya hemos visto en la figura 12-4*A*.
2. Si la neurona dispone de otra serie de canales de K^+ que solo se activan muy lentamente, el patrón de descarga será más dependiente del tiempo: la frecuencia de las espigas puede ser inicialmente muy alta, pero se adapta progresivamente a frecuencias menores a medida que la corriente lenta de K^+ se activa para contrarrestar el estímulo, como se muestra en la célula piramidal de la figura 12-4*B*. La fuerza y el ritmo de adaptación dependen en gran medida del número y las propiedades de los canales rápidos y lentos de K^+.
3. Una neurona, al explotar la interacción entre dos o más corrientes con puertas dependientes del voltaje con cinéticas relativamente lentas, puede generar ráfagas rítmicas espontáneas, como sucede en las grandes neuronas piramidales de la figura 12-4*C*, incluso sin una actividad sináptica en marcha que la impulse.

CONDUCCIÓN AXONAL

Los axones están especializados para una transmisión rápida, fiable y eficiente de las señales eléctricas

A primera vista, el cometido del axón parece mundano si se compara con las funciones de procesamiento complejas de las sinapsis, las dendritas y el soma. Después de todo, el axón desempeña un cometido relativamente sencillo de transportar la señal procesada,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

una secuencia de potenciales de acción, desde un lugar del cerebro a otro sin modificarla significativamente. Algunos axones son finos, amielínicos y lentos; estas propiedades son suficientes para cumplir sus funciones. Sin embargo, el axón puede optimizarse hasta un nivel exquisito, con mielina y nodos de Ranvier para llevar a cabo una conducción saltatoria rápida y fiable de los potenciales de acción a lo largo de distancias sumamente grandes (v. pág. 200). Consideremos las terminaciones sensoriales en la piel del pie, las cuales tienen que enviar sus señales a la médula lumbar situada a más de 1 metro de distancia (v. fig. 10-11*B*). ¡El axón de esta célula sensorial transmite su mensaje en solo unas pocas decenas de milisegundos! Como vemos en nuestra descripción de los reflejos espinales (raquídeos) en las páginas 392-395, los axones de una longitud similar transportan señales en la dirección opuesta, desde la médula espinal hasta los músculos de los pies, y lo hacen incluso más rápido que la mayoría de los axones sensitivos. Los axones del SNC también pueden ser bastante largos; algunos ejemplos son los axones corticoespinales que se originan en la corteza cerebral y finalizan en la médula espinal lumbar. Además, muchos axones centrales son bastante cortos, de solamente unas decenas de micras de longitud, y transmiten sus mensajes localmente entre las neuronas. La interneurona espinal entre una neurona sensorial y una motoneurona (v. fig. 10-11*B*) es un ejemplo. Algunos axones tienen dianas muy precisas a las que envían la señal, desde un soma hasta unas pocas células, mientras que otros axones pueden ramificarse profusamente y alcanzar miles de células postsinápticas.

Las diferentes regiones del cerebro tienen necesidades de señalización distintas y sus axones están adaptados a los requisitos locales. No obstante, la función primordial de todos los axones es transportar señales eléctricas en forma de potenciales de acción de un lugar a otro y hacerlo de manera rápida, eficiente y fiable. Sin los axones mielinizados no podrían existir los cerebros grandes y complejos necesarios para controlar los cuerpos de los rápidos mamíferos de sangre caliente. Para que los axones *amielínicos* conduzcan potenciales de acción lo suficientemente rápido para numerosos propósitos, sus diámetros deberían ser tan grandes que sus axones ocuparían demasiado espacio y utilizarían cantidades de energía de una magnitud imposible.

Los potenciales de acción suelen iniciarse en el segmento inicial

El soma, el cono axónico y el segmento inicial del axón sirven conjuntamente como una clase de punto focal en la mayoría de las neuronas. Los numerosos potenciales sinápticos graduados transportados por numerosas dendritas convergen en el soma y generan una única señal eléctrica. Durante la década de 1950, Sir John Eccles **N12-2** y sus colaboradores utilizaron microelectrodos de vidrio para comprobar los detalles de este proceso en motoneuronas espinales. Dado que parecía que el umbral para los potenciales de acción en el segmento inicial era solamente de unos 10 mV por encima del potencial de reposo, mientras que el umbral en el soma era casi de 30 mV por encima del potencial en reposo, llegaron a la conclusión de que los potenciales de acción de la neurona se desencadenarían primero en el segmento inicial. Los registros directos desde diferentes partes de la neurona señalan ahora que las espigas empiezan en el segmento inicial, al menos en la mayoría de los tipos neuronales de los vertebrados. Los PEPS evocados en las dendritas se propagan en sentido distal y a través del soma y desencadenan un potencial de acción en la zona del axón libre de mielina a unas 15 a 50 µm del soma (fig. 12-5*A*). A continuación, el potencial de acción se propaga en dos direcciones: anterógrada, o conducción **ortodrómica,** hacia el axón sin pérdida de amplitud, y retrógrada, o conducción **antidrómica,** hacia el soma y las dendritas con una fuerte atenuación, como vimos en la figura 12-3. La propagación ortodrómica transporta la señal hasta la siguiente serie de neuronas. La función de la propagación antidrómica no se conoce con detalle. Es bastante probable que las espigas que se propagan retrógradamente desencadenen cambios bioquímicos en las dendritas y las sinapsis de la neurona y que desempeñen algún cometido en la plasticidad sináptica y las propiedades intrínsecas de la membrana.

El axón alcanza un umbral excepcionalmente bajo en su segmento inicial (v. fig. 12-5B) mediante dos mecanismos. En primer lugar, el segmento inicial posee una densidad notablemente alta de canales de Na^+ dependientes de voltaje (v. fig. 12-5*C*). La densidad de canales de Na^+ en el segmento inicial del axón parece ser entre 3 y 40 veces mayor que en la membrana somatodendrítica, dependiendo del tipo de neurona y de la metodología experimental empleada. La proteína de andamiaje **anquirina-G** es un marcador molecular del segmento inicial y parece desempeñar un cometido crucial en la organización de la distribución peculiar de los canales iónicos. En segundo lugar, los segmentos iniciales suelen incluir tipos de canales de Na^+ (v. tabla 7-1) como el Nav1.6, que se activa a voltajes relativamente negativos en comparación con canales como el Nav1.2, frecuentes en el soma y las dendritas. La combinación de cifras altas de canales de Na^+ y su apertura a voltajes relativamente negativos permite que el segmento inicial alcance el umbral del potencial de acción antes que otros sitios en las dendritas y el soma.

La velocidad de conducción de un axón mielinizado aumenta linealmente con el diámetro

Cuanto mayor sea el diámetro del axón más rápida será la velocidad de conducción, siempre que otras características permanezcan inalteradas. Sin embargo, la velocidad de conducción suele ser mucho más rápida en los axones mielinizados que en los amielínicos (v. pág. 200). Así pues, un axón mielinizado de 10 µm de diámetro conduce los impulsos aproximadamente a la misma velocidad que un axón amielínico de unas 500 µm de diámetro. La mielinización no solo confiere ventajas sustanciales en la velocidad, sino también en la eficacia. ¡Unos 2.500 axones mielinizados de 10 µm pueden agruparse en el volumen ocupado por un solo axón de 500 µm!

Los axones amielínicos siguen desempeñando cometidos en los vertebrados. A diámetros menores de 1 µm, los axones amielínicos del sistema nervioso periférico (SNP) conducen más rápidamente que los mielinizados. Como legado de la frugalidad evolutiva, los axones más finos de los nervios sensoriales periféricos, denominados **fibras C,** tienen aproximadamente 1 µm de ancho o menos, y todos son amielínicos. Todos los axones de más de 1 µm de diámetro están mielinizados (tabla 12-1). Cada axón tiene su precio biológico: los más grandes obviamente ocupan más espacio y son los más exigentes desde el punto de vista de la síntesis y el mantenimiento metabólico. Por tanto, los axones más grandes y veloces se utilizan con cuentagotas. Solamente se emplean para transportar información sensorial acerca de los estímulos que cambian más rápidamente a lo largo de las distancias más largas (p. ej., receptores de estiramiento en los músculos, mecanorreceptores en los tendones y la piel) o bien se utilizan para controlar las contracciones refinadamente coordinadas de los músculos. Las fibras C más finas y lentas en la periferia son principalmente axones sensoriales relacionados con el dolor crónico y la sensibilidad térmica, para lo cual no es crucial la velocidad de transmisión del mensaje.

La relación entre la forma y la función de los axones en el SNC es menos obvia que para los del SNP, en parte porque resulta más difícil identificar la función de cada axón. Es interesante señalar

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N12-2 Sir John Carew Eccles

En http://www.nobel.se/medicine/laureates/1963/index.html (consultado en octubre de 2014) puede consultarse más información acerca de Sir John Carew Eccles y del trabajo por el que se le otorgó el Premio Nobel.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

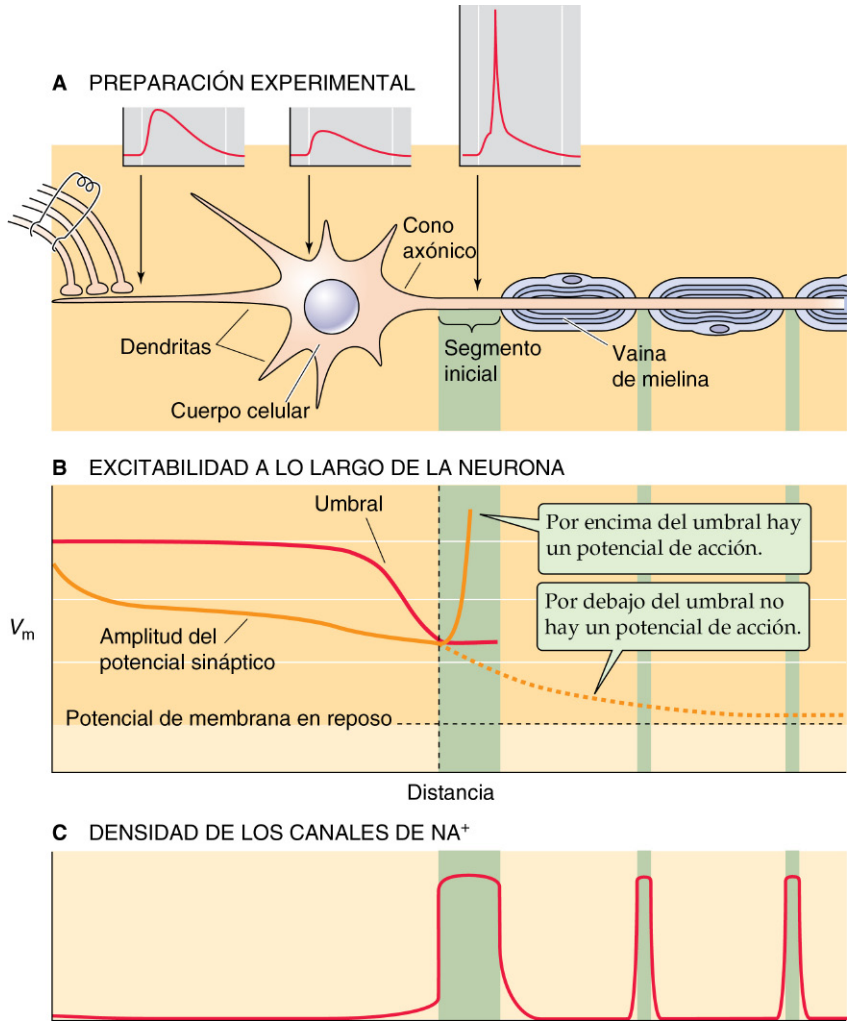


Figura 12-5 Registro simultáneo de potenciales de acción desde diferentes zonas de las neuronas. **A,** En este experimento hipotético se estimula una sinapsis excitadora en una dendrita y se registra la respuesta cerca de la dendrita, en el soma y en el segmento inicial. El PEPS se atenúa en el soma y en el segmento inicial, pero el PEPS es lo suficientemente grande como para desencadenar un potencial de acción en el segmento inicial. **B,** El umbral es alto (−35 mV) en regiones de la neurona que tienen pocos canales de Na^+, pero empieza a disminuir abruptamente en el cono axónico y en el segmento inicial. Normalmente, un estímulo de suficiente intensidad desencadena el potencial de acción en el segmento inicial. **C,** La densidad de los canales de Na^+ solamente es alta en el segmento inicial y en cada nodo de Ranvier.

que en el cerebro y la médula espinal, el diámetro crítico para la transición a la mielinización puede ser menor que en la periferia. Muchos axones mielinizados centrales son tan finos como 0,2 µm de diámetro. En el otro extremo, muy pocos axones centrales mielinizados tienen más de 4 µm de diámetro.

La membrana del axón mielinizado posee una amplia gama de canales iónicos que puede contribuir a su función normal y patológica. De crucial importancia es el canal de *Na^+ dependiente de voltaje,* que permite la rápida activación e inactivación de la corriente entrante que da lugar al potencial de acción. Existen nueve isoformas de subunidades α de los canales de Na^+ dependientes de voltaje (v. tabla 7-1). En los axones centrales normales son específicamente los canales Nav1.6 los que pueblan los nodos de Ranvier maduros con una densidad de 1.000 a 2.000 canales por micra cuadrada (v. fig. 12-5). La misma membrana axonal en las regiones internodales, por debajo de la mielina, tiene menos de 25 canales por micra cuadrada (frente al número de 2 a 200 canales por micra cuadrada en los axones amielínicos). Esta distribución extraordinariamente diferente de los canales entre la membrana nodal y la internodal tiene implicaciones importantes para la conducción a lo largo de los axones desmielinizados patológicamente (v. más adelante). Los canales de K^+ son relativamente menos importantes en los axones mielinizados que en la mayoría del resto de membranas excitables. Muy pocos de estos canales están presentes en la membrana nodal y las corrientes rápidas de K^+ contribuyen poco a la repolarización del potencial de acción en los axones mielinizados maduros. Este papel menor de los canales de K^+ podría ser una adaptación para reducir costes, ya que la ausencia de corrientes de K^+ disminuye el gasto metabólico de un solo potencial de acción aproximadamente en un 40%. Sin embargo, algunos canales de K^+ están localizados en la membrana axonal, por debajo de la mielina, particularmente en la región paranodal. La función de estos canales de K^+ no está clara; pueden fijar el V_m de reposo de los internodos y ayudar a estabilizar las propiedades de descarga del axón.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

TABLA 12-1 Clases de axones sensoriales y motores periféricos en función del tamaño y la velocidad de conducción

	CLASIFICACIÓN DE ERLANGER Y GASSER*					
	Aα	**Aβ**	**Aγ**	**Aδ**	**B**	**C**
Función	Aferencias sensoriales desde propioceptores del músculo esquelético Motoneuronas al músculo esquelético	Aferencias sensoriales desde mecanorreceptores de la piel	Fibras motoras hasta fibras intrafusales del huso muscular	Aferencias sensoriales desde receptores del dolor y la temperatura	Neuronas preganglionares del SNA	Aferencias sensoriales desde receptores del dolor, la temperatura y el prurito
Diámetro (μm)	13-20	6-12	3-6	1-5	<3	0,2-1,5
Velocidad de conducción del potencial de acción (m/s)	80-120	35-75	12-30	5-30	3-15	0,5-2,5
Clasificación alternativa de los axones sensitivos desde el músculo y el tendón†	Ia (sensoriales desde las fibras del huso muscular) Ib (sensoriales desde los órganos tendinosos de Golgi)	II		III		IV

*Esta clasificación A-C fue presentada por Joseph Erlanger y Herbert Gasser, quienes compartieron el Premio Nobel de Medicina y Fisiología en 1944 por su descripción de la relación entre el diámetro del axón, la velocidad de la conducción y la función en un nervio periférico complejo. N12-4

†Esta clasificación I-IV fue presentada por otros investigadores. Se aplica solamente a los axones sensoriales y solo a aquellos procedentes de músculos y tendones.

SNA, sistema nervioso autónomo.

Modificada de Bear MF, Connors BW, Paradiso MP: Neuroscience: Exploring the Brain, 2.ª ed. Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins, 2001.

Los axones desmielinizados conducen los potenciales de acción lentamente, de modo poco fiable o no lo hacen en absoluto

Numerosos trastornos clínicos dañan o destruyen selectivamente las vainas de mielina y dejan las membranas axonales intactas, pero desnudas. Estas **enfermedades desmielinizantes** pueden afectar a los axones periféricos o centrales y afectar notablemente a la conducción (fig. 12-6). La enfermedad desmielinizante más frecuente del sistema nervioso central es la **esclerosis múltiple** (cuadro 12-1), un trastorno progresivo caracterizado por zonas de desmielinización distribuidas por el cerebro y la médula espinal. Los signos clínicos específicos de estos trastornos son variables y dependen de las series de axones concretos que se han visto afectados.

En un axón mielinizado normal, las corrientes generadas en un nodo pueden despolarizar eficazmente al nodo adyacente y conducirlo hasta su umbral en unos 20 μ (fig. 12-7*A*), ya que la mielina sirve para acrecentar la resistencia y disminuir la capacitancia de las rutas entre el axoplasma y el líquido extracelular (v. págs. 199-201). La corriente de membrana entrante que fluye a través de cada nodo es en realidad 5 a 7 veces mayor que la necesaria para iniciar un potencial de acción en el nodo adyacente. Sin embargo, al eliminarse el aislamiento de mielina, la misma corriente nodal se distribuye a través de una porción más amplia de membrana axonal, con menor resistencia y mayor capacitancia (v. fig. 12-7*B*). Esto conlleva varias consecuencias posibles. Comparada con la conducción normal, la conducción en el axón desmielinizado puede continuar, pero a una *velocidad menor* si la desmielinización no es muy intensa (v. fig. 12-7*B*, registro 1). En estudios experimentales, el tiempo de conducción internodal a través de las fibras desmielinizadas puede ser tan lento como 500 μs, 25 veces mayor de lo normal. La capacidad de los axones para transmitir trenes de impulsos de *alta frecuencia* también puede verse alterada (v. fig. 12-7*B*, registro 2). La desmielinización extensa de un axón provoca un *bloqueo total* de la conducción (v. fig. 12-7*B*, registro 3). Los estudios clínicos señalan que el bloqueo de los potenciales de acción guarda una relación más estrecha con los síntomas que el simple enlentecimiento de la conducción. Los axones desmielinizados también pueden convertirse en una fuente espontánea de **potenciales de acción generados ectópicamente** debido a cambios en su excitabilidad intrínseca (v. fig. 12-7*B*, registro 4) o en su mecanosensibilidad (v. fig. 12-7*B*, registro 5). Además, la señal procedente de un

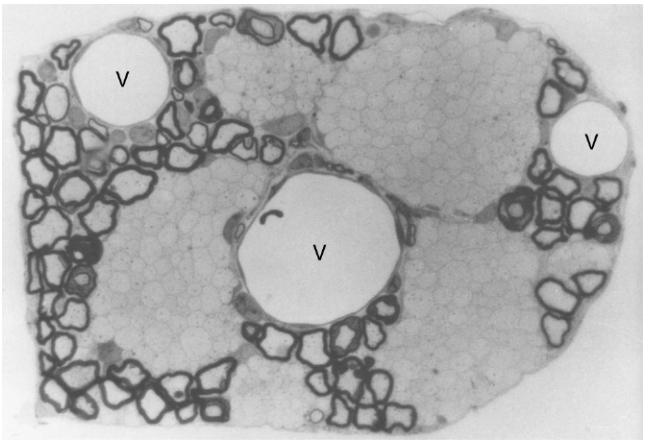


Figura 12-6 Desmielinización en el SNC. Un corte transversal de una raíz raquídea de un ratón distrófico muestra haces axonales amielínicos *(bordes finos)* rodeados de fibras mielinizadas *(bordes gruesos)*. V, vena. (De Rosenbluth J: En Waxman SG, Kocsis JD, Stys PK [eds.]: The Axon: Structure, Function, and Pathophysiology. Nueva York, Oxford University Press, 1995.)

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N12-4 Joseph Erlanger y Herbert Gasser

En http://www.nobel.se/medicine/laureates/1944/index.html (consultado en octubre de 2014) puede consultarse más información acerca de Joseph Erlanger y Herbert Gasser y el trabajo que les llevó a ganar el Premio Nobel.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CUADRO 12-1 Enfermedades desmielinizantes

La **esclerosis múltiple (EM),** la enfermedad desmielinizante más frecuente del SNC, afecta a más de 350.000 estadounidenses. Es una enfermedad autoinmunitaria dirigida contra la mielina o los oligodendrocitos (v. pág. 292) y por tanto es una enfermedad puramente del SNC. Su desencadenante es incierto. Algunos han propuesto la existencia de un antígeno viral (incluido el virus del moquillo canino), pero abundan muchas otras teorías, ninguna de las cuales se ha demostrado claramente. La teoría del antígeno viral está basada, al menos en parte, en estudios clásicos en los que se llegó a la conclusión de que la EM tiene más incidencia en regiones templadas que en los trópicos y que el riesgo de cada uno depende del lugar en el que transcurrió su infancia, no su vida adulta. Aún no se ha presentado ninguna prueba aceptable para la etiología viral. La EM es dos veces más frecuente en las mujeres que en los hombres. La propensión a la EM se ha ligado a una serie de alelos genéticos del sistema del antígeno leucocitario humano (HLA).

Los signos y síntomas de la EM son sumamente variables, pero algunas características comunes son las siguientes:

1. Una neuritis óptica puede causar disminución de la agudeza visual.
2. Las lesiones de los axones que tienen importancia en el control de los movimientos oculares pueden causar visión doble.
3. El signo de Lhermitte es una sensación eléctrica que recorre la espalda hacia las piernas cuando se flexiona el cuello.

La resonancia magnética es capaz de demostrar las lesiones de la EM. Los estudios de potenciales evocados, que miden la conducción de la fibra nerviosa en varias rutas sensoriales, arrojan resultados anormales en casi todos los casos establecidos y en cerca de dos tercios de los casos sospechosos de EM.

La EM se define clínicamente como una enfermedad que supone la desmielinización del SNC con episodios separados en el tiempo y el espacio, y al menos dos episodios de desmielinización que afectan como poco a dos regiones separadas del SNC. Las remisiones y las recaídas son sumamente frecuentes. Una exacerbación se debe a la aparición de una inflamación activa de un tracto de sustancia blanca en el SNC. Una remisión ocurre cuando cede la inflamación y los axones que se han desmielinizado recuperan parte de su función y son capaces de conducir potenciales de acción a través de un área de mielina dañada. Sin embargo, las fibras anatomopatológicamente desmielinizadas no son normales. Entre los cambios moleculares que ocurren pueden estar la sustitución de los canales Nav1.6 por canales Nav1.2 en los axones desmielinizados. La conducción a menudo es escasamente adecuada en circunstancias normales y puede volverse inadecuada en situaciones estresantes, como enfermedades, estrés emocional o agotamiento. Los síntomas reaparecerán en dichas circunstancias.

Aún no se conocen con detalle los motivos para las remisiones y las exacerbaciones. La conducción en las fibras patológicamente desmielinizadas que apenas es adecuada en circunstancias normales puede volverse inadecuada en ciertas circunstancias estresantes, como enfermedades, estrés emocional y agotamiento; solamente en estas circunstancias se manifiestan los síntomas. Un cambio en la temperatura es un ejemplo clásico de circunstancias que modifican la conducción. La conducción a través de axones desmielinizados es realmente «más segura» a temperaturas bajas que ralentizan la cinética de los canales de Na^+, alargan los potenciales de acción y disminuyen la velocidad de conducción. Las corrientes aumentadas de la espiga más ancha hacen que sea más probable alcanzar el umbral para una conducción continuada. **N12-3** Cuando la temperatura corporal de un paciente con EM aumenta, como por ejemplo por fiebre o por la inmersión en un baño caliente, la conducción se ve comprometida y pueden aparecer déficits neurológicos.

Ciertos fármacos también pueden prolongar la duración de los potenciales de acción y facilitar la conducción a través de los axones desmielinizados. La desmielinización puede dejar expuestos los canales de K^+ dependientes de voltaje, que normalmente están ocultos bajo la mielina. La activación de los canales de K^+ rectificadores de salida puede alterar aún más la producción de espigas en los axones desmielinizados. Sin embargo, los canales de K^+ también pueden volverse accesibles a sustancias farmacológicas, como la clase de los antagonistas de los canales del K^+ denominados aminopiridinas (v. págs. 195-196). El bloqueo de los canales de K^+ puede prolongar la espiga y facilitar su propagación a través de las regiones desmielinizadas. Actualmente se dispone de una formulación de liberación lenta de 4-aminopiridina para el tratamiento sintomático de la EM.

En la actualidad, el tratamiento estándar de las exacerbaciones de la EM consiste en fármacos inmunosupresores. El más frecuente es el interferón β, que posee actividad antiviral, antiproliferativa e inmunomoduladora. Numerosos fármacos modernos están en fase de investigación para ayudar a prevenir las crisis autoinmunitarias, para disminuir los daños durante las crisis o para mejorar la función en regiones ya desmielinizadas.

La enfermedad desmielinizante más frecuente en el SNP es el síndrome de Landry-Guillain-Barré. Después de una infección respiratoria o viral, aparece un síndrome neurológico ascendente que se caracteriza por debilidad inicial con la consiguiente parálisis de las piernas y la afectación posterior de las manos y los brazos. En los casos graves la parálisis afecta a los pares craneales y los pacientes pierden la capacidad para deglutir o incluso para respirar, ante lo cual es imprescindible aplicar ventilación mecánica durante un tiempo. Esta fase inicial del síndrome de Landry-Guillain-Barré se estabiliza en varias semanas y va resolviéndose gradualmente. La mayoría de los pacientes se recupera por completo siempre y cuando el médico diagnostique el síndrome y establezca el tratamiento sintomático. Si no se trata, puede llegar a ser mortal.

El síndrome de Landry-Guillain-Barré se debe a la autoinmunidad contra la vaina de mielina producida por las células de Schwann en el SNP (v. pág. 292). Por lo general, estos pacientes se recuperan por completo, ya que el SNP posee la capacidad de autorremielinizarse. Los axones del SNC no se remielinizan de forma significativa, lo que explicaría por qué no es frecuente la recuperación en los pacientes con EM.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

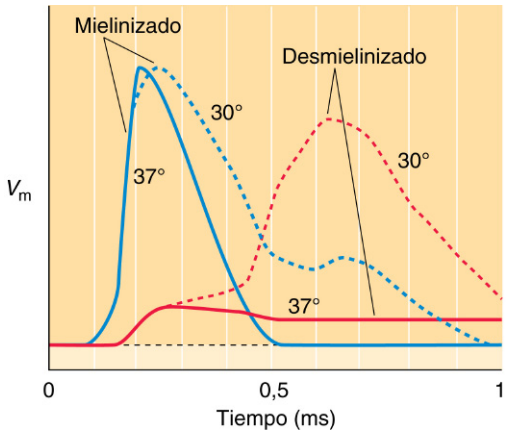
booksmedicos.org

booksmedicos.org

N12-3 Dependencia de la temperatura de la conducción axonal

Colaboración de Barry Connors

En un axón mielinizado, un descenso de solamente 2 °C aumenta la duración del potencial de acción en un 20%. Como se muestra en la eFigura 12-2, un descenso en la temperatura de 7 °C tiene un efecto incluso mayor sobre el axón mielinizado. En el caso del axón desmielinizado, un descenso de la temperatura de 7 °C puede permitir que aparezca un potencial de acción donde previamente no era posible.



eFigura 12-2 Dependencia de la temperatura de la conducción axonal. (Datos de Sears TA, Bostock H: Conduction failure in demyelination: Is it inevitable? Adv Neurol 31:357-375, 1981.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

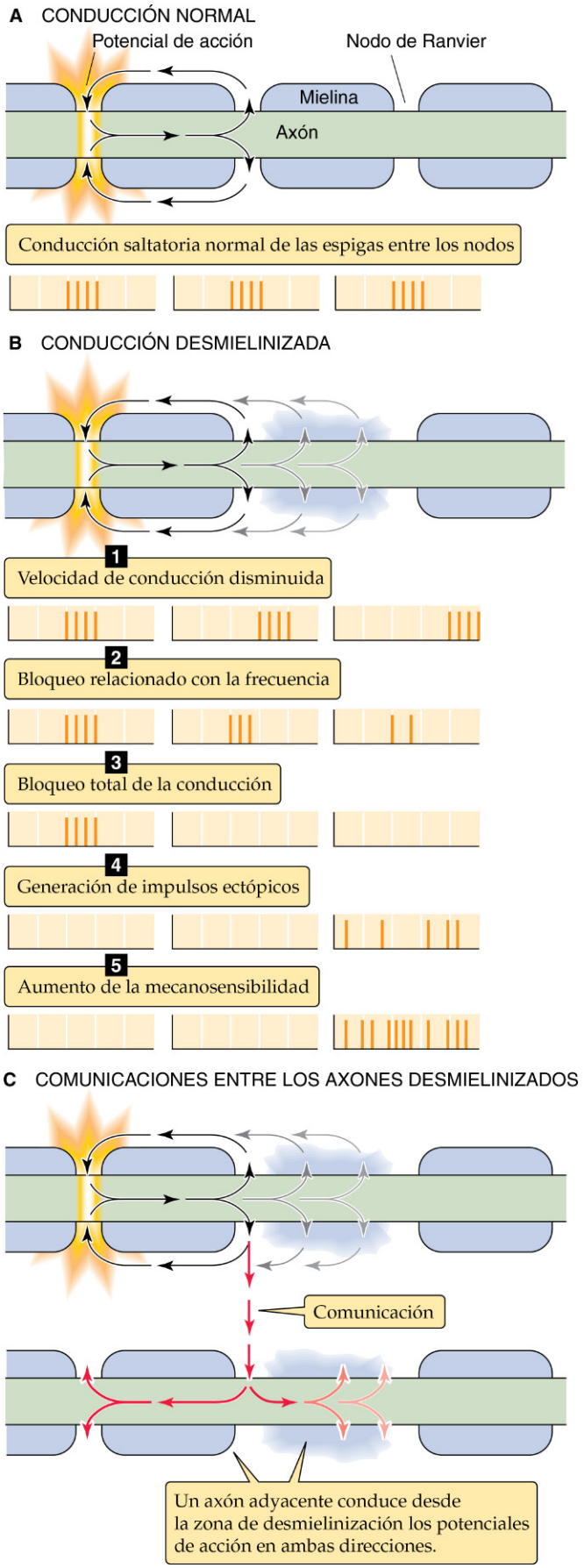


Figura 12-7 Desmielinización. **A,** Cuatro potenciales de acción en el nodo de Ranvier situado en el extremo de la izquierda son conducidos, sin variaciones de amplitud y frecuencia, hasta los nodos más alejados de la derecha. **B,** Los potenciales de acción se propagan desde una región normalmente mielinizada hasta una región desmielinizada. La corriente eléctrica axial generada en el último nodo sano se distribuye a través de una larga región de la membrana axonal desnuda o parcialmente mielinizada, con su resistencia disminuida y su capacitancia aumentada. Así pues, la densidad de la corriente en los dos nodos afectados está notablemente disminuida. Este panel muestra cinco consecuencias de la desmielinización: 1) velocidad disminuida, que se manifiesta en forma de retrasos más largos para la llegada del tren de espigas; 2) bloqueo relacionado con la frecuencia, que no permite el paso de trenes de alta frecuencia y como resultado se pierden distalmente las espigas; 3) bloqueo total; 4) generación de impulso ectópico, incluso sin aferencias sinápticas en la porción proximal del axón, los potenciales de acción surgen espontáneamente más allá de la zona de lesión, y 5) mecanosensibilidad aumentada, en la que surgen potenciales de acción en respuesta a la estimulación mecánica. **C,** Si la desmielinización afecta a dos axones adyacentes, los potenciales de acción en uno (el *axón superior* en este caso) provocan que los potenciales de acción se propaguen en ambas direcciones en el axón adyacente.

axón desmielinizado puede excitar a un axón desmielinizado adyacente e inducir una **comunicación cruzada** (v. fig. 12-7*C*), que podría hacer que potenciales de acción se conduzcan anti- y ortodrómicamente en el axón adyacente.

BIBLIOGRAFÍA

La lista de referencias está disponible en www.StudentConsult.com.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

BIBLIOGRAFÍA

Libros y revisiones

Bean BP. The action potential in mammalian central neurons. Nat Rev Neurosci 2007;8:451-65.

Bear MF, Connors BW, Paradiso MP. Neuroscience: Exploring the Brain. 3rd ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.

Bender KJ, Trussell LO. The physiology of the axon initial segment. Annu Rev Neurosci 2012;35:249-65.

Bucher D, Goaillard JM. Beyond faithful conduction: Short-term dynamics, neuromodulation, and long-term regulation of spike propagation in the axon. Prog Neurobiol 2011;94:307-46.

Catterall WA. Voltage-gated sodium channels at 60: Structure, function and pathophysiology. J Physiol 2012;590:2577-89.

Connors BW, Gutnick MJ. Intrinsic firing patterns of diverse neocortical neurons. Trends Neurosci 1990;13:99-104.

Debanne D, Campanac E, Bialowas A, et al. Axon physiology. Physiol Rev 2011;91:555-602.

Fancy SP, Chan JR, Baranzini SE, et al. Myelin regeneration: A recapitulation of development? Annu Rev Neurosci 2011;34:21-43.

Johnston D, Magre JC, Colbert CM, Christie BR. Active properties of neuronal dendrites. Annu Rev Neurosci 1996;19:165-86.

Johnston D, Wu SM-S:. Foundations of Cellular Neurophysiology. Cambridge, MA: MIT Press; 1994.

Koch C. Biophysics of Computation: Information Processing in Single Neurons. New York: Oxford University Press; 1999.

Kullman DM. Neurological channelopathies. Annu Rev Neurosci 2010;33:151-72.

London M, Häusser M. Dendritic computation. Annu Rev Neurosci 2005;28:503-32.

Rall W. Core conductor theory and cable properties of neurons. In: Kandel ER, editor. Handbook of Physiology, Section 1: The Nervous System, vol 1. Bethesda, MD: American Physiological Society; 1970. p. 39-98.

Segev I, Rinzel R, Shepherd GM, editors. The theoretical foundation of dendritic function: Selected papers of Wilfred Rall with commentaries. Cambridge, MA: MIT Press; 1995.

Stuart G, Spruston N, Häusser M. Dendrites. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2007.

Waxman SG, Craner MJ, Black JA. Na^+ channel expression along axons in multiple sclerosis and its models. Trends Pharmacol Sci 2004;25:584-91.

Zamvil SS, Steinman L. Diverse targets for intervention during inflammatory and neurodegenerative phases of multiple sclerosis. Neuron 2003;38:685-8.

Artículos de revista

Connor JA, Stevens CF. Prediction of repetitive firing behavior from voltage clamp data on an isolated neurone soma. J Physiol 1971;213:31-53.

Coombs JS, Curtis DR, Eccles JC. The interpretation of spike potentials of motoneurones. J Physiol 1957;139:198-231.

Galiano MR, Jha S, Ho TS, et al. A distal axonal cytoskeleton forms an intra-axonal boundary that controls axon initial segment assembly. Cell 2012;149:1125-39.

Häusser M, Stuart G, Racca C, Sakmann B. Axonal initiation and active dendritic propagation of action potentials in substantia nigra neurons. Neuron 1995;15:637-47.

Huguenard JR, Hamill OP, Prince DA. Sodium channels in dendrites of rat cortical pyramidal neurons. Proc Natl Acad Sci U S A 1989;86:2473-7.

Khaliq ZM, Raman IM. Axonal propagation of simple and complex spikes in cerebellar Purkinje neurons. J Neurosci 2005;25:454-63.

Larkum ME, Nevian T, Sandler M, et al. Synaptic integration in tuft dendrites of layer 5 pyramidal neurons: A new unifying principle. Science 2009;325:756-60.

Larkum ME, Zhu JJ, Sakmann B. Dendritic mechanisms underlying the coupling of the dendritic with the axonal action potential initiation zone of adult rat layer 5 pyramidal neurons. J Physiol 2001;533:447-66.

Llinás R, Nicholson C. Electrophysiological properties of dendrites and somata in alligator Purkinje cells. J Neurophysiol 1971;34:534-51.

Magee JC, Johnston D. Synaptic activation of voltage-gated channels in the dendrites of hippocampal pyramidal neurons. Science 1995;268:301-4.

Perge JA, Niven JE, Mugnaini E, et al. Why do axons differ in caliber? J Neurosci 2012;32:626-38.

Popovic MA, Foust AJ, McCormick DA, Zecevic D. The spatio-temporal characteristics of action potential initiation in layer 5 pyramidal neurons: A voltage-imaging study. J Physiol 2011;589:4167-87.

Stuart G, Sakmann B. Active propagation of somatic action potentials into neocortical pyramidal cell dendrites. Nature 1994;367:69-72.

Swensen AM, Bean BP. Ionic mechanisms of burst firing in dissociated Purkinje neurons. J Neurosci 2003;23:9650-63.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CAPÍTULO 13

TRANSMISIÓN SINÁPTICA EN EL SISTEMA NERVIOSO

Barry W. Connors

Después de un estudio meticuloso de los reflejos espinales, Charles Sherrington N10-2 dedujo que las neuronas comunican información de algún modo desde cada una a la siguiente a través de un mecanismo que difiere fundamentalmente por la forma en la que se conducen las señales a lo largo de sus axones. Sherrington combinó sus conclusiones fisiológicas con las observaciones anatómicas (fig. 13-1) de su sublime neuroanatomista contemporáneo Santiago Ramón y Cajal. N10-1 Este último había propuesto que las neuronas eran entidades independientes a modo de unidades fundamentales del sistema nervioso con una *discontinuidad* entre sí. A pesar de todo, las neuronas discontinuas deben comunicarse y Sherrington propuso en 1897 que la **sinapsis,** una aposición especializada entre las células, actúa como mediadora para las señales. La palabra *sinapsis* implica «contigüidad, no continuidad» entre las neuronas, como explicó Ramón y Cajal. Una vez que se puso de relieve la delicada estructura de las sinapsis gracias a la microscopia electrónica en la década de 1950, la visión de Ramón y Cajal y de Sherrington se vio ampliamente apoyada. Las neuronas se acercan mucho entre sí en las sinapsis químicas (v. pág. 206), pero sus membranas y su citoplasma se mantienen independientes. En las sinapsis eléctricas (v. pág. 205), que son menos frecuentes que las químicas, las membranas se mantienen independientes, pero los iones y otros solutos pequeños pueden difundir a través de uniones comunicantes que constituyen una forma de continuidad.

SINAPSIS NEURONALES

Los mecanismos moleculares de las sinapsis neuronales son parecidos, pero no idénticos, a los de la unión neuromuscular

Las sinapsis químicas utilizan **moléculas transmisoras** difusibles para comunicar los mensajes entre dos células. La primera sinapsis química en comprenderse con detalle fue la unión neuromuscular (sinapsis entre nervio y músculo) en el músculo esquelético de los vertebrados que se describe en el capítulo 8. En este capítulo nos centramos en las propiedades de las sinapsis que ocurren *entre las neuronas.* Ahora sabemos que todas las sinapsis comparten ciertos mecanismos bioquímicos y fisiológicos básicos y, por tanto, muchas de las perspectivas básicas recabadas a partir de la unión neuromuscular también son aplicables a las sinapsis en el cerebro. Sin embargo, las sinapsis neuronales difieren de las de las uniones neuromusculares en muchos aspectos importantes; también difieren ampliamente entre ellas mismas y es esta diversidad de sus propiedades lo que hace que cada región del cerebro sea singular.

Resulta bastante útil empezar por revisar algunos de los mecanismos que son comunes a todas las sinapsis químicas (v. figs. 8-2 y 8-3). N13-1 La transmisión sináptica en las sinapsis químicas se produce en siete pasos:

Paso 1: las moléculas del neurotransmisor son empaquetadas en vesículas membranosas que se concentran y atracan en la terminal presináptica.

Paso 2: la membrana presináptica se despolariza, normalmente como resultado de un potencial de acción, aunque algunas sinapsis responden a variaciones graduadas del potencial de membrana (V_m).

Paso 3: la despolarización provoca la apertura de canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje dejando que los iones de Ca^{2+} fluyan al interior del terminal.

Paso 4: el incremento resultante en la [Ca^{2+}] intracelular desencadena la fusión de las vesículas con la membrana presináptica (v. págs. 219-221) y la tasa de liberación del transmisor aumenta unas 100.000 veces por encima del valor basal. La dependencia del Ca^{2+} para la fusión viene conferida por componentes proteicos específicos de las neuronas del aparato de fusión denominadas sinaptotagminas. Los fenómenos reales de la fusión son increíblemente rápidos; cada exocitosis individual requiere solamente una fracción de milisegundo para completarse.

Paso 5: el transmisor se libera hacia el espacio extracelular en «cuantos» (cantidad de neurotransmisor por vesícula) que difunde pasivamente a través de la hendidura sináptica.

Paso 6: parte de las moléculas del transmisor se une a los receptores en la membrana postsináptica y los receptores activados desencadenan fenómenos postsinápticos, como es la apertura de un canal iónico o la activación de una cascada de señalización acoplada a la proteína G.

Paso 7: las moléculas del transmisor difunden alejándose de los receptores postsinápticos y finalmente son aclaradas mediante difusión continua, degradación enzimática o captación activa hacia las células. Además, la maquinaria presináptica rescata a la membrana de la vesícula sináptica que ha sufrido exocitosis, quizás mediante endocitosis desde la superficie celular.

La maquinaria molecular de las sinapsis está íntimamente relacionada con componentes que son universales en las células eucariotas (v. pág. 37). Una serie amplia de proteínas está implicada en el atraque y la fusión de las vesículas, y las proteínas presentes en los terminales nerviosos son notablemente similares a aquellas que actúan como mediadoras de la fusión y la secreción en las levaduras. El atraque y la fusión de las vesículas sinápticas se comenta en la página 219. Los canales iónicos dependientes de ligando, los receptores acoplados a proteínas G (GPCR) y los receptores de

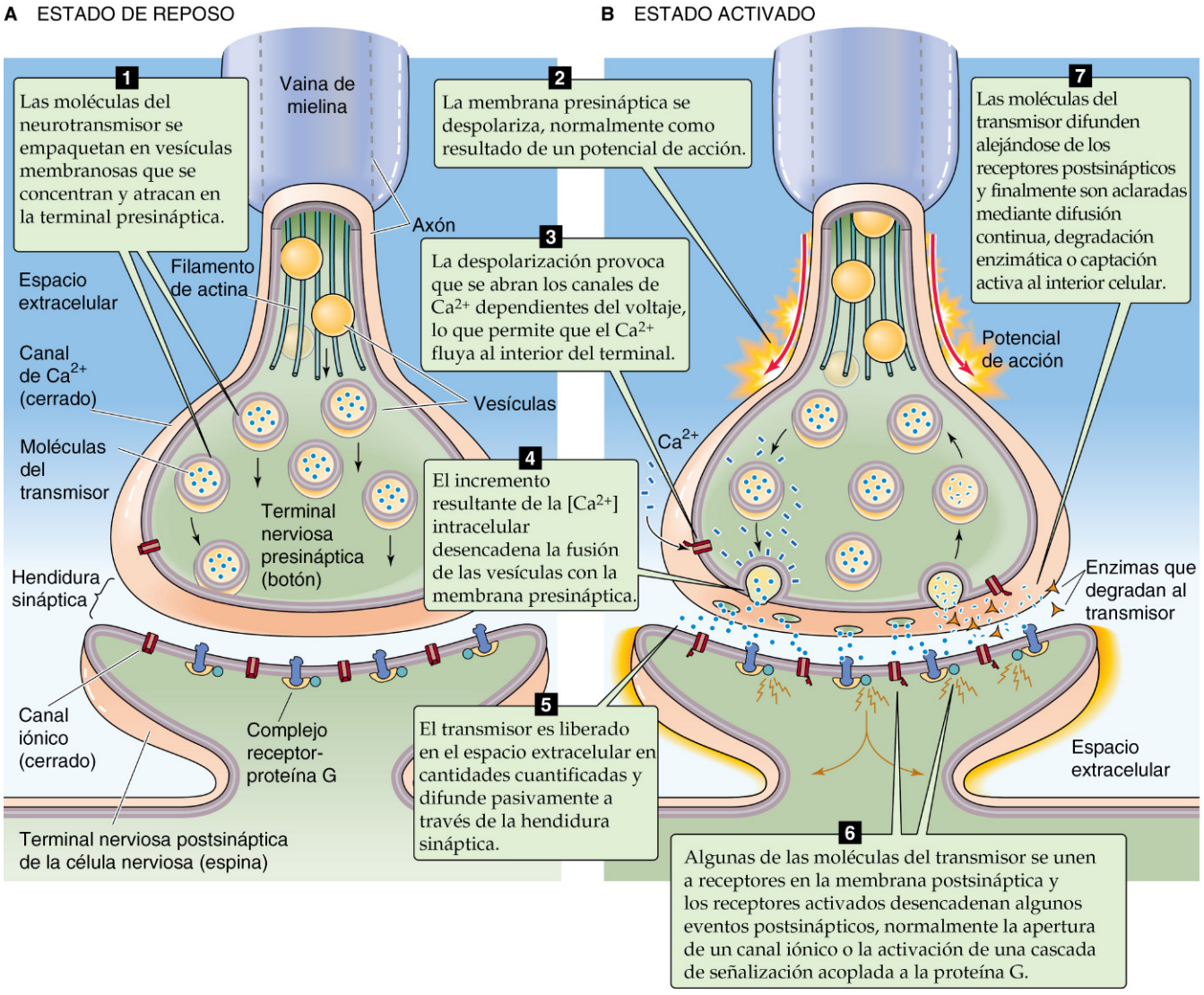
© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N13-1 Pasos en la transmisión sináptica

Colaboración de Barry W. Connors



eFigura 13-1 Una sinapsis química entre neuronas. **A,** Se muestra el estado de reposo previo a la llegada de un potencial de acción. **B,** La llegada del potencial de acción en la neurona presináptica desencadena una serie de siete acontecimientos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

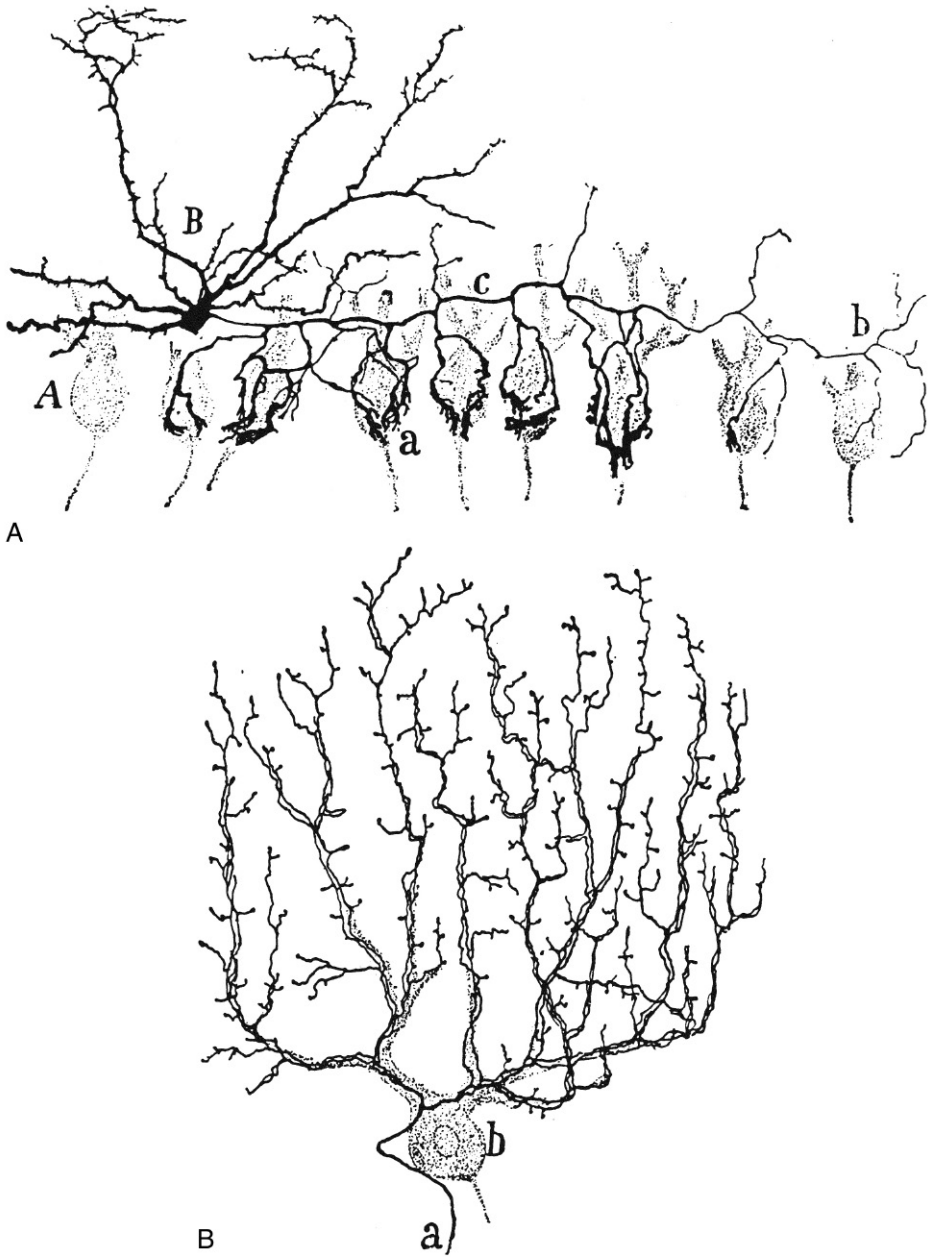


Figura 13-1 Sinapsis del cerebro de mamíferos. Dibujos de Ramón y Cajal realizados a partir de una corteza del cerebelo teñida con el método de Golgi. **A,** Célula en cesta *(B)* de un ratón estableciendo contactos sinápticos en el soma de numerosas células de Purkinje postsinápticas *(A)*. El axón *(c)* de la célula en cesta se ramifica varias veces para fabricar cestas (*a* y *b*) que establecen sinapsis en el soma de las células de Purkinje (sinapsis axosomática). Ramón y Cajal utilizó el osmio para teñir la célula de Purkinje y el método de Golgi para teñir la célula en cesta. **B,** Una sola fibra trepadora *(a)* de un ser humano estableciendo numerosos contactos sinápticos en dendritas de una única célula de Purkinje *(b)*. Este es un ejemplo de sinapsis axodendríticas. Ramón y Cajal usó el método de Golgi para teñir la fibra trepadora. (De Ramón y Cajal S: Histology of the Nervous System of Man and Vertebrates. Nueva York, Oxford University Press, 1995.)

la membrana postsináptica también están presentes en todas las células eucariotas y actúan como mediadores de procesos tan dispares como el reconocimiento de nutrientes y venenos, así como la identificación de otros miembros de la especie. Incluso la mayoría de los neurotransmisores propiamente dichos son moléculas simples, idénticas o muy parecidas a aquellas usadas en el metabolismo celular general. Claramente, las raíces evolutivas de la transmisión sináptica son mucho más antiguas que los sistemas nerviosos propiamente dichos.

Sin embargo, dentro de los sistemas nerviosos, numerosas variaciones de los bloques moleculares básicos establecen sinapsis con propiedades variadas. Las sinapsis neuronales difieren ampliamente en cuanto al tamaño del contacto sináptico, la identidad del neurotransmisor, la naturaleza de los receptores postsinápticos, la eficiencia de la transmisión sináptica, el mecanismo usado para finalizar la acción del transmisor y el grado y los modos de la plasticidad sináptica. De este modo, las propiedades de las sinapsis neuronales pueden sintonizarse para lograr las diversas funciones del cerebro.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

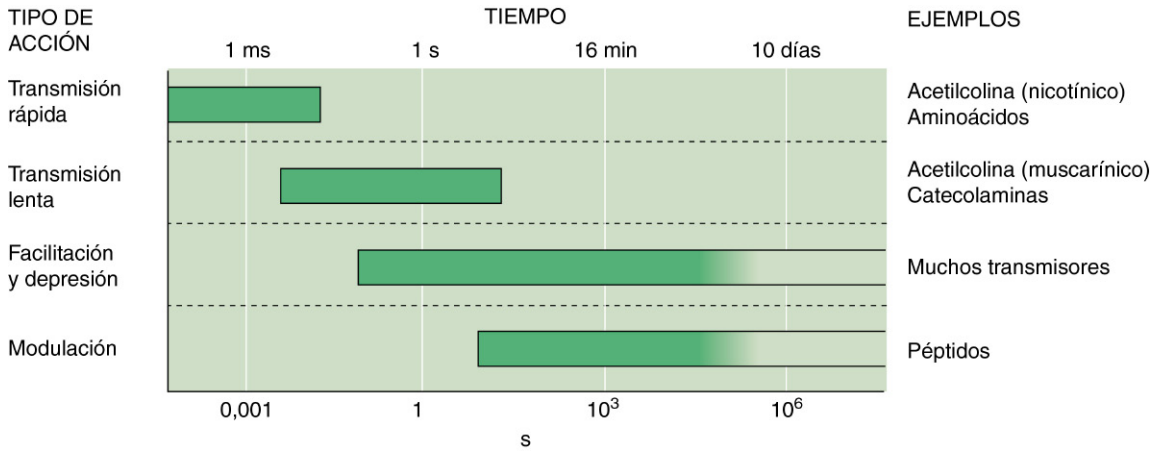


Figura 13-2 Cronología de los fenómenos sinápticos en el sistema nervioso. Diferentes sistemas de transmisores en el cerebro generan respuestas en la célula postsináptica de duración muy variable. Obsérvese que el eje del tiempo es logarítmico. (Datos de Shepherd GM: Neurobiology, 3.ª ed. Nueva York, Oxford University Press, 1994.)

Una diferencia fundamental entre la unión neuromuscular y la mayoría de las sinapsis neuronales es el tipo de neurotransmisor usado. Todas las uniones neuromusculares esqueléticas utilizan acetilcolina (ACh). Por el contrario, las sinapsis neuronales usan numerosos transmisores. Los más ubicuos son los aminoácidos; el glutamato y el aspartato son excitadores, mientras que el ácido gamma-aminobutírico (GABA) y la glicina son inhibidores. Otros transmisores son aminas simples, como la ACh, la noradrenalina, la serotonina y la histamina, moléculas ubicuas como el ATP y la adenosina, y una amplia gama de péptidos.

Incluso más variados que los transmisores neuronales son sus receptores. Mientras que el músculo esquelético fabrica variantes modestas de sus receptores de ACh, el sistema nervioso tiene normalmente diversas variantes de receptores importantes para cada neurotransmisor. Resulta esencial comprender la gran variedad de transmisores y receptores para poder entender la actividad química del cerebro y los fármacos que influyen en la actividad cerebral. Como primera medida, los numerosos sistemas de transmisores en el cerebro generan respuestas con duraciones sumamente variables que van desde unos pocos milisegundos hasta días (fig. 13-2).

Los terminales presinápticos pueden contactar con las neuronas en la dendrita, el soma o el axón y pueden contener vesículas claras y gránulos de centro denso

Las sinapsis químicas entre las neuronas por lo general son pequeñas, a menudo con un diámetro de <1 µm, lo que significa que su estructura detallada solamente puede apreciarse al microscopio electrónico (fig. 13-3); en el microscopio óptico, las sinapsis cerebrales solamente pueden verse como hinchazones a lo largo de los axones o en su terminación (v. fig. 13-1). Dichas hinchazones son en realidad las siluetas de los **botones sinápticos,** es decir, los terminales presinápticos. La mayoría de los terminales presinápticos se originan en los axones y pueden formar sinapsis en prácticamente cualquier parte de la neurona. La zona de contacto y la dirección de la comunicación determinan el término con el que se denomina a la sinapsis: sinapsis **axodendríticas, axosomáticas** y **axoaxónicas** (fig. 13-4). Estas sinapsis son los tipos más frecuentes en el sistema nervioso. En muchos casos, las sinapsis ocurren en

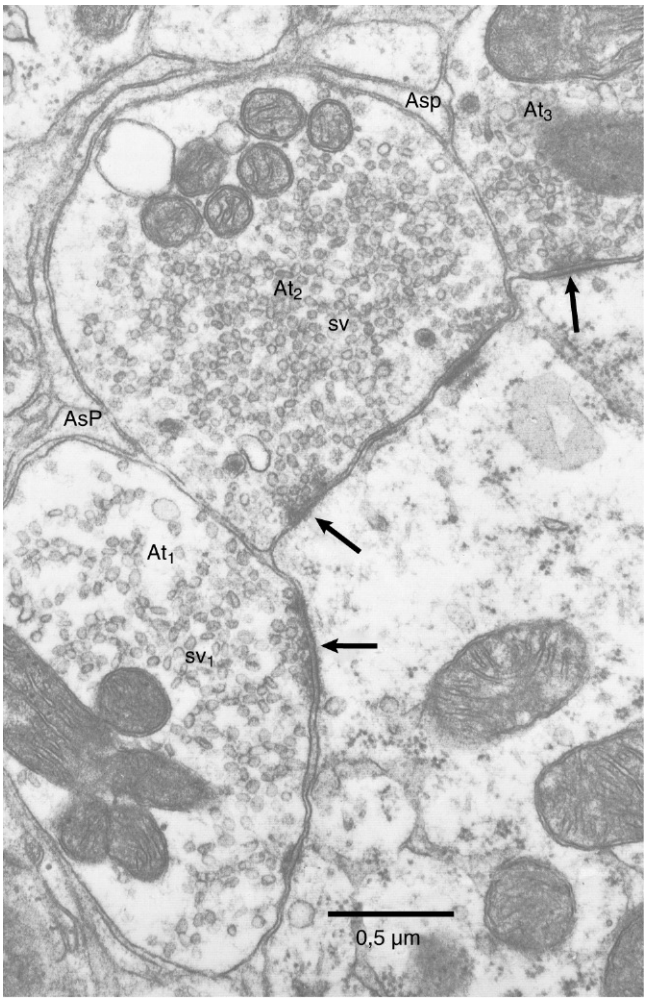


Figura 13-3 Micrografía electrónica de una sinapsis en el núcleo coclear. Tres terminales sinápticos están llenos de vesículas y establecen contacto con la misma dendrita postsináptica. Las densidades postsinápticas (marcando las zonas activas) están señaladas con flechas. (De Peters A, Palay SL, Webster HD: The Fine Structure of the Nervous System: The Neurons and Supporting Cells. Filadelfia, WB Saunders, 1976.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

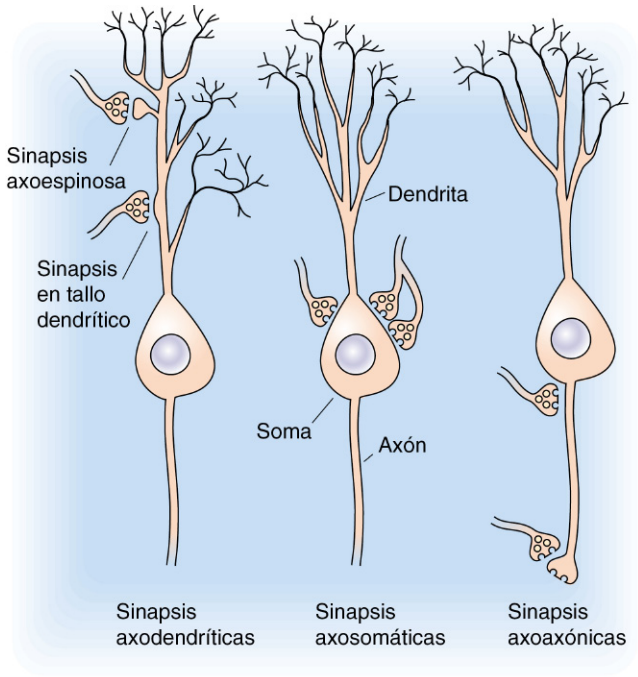


Figura 13-4 Disposiciones sinápticas más frecuentes en el SNC.

pequeños salientes de la membrana dendrítica en forma de bolsillo llamados **espinas dendríticas** y se denominan sinapsis **axoespinosas.** Sin embargo, no todas las sinapsis se originan en los axones y pueden observarse sinapsis **dendrodendríticas, somatosomáticas** e incluso **somatodendríticas** en el cerebro de los mamíferos.

A pesar de sus diferencias en el tamaño, la localización y la forma, todas las sinapsis comparten una función básica: *suministran una pequeña cantidad de transmisor químico a un parche circunscrito de la membrana postsináptica.* Para realizar esta tarea utilizan ciertas características anatómicas comunes, y con la mayoría de ellas estamos familiarizados por las descripciones relativas a la unión neuromuscular (v. cap. 8).

Las sinapsis están polarizadas, lo que significa que sus dos lados yuxtapuestos tienen estructuras distintas. Esta polaridad refleja el hecho de que la mayoría de las sinapsis transmiten información fundamentalmente en una dirección, aunque también ocurre una transmisión retrógrada en muchas sinapsis en una dirección pero no en la otra (veremos que existen algunas raras excepciones). El lado presináptico contiene numerosas **vesículas** claras de 40 a 50 nm de diámetro que parecen vacías cuando se observan mediante el microscopio electrónico de transmisión. Las terminaciones sinápticas pueden contener también grandes **gránulos secretores de centro denso** (100 a 200 nm de diámetro) cuya morfología es bastante parecida a la de los gránulos secretores de las células endocrinas. Estos gránulos contienen neuropéptidos; es decir, péptidos o proteínas pequeñas que actúan como neurotransmisores y para los cuales existen receptores en las membranas postsinápticas. Muchos de estos neuropéptidos son idénticos a sustancias secretadas por las células endocrinas «tradicionales». Las hormonas endocrinas, como la adrenocorticotropina, el péptido intestinal vasoactivo y la colecistocinina, están en gránulos secretores de centro denso presentes en las terminales de ciertas neuronas centrales y periféricas.

Las vesículas sinápticas claras (es decir, sin gránulos de centro denso) están ancladas y se desplazan a través de un denso entramado de proteínas citoesqueléticas. Algunas vesículas se agrupan cerca de la parte de la membrana presináptica yuxtapuesta al contacto sináptico; estas zonas de acoplamiento de las vesículas se denominan **zonas activas.** Las vesículas sinápticas se alinean a diferentes profundidades a lo largo de las zonas activas, que son las verdaderas regiones de exocitosis. El número de zonas activas por cada sinapsis es sumamente variable (las zonas activas están marcadas con flechas en las sinapsis de la figura 13-3). La mayoría de las sinapsis en el sistema nervioso central (SNC) tiene relativamente pocas zonas activas, y a menudo solamente una, aunque en ocasiones varían entre 10 y 20 (frente a los cientos que existen en la unión neuromuscular). Si pudiésemos ver la cara presináptica de una zona activa desde la perspectiva de una vesícula sináptica, veríamos filamentos y partículas que se proyectan desde la membrana presináptica formando a menudo una disposición hexagonal regular denominada **entramado presináptico.** Parece que determinados puntos a lo largo del entramado son puntos de liberación de vesículas.

A diferencia de las vesículas sinápticas claras que contienen transmisores no peptídicos, los gránulos de centro denso se distribuyen al azar por todo el citoplasma de la terminal sináptica. No se concentran en la densidad presináptica y no parecen liberar su contenido en la zona activa. Aunque aún están dilucidándose las vías moleculares que controlan la exocitosis de los gránulos de centro denso neuronales, parece que una elevación en la $[Ca^{2+}]_i$ es un estímulo fundamental.

La membrana postsináptica contiene receptores de transmisores y numerosas proteínas agrupadas en la densidad postsináptica

La membrana postsináptica se sitúa paralela a la presináptica y ambas están separadas por una **hendidura sináptica** estrecha (de aproximadamente 30 nm de ancho) llena de líquido extracelular. Las moléculas transmisoras liberadas desde la terminal presináptica deben difundir a través de la hendidura para alcanzar los receptores postsinápticos. El rasgo más característico del lado postsináptico es la **densidad postsináptica,** una banda de material granular visible bajo microscopio electrónico en la cara citoplásmica de la membrana (v. fig. 13-3). El rasgo molecular más importante del lado postsináptico son las agrupaciones de receptores para el transmisor incrustados en el interior de la membrana postsináptica. Los métodos de tinción que utilizan anticuerpos específicos, toxinas o ligandos acoplados a alguna molécula marcadora visible pueden revelar las posiciones de los receptores.

En más del 90% de todas las sinapsis excitadoras del SNC, la región postsináptica es una **espina dendrítica.** La ubicuidad de las espinas implica que sirven para importantes funciones, pero su pequeño tamaño (normalmente <1 µm de largo) dificulta extremadamente el estudio de su funcionamiento. Las espinas tienen una gran variedad de formas y su densidad varía de una dendrita a otra (fig. 13-5); de hecho, algunas neuronas centrales carecen de espinas. La densidad postsináptica de las espinas (al igual que para todas las sinapsis centrales) contiene más de 30 proteínas en una concentración elevada, incluyendo receptores para transmisor, proteínas-cinasas, una amplia gama de proteínas estructurales y proteínas implicadas en la endocitosis y la glucólisis.

Se han propuesto numerosas funciones para las espinas dendríticas. Pudiera ser que incrementasen la oportunidad de una dendrita para establecer sinapsis con los axones de la vecindad. Numerosas hipótesis se han centrado en la posibilidad de que las espinas aíslen a las sinapsis individuales del resto de la célula. Este aislamiento puede ser eléctrico o químico; el estrecho cuello de la espina puede reducir el flujo de corriente o la difusión de las sustancias químicas desde la cabeza de la espina hacia el tallo dendrítico. Las pruebas sugieren que la elevada resistencia eléctrica del cuello

booksmedicos.org

booksmedicos.org

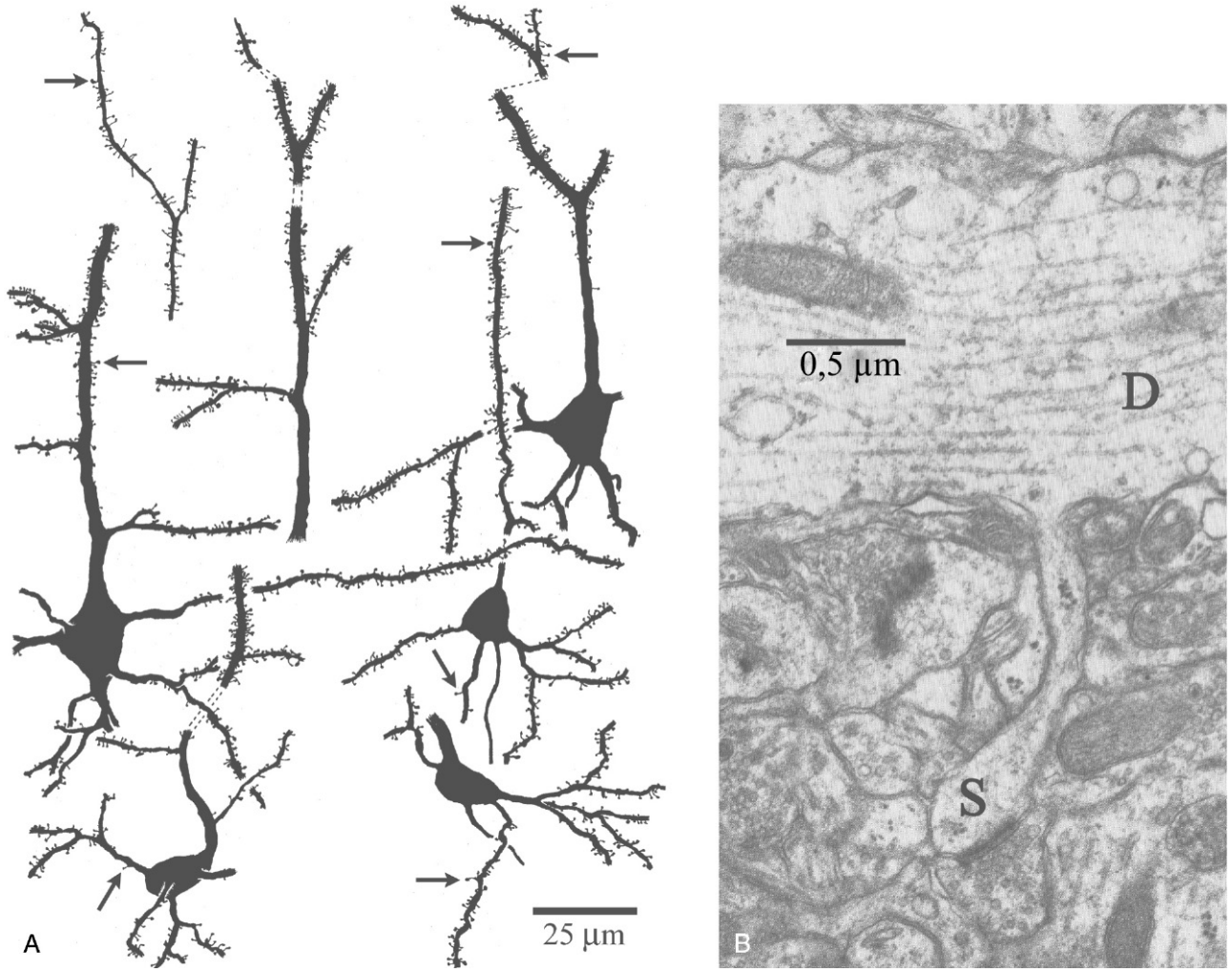


Figura 13-5 Espinas dendríticas. **A,** Dibujos de varias dendritas en la neocorteza a partir de material teñido con Golgi. Los numerosos salientes son espinas. **B,** Micrografía electrónica de una sinapsis axoespinosa en la neocorteza. Obsérvese que la espina dendrítica (S) sobresale desde el tallo dendrítico (D), estableciendo contacto con una terminal presináptica. (De Feldman ML: En Peters A, Jones EG [eds.]: Cerebral Cortex: Cellular Components of the Cerebral Cortex, vol. 1. Nueva York, Plenum, 1984, págs. 123–200.)

de la espina puede amplificar el tamaño de un PEPS en el interior de la espina mientras reduce su amplitud a lo largo del tallo de la dendrita; este mecanismo puede permitir que las neuronas integren cifras más altas de entradas sinápticas. La activación de algunas sinapsis excitadoras permite que cantidades sustanciales de Ca^{2+} entren en la célula postsináptica. Las espinas pueden compartimentar este Ca^{2+} permitiendo que alcance mayores concentraciones, o impidiendo que influya en otras sinapsis en la célula. Dado que los incrementos en la $[Ca^{2+}]_i$ postsináptica son desencadenantes esenciales para muchas formas de plasticidad sináptica a largo plazo, una posibilidad atractiva pero aún no demostrada es que las espinas dendríticas desempeñan un cometido importante en los mecanismos de aprendizaje y de la memoria.

Algunos transmisores son utilizados por sistemas de neuronas con proyecciones distribuidas difusamente para modular la excitabilidad general del cerebro

El cerebro lleva a cabo numerosas funciones sensoriales, motoras y cognitivas que requieren conexiones y operaciones neurales rápidas, específicas y organizadas espacialmente. Consideremos la cartografía neural detallada que nos permite leer esta frase o la coordinación precisa necesaria para tocar el piano. Estas funciones requieren redes *centradas espacialmente* (fig. 13-6*A*).

Otras funciones, como conciliar el sueño, despertarse, prestar atención o variar el estado de ánimo, implican alteraciones más generales del cerebro. Varios sistemas de neuronas regulan la excitabilidad general del SNC. Cada uno de estos **sistemas moduladores** utiliza un neurotransmisor diferente y los axones de cada uno de ellos establece conexiones sinápticas sumamente dispersas, difusas y casi serpenteantes para transportar un mensaje simple a regiones enormes del cerebro. Esta organización puede lograrse gracias a una red *ampliamente divergente* (v. fig. 13-6*B*). No se conocen con detalle las funciones de los diferentes sistemas, pero parece que cada uno es esencial para ciertos aspectos de la vigilia, el control motor, la memoria, el estado de ánimo, la motivación y el estado metabólico. Los sistemas moduladores son de vital importancia en medicina clínica. Tanto la actividad de los fármacos psicoactivos como los procesos patológicos de la mayoría de los trastornos psiquiátricos parecen implicar alteraciones en uno o más de estos sistemas moduladores.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

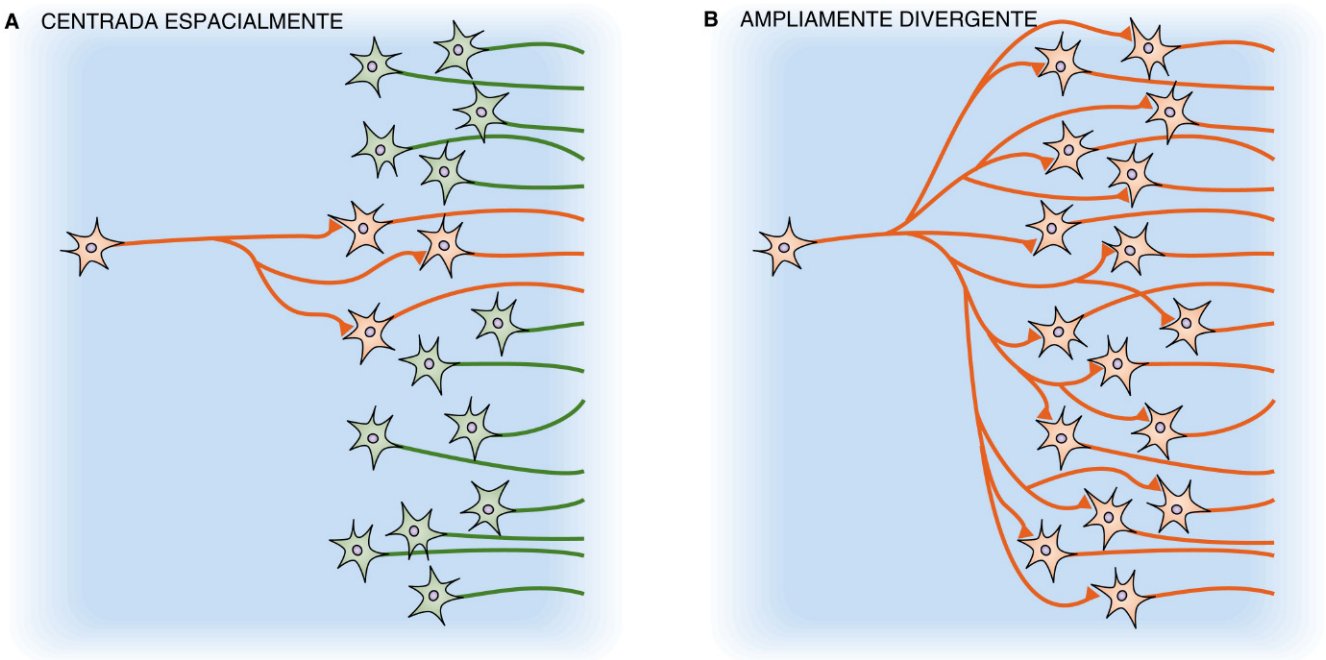


Figura 13-6 Conexiones sinápticas.

El cerebro presenta varios sistemas moduladores con conexiones centrales difusas. Aunque difieren en su estructura y su función, tienen ciertas similitudes:

1. Normalmente, una serie pequeña de neuronas (varios miles) forman el centro del sistema.
2. Las neuronas de los sistemas difusos surgen del núcleo central del cerebro y la mayoría de ellas está en el tronco encefálico.
3. Cada neurona puede influir en muchas otras, ya que cada una posee un axón que puede contactar con decenas de miles de neuronas postsinápticas distribuidas ampliamente por el cerebro.
4. Las sinapsis establecidas por algunos de estos sistemas parecen diseñadas para liberar moléculas de transmisor hacia el líquido extracelular, de manera que puedan difundirse a muchas neuronas en lugar de confinarse a la vecindad de una sola hendidura sináptica.

Los principales sistemas moduladores del cerebro difieren desde el punto de vista anatómico y bioquímico. Los distintos sistemas utilizan noradrenalina, serotonina (5-hidroxitriptamina [5-HT]), dopamina, ACh o histamina como su neurotransmisor. Todos tienden a implicar a numerosos **receptores metabotrópicos** para el transmisor (v. pág. 206). A diferencia de los receptores ionotrópicos, que son en sí mismos canales iónicos, los receptores metabotrópicos están acoplados a enzimas como la adenilato-ciclasa o la fosfolipasa C mediante proteínas. Por ejemplo, el cerebro tiene entre 10 y 100 veces más receptores de ACh metabotrópicos (es decir, muscarínicos) que ionotrópicos (es decir, nicotínicos). A continuación describiremos brevemente la anatomía y las posibles funciones de cada sistema principal (fig. 13-7).

Las neuronas que contienen **noradrenalina** están en el diminuto **locus cerúleo** (del latín «mancha azul» debido al pigmento de sus células), situado bilateralmente en el tronco encefálico (v. fig. 13-7*A*). Cada locus cerúleo humano contiene aproximadamente 12.000 neuronas. Los axones procedentes de este locus inervan la práctica totalidad del cerebro: la totalidad de la corteza cerebral, el tálamo, el hipotálamo, el bulbo olfatorio, el cerebelo, el mesencéfalo y la médula espinal. ¡Una sola de sus neuronas puede establecer más de 250.000 sinapsis y dicha célula puede tener una rama axonal en la corteza *cerebral* y otra en la corteza *cerebelosa*! Las células del locus cerúleo parecen estar implicadas en la regulación de la atención, de la vigilia y de los ciclos de sueño-vigilia, así como en el aprendizaje y la memoria, la ansiedad y el dolor, el estado de ánimo y el metabolismo cerebral. Los registros de ratas y monos despiertos en estudios comportamentales demuestran que las neuronas del locus cerúleo se activan mejor por estímulos sensoriales no dolorosos nuevos e inesperados en el entorno del animal. Son menos activas cuando los animales no están en guardia, tumbados tranquilamente haciendo la digestión de una comida. El locus cerúleo puede participar en el despertar general del cerebro durante eventos interesantes que suceden en el mundo exterior.

Las neuronas que contienen **serotonina** están en su mayoría agrupadas dentro de los nueve **núcleos del rafe** (v. fig. 13-7*B*). Rafe significa «cresta» o «junta» en griego, y de hecho, los núcleos del rafe descansan a cada lado sobre la línea media del tronco encefálico. Cada núcleo se proyecta a regiones diferentes del cerebro y en conjunto inervan a la mayoría del SNC de la misma forma difusa que las neuronas del locus cerúleo. Al igual que las neuronas de este último, las células de los núcleos del rafe disparan más rápidamente durante la vigilia, cuando el animal está despierto y activo. Las neuronas del rafe disminuyen su actividad durante ciertas fases del sueño. El locus cerúleo y el rafe forman parte de un concepto venerable llamado **sistema activador reticular ascendente,** que implica al «núcleo» reticular del tronco encefálico en procesos de activación y despertar del prosencéfalo. Parece que las neuronas del rafe están íntimamente implicadas en el control de los ciclos de sueño-vigilia, así como de las diferentes fases del sueño. Las neuronas serotoninérgicas del rafe también se han visto implicadas en el control del estado de ánimo y en ciertos tipos de comportamiento emocional. Numerosas drogas alucinógenas, como la dietilamida del ácido lisérgico (LSD), ejercen aparentemente sus efectos a través de la interacción con los receptores de serotonina. La serotonina también puede estar implicada en la depresión clínica; algunos

booksmedicos.org

booksmedicos.org

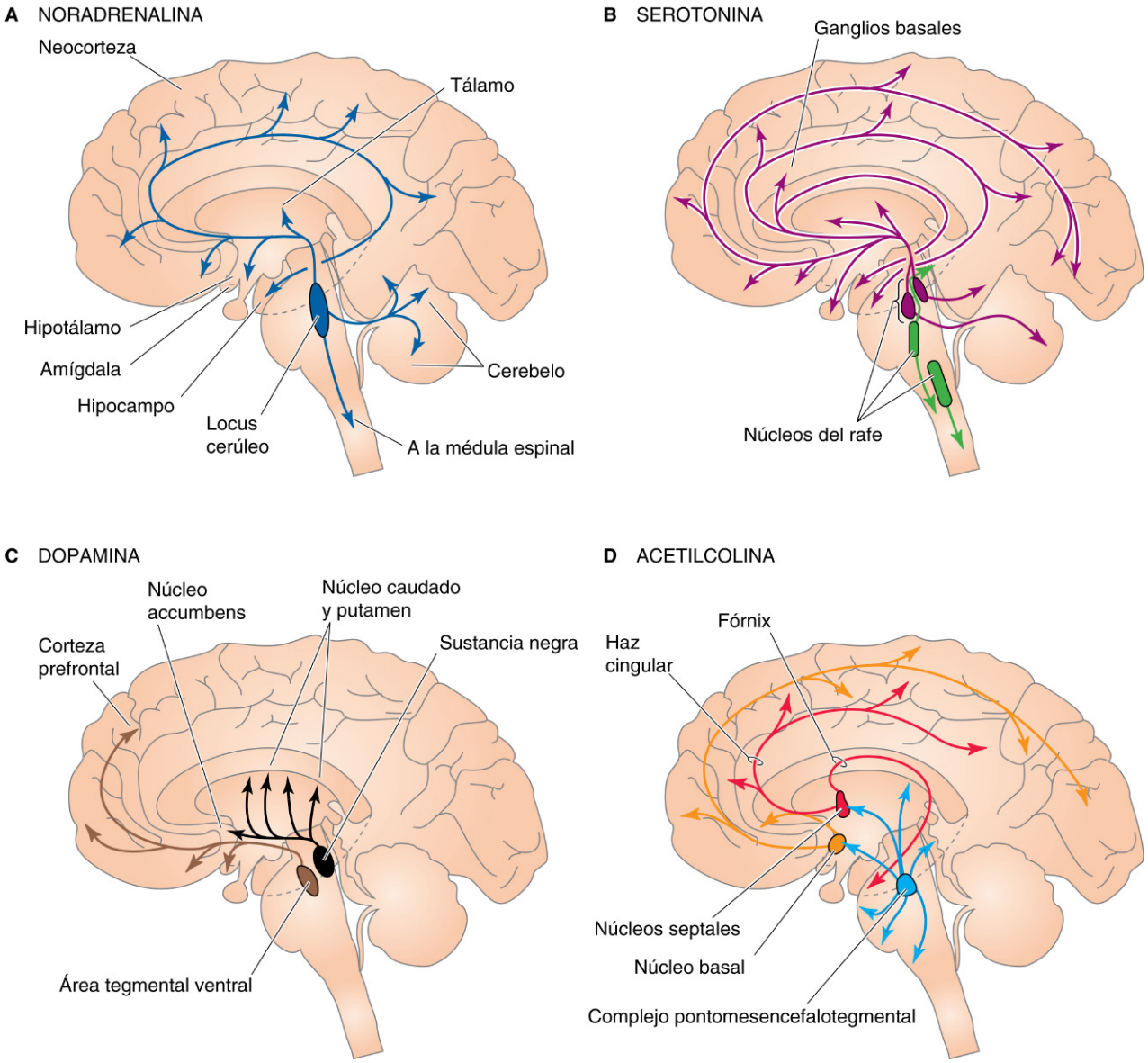


Figura 13-7 Cuatro sistemas de neuronas conectadas difusamente usando transmisores moduladores. **A,** Las neuronas que contienen noradrenalina se localizan en el locus cerúleo e inervan casi cualquier región del SNC. **B,** Las neuronas que contienen serotonina se localizan en dos grupos de núcleos del rafe y se proyectan a la mayor parte del cerebro. **C,** Las neuronas que contienen dopamina se localizan en la sustancia negra (y estas se proyectan al estriado) y al área tegmental ventral (y estas se proyectan a la corteza prefrontal y a partes del sistema límbico). **D,** Las neuronas que contienen ACh se localizan en el complejo prosencefálico basal, el cual abarca los núcleos septales y el núcleo basal; las neuronas se proyectan al hipocampo y a la neocorteza. Otras neuronas que contienen ACh se originan en el complejo colinérgico pontomesencefalotegmental y se proyectan al tálamo dorsal y a parte del prosencéfalo.

de los fármacos más eficaces usados en la actualidad para tratar la depresión (p. ej., fluoxetina [Prozac]) son potentes inhibidores de la recaptación de la serotonina y por tanto prolongan su acción en el cerebro.

Aunque las neuronas que contienen **dopamina** están dispersas por todo el SNC, dos grupos de células dopaminérgicas íntimamente relacionadas tienen las características de los sistemas moduladores difusos (v. fig. 13-7*C*). Uno de estos grupos es la **sustancia negra** del mesencéfalo. Sus células proyectan axones al estriado, una parte de los ganglios basales, y en cierto modo facilitan el inicio del movimiento voluntario. La degeneración de las células que contienen dopamina en la sustancia negra produce un agravamiento progresivo de la disfunción motora de la enfermedad de Parkinson. Otra serie de neuronas dopaminérgicas está en el **área tegmental ventral** del mesencéfalo; estas neuronas inervan la parte del prosencéfalo que abarca a la corteza prefrontal y a partes del sistema límbico. Se han implicado en sistemas neurales que actúan de mediadores de refuerzo o recompensa, así como en aspectos de la adicción a drogas y en trastornos psiquiátricos, y en concreto en la esquizofrenia. Los neurolépticos que son miembros de la clase de fármacos antipsicóticos son antagonistas de ciertos receptores dopaminérgicos.

La **acetilcolina** es el transmisor familiar de la unión neuromuscular y el sistema nervioso autónomo. En el interior del cerebro

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

hay dos sistemas colinérgicos moduladores difusos principales: el **complejo prosencefálico basal** (que inerva al hipocampo y a toda la neocorteza) y el **complejo colinérgico pontomesencefalotegmental** (que inerva al tálamo dorsal y a partes del prosencéfalo) (v. fig. 13-7*D*). Las funciones de estos sistemas no se conocen con detalle, pero el interés se ha alimentado por las pruebas de su implicación en la regulación de la excitabilidad cerebral general durante la vigilia y los ciclos de sueño-vigilia, así como quizás en el aprendizaje y en la formación de la memoria.

En conjunto, los sistemas moduladores difusos pueden considerarse proveedores de la regulación general de la función cerebral, de forma muy parecida a cómo el sistema nervioso autónomo (v. cap. 14) regula los órganos de los sistemas corporales. Dado que sus axones se extienden ampliamente por el SNC, unas pocas neuronas moduladoras pueden tener una influencia inusualmente fuerte sobre el comportamiento.

Las sinapsis eléctricas realizan funciones especializadas en el sistema nervioso de los mamíferos

Muchas células están acopladas entre sí a través de uniones comunicantes. Los grandes y relativamente poco selectivos canales de las uniones comunicantes (v. pág. 165) permiten que las corrientes iónicas fluyan en ambas direcciones (en la mayoría de los tipos de uniones comunicantes) o unidireccionalmente (en tipos infrecuentes). Se deduce de la ley de Ohm que si dos células están acopladas por uniones comunicantes y presentan voltajes de membrana diferentes, la corriente fluirá de una célula a la otra (v. fig. 6-18*C*). Si la primera célula genera un potencial de acción, la corriente fluirá a través de los canales de la unión comunicante y despolarizará a la segunda célula; este tipo de flujo de corriente, por ejemplo, es la base para la conducción de la excitación a través del músculo cardíaco. Dicha disposición tiene toda la pinta de una sinapsis, y, de hecho, cuando las uniones comunicantes interconectan neuronas, las describimos como sinapsis eléctricas.

Pudiera parecer que las sinapsis eléctricas tienen muchas ventajas sobre las sinapsis químicas: son sumamente rápidas y están limitadas solamente por las constantes de tiempo de los sistemas implicados, utilizan poca energía metabólica o maquinaria molecular, son sumamente fiables y pueden ser bidireccionales. De hecho, las sinapsis eléctricas se han observado recientemente en la práctica totalidad del SNC de los mamíferos. Interconectan neuronas inhibidoras de la corteza cerebral y el tálamo, neuronas excitadoras del tronco encefálico y la retina y una variedad de otras neuronas en el hipotálamo, los ganglios basales y la médula espinal. Prácticamente en la totalidad de estos sitios, la proteína conexina-36 (Cx36) de la unión comunicante, que se expresa exclusivamente en las neuronas del SNC y en las células β del páncreas, es un componente esencial de las sinapsis eléctricas (v. fig. 6-18*C*). Las células gliales cerebrales expresan otros tipos diferentes de conexinas. Sin embargo, en todas las localizaciones anteriormente mencionadas, las sinapsis eléctricas suelen estar en menor número que las sinapsis químicas. Las uniones comunicantes interconectan universalmente los fotorreceptores de la retina, los astrocitos y otros tipos de glía (v. pág. 289) por todo el SNC, y la mayoría de los tipos celulares en las fases iniciales del desarrollo embrionario.

¿Por qué predominan más en el cerebro maduro las sinapsis químicas, complejas y relativamente lentas, que las sinapsis eléctricas? Los estudios comparativos sugieren varios motivos para la predominancia de las sinapsis químicas en las neuronas de los mamíferos. El primero es la **amplificación.** Las sinapsis eléctricas no amplifican la señal que pasa de una célula a la siguiente; solo pueden disminuirla. Por tanto, si una célula presináptica es relativamente pequeña con respecto a su célula postsináptica acoplada, la corriente que se genera a través de la sinapsis eléctrica también será pequeña y por tanto la «fuerza sináptica» también lo será. Por el contrario, una pequeña cantidad de neurotransmisor liberada en una sinapsis química puede desencadenar una cascada de eventos moleculares amplificados que pueden causar un cambio postsináptico relativamente grande.

Una segunda ventaja de las sinapsis químicas es su capacidad para **excitar** o **inhibir selectivamente a las neuronas postsinápticas.** Las sinapsis eléctricas no son inherentemente excitadoras o inhibidoras, aunque pueden tener ambos efectos en las circunstancias correctas. Las sinapsis químicas pueden inhibir con fiabilidad, simplemente abriendo canales que sean selectivos para los iones con potenciales de equilibrio relativamente negativos; pueden excitar abriendo canales que sean selectivos para iones con potenciales de equilibrio positivos respecto al potencial de reposo.

Una tercera ventaja de las sinapsis químicas es que pueden transmitir información a lo largo de un **amplio dominio temporal.** Las sinapsis químicas, al usar diferentes transmisores, receptores, segundos mensajeros y efectores, pueden generar una amplia gama de efectos postsinápticos en períodos de tiempo que van desde unos pocos milisegundos hasta minutos e incluso horas. Los efectos de las sinapsis eléctricas generalmente se limitan al tiempo que dura el evento presináptico.

Una cuarta ventaja de las sinapsis químicas es que son las campeonas de la **plasticidad;** su fuerza puede estar en una función de la actividad neural reciente y por tanto pueden desempeñar un papel en el aprendizaje y la memoria, lo cual es esencial para el éxito de las especies de vertebrados. Las sinapsis eléctricas también muestran formas de plasticidad a largo plazo, aunque este aspecto no se ha estudiado con detalle en el SNC de los mamíferos.

Merece la pena señalar que las pocas ventajas percibidas para las sinapsis eléctricas pueden ser más aparentes que reales. La bidireccionalidad no es claramente útil en muchos circuitos neurales y la diferencia en la velocidad de la transmisión puede ser demasiado pequeña para que sea importante en la mayoría de los casos. Las sinapsis eléctricas ejercen funciones importantes pero especializadas en el sistema nervioso. Parecen ser más prevalentes en los circuitos neurales en los que se premie la velocidad o un alto grado de sincronía: sistemas de escape rápido, la coordinación fina de los movimientos oculares rápidos o la sincronización de las neuronas que generan una actividad rítmica. Las uniones comunicantes también son eficaces para propagar la corriente difusamente a lo largo de grandes redes de células, lo que parece ser su función en los fotorreceptores y la glía.

SISTEMAS DE NEUROTRANSMISORES DEL CEREBRO

El sistema nervioso de los mamíferos utiliza docenas de neurotransmisores diferentes que actúan sobre más de 100 tipos de receptores; estos receptores estimulan a numerosos sistemas de segundos mensajeros, los cuales regulan a su vez a docenas de canales iónicos y enzimas. A estas vías de señalización sináptica las denominamos *sistemas transmisores*. No basta con conocer la identidad de un neurotransmisor para predecir su efecto, sino que también debe conocerse la naturaleza de los componentes con los que interacciona, y dichos componentes pueden variar de una parte a otra del cerebro e incluso entre partes de una sola neurona. Los componentes de los sistemas transmisores son extremadamente complejos. En este apartado señalamos la intrincada y vital red

booksmedicos.org

booksmedicos.org

de neurotransmisores. La relevancia clínica del tema es difícil de recalcar. Es probable que la mayoría de los fármacos que alteran la función mental lo hagan interaccionando con los sistemas neurotransmisores del cerebro. Los trastornos de estos sistemas también están implicados en numerosas enfermedades cerebrales devastadoras, como la esquizofrenia, la depresión, la epilepsia, la enfermedad de Parkinson, las lesiones de los ictus y las drogadicciones.

La mayoría de los transmisores del cerebro son sustancias bioquímicas frecuentes

La mayoría de los neurotransmisores son similares o idénticos a sustancias químicas estándar de la vida, a las mismas sustancias que utilizan todas las células para el metabolismo. Las moléculas transmisoras pueden ser grandes o pequeñas. Las pequeñas, como los **aminoácidos** glutamato, aspartato, GABA y glicina, también son nutrientes simples (fig. 13-8*A*). Las células utilizan los aminoácidos como fuente de energía y para la construcción de proteínas esenciales, pero también han asimilado estas moléculas comunes para funciones esenciales y de mensajería generalizada en el cerebro. Otra clase importante de pequeños neurotransmisores son las aminas, como las **monoaminas** (p. ej., ACh, serotonina e histamina) enumeradas en la figura 13-8*B* y las **catecolaminas** (p. ej., dopamina, noradrenalina y adrenalina) enumeradas en la figura 13-8*C*. Las neuronas sintetizan estos transmisores pequeños añadiendo solamente unos pocos pasos químicos a las vías de la glucosa y de los aminoácidos presentes en todas las células. Los derivados de las purinas también pueden ser neurotransmisores importantes. Por ejemplo, una molécula clave del metabolismo celular que también actúa como neurotransmisor es el ATP, que es un intermediario químico fundamental del metabolismo energético y está presente en numerosas vesículas sinápticas. También es liberado desde varias sinapsis en los sistemas nerviosos central y periférico. Por ejemplo, parece que el ATP es el transmisor responsable de la vasoconstricción simpática en las arterias pequeñas y las arteriolas. El ATP actúa sobre una amplia gama de receptores para nucleótidos, tanto ionotrópicos como metabotrópicos. La adenosina también es un transmisor en el SNC.

Las moléculas transmisoras grandes, que constituyen un grupo mucho más numeroso, son proteínas o trocitos de proteínas denominados **péptidos neuroactivos.** En la figura 13-9 se muestran algunos de los neuropéptidos mejor estudiados. Muchos fueron identificados originariamente en tejidos no neurales, como el intestino o en glándulas endocrinas, y más tarde se observaron en terminales nerviosas cerebrales o en el sistema nervioso periférico. Su tamaño es variable, desde dipéptidos (p. ej., *N*-acetilaspartilglutamato) hasta polipéptidos grandes. Entre los péptidos neuroactivos están las **endorfinas** (sustancias *endó*genas con acciones parecidas a la m*orfina*), entre las que se incluyen péptidos pequeños llamados encefalinas. El término *opioides (u opiáceos)* hace referencia a todas las sustancias con una farmacología parecida a la morfina: las endorfinas (endógenas) así como la morfina y la heroína (exógenas).

La síntesis de la mayoría de los neuropéptidos comienza como la de cualquier otra proteína secretora (v. pág. 34), con el ensamblaje de una **prehormona** grande dirigido por el ribosoma. A continuación, la prehormona se recorta en el aparato de Golgi para formar una **prohormona** más pequeña y después se reduce a neuropéptidos activos pequeños que son empaquetados en vesículas. De este modo, la síntesis de los neuropéptidos difiere notablemente de la de los transmisores pequeños.

Resumiendo, los neurotransmisores constan más o menos de una docena de moléculas pequeñas, más 50 a 100 péptidos de tamaños variables. Como norma, cada uno de los transmisores pequeños se almacena y se libera por unos grupos neuronales concretos, aunque algunos tipos de neuronas usan dos o más transmisores pequeños. Sin embargo, los péptidos suelen almacenarse y liberarse en las mismas neuronas que usan uno de los transmisores pequeños (tabla 13-1), una disposición llamada **colocalización** de los neurotransmisores. De este modo, el GABA puede presentarse con la somatostatina en algunas sinapsis, con serotonina y encefalina en otras, etc. Los transmisores colocalizados pueden liberarse conjuntamente, pero por supuesto cada uno actúa sobre sus propios receptores. Además, tanto las vesículas claras como las de centro denso contienen ATP además de su transmisor primario.

Una de las sustancias peculiares que actúan como transmisores es una molécula gaseosa, el radical libre lábil **óxido nítrico (NO).** El **monóxido de carbono (CO)** y el sulfuro de hidrógeno (H_2S) también pueden actuar como transmisores, aunque las pruebas hasta el momento han sido contradictorias. El NO se sintetiza a

TABLA 13-1 Ejemplos de péptidos neuroactivos que colocalizan con moléculas neurotransmisoras pequeñas

MOLÉCULA PEQUEÑA	PÉPTIDOS COLOCALIZADOS
ACh	CGRP Encefalina Galanina GnRH Neurotensina Somatostatina y encefalina Sustancia P VIP
Adrenalina	Encefalina Neuropéptido Y Neurotensina Sustancia P
Dopamina	CCK Encefalina Neurotensina
GABA	CCK Encefalina Neuropéptido Y Somatostatina Sustancia P VIP
Glicina	Neurotensina
Glutamato	Sustancia P
Noradrenalina	Encefalina Neuropéptido Y Neurotensina Somatostatina Vasopresina
Serotonina	CCK Encefalina Sustancia P y TRH TRH

CCK, colecistocinina; CGRP, péptido relacionado con el gen de la calcitonina; GnRH, hormona liberadora de gonadotropina; TRH, hormona liberadora de tirotropina; VIP, péptido intestinal vasoactivo.
Datos de Hall ZW: An Introduction to Molecular Neurobiology. Sunderland, MA, Sinauer, 1992.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

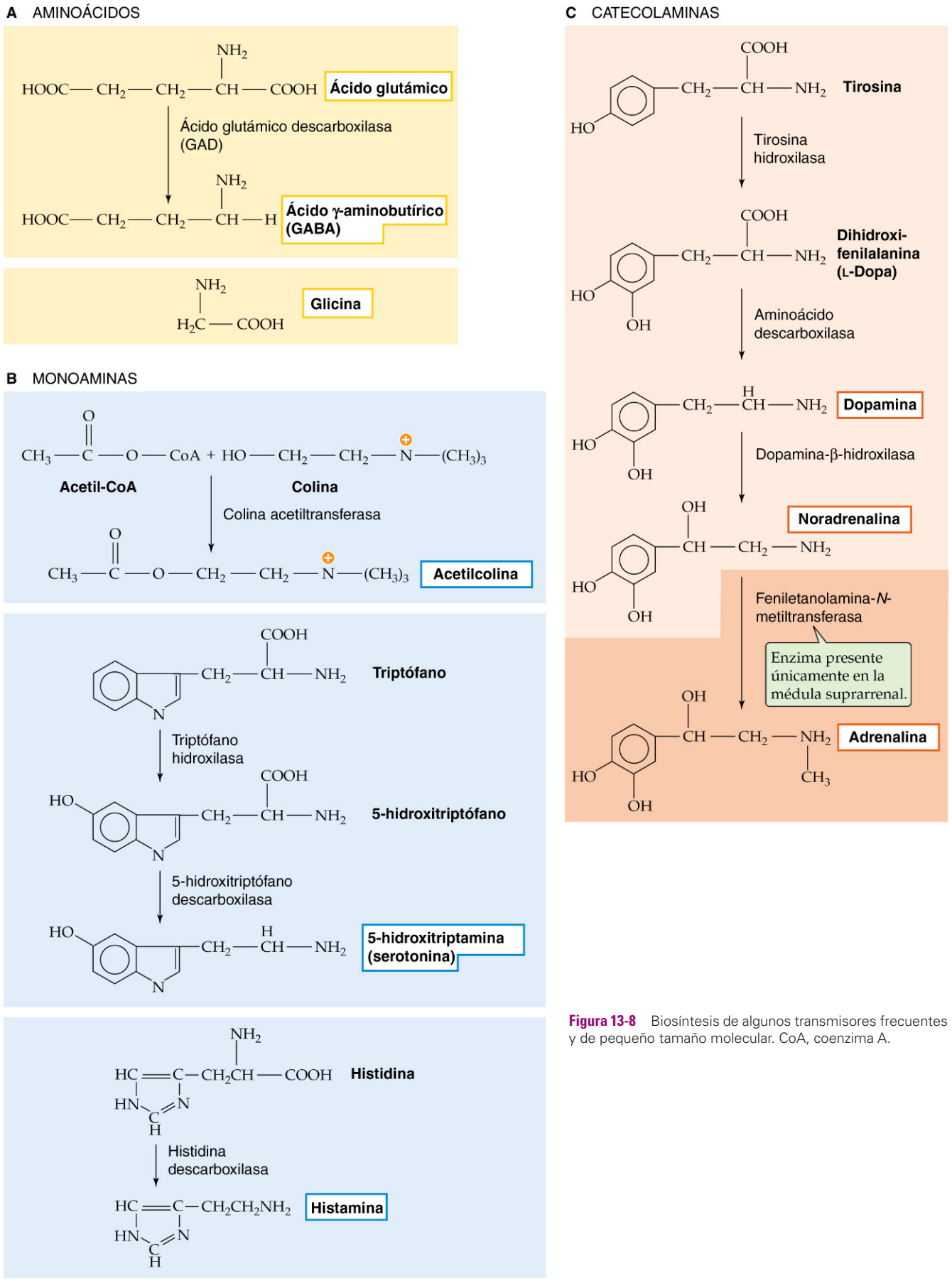


Figura 13-8 Biosíntesis de algunos transmisores frecuentes y de pequeño tamaño molecular. CoA, coenzima A.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

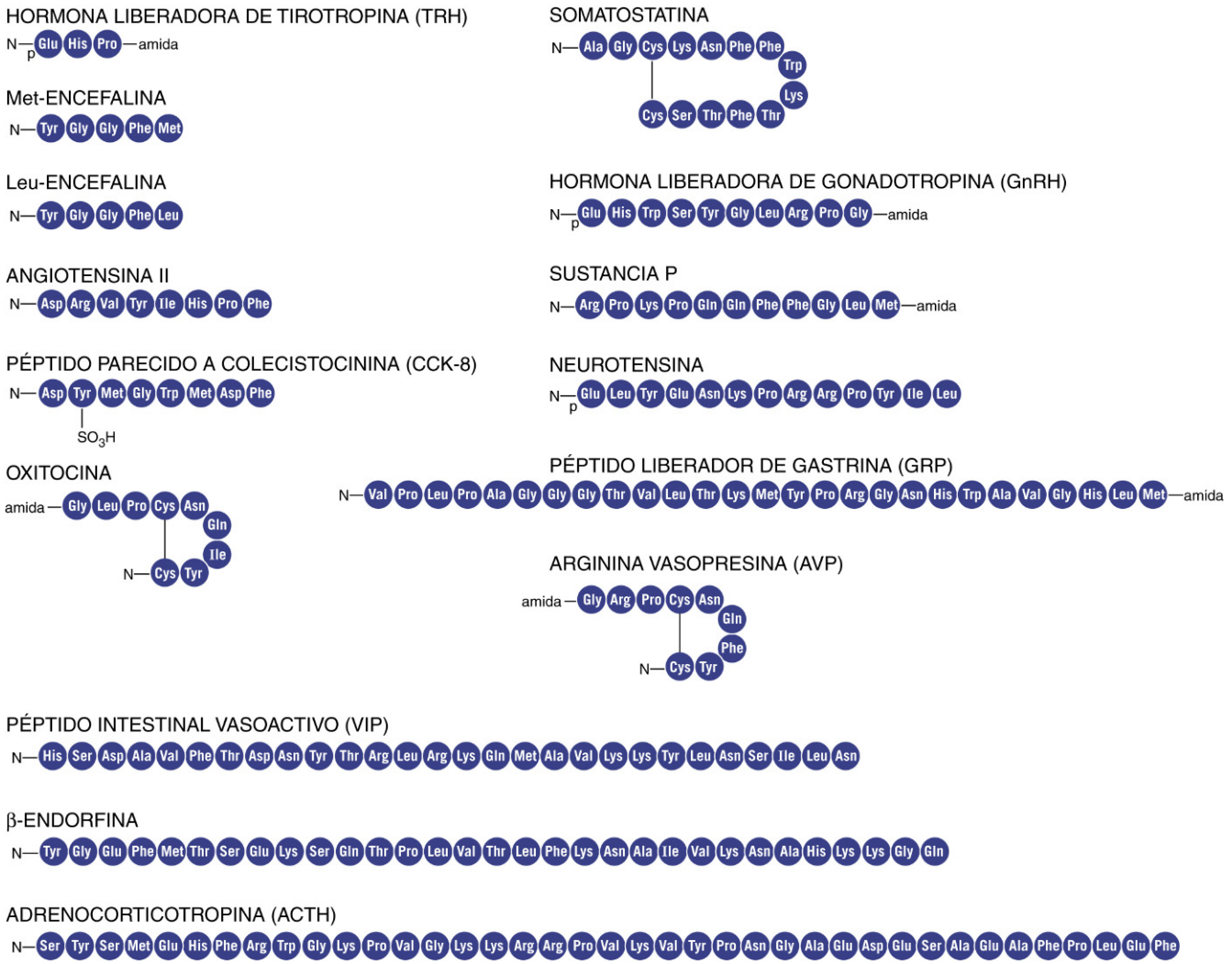


Figura 13-9 Estructura de algunos péptidos neuroactivos. Todos los péptidos son presentados con sus terminaciones NH_2 (es decir, la primera en ser sintetizada) a la izquierda, como es habitual en la actualidad para las proteínas en general. Sin embargo, obsérvese que para muchas de las hormonas peptídicas, los residuos aminoácidos estaban numerados antes de que se estableciese esta convención. La *p* en el glutamato aminoterminal en algunos de estos péptidos indica piroglutamato. N13-7

partir de la L-arginina en numerosas células del cuerpo (v. pág. 66). El NO y el CO pueden ejercer efectos biológicos potentes mediante la activación de la guanilato-ciclasa, la cual convierte el GTP en GMPc. Como neurotransmisor, el NO puede desempeñar funciones singulares. Parece que se libera desde las neuronas presinápticas y desde lo que nosotros consideramos como neuronas *post*sinápticas. Como el NO *no* se empaqueta en vesículas, su liberación no requiere un incremento de la $[Ca^{2+}]_i$, aunque sí su síntesis. El NO puede liberarse tanto desde neuronas presinápticas como postsinápticas. N13-2 Como el NO es pequeño y permeable a través de la membrana, puede difundir bastante más libremente que otras moléculas transmisoras, incluso atravesando una célula para influir sobre otra más alejada. Por otra parte, el NO es evanescente y se degrada rápidamente. Las funciones de los transmisores gaseosos (o «gasotransmisores») están empezando a estudiarse en detalle y levantan acalorados debates.

Los **endocannabinoides** son otro grupo inusual de posibles neurotransmisores. Entre ellos están la molécula lipófila endógena anandamida (de *ananda*, la palabra en sánscrito para «dicha interna») y el 2-araquidonoil glicerol (2-AG), metabolitos ambos del ácido araquidónico. Estas sustancias se llaman endocannabinoides porque se parecen al Δ^9-tetrahidrocannabinol (THC), el ingrediente activo de la marihuana, al ligarse y activar a los receptores «cannabinoides» acoplados a una proteína G específica. Merece la pena destacar que el cerebro posee más receptores cannabinoides que cualquier otro tipo de GPCR. Ciertas neuronas activadas sintetizan y liberan endocannabinoides, los cuales se mueven fácilmente a través de las membranas hasta los terminales presinápticos y modulan la liberación posterior de otros transmisores convencionales, como GABA y glutamato. Actualmente se desconoce su cometido normal en el cerebro. Sin embargo, la activación de los receptores cannabinoides con dosis bajas de THC da lugar a euforia, sensación de relajación, disminución del dolor y aumento del apetito; también pueden alterar la capacidad de resolución de problemas, la memoria a corto plazo y las habilidades motoras. Las dosis altas pueden alterar la personalidad y en ocasiones desencadenan alucinaciones. El THC y otras drogas relacionadas parecen ser prometedoras para el tratamiento de las náuseas y los vómitos de los pacientes oncológicos a

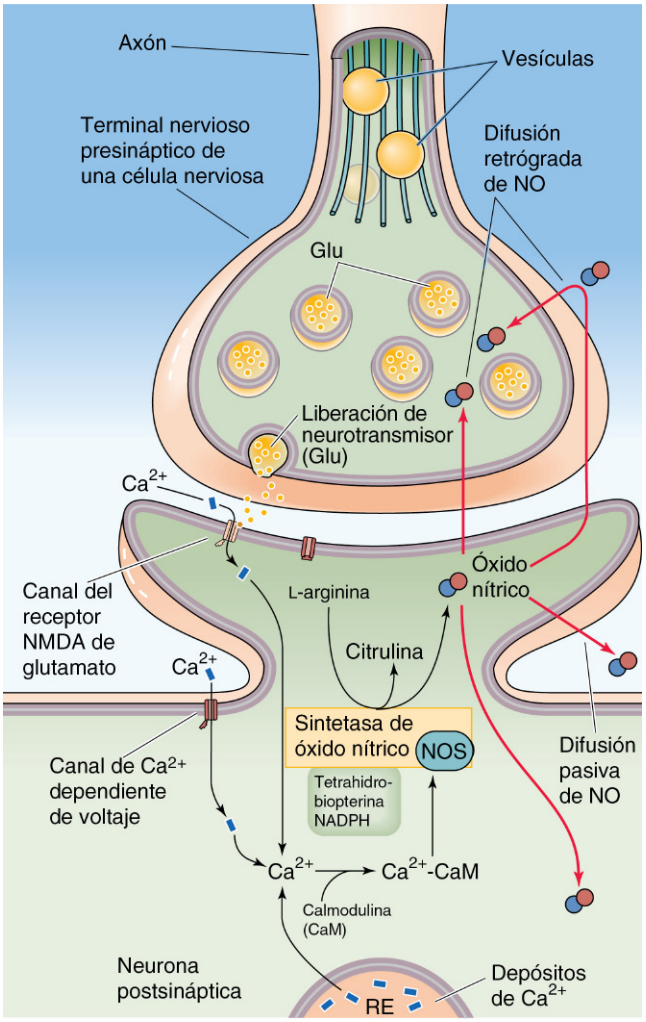
© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N13-2 NO como neurotransmisor en el SNC

Colaboración de Barry W. Connors



eFigura 13-2 Síntesis de NO en una neurona central. La liberación presináptica de glutamato desencadena la entrada de Ca^{2+} a través de los canales del receptor NMDA o de los canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje. A través de la calmodulina (CaM), el Ca^{2+} estimula la sintetasa de óxido nítrico (NOS; v. págs. 66-67). El NO difunde a través de las células hacia el exterior y afecta a los elementos presinápticos y postsinápticos de la misma sinapsis o de sinapsis vecinas. NADPH, nicotinamida-adenina-dinucleótido-fosfato reducido; RE, retículo endoplásmico.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N13-7 Piroglutamato y amidas del grupo carboxiterminal

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron, con George Farr proporcionando las estructuras químicas

La figura 13-9 muestra varios ejemplos de péptidos neuroactivos en los que el residuo aminoterminal es piroglutamato (indicado por una *p* en la estructura mostrada en la figura). Del mismo modo, la figura muestra varios ejemplos en los que el residuo carboxiterminal posee una amida.

Piroglutamato

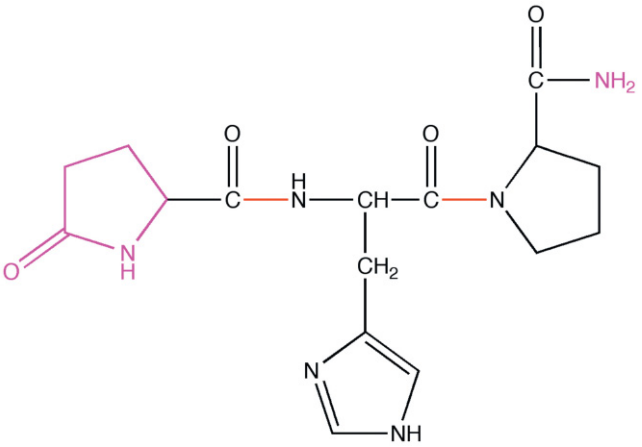
La figura 58-2 en el texto muestra el esqueleto peptídico de una proteína genérica. Imagine que el residuo situado más a la izquierda (es decir, aminoterminal) en esta figura es la cadena lateral para el glutamato (v. en la tabla 2-1 un listado de las cadenas laterales). Una reacción del grupo carboxilo en la cadena lateral del glutamato con el grupo aminoterminal da lugar a la creación de un derivado de amida en forma de un anillo de cinco miembros. Por ejemplo, la eFigura 13-3 muestra la estructura de la hormona liberadora de tirotropina (TRH).

Esta modificación postranslacional de un residuo de glutamato se llama residuo de piroglutamato. En la figura, los enlaces peptídicos se muestran en rojo. El piroglutamato es la estructura anular de color magenta a la izquierda.

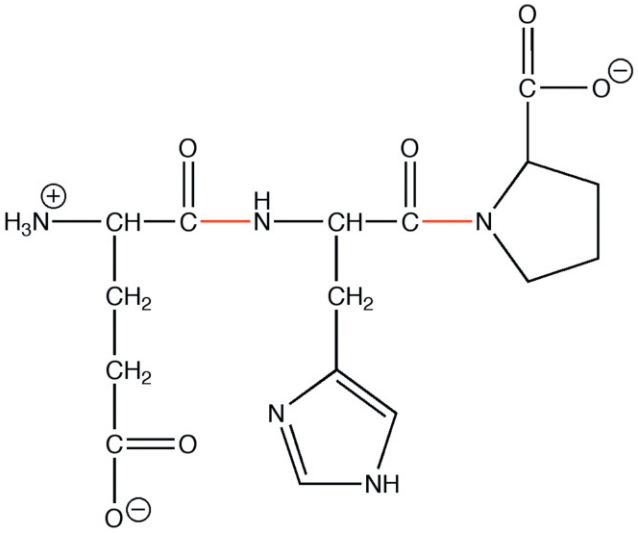
Amida carboxiterminal

La figura 58-2 muestra el esqueleto peptídico de una proteína. Obsérvese que el residuo situado más a la derecha (es decir, carboxiterminal) en esta figura posee un grupo carboxilo libre. Si este grupo carboxilo sufriera una reacción que transfiera un $–NH_2$, el resultado será un **grupo amida** (en el residuo carboxiterminal de la figura 58-2, reemplazar el grupo O^- por NH_2). En la eFigura 13-3 arriba, esta amida es el $–NH_2$ de color magenta a la derecha.

Para comparar, la eFigura 13-4 muestra un tripéptido hipotético *sin* el piroglutamato en el extremo aminoterminal y sin la amida en el extremo carboxiterminal.



eFigura 13-3 Estructura del tripéptido TRH.



eFigura 13-4 Estructura de un tripéptido hipotético de tipo TRH, que a diferencia del TRH, carece de piroglutamato aminoterminal y de la amida carboxiterminal.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

consecuencia de la quimioterapia, para la supresión del dolor crónico y para estimular el apetito en algunos pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida).

La mayoría de las sustancias químicas a las que denominamos neurotransmisores también existen en zonas no neuronales del cuerpo. Cada sustancia química puede ejercer funciones duales, de manera que pueden actuar como intermediarios de la comunicación en el sistema nervioso mientras realizan una función similar o completamente diferente en otras regiones del cuerpo. Por descontado, los aminoácidos se utilizan para fabricar proteínas en cualquier parte. El NO es una hormona local que relaja el músculo liso de los vasos sanguíneos (v. pág. 480). Sorprendentemente, las células con los valores más altos de ACh están en la córnea del ojo, aunque las células corneales carecen de receptores específicos para la ACh. No está claro qué hace la ACh en las células corneales, pero casi con toda seguridad no actúa como transmisor. Una de las funciones no mensajeras más interesantes de las moléculas de transmisor es su papel en el desarrollo del cerebro, incluso antes de que hayan aparecido las sinapsis. En las fases iniciales del desarrollo, los transmisores pueden regular la proliferación, la migración y la diferenciación celular, ayudando en cierto modo a formar el cerebro antes de que le ayuden a funcionar.

Los transmisores sinápticos pueden estimular, inhibir o modular la neurona postsináptica

Cada unión neuromuscular desempeña una labor simple y estereotipada: cuando la motoneurona descarga un potencial de acción, la unión debe excitar fiablemente la célula muscular para que esta produzca un potencial de acción y se contraiga. Las decisiones acerca de las contracciones musculares (dónde, cuándo y cuánto) se toman en el SNC, y la unión neuromuscular existe simplemente para comunicar dicha decisión al músculo de forma fiable y sin ambages. Para llevar a cabo esta función, la transmisión neuromuscular ha evolucionado con el fin de ser sólida y a prueba de fallos, incluso en las condiciones fisiológicas más extremas.

Las sinapsis entre las neuronas suelen desempeñar un cometido más sutil en la comunicación y utilizan una amplia gama de mecanismos para realizar sus tareas más complejas. Al igual que las uniones neuromusculares, algunas sinapsis entre neuronas **(excitadoras)** pueden excitar rápidamente. Sin embargo, otras sinapsis **(inhibidoras)** pueden ocasionar una inhibición intensa al disminuir directamente la excitabilidad postsináptica (inhibición postsináptica). En una tercera clase de sinapsis **(moduladoras),** la sinapsis tiene a menudo efectos directos escasos o nulos por sí misma, pero regula o modifica el efecto de otras sinapsis excitadoras o inhibidoras actuando sobre las membranas presinápticas o postsinápticas. Las diferentes entradas sinápticas en las *neuronas piramidales* de la corteza cerebral son ejemplos de estos tres tipos básicos de sinapsis. En el ejemplo mostrado en la figura 13-10, una neurona piramidal de corteza visual recibe una sinapsis excitadora desde el tálamo (con glutamato como neurotransmisor), una sinápsis inhibidora desde una interneurona (con GABA como neurotransmisor) y una sinapsis moduladora desde el locus cerúleo (con noradrenalina como neurotransmisor).

Sinapsis excitadoras Las células piramidales reciben entradas excitadoras desde numerosas fuentes, incluidos los axones del tálamo. La mayoría de las *sinapsis excitadoras* rápidas en el cerebro utilizan **glutamato** como neurotransmisor y las sinapsis tálamocorticales no son una excepción (v. fig. 13-10). El **aspartato** también puede ejercer de neurotransmisor en algunas regiones del SNC. Ambos aminoácidos ejercen efectos similares sobre los receptores excitadores postsinápticos de aminoácidos. Por conveniencia, a estos tipos de sinapsis se les suele denominar presuntamente **glutamatérgicas.** Estos aminoácidos excitadores se unen a un grupo de

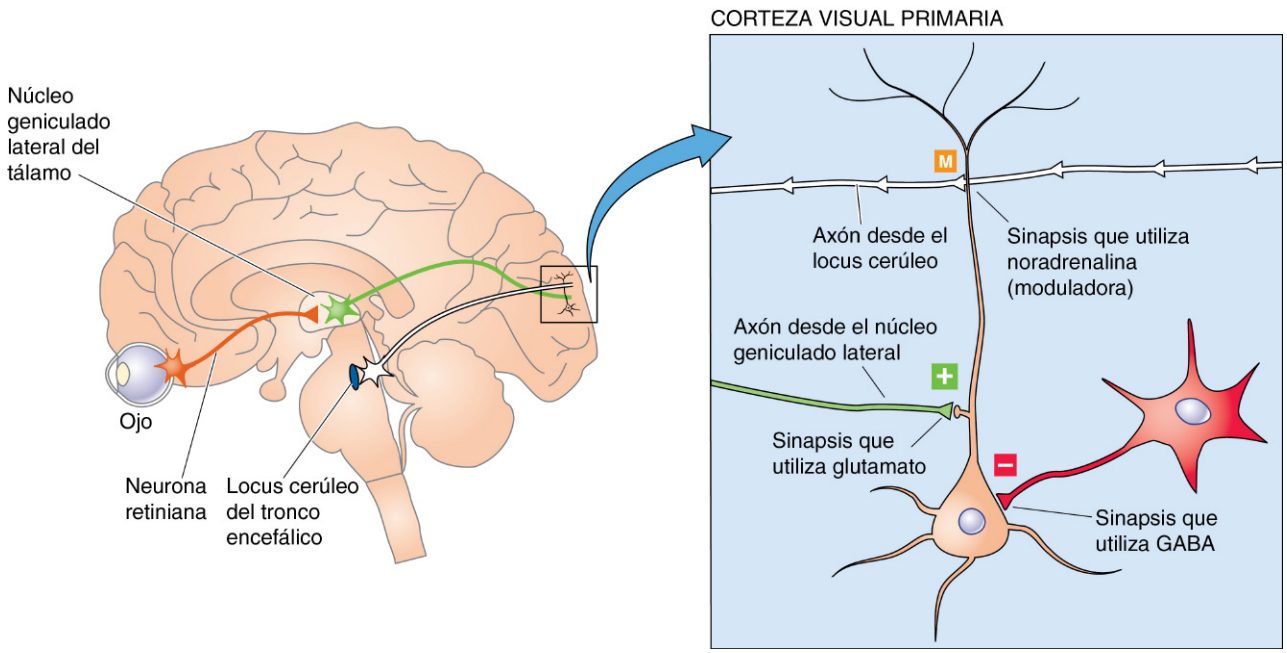


Figura 13-10 Circuito sináptico de la corteza visual. Las vías visuales que se originan en la retina activan neuronas en el núcleo geniculado lateral del tálamo. Estas neuronas que contienen glutamato establecen a su vez sinapsis con las neuronas piramidales corticales y producen cierta *excitación*. Por otra parte, dentro de la corteza visual primaria, una neurona que contiene GABA actúa de mediadora en la *inhibición* localizada. Las células pequeñas en el locus cerúleo, un núcleo del tronco encefálico, establecen conexiones ampliamente divergentes con neuronas corticales y liberan noradrenalina, y de este modo *modulan* la actividad cortical.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

canales catiónicos rápidos dependientes de ligando. Cuando son activados por el glutamato sináptico, los canales dependientes de glutamato generan un **potencial excitatorio postsináptico (PEPS)** muy parecido al producido por la ACh en la unión neuromuscular (v. pág. 210), salvo por el hecho de que suele ser mucho más pequeño que el PEPS en el músculo. En el ejemplo mostrado en la figura 13-11 (lado izquierdo), el glutamato produce el PEPS al activar un canal catiónico no selectivo que tiene una conductancia parecida para el Na^+ y el K^+. De este modo, el **potencial de inversión** (v. pág. 146) del PEPS es de aproximadamente 0 mV, a medio camino entre el potencial de equilibrio para el Na^+ (E_{Na}) y para el K^+ (E_K). Un PEPS derivado de la activación de una *única* sinapsis glutamatérgica en la corteza cerebral alcanza su máximo entre 0,01 y unos pocos milivoltios (dependiendo de numerosos factores, como el tamaño de la célula postsináptica y el tamaño de la sinapsis), mientras que un único PEPS en la unión neuromuscular alcanza un pico máximo de unos 40 mV, una diferencia de entre 40 y 4.000 veces. Obviamente, la mayoría de las sinapsis glutamatérgicas no están diseñadas a prueba de fallos. Necesitan la sumación de los PEPS de muchas de estas sinapsis para despolarizar a una neurona postsináptica hasta el umbral necesario para desencadenar un potencial de acción.

Sinapsis inhibidoras Las células musculares esqueléticas de los vertebrados solo tienen sinapsis excitadoras. Por otra parte, la práctica totalidad de las neuronas centrales tienen numerosas sinapsis excitadoras *e inhibidoras*. De este modo, la excitabilidad de la mayoría de las neuronas en un momento dado está gobernada por el equilibrio dinámico entre la excitación y la inhibición. Los transmisores inhibidores **GABA** y **glicina** son los transmisores de la gran mayoría de las sinapsis inhibidoras. De hecho, la sinapsis inhibidora entre la interneurona y la célula piramidal en la figura 13-10 utiliza GABA. Tanto el GABA como la glicina se unen a receptores que abren canales selectivos de Cl^- (v. pág. 213). La conductancia del Cl^- suele tener una influencia inhibidora, ya que el potencial de equilibrio para el Cl^- (E_{Cl}) en las neuronas es casi o ligeramente más negativo con respecto al potencial de reposo de la neurona. Así pues, el potencial de inversión para el **potencial inhibitorio postsináptico (PIPS)** mediado por el Cl^- es el mismo que para el E_{Cl}. Cuando aumenta la conductancia del Cl^-, el V_m tiende a desplazarse hacia el E_{Cl} (v. fig. 13-11, lado derecho). El efecto es inhibidor, ya que tiende a oponerse a otros factores (principalmente los PEPS) que de otro modo podrían desplazar el V_m hacia o por encima del umbral para disparar un potencial de acción.

Sinapsis moduladoras Numerosas formas de *modulación sináptica* influyen en el sistema nervioso (v. págs. 328-333). A modo de ejemplo podemos considerar los axones que se originan en el locus cerúleo, que establecen gran número de sinapsis con células piramidales corticales (v. figs. 13-7*A* y 13-10). Estos axones liberan el transmisor **noradrenalina,** un modulador clásico con múltiples efectos. La noradrenalina actúa sobre los receptores adrenérgicos β en la membrana de la célula piramidal (también puede actuar sobre los receptores α al mismo tiempo). A diferencia de las acciones de los aminoácidos rápidos sobre transmisión sináptica, este efecto de la noradrenalina tiene por sí mismo una influencia escasa o prácticamente nula sobre la actividad de la neurona en reposo. Sin embargo, una célula expuesta a la noradrenalina reaccionará con más potencia cuando sea estimulada por una fuerte entrada excitadora (normalmente por sinapsis glutamatérgicas), como se muestra en la figura 13-12. Así pues, la noradrenalina *modula* la respuesta de la célula a otras entradas sinápticas.

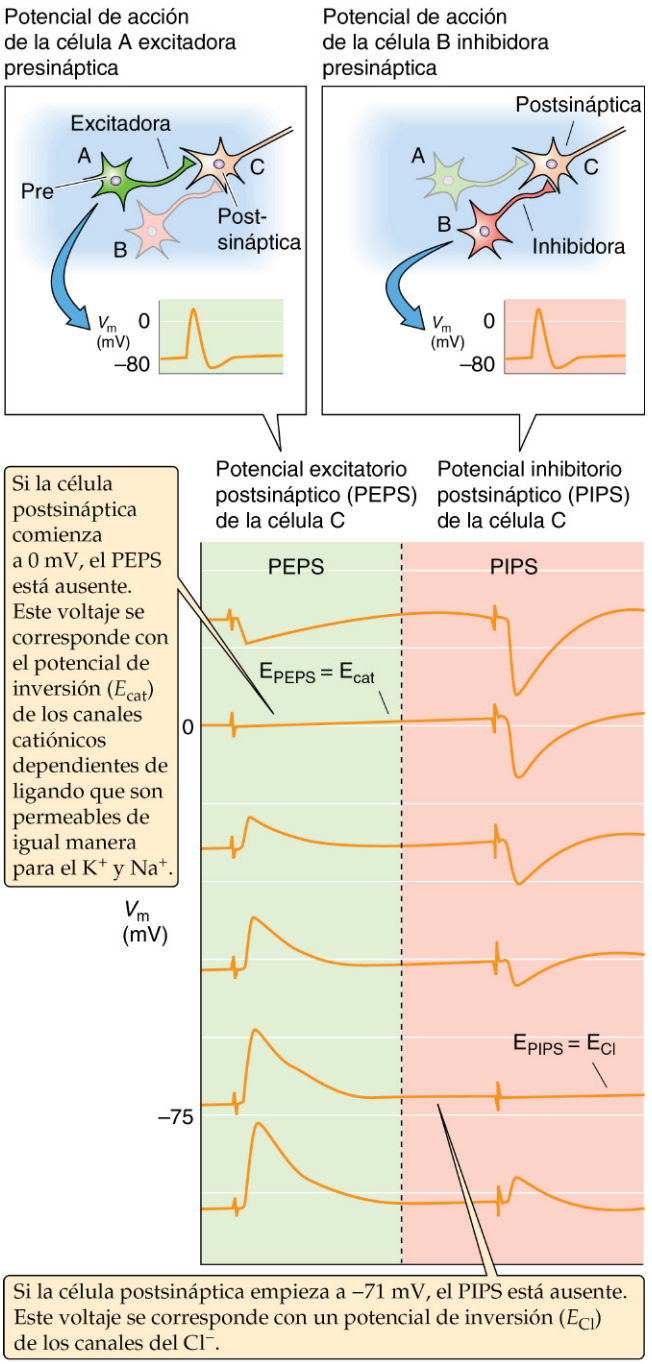


Figura 13-11 Dependencia del voltaje de los PEPS y los PIPS en el sistema nervioso. Una neurona presináptica excitadora (célula A) y una neurona presináptica inhibidora (célula B) establecen sinapsis con una tercera neurona (célula C). En este experimento, los investigadores inyectaron la suficiente corriente en la célula C para fijar inicialmente el V_m a cada uno de los seis valores mostrados en la figura. Para cada registro, el experimentador estimulaba en primer lugar la neurona presináptica estimuladora para generar un PEPS en la neurona postsináptica y después estimulaba la neurona presináptica inhibidora para generar un PIPS. Estos PEPS y PIPS reflejan las actividades de múltiples sinapsis en la célula C. El potencial de inversión para el PEPS es aproximadamente de 0 mV (es decir, la estimulación de la neurona presináptica excitadora no tiene ningún efecto), ya que el Na^+ y el K^+ se conducen a través del canal igual de bien. El potencial de inversión para el PIPS es aproximadamente de −71 mV (es decir, la estimulación de la neurona presináptica inhibidora no tiene ningún efecto). Este valor es E_{Cl}, el cual indica que el PIPS está mediado por un canal de Cl^-.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

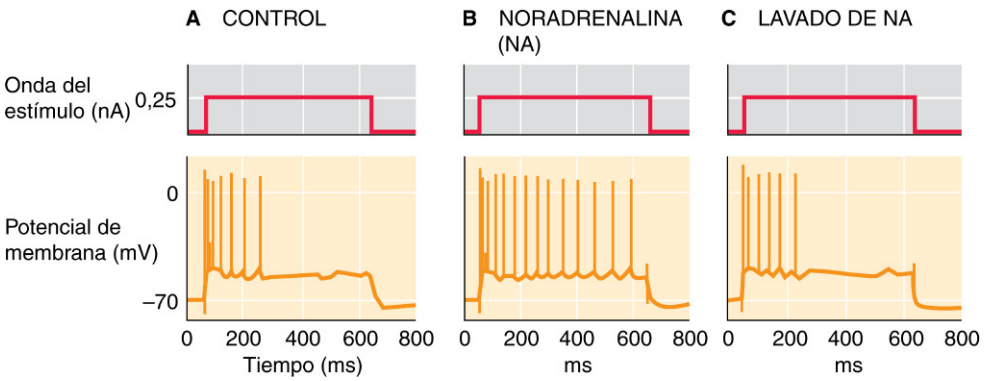


Figura 13-12 Efecto modulador de la noradrenalina. **A,** La inyección de una neurona del hipocampo con un pulso cuadrado de corriente despolarizante da lugar a una respuesta «fásica» de potenciales de acción: espigas frecuentes al inicio, pero adaptación a medida que se mantiene el pulso de corriente. **B,** La aplicación de noradrenalina provoca que las espigas desencadenadas por el pulso de corriente se mantengan más tiempo (respuesta «tónica»). **C,** La célula vuelve a su estado de control como en **A.** (Datos de Madison DV, Nicoll RA: Actions of noradrenaline recorded intracellularly in rat hippocampal CA1 pyramidal neurones, in vitro. J Physiol 372:221–244, 1986.)

Los mecanismos moleculares de los **neuromoduladores** son complejos y diversos, pero todos comienzan con una GPCR que activa una cascada de señalización intracelular (v. págs. 51-66). La unión de la noradrenalina al receptor adrenérgico β estimula a la enzima intracelular adenilato-ciclasa, que aumenta los niveles intracelulares de AMPc (el segundo mensajero), el cual estimula a su vez la tasa de fosforilación de otras enzimas. En el interior de la neurona cortical, la fosforilación de uno o más tipos de canales de K^+ disminuye la probabilidad de que se abran los canales (v. pág. 163). Un menor número de canales de K^+ abiertos implica una mayor resistencia de membrana, una mayor excitabilidad y una menor adaptación de la frecuencia de descarga de espigas durante estímulos prolongados. Esta vía del canal del K^+ es uno de los numerosos mecanismos por los que la noradrenalina puede influir sobre la célula. Otros efectos se generan cuando la noradrenalina activa a otros receptores adrenérgicos, y de este modo, diferentes sistemas de segundos mensajeros se acoplan a diferentes canales o enzimas. Los transmisores moduladores otorgan al sistema nervioso un potencial formidable y flexibilidad para variar su estado de excitabilidad.

Las proteínas G pueden afectar directamente a los canales iónicos o indirectamente a través de segundos mensajeros

Todas las células disponen de GPCR (v. págs. 51-66). En el apartado anterior hemos descrito el ejemplo del receptor de la noradrenalina y su efecto mediado por segundos mensajeros sobre ciertos canales de K^+. Sin embargo, la noradrenalina sola posee cinco tipos de receptores principales, dos receptores α y tres receptores β, que actúan sobre numerosos efectores. De hecho, cada transmisor posee varios GPCR y sus efectos son complejos e interactivos e implican a la práctica totalidad de los aspectos de la función celular a través de varios sistemas de mensajeros intracelulares. Los diferentes GPCR pueden reconocer a una amplia gama de transmisores, desde moléculas pequeñas hasta péptidos.

Las proteínas G activadas pueden desencadenar una variedad de respuestas en las sinapsis por cualquiera de las vías generales descritas en el capítulo 3: 1) la proteína G puede modular la apertura de un canal iónico directamente o mediante una vía corta de segundo mensajero, y 2) la proteína G puede activar a uno de los varios sistemas enzimáticos que implican segundos mensajeros y la consiguiente cascada de señalización.

La primera cascada de proteína G, y la más simple, supone la vinculación directa del receptor con la proteína G y el canal, y a veces se denomina **vía limitada a la membrana.** N13-3 En este caso, la proteína G puede ser el único mensajero entre el receptor y el efector. Esta vía es utilizada por una amplia gama de neurotransmisores. Por ejemplo, en el músculo cardíaco la ACh se une a un cierto tipo de receptor de ACh muscarínico (M_2) que activa a la proteína G, cuyas subunidades βγ provocan a su vez que se abra el canal de K^+ (v. fig. 13-13*B*, más adelante). Otros receptores en diversas células pueden modular otros canales de K^+ y Ca^{2+} de una forma parecida.

Una ventaja de la vía limitada a la membrana es que es relativamente rápida, empezando por 30 a 100 ms, aunque no es tan rápida como los canales dependientes de ligando, que no utilizan intermediarios entre el receptor y el canal, pero es más rápida que las numerosas cascadas de segundos mensajeros descritas a continuación. La vía limitada a la membrana también está muy localizada en comparación con otras cascadas. Como la proteína G no puede difundir muy lejos en el interior de la membrana, solamente pueden verse afectados los canales muy próximos. Este tipo de acoplamiento también otorga flexibilidad, ya que muchos tipos de receptores pueden acoplarse a una gama de canales al usar la proteína G intermediaria apropiada.

El otro tipo de señalización de la proteína G implica a sistemas enzimáticos y a segundos mensajeros, que a menudo difunden a través del citoplasma para influir en un canal iónico. La terminología merece cierta aclaración. Tradicionalmente, las sustancias químicas intracelulares pequeñas y difusibles (p. ej., AMPc, inositol 1,4,5-trisfosfato [IP_3]) que ayudan a transportar el mensaje entre el receptor del transmisor y un canal se denominan *segundos mensajeros.* El transmisor propiamente dicho se cuenta como el primer mensajero, si bien hay que observar que siguiendo esta lógica, el receptor no es un mensajero en absoluto, ni siquiera aunque transfiera una señal desde el neurotransmisor hasta la proteína G. La proteína G tampoco cuenta como mensajero ni tampoco las diferentes enzimas que puedan aparecer antes y después del segundo mensajero tradicional en cualquier cascada de señalización. ¡Cada cascada diferente implica a un número distinto de mensajeros, pero obviamente la mayoría posee más de dos! Desafortunadamente, la

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N13-3 Vía de activación de los canales iónicos por proteínas G limitada a la membrana

Colaboración de Barry W. Connors

La primera prueba de una vía limitada a la membrana se obtuvo en experimentos de fijación de voltaje en parches invertidos de membranas *(patch-clamp)* que expresan receptores muscarínicos de ACh (M_2), la proteína G heterotrimérica G_s, y un canal de K^+ capaz de activarse mediante la proteína G. Estos experimentos demostraron que las subunidades βγ de la proteína G, que permanecen ancladas a la membrana, son necesarias para activar al canal de K^+. Así pues, todo lo que se necesita para que funcione el proceso de transducción de la señal está presente en el pequeño parche de membrana. Algunos autores han manifestado la duda persistente de que las subunidades βγ puedan interaccionar directamente con los canales iónicos. Una alternativa al acoplamiento directo entre las subunidades βγ de la proteína G y el canal es que algún «segundo mensajero» liposoluble, que también está en la membrana, actúe de mediador entre las subunidades βγ de la proteína G y el canal de K^+. Sin embargo, con independencia de que el vínculo entre la proteína G y el canal sea directo u ocurra a través de algún segundo mensajero local, los receptores y los canales deben estar bastante cerca para que funcione la vía limitada a la membrana.

BIBLIOGRAFÍA

Clapham DE. Direct G protein activation of ion channels? Annu Rev Neurosci 1994;17:441-64.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

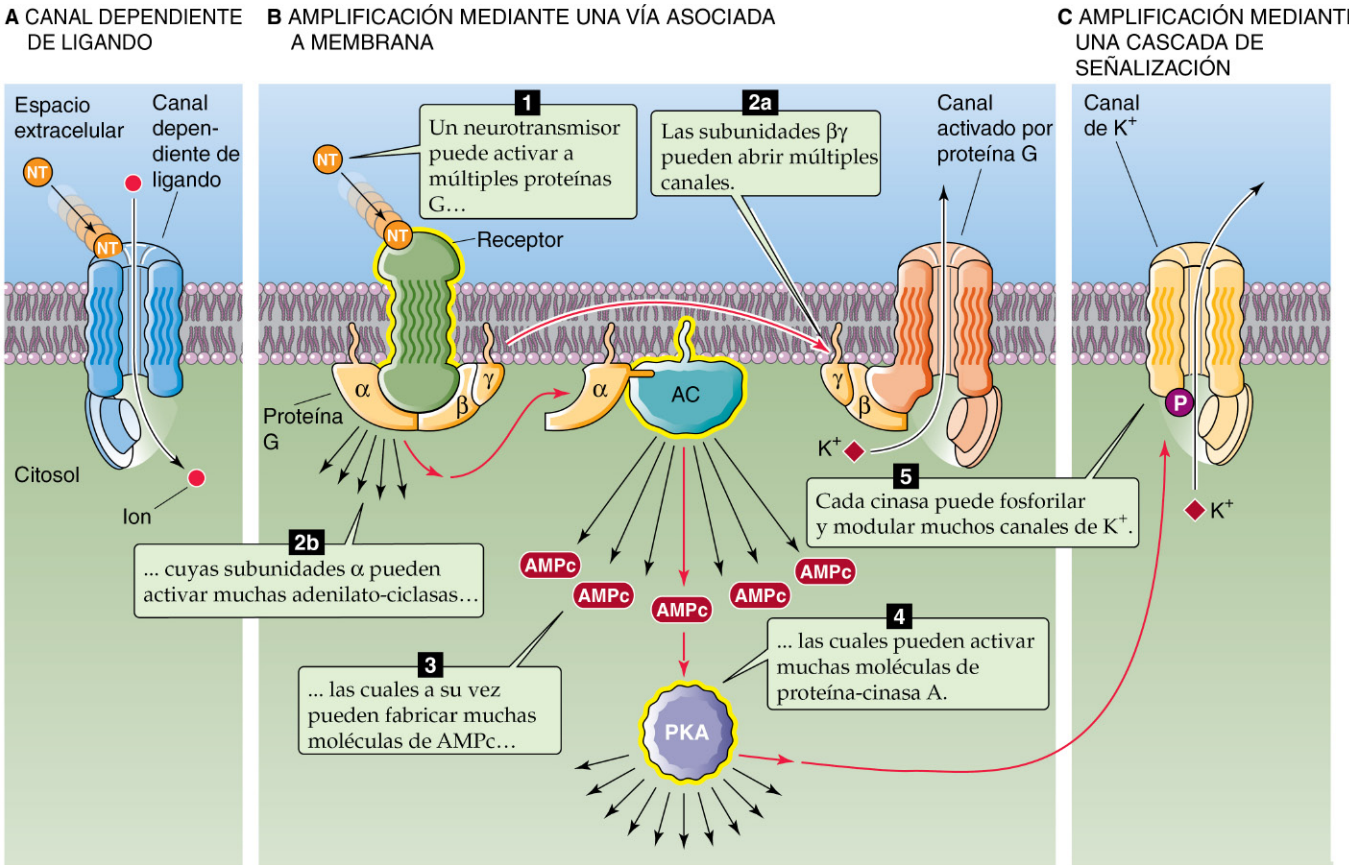


Figura 13-13 Beneficios de la amplificación de la señal. **A,** El neurotransmisor (NT) se une directamente a un canal activándolo. **B,** El neurotransmisor se une a un receptor, que a su vez activa a 10 a 20 proteínas G (v. págs. 52-53). En este ejemplo, cada subunidad βγ activa directamente un canal de K^+. Además, cada subunidad α activa una molécula de adenilato-ciclasa (AC) y cada molécula de AC produce muchas moléculas de AMPc que activan la proteína-cinasa A (PKA). **C,** Cada molécula de PKA activada puede fosforilar y por tanto modular numerosos canales.

terminología está arraigada, aunque cuando hablamos de segundos mensajeros debe recordarse que casi siempre está implicada una cascada de múltiples mensajeros. Como complicación añadida, un tipo de receptor puede activar a veces dos o más cascadas, cada una de las cuales con diferentes tipos de mensajeros (un ejemplo de *divergencia;* v. más adelante).

En el capítulo 3 comentamos tres de estas cascadas de señalización de proteína G más largas y lentas: 1) la vía de la adenilato-ciclasa, 2) la vía de la fosfolipasa C y 3) la vía de la fosfolipasa A_2. Cada una se activa por una serie diferente de receptores, cada una utiliza una proteína G distinta y cada una genera mensajeros intracelulares diferentes. Algunos de estos mensajeros se disuelven en el citoplasma acuoso, mientras que otros difunden en el interior de la bicapa lipídica grasa. El vínculo final en la mayoría de las cascadas de mensajeros es una **cinasa.**

En un ejemplo bien conocido, el AMPc se une a una proteína cinasa dependiente del AMPc (proteína cinasa A), la cual fosforila a continuación a aminoácidos en los canales de K^+ o Ca^{2+} en la membrana. Al añadir grupos fosfato a la proteína del canal se modifica ligeramente su configuración, lo cual puede tener una influencia notable en su probabilidad para abrirse (v. pág. 163). En la página 542 comentamos la estimulación del receptor adrenérgico β por parte de la noradrenalina, lo cual provoca a la larga un latido cardíaco más fuerte a través de la fosforilación y la apertura de canales de Ca^{2+} miocárdicos dependientes de voltaje. En la célula piramidal del hipocampo, la estimulación de los receptores β adrenérgicos aumenta la $[AMPc]_i$, lo cual puede activar a los canales de Ca^{2+}, pero también inhibir a algunos canales de K^+. Como resultado, la célula puede descargar más potenciales de acción en respuesta a los estímulos prolongados (v. fig. 13-12).

Si se permitiese que las cinasas estimuladas por transmisores fosforilasen alocadamente sin algún método para revertir el proceso, todas las proteínas se saturarían rápidamente con fosfatos y la regulación posterior se volvería imposible. Las fosfatasas proteicas son la salvación. Actúan rápidamente para eliminar los grupos fosfato (v. págs. 57-58) y, de este modo, el grado de fosforilación del canal en cualquier momento depende del equilibrio dinámico de la fosforilación y la desfosforilación.

Las cascadas de señalización permiten la amplificación, la regulación y una duración larga de las respuestas de los transmisores

Llegados a este punto estarán preguntándose acerca de la perversidad de estas cascadas de mensajeros tan complejas, interconectadas e indirectas. ¿Aportan algún beneficio estas largas cadenas de órdenes? ¿Por qué no usar canales rápidos y simples dependientes de ligando (fig. 13-13*A*) para todos los propósitos de los transmisores? De hecho, parece que las cascadas de mensajeros complejas aportan ciertas ventajas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Una ventaja importante es la *amplificación*. Cuando se activa un canal dependiente de ligando es sencillamente eso: un canal iónico en un sitio. Sin embargo, cuando un GPCR se activa, puede influir potencialmente sobre muchos canales. La amplificación de la señal puede producirse en varios puntos de la cascada (v. pág. 51), y unas pocas moléculas del transmisor pueden generar un efecto celular cuantificable. Un receptor estimulado puede activar quizás a 10-20 proteínas G, cada una de las cuales puede activar a un canal a través de una vía limitada a la membrana, como la vía βγ (v. fig. 13-13*B*). Alternativamente, la subunidad α de una proteína G puede activar a la adenilato-ciclasa, la cual puede fabricar muchas moléculas de AMPc, y estas pueden extenderse para activar a numerosas cinasas; cada cinasa puede fosforilar posteriormente a muchos canales (v. fig. 13-13*C*). Si todos los componentes de la cascada estuviesen unidos en un grupo, la señalización se vería sumamente limitada. El uso de mensajeros pequeños que puedan difundir rápidamente también permite una señalización a distancia a lo largo de un ancho trecho d membrana celular. N3-4 Las cascadas de señalización también proporcionan numerosos lugares para su posterior *regulación,* así como para la interacción entre cascadas. Finalmente, las cascadas de señalización pueden generar *cambios químicos de larga duración* en las células, que pueden ser la base para, entre otras cosas, los recuerdos de toda una vida.

Los neurotransmisores pueden tener efectos convergentes y divergentes

Dos de los neurotransmisores más comunes en el cerebro son el glutamato y el GABA. Cada molécula puede unirse a cualquiera de los diversos tipos de receptores y cada uno de estos receptores puede mediar un efecto distinto. Esta capacidad del transmisor para activar a más de un tipo de receptor se denomina a veces divergencia.

La **divergencia** es una norma entre los neurotransmisores. Prácticamente cualquier transmisor bien estudiado puede activar a múltiples subtipos de receptores. La divergencia significa que un transmisor puede afectar a neuronas diferentes (o incluso a partes diferentes de la misma neurona) de maneras muy distintas. También significa que *si* un transmisor afecta a diferentes neuronas de maneras distintas, *podría* ser porque cada neurona posee un tipo de receptor diferente. Sin embargo, entre los sistemas de transmisores que utilizan segundos mensajeros, la divergencia también puede producirse en puntos situados más allá del nivel del receptor. Por ejemplo, la noradrenalina puede activar y desactivar una variedad de canales iónicos en células diferentes (fig. 13-14*A*). Algunos de estos efectos ocurren porque la noradrenalina activa a receptores distintos, pero algunos de ellos pueden activar a más de un segundo mensajero, *o* un único segundo mensajero (p. ej., AMPc) puede activar a una cinasa que influye en numerosos canales distintos. La divergencia puede aparecer en cualquiera de las etapas de la cascada de efectos del transmisor.

Los neurotransmisores también pueden mostrar **convergencia** de efectos. Esta propiedad implica que múltiples transmisores, cada uno de los cuales activa a su propio tipo de receptor, convergen en un único tipo de canal iónico en una sola célula. Por ejemplo, algunas células piramidales del hipocampo tienen receptores $GABA_B$, $5\text{-}HT_{1A}$, A_1 (específico para la adenosina) y SS (específico para la somatostatina), y todos ellos activan al mismo canal de K^+ (v. fig. 13-14*B*). Además, en las mismas células, la noradrenalina, la ACh, la 5-HT, la hormona liberadora de corticotropina y la histamina convergen en los canales de K^+ lentos activados por Ca^{2+} y los deprimen. Al igual que sucede en la divergencia, la localización molecular de la convergencia puede ocurrir en un sistema de segundo mensajero común o diferentes segundos mensajeros pueden converger en el mismo canal iónico.

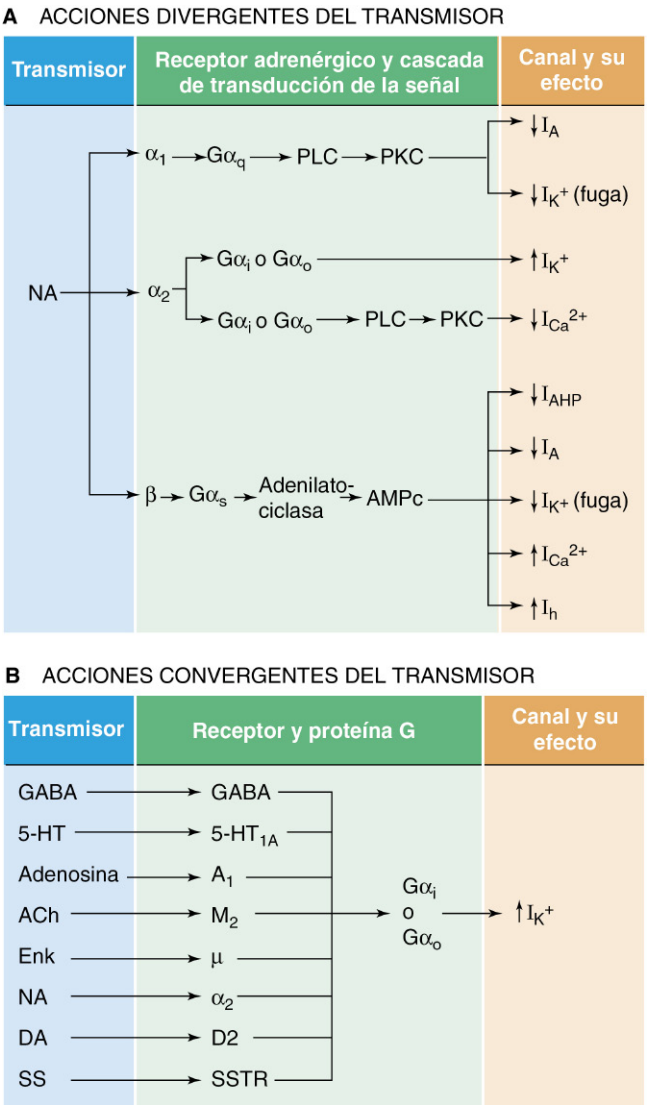


Figura 13-14 Divergencia y convergencia de los efectos del transmisor sobre los canales. **A,** Un transmisor, noradrenalina (NA) en este caso, puede activar múltiples receptores, los cuales estimulan diferentes proteínas G/segundos mensajeros, los cuales a su vez estimulan o deprimen la apertura de muchos tipos de canales iónicos. I_{AHP} es la corriente tras la hiperpolarización, la cual está mediada por un canal de K^+ activado por Ca^{2+}. I_h es la corriente catiónica activada por la hiperpolarización. **B,** Múltiples transmisores se unen a sus receptores específicos y, mediante los mismos o diferentes sistemas de segundos mensajeros, influyen sobre la misma serie de canales iónicos. DA, dopamina; Enk, encefalina; PKC, proteína-cinasa C; PLC, fosfolipasa C; SS, somatostatina; SSTR, receptor para somatostatina.

La divergencia y la convergencia pueden ocurrir simultáneamente en el interior de los sistemas de neurotransmisores y muchos de ellos presentan una regulación mediante retroalimentación.

SINAPSIS RÁPIDAS MEDIADAS POR AMINOÁCIDOS EN EL SNC

Las sinapsis rápidas mediadas por aminoácidos suponen la mayoría de la actividad neural que asociamos al procesamiento de información específica en el cerebro: por ejemplo, eventos directamente responsables de la percepción sensorial, el control motor y la función

booksmedicos.org

booksmedicos.org

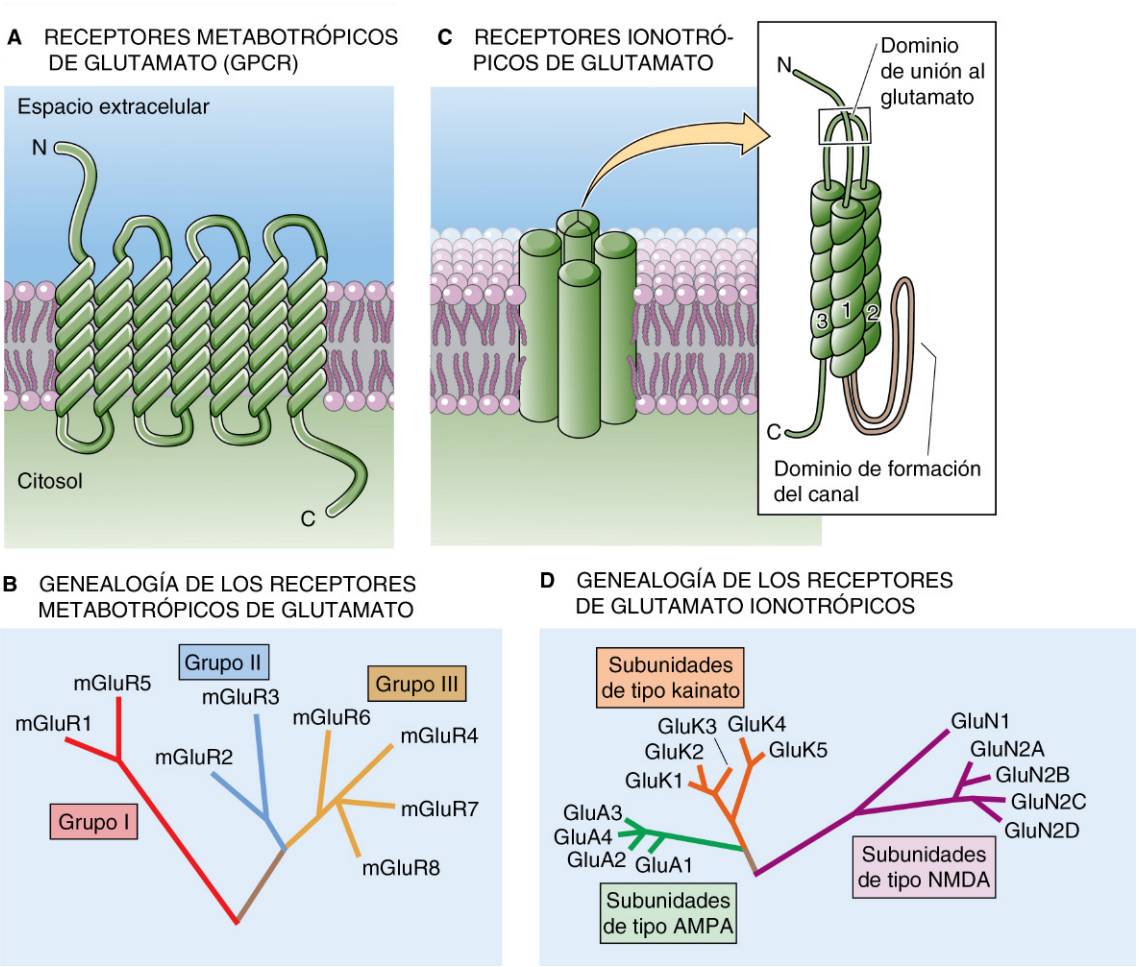


Figura 13-15 Comparación de receptores ionotrópicos y metabotrópicos de glutamato. En **C,** el recuadro muestra el prototipo de una subunidad con un dominio extracelular grande para la unión del glutamato, un segmento transmembrana, un bucle corto que vuelve a entrar parcialmente en la membrana desde el citoplasma y otros dos segmentos transmembrana. Cuatro de estas subunidades parecen juntarse para formar un solo canal/receptor con un poro central.

cognitiva. La excitación mediada por el glutamato y la inhibición mediada por el GABA se han estudiado a fondo. En términos fisiológicos, son las sinapsis cerebrales mejor comprendidas y en este apartado describiremos su función.

Como norma, los eventos postsinápticos se miden más fácilmente que los presinápticos; así pues, sabemos mucho más de ellos. Por descontado, registrando los eventos postsinápticos también tenemos una visión de las funciones de la terminal presináptica, y esta es a menudo la mejor perspectiva que podemos obtener de las funciones presinápticas. Por dicho motivo, empezaremos nuestra descripción por el lado postsináptico anterógrado de la sinapsis y luego avanzaremos de vuelta atrás hacia el lado presináptico.

La mayoría de los PEPS en el cerebro están mediados por dos tipos de canales dependientes de glutamato

La mayoría de las sinapsis mediadas por el glutamato generan un PEPS con dos componentes distintos, uno mucho más rápido que el otro. Ambos son desencadenados por la misma terminal presináptica liberando una cantidad de transmisor, pero los dos componentes del PEPS son generados por canales iónicos distintos dependientes de diferentes receptores postsinápticos, lo cual supone un caso de divergencia del transmisor. El comportamiento de estos canales ayuda a comprender las características del PEPS.

El glutamato puede actuar sobre dos clases principales de receptores: GPCR o receptores *metabotrópicos,* y canales iónicos o receptores *ionotrópicos*. Como ya se ha señalado, los **receptores de glutamato metabotrópicos** (**mGluRs;** la *m* significa metabotrópico) tienen siete segmentos transmembrana y están unidos a proteínas G heterotriméricas (fig. 13-15*A*). Se han identificado al menos ocho receptores metabotrópicos y las comparativas de sus estructuras principales se han usado para inferir las relaciones evolutivas entre las subunidades del receptor (v. fig. 13-15*B*). Los mGluRs forman tres grupos, que difieren en la similitud de su secuencia, en su farmacología y en los sistemas de transducción de la señal asociados.

Las tres clases de **receptores de glutamato ionotrópicos** son los receptores AMPA, NMDA y kainato (tabla 13-2). Por definición, cada uno se activa al unirse al glutamato, pero su farmacología y sus funciones son diferentes. Los nombres de los receptores derivan de sus agonistas relativamente específicos: **AMPA** significa ácido α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propiónico. **NMDA** significa *N*-metil-D-aspartato. El receptor **kainato** procede de uno de sus agonistas, el ácido kaínico, y también se activa por el ácido domoico.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

TABLA 13-2 Receptores ionotrópicos de glutamato

CLASE DE RECEPTOR	AGONISTA	ANTAGONISTA	CINÉTICA	PERMEABILIDAD
AMPA Genes: *GRIA* Proteínas: GluA	Ácido α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propiónico	CNQX (6-ciano-7-nitroquinoxalina-2,3-diona) GYKI 53655 (derivados de 2,3-benzodiazepina)	Rápida	Na^+, K^+ (Ca^{2+} en pocos casos)
Kainato Genes: *GRIK* Proteínas: GluK	Ácido kaínico Ácido domoico	CNQX UBP 296 [(RS)-1-(2-amino-2-carboxietil)-3-(2-carboxibenzil)pirimidina-2,4-diona]	Rápida	Na^+, K^+
NMDA Genes: *GRIN* Proteínas: GluN	*N*-metil-D-aspartato	APV (ácido 2-amino-5-fosfonovalérico)	Lenta	Na^+, K^+, Ca^{2+}

Para la nomenclatura de los genes y las proteínas del receptor del glutamato ionotrópico véase la tabla 6-2, familia N.° 12.

Los tres receptores de glutamato ionotrópicos pueden distinguirse también por sus antagonistas selectivos. Los receptores AMPA y kainato, pero no los receptores NMDA, son bloqueados por fármacos como el **CNQX** (6-ciano-7-nitroquinoxalina-2,3-diona). Además, los receptores AMPA pueden antagonizarse específicamente por derivados de la 2,3-benzodiazepina, como el GYKI 53655. Los receptores NMDA, pero no los AMPA ni kainato, son bloqueados por el **APV** (ácido 2-amino-5-fosfonovalérico). También se han descubierto antagonistas selectivos para receptores kainato.

Los receptores de glutamato ionotrópicos están construidos a partir de unas 14 subunidades distintas. Cada una de ellas posee un dominio de unión para el glutamato extracelular, seguido de un segmento transmembrana, un bucle que entra parcialmente en la membrana desde el lado citosólico, y a continuación dos segmentos más transmembrana (v. fig. 13-15*C*). El bucle parece estar alineado con el poro del canal y puede ser importante para determinar la selectividad iónica. Los estudios cinéticos y estructurales señalan que los receptores son heterotetrámeros, con cuatro subunidades dispuestas alrededor de un canal central. Pueden usarse comparaciones de las estructuras primarias para inferir las relaciones evolutivas entre las subunidades monoméricas del receptor. La figura 13-15*D* muestra un árbol filogenético hipotético para las tres clases de receptores de glutamato ionotrópicos, agrupando conjuntamente los subtipos más importantes. Obsérvese que las diversas subunidades del receptor NMDA (p. ej., GluN1, GluN2A a GluN2D) que se combinan para fabricar receptores NMDA guardan una relación más íntima entre sí que las subunidades (p. ej., GluK1 a GluK5) que se combinan para formar los receptores kainato o las subunidades (p. ej., GluA1 a GluA4) que se combinan para formar los receptores AMPA. Los receptores de glutamato *metabotrópicos* y *ionotrópicos* tienen árboles genealógicos separados porque, aunque ambos tipos de receptor se unen al glutamato, tienen una estructura tan diferente que prácticamente han evolucionado a partir de líneas proteicas ancestrales diferentes.

Como ya se ha señalado, la mayoría de las sinapsis mediadas por glutamato generan un PEPS con dos componentes temporales (fig. 13-16*A, C*). Las dos fases del PEPS mediadas por el glutamato muestran perfiles farmacológicos, cinéticas, dependencias del voltaje, dependencias iónicas y permeabilidades distintas, y lo que es más importante, realizan funciones diferentes en el cerebro. El análisis farmacológico revela que la fase más rápida está mediada por un receptor de glutamato de tipo AMPA y que la fase más lenta está mediada por un receptor de glutamato de tipo NMDA. Estos canales dependientes de glutamato se han estudiado con detalle mediante métodos de registro de canal único. Tanto los receptores AMPA como los NMDA tienen una permeabilidad para el Na^+ y el K^+ prácticamente idéntica, pero difieren en varios aspectos.

Los **canales de tipo AMPA** se observan en la mayoría de las sinapsis excitadoras en el cerebro y actúan como mediadores de la excitación rápida, y la mayoría de los canales de tipo AMPA consienten normalmente el paso de una cantidad de Ca^{2+} muy pequeña al interior de las células. La conductancia de un solo canal es relativamente baja, de unos 15 picoSiemens (pS), y muestra una dependencia del voltaje escasa.

Los **canales de tipo NMDA** muestran un comportamiento más complejo. Cada uno tiene una conductancia mayor, de unos 50 pS, y una cinética mucho más lenta. La selectividad iónica de los canales NMDA es la clave de sus funciones: la permeabilidad al Na^+ y el K^+ provoca despolarización y de este modo la excitación de una célula, pero su mayor permeabilidad al Ca^{2+} les permite influir notablemente en la $[Ca^{2+}]_i$. Es difícil resaltar la importancia de la $[Ca^{2+}]$ intracelular. El Ca^{2+} puede activar numerosas enzimas, regular la apertura de una amplia gama de canales y afectar a la expresión de genes. Un exceso de Ca^{2+} puede precipitar incluso la muerte de la célula.

La apertura de los canales NMDA es inusual: a un voltaje de reposo normal (aproximadamente −70 mV), el canal está bloqueado por Mg^{2+} unido al canal y pocos iones lo atraviesan; el Mg^{2+} se desune del canal de repente cuando la membrana se despolariza por encima de unos −60 mV. Así pues, el canal NMDA es **dependiente de voltaje,** aparte de ser dependiente de ligando; para abrir el canal se necesita glutamato y un V_m relativamente positivo. ¿Cómo se abren los canales de tipo NMDA? Estos canales coexisten con canales de tipo AMPA en numerosas sinapsis del cerebro. Cuando la célula postsináptica está en un potencial de reposo relativamente negativo (v. fig. 13-16*A, B*), el glutamato liberado desde una terminal sináptica puede abrir el canal de tipo AMPA, que es independiente del voltaje, pero no el canal de tipo NMDA. Sin embargo, cuando la célula postsináptica está más despolarizada por la acción de otras sinapsis (v. fig. 13-16*C, D*), la mayor despolarización de la membrana postsináptica permite que se abra el canal de tipo NMDA, liberándolo de su bloqueo por el Mg^{2+}. De hecho, en condiciones naturales los canales de tipo NMDA más lentos solamente se abren una vez que la membrana se ha despolarizado lo suficiente por la acción más rápida de los canales de tipo AMPA en otras muchas sinapsis simultáneamente activas. N13-4

La función fisiológica de los **canales de tipo kainato** aún sigue siendo un gran misterio, aunque las pruebas recientes sugieren que pueden contribuir a algunos PEPS mediados por glutamato en tipos neuronales específicos. Los canales de tipo kainato también existen en los terminales presinápticos GABAérgicos y glutamatérgicos, donde regulan la liberación de transmisores inhibidores y excitadores (es decir, GABA y glutamato).

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N13-4 Permeabilidades diferenciales de los receptores de glutamato de tipo AMPA y NMDA al paso de Ca^{2+}

Colaboración de Barry W. Connors

Si los canales de los receptores de glutamato de tipo AMPA y NMDA están tan cerca filogenéticamente (v. fig. 13-15*D*), ¿cómo es que tienen estas permeabilidades al Ca^{2+} tan diferentes? La mayoría de los canales del receptor del glutamato de tipo AMPA tienen una permeabilidad al Ca^{2+} relativamente baja, ya que incluyen al menos una subunidad GluA2. La GluA2 (pero no la GluA1, la GluA3 o la GluA4) posee un residuo de arginina con carga positiva en una zona concreta dentro del dominio de formación del canal. La *arginina* en GluA2 es crucial para la baja permeabilidad al Ca^{2+} del canal del receptor de tipo AMPA. GluA1, GluA3 y GluA4 tienen un residuo de *glutamina* neutro en lugar de la arginina. De hecho, si se construye un canal de tipo AMPA en el cual ninguna de sus cuatro subunidades posea la *arginina* en el lugar crítico, este canal tendrá una permeabilidad al Ca^{2+} inusualmente alta. Si se parte de este canal, que carece de las argininas localizadas en los lugares críticos, la reintroducción de una sola arginina en cualquiera de las cuatro subunidades restablecerá la baja permeabilidad para el Ca^{2+}.

Como el canal de tipo NMDA es por naturaleza permeable al Ca^{2+}, podría suponerse que siguiera las mismas normas estructurales que los canales del receptor tipo AMPA. De hecho, si se ubica el residuo aminoácido homólogo donde debiera estar la *arginina* neutra en todas las subunidades del canal de receptor de NMDA se encontraría un residuo de *asparagina* neutra. Predeciblemente, estas asparaginas neutras, al igual que las glutaminas en las regiones homólogas en las subunidades mutantes del canal del receptor tipo AMPA (v. el párrafo anterior), permitirían al Ca^{2+} pasar a través del poro de los canales dependientes de NMDA.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

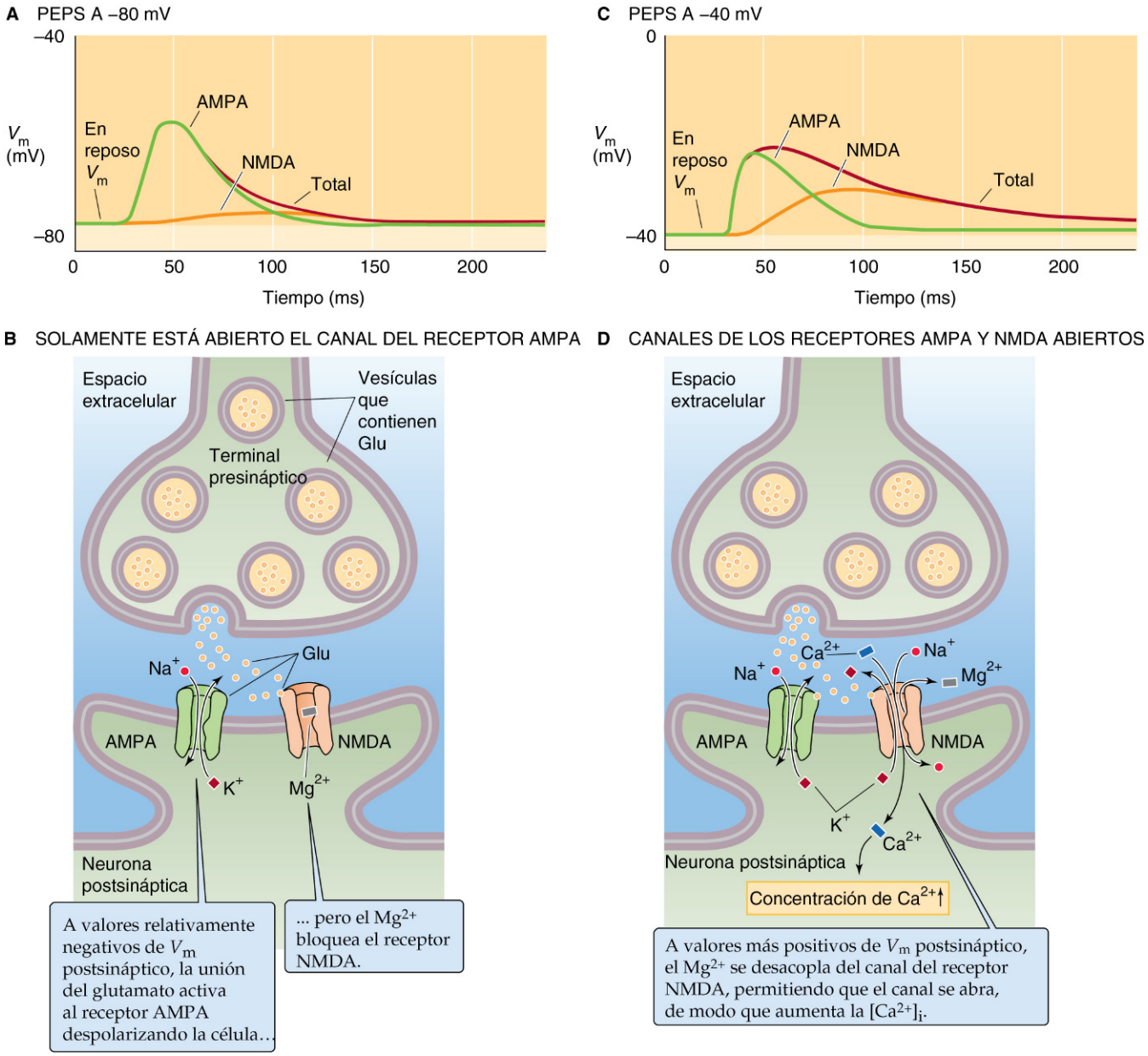


Figura 13-16 Canales dependientes de glutamato. **A,** En la mayoría de las sinapsis mediadas por glutamato, el PEPS *(curva roja)* es la suma de dos componentes: 1) un componente rápido que está mediado por un receptor de tipo AMPA *(curva verde)* y 2) un componente lento que está mediado por un receptor de tipo NMDA *(curva naranja)*. En este ejemplo, en el cual el V_m postsináptico es relativamente negativo, la contribución del receptor NMDA es muy pequeña. **B,** A un V_m inicial relativamente negativo en la célula postsináptica, como en **A,** el receptor NMDA no se abre. El receptor AMPA, que es independiente del V_m postsináptico, se abre. El resultado es una despolarización rápida. **C,** En este ejemplo, en el cual el V_m postsináptico es relativamente positivo, la contribución del receptor NMDA es bastante grande. **D,** A un V_m inicial relativamente positivo en la célula postsináptica, como en **C,** el glutamato activa tanto los receptores AMPA como los NMDA. El reclutamiento de los receptores NMDA es importante, ya que a diferencia de la mayoría de los receptores AMPA, permiten la entrada de Ca^{2+} y tienen cinéticas más lentas.

La mayoría de los PIPS en el cerebro están mediados por el receptor $GABA_A$, el cual es activado por varias clases de fármacos

El GABA actúa de mediador en gran parte de la inhibición sináptica rápida del SNC y la glicina es la mediadora en la mayoría del resto. Tanto el receptor $GABA_A$ como el receptor de glicina son receptores ionotrópicos que, de hecho, son canales selectivos para el Cl^-. Obsérvese que el GABA también puede activar al receptor $GABA_B$ relativamente frecuente, que es un GPCR o un receptor *metabotrópico* ligado a la apertura de canales de K^+ o a la supresión de canales de Ca^{2+}. Finalmente, el GABA puede activar al receptor $GABA_C$ ionotrópico que se encuentra principalmente en neuronas de la retina.

La inhibición sináptica debe estar estrechamente regulada en el cerebro. Demasiada inhibición provoca sedación, pérdida de consciencia y coma, mientras que demasiado poca conduce a ansiedad,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

hiperexcitabilidad y convulsiones. La necesidad de control de la inhibición podría explicar por qué el canal del receptor $GABA_A$ tiene, además de su lugar para la unión del GABA, otros muchos sitios de unión para diversas sustancias químicas y modular de este modo de una manera formidable la función del canal del receptor $GABA_A$. Por ejemplo, dos clases de fármacos, las **benzodiazepinas** (una de las cuales es el tranquilizante diazepam) y los **barbitúricos** (p. ej., el sedante fenobarbital) se unen a sus sitios específicos en la cara externa del canal del receptor $GABA_A$. Por sí mismos, estos fármacos influyen poco en la actividad del canal. Sin embargo, cuando hay GABA alrededor, las benzodiazepinas aumentan la *frecuencia* de apertura del canal, mientras que los barbitúricos incrementan la *duración* de la apertura del canal. Además, las benzodiazepinas pueden aumentar la conductancia del Cl^- del canal del receptor $GABA_A$. La figura 13-17*A* a *D* muestra los efectos de los barbitúricos tanto sobre el PIPS como en corrientes de canal único. El resultado, tanto para las benzodiazepinas como para los barbitúricos, es una corriente de Cl^- más inhibidora, un PIPS más fuerte y cambios de comportamiento derivados de una inhibición potenciada.

Sin embargo, seguramente el receptor $GABA_A$ no desarrolló zonas de unión especializadas solamente por los beneficios de nuestros fármacos modernos. Esta lógica ha motivado la realización de investigaciones para encontrar ligandos endógenos o sustancias químicas naturales que se unan a los lugares de las benzodiazepinas y los barbitúricos y que sirvan como reguladores de la inhibición. La figura 13-17*E* muestra algunos de los lugares de unión del receptor $GABA_A$. Entre los moduladores naturales potenciales del receptor $GABA_A$ pueden estar diversos metabolitos de hormonas esteroideas, como la progesterona, la corticosterona y la testosterona. Algunas de estas hormonas aumentan la vida de las corrientes de canal único activadas por GABA o la frecuencia de apertura de dichos canales, y por tanto pueden potenciar la inhibición. El efecto esteroideo es diferente de los mecanismos genómicos habituales de las hormonas esteroideas (v. págs. 71-72). En su lugar, los esteroides modulan al receptor $GABA_A$ de una manera similar a los barbitúricos, directamente a través de sitios de ligamiento que son diferentes de otros sitios de ligamiento para fármacos en el receptor $GABA_A$. De este modo, estos esteroides no son agonistas naturales de los sitios de ligamiento para las benzodiazepinas y los barbitúricos. El receptor $GABA_A$ también está sometido a modulación por los efectos de la fosforilación desencadenada por vías de señalización de segundo mensajero en el interior de las neuronas.

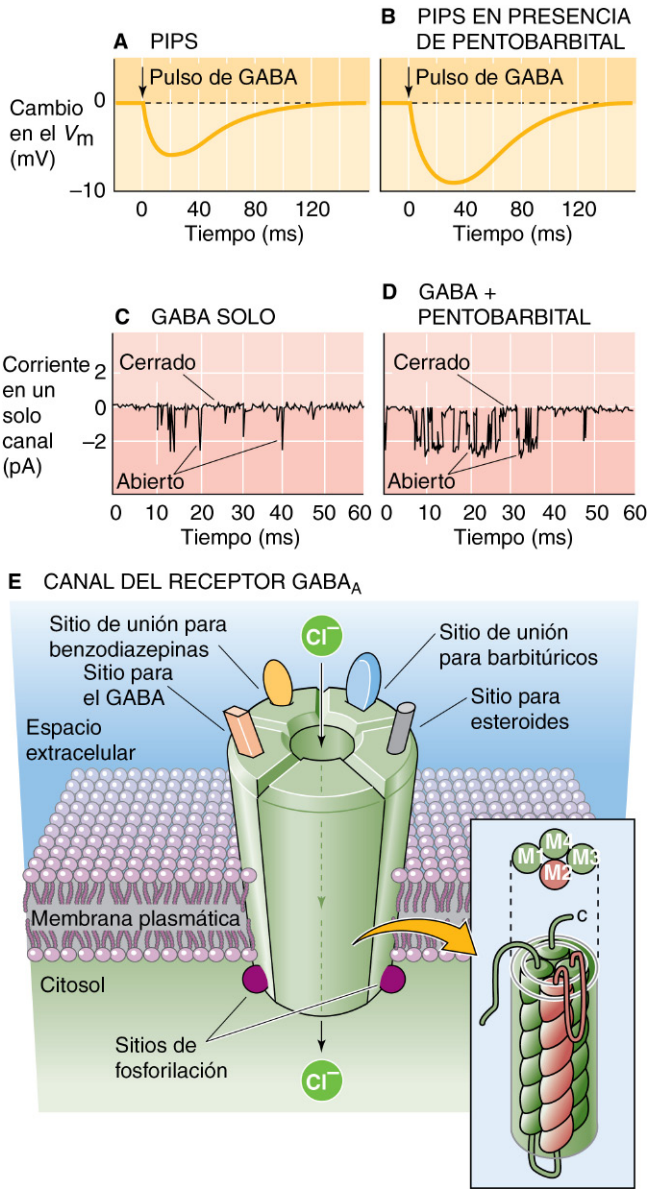


Figura 13-17 Fisiología y estructura del canal del receptor $GABA_A$. **A,** Cuando se libera un pulso de GABA desde una sinapsis, desencadena un PIPS pequeño. **B,** En presencia de una dosis pequeña de pentobarbital, el pulso de GABA sináptico desencadena un PIPS mucho mayor. Así pues, el barbitúrico potencia la inhibición. **C,** A nivel de un solo canal, el GABA puede, por sí mismo, desencadenar aperturas breves del canal. **D,** Un barbitúrico (en este caso, 50 μM de pentobarbital) no activa por sí mismo el canal del receptor $GABA_A$, pero aumenta el tiempo que permanece abierto el canal cuando hay GABA. **E,** El canal receptor es un heteropentámero. No es solamente un poro para el Cl^-, sino también sitios de unión independientes para el GABA y varios sitios para la unión de diversas clases de moduladores del canal. En el recuadro se muestra la supuesta estructura de uno de los cinco monómeros. El dominio M2 de cada una de las cinco subunidades delimita presumiblemente el poro central del canal. (**C** y **D,** Datos de Puia G, Santi MR, Vicini S y cols: Neurosteroids act on recombinant human $GABA_A$ receptors. Neuron 4:759–765, 1990.)

Los receptores ionotrópicos para la ACh, la serotonina, el GABA y la glicina pertenecen a la superfamilia de los canales pentaméricos dependientes de ligando

Conocemos las secuencias de aminoácidos de los principales canales iónicos dependientes de ligando en el cerebro. Aunque los receptores ACh, serotonina, GABA y glicina son dependientes de diferentes ligandos y tienen distintas permeabilidades, poseen la misma estructura global: cinco subunidades proteicas, y cada subunidad está formada por cuatro segmentos transmembrana (como se muestra para el canal del receptor $GABA_A$ en la figura 13-17*E* y en el recuadro interior). Por ejemplo, los receptores inhibidores $GABA_A$ y de glicina tienen estructuras muy similares a las de los receptores excitadores nicotínicos de ACh, aunque los dos primeros son selectivos para aniones y los últimos son selectivos para cationes. En los receptores de glicina y nicotínicos de ACh, los transmisores solo se unen a las subunidades α, mientras que el transmisor GABA se une a una zona en la interfase de las subunidades α y β del receptor $GABA_A$.

Las estructuras primarias de muchos tipos de subunidades son notablemente similares, en particular las secuencias de aminoácidos de los segmentos transmembrana hidrófobos. Uno de estos segmentos, el llamado **dominio M2,** suele tener secuencias repetidas de los aminoácidos polares treonina y serina. Cada una de las cinco subunidades que constituyen un canal contribuye con un dominio M2 y la serie de cinco se combina para formar poros

booksmedicos.org

booksmedicos.org

revestidos de agua a través de los cuales pueden fluir los iones (v. fig. 13-17*E*). En el caso de los canales dependientes de GABA y glicina, la selectividad para el Cl^- puede estar determinada por argininas y lisinas cargadas positivamente cerca de la boca del poro.

No necesariamente *todos* los canales dependientes de ligando pertenecen a la misma superfamilia. Ya hemos visto que la familia de los receptores ionotrópicos de glutamato es diferente de la familia de los canales pentaméricos dependientes de ligando. Hay numerosas pruebas que indican también que el ATP es un transmisor sináptico entre ciertas neuronas y en las sinapsis entre las neuronas y las células del músculo liso, con acciones rápidas similares a las del glutamato y la ACh. Uno de los **receptores purinérgicos** o **purinoceptores,** denominado **P2X,** es un canal catiónico dependiente de ATP con una permeabilidad al Ca^{2+} relativamente alta. La secuencia de este receptor tiene muy poca similitud con la de cualquiera de la familia del receptor ionotrópico de glutamato o con los de la superfamilia de canales pentaméricos dependiente de ligando. En vez de esto, cada subunidad parece tener solo dos segmentos transmembrana y un canal completo comprende solo tres subunidades. Desde un punto de vista funcional, el canal dependiente de ATP se parece mucho al receptor nicotínico de ACh; desde el punto de vista estructural, es mucho más parecido a la superfamilia de canales entre los que se incluyen los canales de Na^+ y K^+ dependientes de voltaje (v. págs. 182-183) y a algunos canales mecanosensitivos. Esta similitud parece ser un caso de convergencia evolutiva entre canales iónicos.

La mayoría de las sinapsis neuronales libera un número muy pequeño de cuantos de transmisor con cada potencial de acción

Una sola unión neuromuscular tiene aproximadamente 1.000 zonas activas (v. pág. 210). Un solo impulso presináptico libera 100-200 cuantos de moléculas de transmisor (es decir, ACh), los cuales generan un PEPS de más de 40 mV en la célula muscular. Se trata de una excitación con represalia, ya que el número total de cuantos es bastante mayor que el necesario para provocar que la célula muscular descargue un potencial de acción y genere una contracción breve. La evolución ha diseñado una unión neuromuscular que funciona todo el tiempo, con un margen grande de exceso por motivos de seguridad. Las sinapsis en el cerebro son bastante diferentes. Una sinapsis glutamatérgica típica, que puede tener una sola zona activa, genera PEPS de solamente 10 a 1.000 μV. En la mayoría de las neuronas, un PEPS rara vez es suficiente para lograr que una célula postsináptica descargue un potencial de acción.

La base para el efecto pequeño de las sinapsis centrales se ha explorado mediante análisis de la respuesta cuantal, y refinando los métodos usados originariamente para estudiar la unión neuromuscular. En este abordaje se estimula repetidamente a un solo axón presináptico mientras se registra la respuesta postsináptica en condiciones de fijación de voltaje. Se analiza entonces la distribución de las frecuencias de las amplitudes de las corrientes postsinápticas excitadoras (CPSE), tal y como se describen para la unión neuromuscular (v. fig. 8-12*B*). Hay que recordar que según la teoría estándar de los cuantos:

$$m = np \qquad \textbf{(13-1)}$$

Donde m es en este caso el número total de cuantos liberados, n es el número máximo de cuantos liberables (equivalente quizás al número de zonas activas) y p es la probabilidad media de liberación. La medición de estos parámetros es sumamente difícil. Solamente en raras ocasiones es posible encontrar distribuciones de amplitud de CPSE con picos claramente separados en las neuronas centrales que puedan corresponderse con incrementos cuantales del transmisor. En la mayoría de los casos, las distribuciones de las CPSE son uniformes y amplias, lo que dificulta la interpretación del análisis de la respuesta cuantal. Este análisis se ve entorpecido porque las CPSE son pequeñas, porque es extremadamente difícil identificar a cada sinapsis pequeña, porque las dendritas filtran eléctricamente las señales sinápticas registradas, porque el ruido se origina en muchos lugares (incluyendo los propios canales iónicos) y porque las sinapsis muestran una variabilidad considerable. No obstante, lo que queda claro es que la mayoría de los terminales sinápticos en el SNC liberan solo un número pequeño de moléculas de transmisor por impulso, y a menudo solamente las contenidas en un solo cuanto (p. ej., 1.000 a 5.000 moléculas de glutamato). Además, la probabilidad de liberación de un único cuanto a menudo es sustancialmente menor de 1; en otras palabras, un potencial de acción presináptico a menudo no da lugar a la liberación de transmisor en absoluto. Cuando se libera un cuanto de moléculas de transmisor, solamente estará disponible un número limitado de receptores postsinápticos para que el transmisor se una a ellos, y normalmente no más de 100. Por otra parte, como no todos los receptores abren sus canales durante cada respuesta, solamente entre 10 y 40 canales contribuyen a la corriente de cada respuesta postsináptica, comparado con los miles de canales que se abren al unísono durante cada PEPS neuromuscular.

Dado que la mayoría de las sinapsis glutamatérgicas en el cerebro contribuyen con dicho efecto excitador débil, puede ser precisa la acción prácticamente simultánea de muchas sinapsis (y la sumación de sus PEPS) para llevar al potencial de membrana postsináptico por encima del umbral para generar un potencial de acción. *El umbral del número de sinapsis varía notablemente entre las neuronas, pero suele oscilar entre 10 y 100.*

Podemos señalar algunas excepciones a la norma de las fuerzas sinápticas pequeñas en el SNC. Una de las conexiones más fuertes en el SNC es aquella entre las fibras trepadoras y las células de Purkinje del cerebelo (v. fig. 13-1*B*). Las **fibras trepadoras** son axones glutamatérgicos procedentes de células en el núcleo olivar inferior y constituyen unas aferencias cruciales del cerebelo. Las fibras trepadoras y las células de Purkinje tienen una relación individualizada especializada. Las fibras trepadoras se ramifican extensamente y se enrollan íntimamente alrededor de cada **célula de Purkinje** estableciendo numerosos contactos sinápticos. Cuando las fibras trepadoras descargan, se genera un PEPS masivo (de unos 40 mV, parecido al PEPS neuromuscular) que suscita una salva de espigas en la célula de Purkinje. Al igual que sucede en la unión neuromuscular, la relación de las fibras trepadoras con la célula de Purkinje parece estar diseñada para suministrar una respuesta supraumbral cada vez que se active. Esta fuerza se alcanza de una manera estándar: cada fibra trepadora establece unos 200 contactos sinápticos con cada célula de Purkinje.

Cuando varios transmisores colocalizan en la misma sinapsis, la exocitosis de vesículas grandes requiere una estimulación de alta frecuencia

Como ya hemos mencionado, algunos terminales presinápticos poseen dos o más transmisores colocalizados entre ellos. En tales casos y como ya hemos comentado, los transmisores pequeños se empaquetan en vesículas relativamente pequeñas (de unos 40 nm de diámetro). Este esquema de empaquetamiento dual le otorga a la neurona cierto control sobre los ritmos de liberación relativa de sus dos tipos de transmisores (fig. 13-18*A*). En general, la **estimulación de baja frecuencia** del terminal presináptico desencadena

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

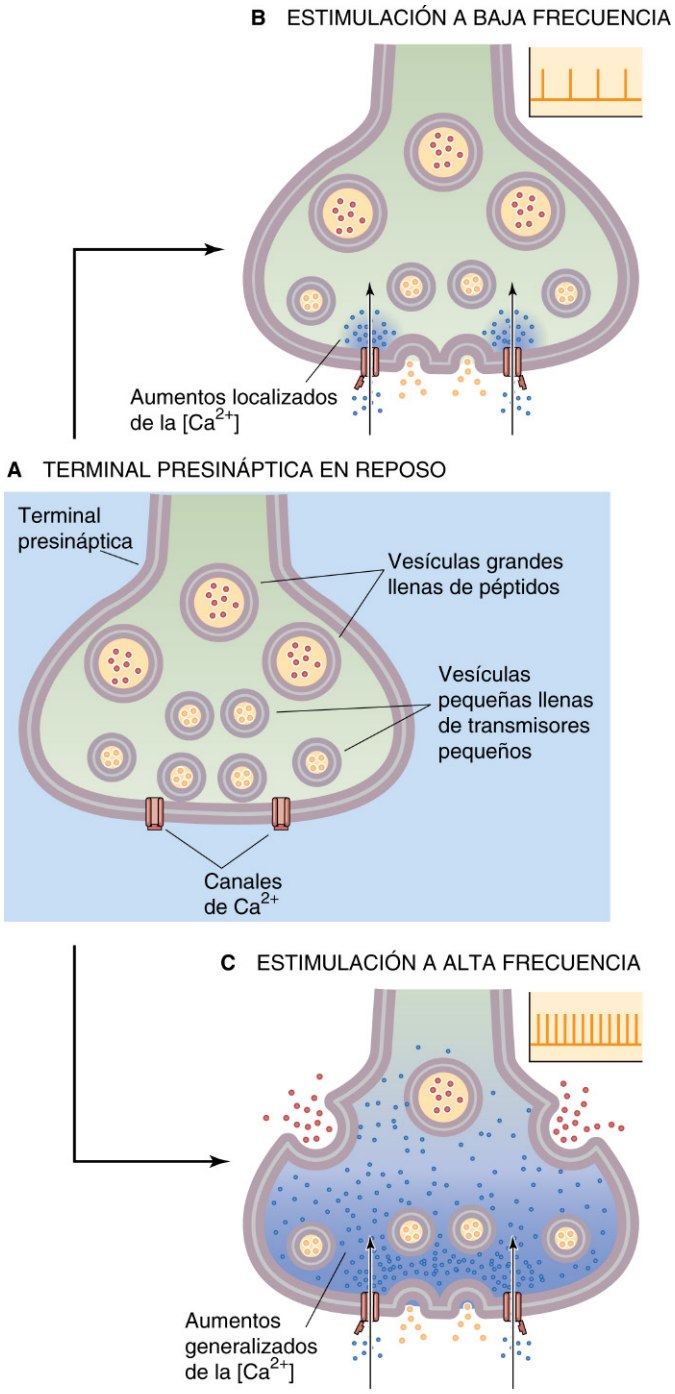


Figura 13-18 Liberación selectiva de transmisores pequeños y de péptidos neuroactivos colocalizados. **A,** La terminal presináptica en reposo está llena de vesículas pequeñas (que contienen moléculas de un transmisor pequeño) y vesículas grandes de centro denso (que contienen péptidos neuroactivos). **B,** Fusión de vesículas pequeñas que contienen transmisores pequeños. **C,** Fusión de vesículas grandes de centro denso.

solamente la liberación del transmisor pequeño (v. fig. 13-18*B*); la coliberación de ambos transmisores requiere ráfagas de **estimulación de alta frecuencia** (v. fig. 13-18*C*). Esta sensibilidad a la frecuencia puede deberse al tamaño y al perfil espacial de los niveles de $[Ca^{2+}]_i$ presinápticos alcanzados con los diferentes patrones de estimulación. Los canales de Ca^{2+} presinápticos se localizan cerca de los lugares de fusión de la vesícula. Las frecuencias de activación bajas provocan solamente elevaciones localizadas de la $[Ca^{2+}]_i$, una cantidad suficiente para desencadenar la exocitosis de vesículas pequeñas cerca de las zonas activas. Las vesículas llenas de péptidos más grandes están más alejadas de las zonas activas, de manera que puede necesitarse una estimulación de alta frecuencia para lograr elevaciones mayores y más distribuidas de la $[Ca^{2+}]_i$. Con esta organización, parece obvio que el efecto sináptico (derivado de la mezcla de transmisores liberados) dependa en gran medida de la manera en la que se activa la sinapsis.

PLASTICIDAD DE LAS SINAPSIS CENTRALES

Los cambios en la fuerza sináptica dependientes del uso subyacen en muchas formas de aprendizaje

La mayor conquista del cerebro posiblemente sea su capacidad para aprender y almacenar la experiencia y los acontecimientos del pasado para poder adaptarse mejor y afrontar el futuro. La memoria es la capacidad para almacenar y recordar los cambios aprendidos, y los sistemas nerviosos sin memoria tienen una desventaja sumamente importante. Aunque aún estamos lejos de comprender las bases biológicas del aprendizaje y la memoria, se han aclarado ciertos principios. En primer lugar, ningún mecanismo simple puede explicar todas las formas de memoria. Incluso en un solo organismo, existe una variedad de tipos de memoria bajo los cuales subyacen diferentes mecanismos. En segundo lugar, hay pruebas sólidas de que las sinapsis son el espacio físico de muchas o casi todas las formas de almacenamiento de la memoria en el cerebro. Las sinapsis, como puntos principales de interacciones entre las neuronas, están bien situadas para alterar las capacidades de procesamiento de un circuito neuronal de manera útil e interesante. En tercer lugar, la **fuerza sináptica** (es decir, la amplitud media de la respuesta postsináptica) de muchas sinapsis puede depender de la actividad previa. La sensibilidad de una sinapsis a su actividad pasada puede dar lugar a un cambio a largo plazo en su eficacia futura, que es lo que necesitamos para edificar la memoria en un circuito neuronal.

Algunas formas de memoria duran solo unos pocos segundos o minutos, únicamente para perderse o para ser sustituidas por nuevos recuerdos. La **memoria de trabajo** es un ejemplo. Es la serie continua de recuerdos fugaces que utilizamos durante el transcurso de un día para recordar hechos y eventos, lo que se nos ha dicho, dónde colgar el teléfono, si vamos o si venimos, es decir, cosas que nos resultan útiles para dicho momento pero que no necesitamos almacenar durante mucho tiempo. Otras formas de memoria pueden durar horas o décadas y resisten con fuerza la alteración y la sustitución. Esta **memoria a largo plazo** nos permite acumular conocimientos a lo largo de toda la vida. Algunos recuerdos pueden formarse únicamente tras una experiencia (recordar un evento particularmente dramático pero singular en la vida), mientras que otros solo se forman mediante una práctica repetida (como hablar un idioma o tocar la guitarra). Las descripciones más detalladas de los numerosos tipos de memoria escapan del objetivo de este capítulo, pero parece obvio que ningún mecanismo sináptico por separado podría ser suficiente para generarlos todos. Los neurofisiólogos han identificado muchos tipos de **plasticidad sináptica,** el término para los cambios en la eficacia de las sinapsis dependientes de la actividad, y algunos de sus mecanismos se conocen bien. Sin embargo, ha sido sumamente difícil demostrar las formas específicas de los tipos particulares de plasticidad sináptica del uso de la memoria y la correlación de la memoria con la plasticidad sináptica sigue siendo una meta ansiada de la investigación actual.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

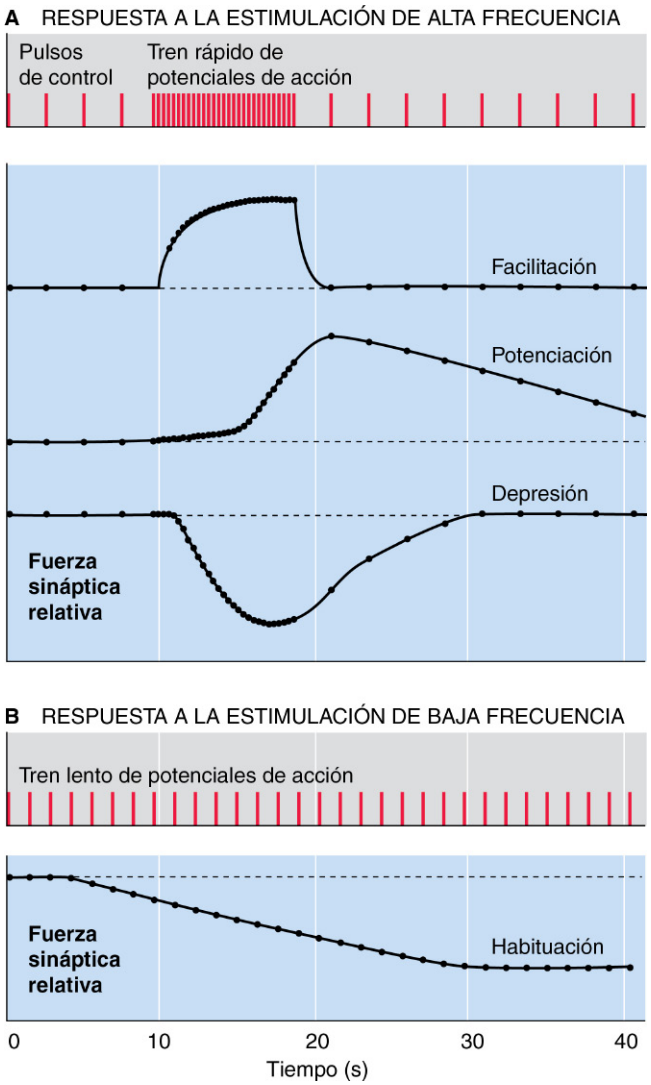


Figura 13-19 Facilitación, potenciación, depresión y habituación. (Datos de Levitan IB, Kaczmarek LK: The Neuron: Cell and Molecular Biology, 2.ª ed. Nueva York, Oxford University Press, 1997.)

La plasticidad sináptica a corto plazo suele reflejar cambios presinápticos

La estimulación repetitiva de las sinapsis neuronales suele dar lugar a períodos breves de una fuerza sináptica aumentada o disminuida (fig. 13-19). La nomenclatura habitual para los incrementos a corto plazo es la **facilitación** (que dura decenas a cientos de milisegundos) y la **potenciación postetánica** (que dura decenas de segundos hasta varios minutos y que se mantiene después del período de estimulación a alta frecuencia). No todas se expresan en cada tipo de sinapsis. En general, las modificaciones de mayor duración requieren períodos más largos de estímulos condicionantes. Las *disminuciones* de la fuerza presináptica a corto plazo abarcan la **depresión,** que puede aparecer durante la estimulación de alta frecuencia, y la **habituación,** que es un descenso lentamente progresivo que ocurre durante una activación de una frecuencia relativamente baja.

Pueden ofrecerse tres explicaciones potenciales para los *incrementos* a corto plazo de la fuerza sináptica. En primer lugar, la terminal presináptica puede liberar más transmisor en respuesta a cada potencial de acción. En segundo lugar, los receptores postsinápticos pueden responder más al transmisor debido a una modificación en su número o en su sensibilidad. En tercer lugar, los dos cambios anteriores pueden producirse simultáneamente. Los estudios en una amplia variedad de sinapsis sugieren que la primera explicación suele ser la más correcta. En dichos casos, el análisis de la respuesta cuantal suele demostrar que las sinapsis se vuelven más fuertes porque se liberan más neurotransmisor durante cada potencial de acción presináptico; los mecanismos postsinápticos no desempeñan por lo general ningún cometido. Esta forma de plasticidad parece depender del flujo de entrada de Ca^{2+} presináptico durante una estimulación tetánica condicionante. **N13-5** Katz y Miledi fueron los primeros en proponer que la fuerza sináptica aumenta debido al Ca^{2+} residual que queda tras un tren de estímulos de acondicionamiento en la unión neuromuscular. Los trabajos recientes apoyan esta hipótesis. La idea es que: 1) un estímulo tetánico da lugar a un aumento sustancial de la $[Ca^{2+}]_i$ presináptica que satura a los amortiguadores de Ca^{2+} intracelular; 2) la elevada $[Ca^{2+}]_i$ presináptica tarda un tiempo relativamente largo en descender hasta su valor basal y la estimulación prolongada necesita tiempos de recuperación prolongados, y 3) los potenciales de acción presinápticos que llegan después de una tetania de acondicionamiento generan un flujo de entrada de Ca^{2+} que se suma a la $[Ca^{2+}]_i$ residual de la tetania precedente para dar lugar a una $[Ca^{2+}]_i$ máxima mayor de lo normal. Como la dependencia de la liberación de transmisor de la $[Ca^{2+}]_i$ presináptica sigue en gran medida una cinética no lineal, el incremento en la liberación tras los estímulos de acondicionamiento puede ser grande. En la terminal presináptica existen varios tipos de proteínas sensibles al Ca^{2+}; la zona de unión del Ca^{2+} en la sinaptotagmina desencadena exocitosis, mientras que las zonas de unión del Ca^{2+} en otras proteínas, incluyendo quizás a la proteína-cinasa C (v. págs. 60-61) y a las proteínas-cinasas dependientes de Ca^{2+}-calmodulina (CaMK; v. pág. 60), regulan los incrementos a corto plazo en la liberación del transmisor.

Varios mecanismos causan *descensos* a corto plazo de la fuerza sináptica, como el agotamiento de las vesículas y la inactivación de los canales de Ca^{2+} presinápticos. La habituación se ha estudiado en el invertebrado marino *Aplysia*. El animal retira de manera refleja sus agallas en respuesta a un estímulo sobre su piel. Vincent Castellucci y Eric Kandel **N13-6** observaron que la retirada se volvía menos enérgica, es decir, que el animal se habituaba, cuando el estímulo se presentaba de forma repetida. La base para esta habituación de comportamiento se debe, al menos en parte, a una disminución en la fuerza de las sinapsis entre las neuronas sensoriales cutáneas sobre las motoneuronas que controlan la retirada de las agallas. Utilizando el análisis de la respuesta cuantal, Castellucci y Kandel demostraron que la habituación sináptica se debe a que, por cada potencial de acción se liberan menos cuantos de transmisor. Así pues, al igual que sucede en los incrementos de la fuerza sináptica a corto plazo, este ejemplo de la habituación se debe a modificaciones presinápticas.

La potenciación a largo plazo en el hipocampo puede durar días o semanas

En 1973, Timothy Bliss y Terje Lømo describieron una forma de incremento sináptico que duraba días o incluso semanas. Este fenómeno, denominado ahora **potenciación a largo plazo (PLP),** ocurría en las sinapsis excitadoras de la corteza cerebral de los mamíferos. La PLP era generada por trenes de estimulación de alta frecuencia aplicados a los axones presinápticos y se expresaba como un incremento en el tamaño de los PEPS. Varias propiedades de la PLP, como su longevidad y su localización en las sinapsis corticales,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N13-5 Plasticidad sináptica a corto plazo

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

Véase lo siguiente:

1. **N8-5 Naturaleza cuantal de la liberación del transmisor**
2. **N8-6 Sir Bernard Katz**
3. **N8-7 Modulación de la liberación cuantal**

N13-6 Eric R. Kandel

En http://www.nobel.se/medicine/laureates/2000/index.html (consultado en octubre de 2014) puede encontrarse más información acerca de Eric R. Kandel y del trabajo que le llevó a ganar el Premio Nobel.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

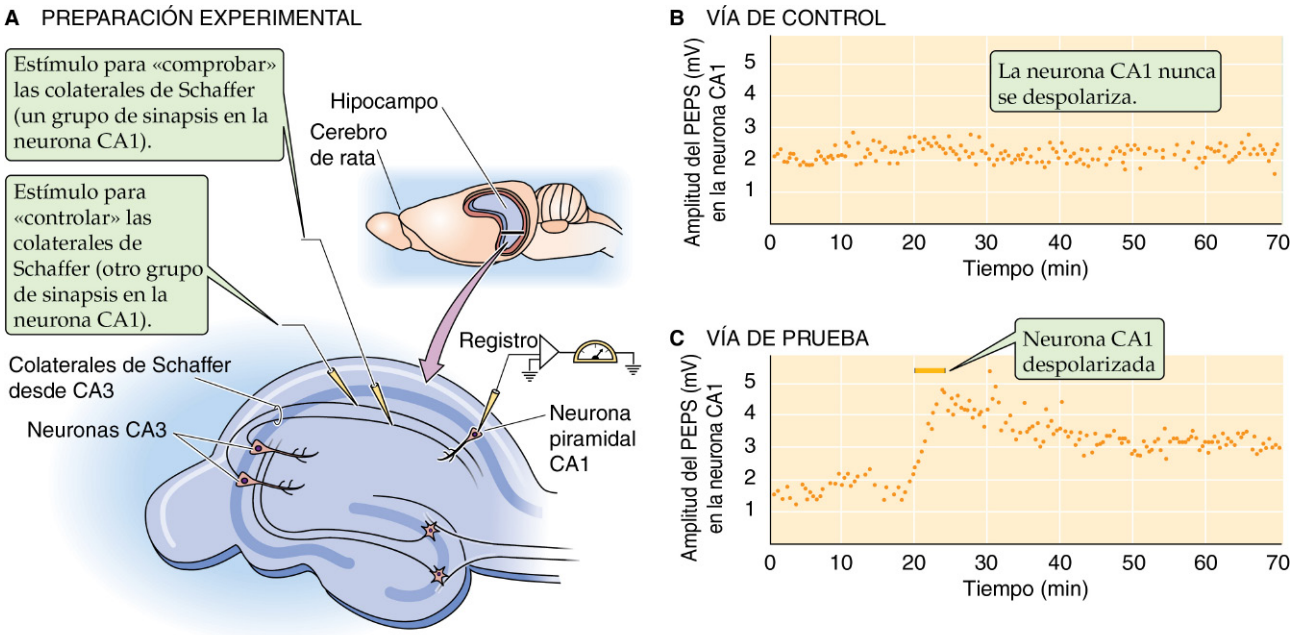


Figura 13-20 Generación de PLP mediante el emparejamiento de estímulos presinápticos y postsinápticos. **A,** Las neuronas piramidales de la capa CA3 hipocampal envían axones (colaterales de Schaffer) para establecer sinapsis en neuronas piramidales de la capa CA1. En el caso del estímulo «de control», el electrodo estimulador estimula colaterales que activan un grupo de sinapsis en la neurona CA1 postsináptica. En este caso, la neurona CA1 solo recibe estímulos presinápticos. En el caso del estímulo «de prueba», un segundo electrodo estimula una serie distinta de colaterales que activan un grupo diferente de sinapsis en la misma neurona CA1. Sin embargo, en este caso los estímulos presinápticos se emparejarán con una despolarización postsináptica suministrada por un tercer microelectrodo. Aparte de emparejar o no los estímulos presinápticos con un estímulo postsináptico, las vías de prueba y de control son equivalentes. El tercer microelectrodo registra los PEPS en la neurona CA1, tanto en los experimentos de prueba como en el control. **B,** En este caso se estimulan las colaterales de Schaffer de control. Cada pulso de prueba se representa por un punto en el gráfico. Sin embargo, como la neurona CA1 no está despolarizada, la amplitud de los PEPS permanece constante (es decir, no hay PLP). **C,** En este caso se estimulan las colaterales de Schaffer de prueba. Cuando también está despolarizada una neurona CA1, la amplitud de los PEPS aumenta notablemente (es decir, se ha inducido un PLP). (Datos de Gustafsson B, Wigstrom H, Abraham WC, Huang YY: Long-term potentiation in the hippocampus using depolarizing current pulses as the conditioning stimulus to single-volley synaptic potentials. J Neurosci 7:774–780, 1987.)

la hacían inmediatamente atractiva como candidata para la base celular de ciertas formas de aprendizaje en los vertebrados. Años de intensa investigación han revelado numerosos detalles de los mecanismos moleculares de la PLP. También han aportado algunas pruebas, aunque todavía indirectas, de que la PLP está implicada en ciertas formas de aprendizaje. Existen numerosos tipos distintos de PLP desde el punto de vista mecanicista, pero aquí comentaremos solamente el ejemplo mejor estudiado.

La PLP se demuestra fácilmente en varias sinapsis de relevo del **hipocampo,** una parte de la corteza cerebral que a menudo se ha considerado esencial para la formación de ciertos recuerdos a largo plazo. De estas sinapsis, la mejor estudiada está entre los axones colaterales de Schaffer de las neuronas piramidales CA3 (que forman los terminales presinápticos) y las neuronas piramidales CA1 (las neuronas postsinápticas). En un experimento típico, se comprobaba la fuerza de las sinapsis a la neurona CA1 suministrando un solo estímulo aproximadamente cada 10 segundos. Los estímulos se aplicaban por separado a dos series de axones colaterales de Schaffer que formaban dos series diferentes de sinapsis (fig. 13-20*A*). Si estimulamos un axón colateral de Schaffer «de control» una vez cada 10 segundos, la amplitud de los PEPS registrados en la neurona CA1 postsináptica permanecerá constante durante muchas decenas de minutos (v. fig. 13-20*B*). Sin embargo, si *emparejamos* las descargas de prueba presinápticas que ocurren una vez cada 10 segundos a la vía «de prueba» con una despolarización postsináptica simultánea de la neurona CA1, la amplitud de los PEPS aumentará gradualmente varias veces (v. fig. 13-20*C*), lo cual es indicativo de PLP. En este caso, el desencadenante para la PLP era el *emparejamiento* de una entrada presináptica de baja frecuencia y una despolarización postsináptica fuerte. También observamos que Bliss y Lømo inducían originariamente la PLP mediante la activación de los axones presinápticos con ráfagas breves de estimulación tetánica (50 a 100 estímulos a una frecuencia de unos 100 Hz). Ambas estrategias, protocolo de emparejamiento presináptico-postsináptico y estimulación presináptica tetánica, son medios eficaces para inducir la PLP.

La inducción de PLP posee rasgos interesantes que incrementan su candidatura como mecanismo de la memoria. En primer lugar, es **específica de entrada,** lo que significa que únicamente se potenciará el grupo de sinapsis activadas en una célula concreta, mientras que las sinapsis inactivas en la misma neurona permanecerán sin potenciar. En segundo lugar, la inducción de PLP exige la actividad coincidente de terminales presinápticos más una despolarización significativa de la membrana postsináptica. Vimos este efecto en la figura 13-20*C,* en la que se

booksmedicos.org

booksmedicos.org

demostraba que la inducción de PLP exigía la coincidencia de una entrada sináptica y de despolarización. Como las sinapsis hipocampales aisladas son bastante débiles, el requisito para una activación postsináptica sustancial supone que la PLP se induce mejor en una situación *in vivo* mediante **cooperatividad,** de manera que deben cooperar suficientes axones presinápticos, o bien descargar simultáneamente, para activar con fuerza a la célula postsináptica. La propiedad cooperativa de la PLP puede usarse para establecer asociaciones entre las entradas sinápticas. Imagine que dos series de entradas débiles sobre una célula son, por sí mismas, demasiado débiles para inducir PLP. Quizás cada una de ellas codifique algún rasgo sensorial de un objeto: la vista (entrada 1) y el sonido (entrada 2) de nuestra mascota felina. Si las dos descargando conjuntamente son lo suficientemente fuertes como para inducir PLP, ambos grupos de entradas sinápticas tenderán a fortalecerse y los rasgos que codifican ambas (la vista y el sonido del gato) se asociarán en una capacidad incrementada para activar a la célula postsináptica. Por el contrario, la vista de nuestro gato y el sonido de la alarma del despertador rara vez ocurrirán conjuntamente, y sus equivalentes neurales no se asociarán.

Se han aclarado parcialmente los mecanismos moleculares de una forma de PLP en la región CA1 del hipocampo. La sinapsis utiliza glutamato como transmisor, y tanto los receptores AMPA como NMDA se activan para generar un PEPS. La inducción de este tipo de PLP depende de un incremento en los valores de $[Ca^{2+}]_i$ *post*sinápticos más allá de un valor crítico y dura aproximadamente 1 a 2 segundos. (Hay que recordar que las formas de potenciación a *corto* plazo requerían un incremento *pre*sináptico de la $[Ca^{2+}]_i$; v. el apartado anterior.) En la mayoría de las condiciones, los valores de $[Ca^{2+}]_i$ postsinápticos aumentan durante un estímulo tetánico debido a la activación de los receptores NMDA, el único tipo de canal activado por glutamato que normalmente es permeable al Ca^{2+} (v. fig. 13-16). Recuérdese también que el canal del receptor de glutamato de tipo NMDA depende del voltaje; para abrirse, necesita que el V_m sea relativamente positivo. El requisito de cooperatividad de la PLP realmente es imprescindible para la activación de los receptores NMDA de manera que pueda entrar Ca^{2+}; si el V_m postsináptico fuese demasiado negativo (como ocurre cuando la activación sináptica es débil), los canales NMDA permanecerían fundamentalmente cerrados. Si la activación fuese fuerte (como sucede cuando varias entradas cooperan o cuando se produce una estimulación tetánica), el V_m se despolarizará lo suficiente como para permitir que se abran los canales NMDA. La elevación de la $[Ca^{2+}]_i$ postsináptica inducida por el estímulo activará al menos una cinasa esencial: la **CaMKII** (v. pág. 60). El bloqueo farmacológico de esta cinasa impide la inducción de PLP. Hay otras cinasas implicadas, pero hay contradicciones sobre su papel como mediadoras de la PLP o si la modulan.

Las vías moleculares que conducen a la expresión y el mantenimiento de la PLP son más oscuras tras la activación de la CaMKII inducida por el Ca^{2+}. Se han presentado pruebas a favor y en contra de que los cambios postsinápticos y presinápticos expliquen el incremento en la fuerza sináptica. Para la forma de PLP estudiada más a fondo descrita aquí (es decir, la dependencia de receptores NMDA), hay pruebas convincentes que demuestran un mecanismo postsináptico que implica el reclutamiento de más receptores AMPA a la membrana postsináptica. En ocasiones, parece que los receptores AMPA están funcionalmente «silentes» hasta que los mecanismos de la PLP los activan o los insertan en la membrana. Las pruebas sugieren también la existencia de un mecanismo presináptico para potenciar la liberación del transmisor. Esta hipótesis presináptica exige la presencia de algún mensajero retrógrado desconocido de difusión rápida que pueda transportar una señal desde el lado postsináptico (donde la elevación de la $[Ca^{2+}]_i$ es claramente un desencadenante de la PLP) de vuelta a la terminal presináptica.

La depresión a largo plazo adopta múltiples formas

Los sistemas de memoria pueden tener mecanismos no solo para aumentar la fuerza sináptica, sino también para disminuirla. De hecho, la **depresión a largo plazo (DLP)** puede inducirse en las mismas sinapsis dentro del hipocampo que generan la PLP dependiente de la $[Ca^{2+}]_i$ descrita en el apartado anterior. El rasgo crítico que determina si las sinapsis se fortalecerán o se debilitarán es simplemente la frecuencia de estimulación que reciben. Por ejemplo, varios cientos de estímulos suministrados a 50 Hz producen PLP, el mismo número suministrado a 10 Hz tiene poco efecto, y a 1 Hz producen DLP. Una serie de sinapsis puede fortalecerse o debilitarse repetidamente, lo que sugiere que cada proceso (PLP y DLP) actúa sobre el mismo componente molecular de las sinapsis. La DLP inducida de esta manera muestra la misma especificidad de aferencia que la PLP, de manera que solamente se deprimen las sinapsis estimuladas en una célula.

Múltiples formas de DLP difieren según sus mecanismos moleculares. Un tipo depende de la activación de los mGluRs; otro requiere aparentemente la activación de receptores cannabinoides. Aquí describiremos el tipo de DLP que se ha estudiado con más detalle. Los requisitos de inducción de esta forma de DLP hipocampal son paradójicamente similares a los de la PLP: la DLP inducida por la estimulación de baja frecuencia depende de la activación de los receptores NMDA y exige un incremento en la $[Ca^{2+}]_i$ postsináptica. El determinante clave para que un estímulo tetánico induzca PLP o DLP puede ser el grado de aumento de la $[Ca^{2+}]_i$ postsináptica. La figura 13-21 ilustra un modelo simple de mecanismos de inducción para la PLP y la DLP. La activación sináptica libera glutamato, el cual activa a los receptores NMDA, lo cual permite a su vez que el Ca^{2+} entre en la célula postsináptica. En el caso de la estimulación de alta frecuencia, la $[Ca^{2+}]_i$ postsináptica aumenta hasta niveles muy altos; si la estimulación es de baja frecuencia, el aumento de la $[Ca^{2+}]_i$ postsináptica será más modesto. Los valores altos de $[Ca^{2+}]_i$ dan lugar a una activación neta de las proteínas-*cinasas,* mientras que los valores modestos de $[Ca^{2+}]_i$ activan preferentemente a las proteínas- *fosfatasas,* quizás la calcineurina. Las cinasas y las fosfatasas actúan a su vez sobre proteínas o fosfoproteínas sinápticas que regulan en cierto sentido la fuerza sináptica.

Los estímulos que inducen PLP fosforilan residuos específicos en los receptores AMPA, y al contrario, desfosforilan otros residuos en los receptores AMPA. Estos cambios postranslacionales, sin embargo, solo son parte de la historia de la plasticidad sináptica a largo plazo. La PLP aumenta y la DLP disminuye el número de receptores AMPA en la membrana postsináptica al modular el tráfico de receptores dentro y fuera de la membrana de superficie. Los cambios de mayor duración inducidos por la PLP y la DLP parecen implicar a mecanismos que dependen de la síntesis proteica, incluyendo cambios estructurales en las sinapsis y las espinas.

El esquema simple de la figura 13-21 deja sin identificar muchos de los pasos entre la elevación en la $[Ca^{2+}]_i$ postsináptica y el cambio en la fuerza sináptica; aún están por determinar la mayoría de los detalles moleculares. Sin embargo, si el modelo fuese correcto significaría que la fuerza sináptica (y por ende, parte de la memoria) está bajo el control de procesos celulares que determinan la $[Ca^{2+}]_i$ postsináptica. De nuevo en la fisiología, a la $[Ca^{2+}]_i$ se le ha asignado un papel crucial de un proceso vital.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

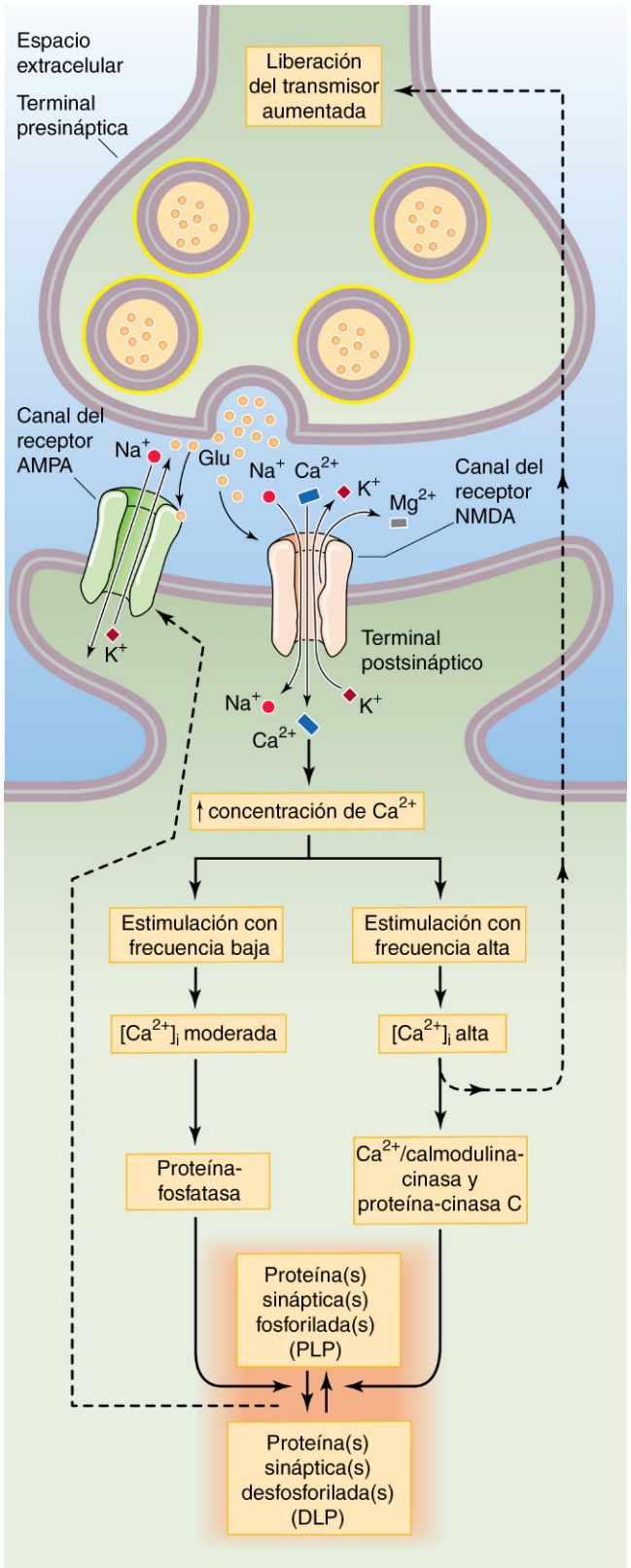


Figura 13-21 Mecanismo molecular propuesto para la PLP y la DLP. La liberación de glutamato desde el terminal presináptico activa los canales del receptor NMDA, lo cual permite que el Ca^{2+} entre en la célula postsináptica. El glutamato también activa los canales del receptor AMPA. El hecho de que el efecto final sea una PLP o una DLP parece depender de la magnitud con la que aumenta la $[Ca^{2+}]_i$. Los valores altos de $[Ca^{2+}]_i$ producidos por la estimulación de alta frecuencia conducen a una activación neta de las proteínas-cinasas y por tanto a la fosforilación de una o más proteínas sinápticas que regulan la fuerza sináptica. Una vía hipotética tiene a las proteínas sinápticas fosforiladas/desfosforiladas modulando el canal del receptor AMPA. El resultado es una PLP. La neurona postsináptica también es capaz de influir en la terminal presináptica. Un incremento moderado en la $[Ca^{2+}]_i$ producido por una estimulación de baja frecuencia activa preferentemente las proteínas-cinasas, lo que presumiblemente desfosforila a las mismas proteínas sinápticas del ejemplo previo. El resultado es una DLP.

La depresión a largo plazo en el cerebelo puede ser importante para el aprendizaje motor

Se han descrito otros tipos de PLP y DLP en otras sinapsis e incluso dentro de las mismas sinapsis de la región CA1 en el hipocampo. Claramente pueden usarse varios medios y mecanismos para fortalecer o debilitar las sinapsis en el cerebro a lo largo de ciclos de tiempo variables. Describiremos brevemente otro tipo de modificación sináptica bien estudiada en el cerebro de los mamíferos, la DLP en el cerebelo.

El cerebelo es una gran estructura cerebral de relevancia para el control motor y fuertemente implicada en el aprendizaje motor. La corteza del cerebelo es una lámina fina y plegada varias veces de células con una estructura neural intrincada pero sumamente repetitiva. La célula más importante del cerebelo es la **célula de Purkinje,** una neurona grande que utiliza GABA como transmisor y cuyos axones forman una única salida desde la corteza cerebelosa. Las células de Purkinje reciben dos tipos de aferencias sinápticas excitadoras: 1) cada célula de Purkinje recibe un contacto sináptico potente desde una única fibra trepadora que procede de una célula del núcleo olivar inferior (v. fig. 13-1*B*), y 2) cada célula de Purkinje recibe también entradas sinápticas desde unas 150.000 **fibras paralelas** que se originan a partir de diminutas células granulosas del propio cerebelo. Esta conjunción de entradas sinápticas constituye la base de una teoría del aprendizaje motor que fue propuesta por David Marr y James Albus en 1970. Estos autores predijeron que las sinapsis de las fibras paralelas solamente deberían variar su fuerza si estuviesen activas al mismo tiempo que las fibras trepadoras en la misma célula. Esta idea recibió un apoyo experimental importante del laboratorio de Masao Ito.

Ito y sus colaboradores monitorizaron los PEPS en una célula de Purkinje mientras estimulaban algunas de sus aferencias procedentes de fibras paralelas y su única aferencia procedente de la fibra trepadora. Observaron que los PEPS generados por las fibras paralelas disminuían de tamaño cuando tanto las fibras paralelas como la fibra trepadora se coactivaban a frecuencias bajas. La estimulación de cualquiera de las aferencias por sí sola no ocasionaba ningún cambio. La DLP cerebelosa puede durar al menos varias horas. Al igual que en la PLP y la DLP del hipocampo anteriormente descritas, la DLP cerebelosa mostraba especificidad de la aferencia: solamente se deprimían aquellas fibras paralelas coactivadas con la fibra trepadora, mientras que otras sinapsis en la célula permanecían invariables.

El mecanismo de la DLP cerebelosa presenta similitudes con la DLP del hipocampo, aunque también difiere en ciertos aspectos. Las sinapsis de las fibras paralelas se debilitan a causa de la

booksmedicos.org

booksmedicos.org

reducción de la eficacia debido a la reducción tanto en el número como en la sensibilidad de los receptores de glutamato de tipo AMPA *postsinápticos*. Al igual que en el hipocampo, la inducción de DLP cerebelosa requiere un aumento en la $[Ca^{2+}]_i$ postsináptica. Sin embargo, a diferencia del hipocampo, los receptores de glutamato NMDA no están presentes en el cerebelo maduro para mediar el flujo de Ca^{2+}. En su lugar, el Ca^{2+} puede entrar en las células de Purkinje a través de canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje que están abiertos durante el PEPS excepcionalmente potente que generan las fibras trepadoras. Aparte de un aumento en la $[Ca^{2+}]_i$ postsináptica, la inducción de DLP cerebelosa parece necesitar la activación de mGluRs y de la proteína-cinasa C por las fibras paralelas. Los incrementos en la $[Na^{+}]_i$ postsináptica y del NO se han implicado en la inducción de DLP. En la actualidad, aún no se conocen con detalle las relaciones entre estos posibles factores de inducción y las vías moleculares que conducen a la expresión de la DLP cerebelosa.

Como ya apuntamos para el hipocampo, los sistemas de memoria más eficientes necesitan mecanismos tanto para el debilitamiento como para el fortalecimiento de sus sinapsis. Resulta que las sinapsis de las fibras paralelas del cerebelo pueden inducirse para generar PLP y DLP a través de su estimulación a frecuencias relativamente bajas (2 a 8 Hz). La PLP cerebelosa, a diferencia de la PLP del hipocampo, exige incrementos presinápticos de la $[Ca^{2+}]_i$, pero no postsinápticos. Parece que la potenciación es resultado de un aumento en la liberación de transmisor desde la terminal presináptica.

BIBLIOGRAFÍA

La lista de referencias está disponible en www.StudentConsult.com.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

BIBLIOGRAFÍA

Libros y revisiones

Brenman JE, Bredt DS. Synaptic signaling by nitric oxide. Curr Opin Neurobiol 1997;7:374-8.

Castillo PE. Presynaptic LTP and LTD of excitatory and inhibitory synapses. Cold Spring Harb Perspect Biol 2012;4:a005728.

Carlisle HJ, Kennedy MB. Spine architecture and synaptic plasticity. Trends Neurosci 2005;28:182-7.

Clapham DE. Direct G protein activation of ion channels? Annu Rev Neurosci 1994;17:441-64.

Connors BW, Long MA. Electrical synapses in the mammalian brain. Annu Rev Neurosci 2004;27:393-418.

Cooper JR, Bloom FE, Roth RH. Introduction to Neuropsychopharmacology. New York: Oxford University Press; 2009.

Cowan WM, Südhof TC, Stevens CF. Synapses. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 2001.

Feldman DE. The spike-timing dependence of plasticity. Neuron 2012;75:556-71.

Fioravante D, Regehr WG. Short-term forms of presynaptic plasticity. Curr Opin Neurobiol 2011;21:269-74.

Hanson PI, Heuser JE, Jahn R. Neurotransmitter release—four years of SNARE complexes. Curr Opin Neurobiol 1997;7:310-5.

Hollmann M, Heinemann S. Cloned glutamate receptors. Annu Rev Neurosci 1994;17:31-108.

Isaacson JS, Scanziani M. How inhibition shapes cortical activity. Neuron 2011;72:231-43.

Jackson AC, Nicoll RA. The expanding social network of ionotropic glutamate receptors: TARPs and other transmembrane auxiliary subunits. Neuron 2011;70:178-99.

Jahn R, Fasshauer D. Molecular machines governing exocytosis of synaptic vesicles. Nature 2012;490:201-7.

Linden DJ, Connor JA. Long-term synaptic depression. Annu Rev Neurosci 1995;18:319-57.

MacDonald RL, Olsen RW. $GABA_A$ receptor channels. Annu Rev Neurosci 1994;17:569-602.

Mayer ML, Armstrong N. Structure and function of glutamate receptor ion channels. Annu Rev Physiol 2004;66:161-81.

Mustafa AK, Gadalla MM, Snyder SH. Signaling by gasotransmitters. Sci Signal 2009;2(68):re2.

Nicoll RA, Roche KW. Long-term potentiation: Peeling the onion. Neuropharmacol 2013;74:18-22. Epub February 21, 2013.

Regehr WG, Carey MR, Best AR. Activity-dependent regulation of synapses by retrograde messengers. Neuron 2009;63:154-70.

Südhof TC. RAB3 and synaptotagmin: The yin and yang of synaptic membrane fusion. Annu Rev Neurosci 1998;21:75-95.

Yuste R. Electrical compartmentalization in dendritic spines. Annu Rev Neurosci 2013;36:429-49.

Artículos de revista

Bliss TV, Lomo T. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. J Physiol 1973;232:331-56.

Dudek SM, Bear MF. Bidirectional long-term modification of synaptic effectiveness in the adult and immature hippocampus. J Neurosci 1993;13:2910-8.

Heuser J, Reese T. Evidence for recycling of synaptic vesicle membrane during transmitter release at the frog neuromuscular junction. J Cell Biol 1973;57:315-44.

Kamiya H, Zucker RS. Residual Ca^{2+} and short-term synaptic plasticity. Nature 1994;371:603-6.

Katz B, Miledi R. The role of calcium in neuromuscular facilitation. J Physiol 1968;195:481-92.

Rosenmund C, Stern-Bach Y, Stevens CF. The tetrameric structure of a glutamate receptor channel. Science 1998;280:1596-9.

Sabatini BL, Regehr WG. Timing of neurotransmission at fast synapses in the mammalian brain. Nature 1996;384:170-2.

Shi SH, Hayashi Y, Petralia RS, et al. Rapid spine delivery and redistribution of AMPA receptors after synaptic NMDA receptor activation. Science 1999;284:1811-6.

Valera S, Hussy N, Evans RJ, et al. A new class of ligand-gated ion channel defined by P2x receptor for extracellular ATP. Nature 1994;371:516-9.

Vignes M, Collingridge GL. The synaptic activation of kainate receptors. Nature 1997;388:179-82.

Wilson RI, Nicoll RA. Endogenous cannabinoids mediate retrograde signalling at hippocampal synapses. Nature 2001;410:588-92.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CAPÍTULO 14

SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

George B. Richerson

Cuando estamos despiertos, estamos atentos constantemente a las aferencias sensoriales procedentes del medio externo y planificamos conscientemente cómo reaccionar ante él. Cuando estamos dormidos, el sistema nervioso posee una amplia gama de mecanismos para disociar la función cortical de las entradas de información sensorial y las respuestas motoras somáticas. Entre estos mecanismos están el cierre de los ojos, el bloqueo de la transmisión de los impulsos sensoriales a la corteza a medida que pasa a través del tálamo y una parálisis casi completa de los músculos esqueléticos durante la fase de movimientos oculares rápidos (REM) del sueño para que no manifestemos físicamente nuestros sueños.

La naturaleza consciente y discontinua de la función cerebral cortical contrasta notablemente con la de aquellas partes del sistema nervioso responsables del control de nuestro medio interno. Estos procesos «autónomos» nunca se detienen y atienden a la amplia variedad de requisitos metabólicos, cardiopulmonares y de otras vísceras de nuestro cuerpo. El control autónomo se mantiene con independencia de que estemos despiertos y atentos, preocupados con otras actividades o dormidos. Mientras estamos despiertos no somos conscientes de la mayoría de las aferencias sensoriales viscerales y evitamos cualquier esfuerzo consciente para actuar sobre ellas, a menos que nos provoquen incomodidad. En la mayoría de los casos no somos conscientes de las órdenes motoras a las vísceras y la mayoría de los individuos pueden ejercer un control voluntario menor sobre las eferencias motoras viscerales. La consciencia y la memoria se consideran a menudo las funciones más importantes del sistema nervioso humano, pero es el sistema de control visceral, incluido el **sistema nervioso autónomo (SNA),** el que hace posible la vida y las funciones corticales superiores.

Sabemos mucho más acerca de la fisiología del SNA que de otras partes del sistema nervioso, en gran medida porque resulta razonablemente sencillo aislar neuronas periféricas y estudiarlas. Debido a dicha accesibilidad, el SNA ha servido de modelo clave para dilucidar muchos de los principios de la función neuronal y sináptica.

ORGANIZACIÓN DEL SISTEMA DE CONTROL VISCERAL

El SNA tiene tres divisiones: simpática, parasimpática y entérica

Las señales de salida originadas en el sistema nervioso central (SNC) viajan a lo largo de dos vías diferentes desde el punto de vista anatómico y funcional: las **motoneuronas somáticas,** que inervan el músculo esquelético estriado; y las **motoneuronas autónomas,** que inervan el músculo liso, el músculo cardíaco, los epitelios secretores y las glándulas. Todas las vísceras están inervadas abundantemente por axones eferentes procedentes del SNA que ajustan constantemente la función de cada órgano.

El sistema nervioso autónomo (del griego para «autogobierno», funcionamiento independiente de la voluntad) fue definido por primera vez por Langley en 1898 como el sistema nervioso local del intestino y las neuronas eferentes que inervaban las glándulas y el músculo involuntario. Así pues, esta definición del SNA abarcaba solamente las neuronas *eferentes* y las neuronas *entéricas*. Desde esa fecha, cada vez está más claro que el SNA eferente no puede disociarse fácilmente de las *aferencias* viscerales y de aquellas partes del SNC que controlan la salida al SNA y de aquellas que reciben información de entradas interoceptivas. N14-1 Este sistema de control visceral más grande monitoriza las aferencias procedentes de las vísceras y del resto del cuerpo, compara esta información de entrada con las necesidades vigentes y previstas, y controla las salidas hacia los sistemas de órganos del cuerpo.

El SNA tiene tres divisiones: simpática, parasimpática y entérica. Las **divisiones simpática** y **parasimpática** del SNA son las dos vías eferentes principales que controlan dianas diferentes al músculo esquelético (fig. 14-1). Cada una inerva un tejido diana por una vía de doble sinapsis. Los cuerpos celulares de las primeras neuronas están en el interior del SNC. Estas **neuronas preganglionares** están en las columnas de células situadas en el tronco encefálico y la médula espinal y envían axones fuera del SNC para establecer sinapsis con **neuronas posganglionares** en los ganglios periféricos que se interponen entre el SNC y sus células diana. Los axones procedentes de estas neuronas posganglionares se proyectan entonces hacia sus dianas. Las divisiones simpática y parasimpática pueden actuar independientemente una de la otra. Sin embargo, en general funcionan sinérgicamente para controlar la actividad visceral y a menudo actúan de maneras opuestas, como un acelerador y un freno para regular la función visceral. En condiciones de estrés, ansiedad, actividad física, miedo o excitación se produce un aumento en la actividad de la división simpática, mientras que la parasimpática aumenta durante una actividad sedentaria, al comer o con otras conductas «vegetativas».

La **división entérica** del SNA es una colección de neuronas aferentes, interneuronas y motoneuronas que forman entramados de neuronas denominados **plexos** (del latín «trenzar») que rodean al aparato gastrointestinal (GI). Puede funcionar como un sistema nervioso separado e independiente, pero normalmente está controlado por el SNC a través de fibras simpáticas y parasimpáticas.

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N14-1 Tipos de información aferente

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

Exteroceptiva
Proprioceptiva
Interoceptiva

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Las neuronas preganglionares simpáticas se originan en los segmentos raquídeos T1 a L3 y establecen sinapsis con neuronas posganglionares en ganglios paravertebrales o prevertebrales

Neuronas preganglionares Los cuerpos celulares de las motoneuronas simpáticas preganglionares se localizan en la médula espinal torácica y lumbar entre los niveles T1 y L3. A dichos niveles raquídeos, las neuronas autónomas descansan en la **columna celular intermediolateral,** o asta lateral, entre las astas dorsal y ventral (fig. 14-2). Los axones procedentes de las neuronas simpáticas preganglionares salen de la médula espinal a través de las raíces ventrales junto con axones de motoneuronas *somáticas*. Tras entrar en los nervios raquídeos, las eferentes simpáticas se separan de los axones motores somáticos para entrar en las **ramas comunicantes** blancas. Estas ramas son blancas porque la mayoría de los axones simpáticos preganglionares están mielinizados.

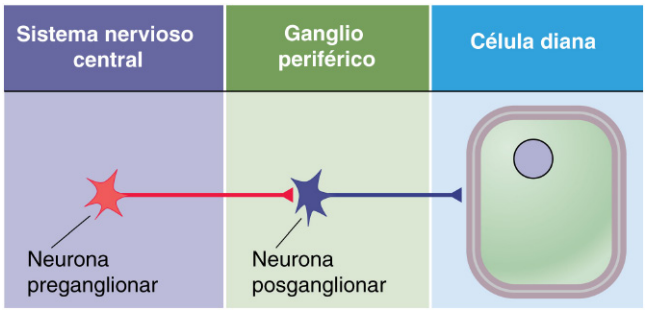


Figura 14-1 Organización de las divisiones simpática y parasimpática del SNA.

Ganglios paravertebrales Los axones de las neuronas preganglionares entran en el ganglio paravertebral simpático más próximo a través de una rama blanca. Estos ganglios están pegados a la columna vertebral. Aunque las fibras simpáticas preganglionares solamente emergen desde los niveles T1 a L3, la cadena ganglionar simpática se extiende a todo lo largo, desde la porción superior del cuello hasta el cóccix, desde donde las cadenas simpáticas izquierda y derecha se fusionan en la línea media y forman el ganglio coccígeo. En general, un ganglio se sitúa a la altura de cada raíz raquídea, pero en algunos casos se fusionan ganglios adyacentes. El ganglio más rostral, el **ganglio cervical superior,** surge de la fusión de C1 a C4 e inerva la cabeza y el cuello. Los dos ganglios siguientes son el **ganglio cervical medio,** que surge de la fusión de C5 y C6, y el **ganglio cervical inferior** (C7 y C8), que suele fusionarse con el primer ganglio torácico para formar el **ganglio estrellado.** En conjunto, los ganglios cervical medio y estrellado, junto con los ganglios torácicos superiores, inervan el corazón, los pulmones y los bronquios. Los restantes ganglios paravertebrales inervan órganos y porciones de la pared corporal de forma segmentaria.

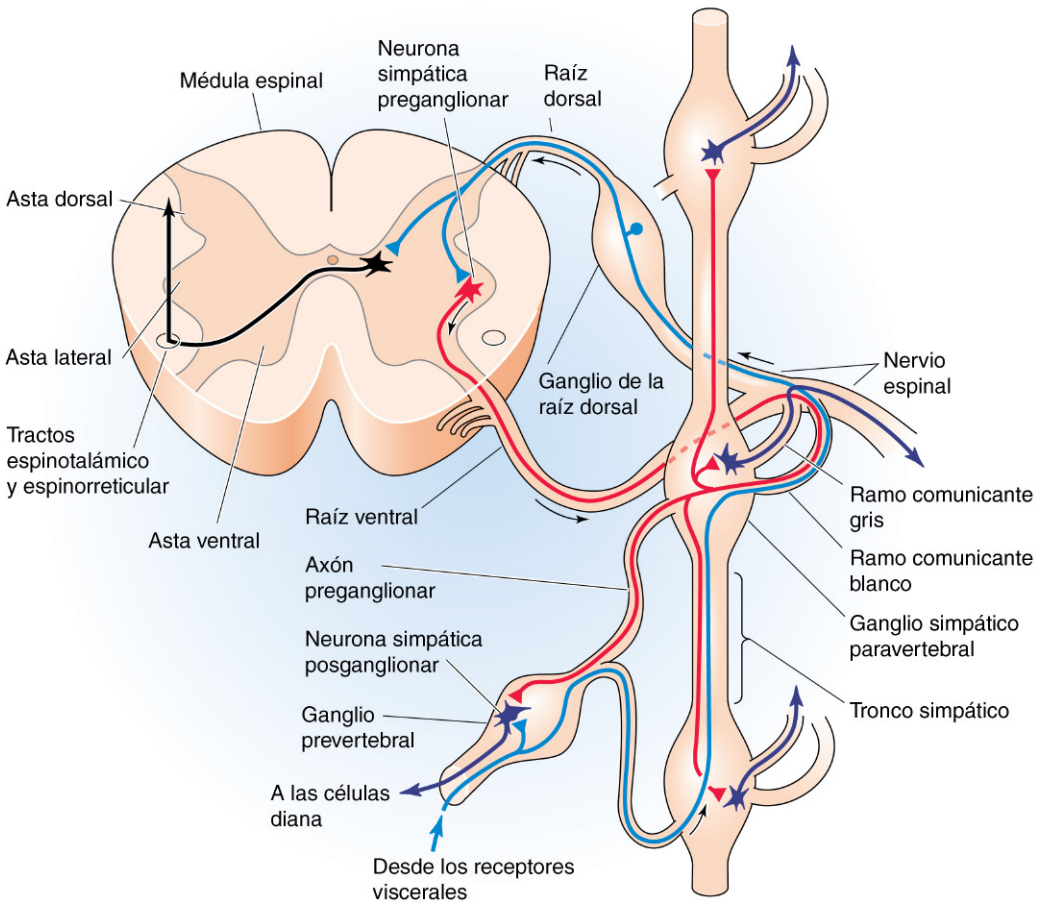


Figura 14-2 Anatomía de la división simpática del SNA. La figura muestra un corte transversal de la médula espinal torácica y de los ganglios paravertebrales cercanos, así como el ganglio prevertebral. En rojo se muestran las neuronas preganglionares simpáticas y en violeta-azul oscuro las neuronas posganglionares. Las vías aferentes (sensoriales) están en azul. Las interneuronas están en negro.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Tras entrar en el ganglio paravertebral, un axón simpático preganglionar tiene uno o más de los tres destinos siguientes. Puede: 1) establecer sinapsis en el interior del ganglio paravertebral segmentario; 2) viajar en sentido proximal o distal a través de la cadena simpática para establecer sinapsis dentro de un ganglio paravertebral cercano, o 3) entrar en el nervio esplácnico mayor o menor para establecer sinapsis dentro de uno de los ganglios del plexo *pre*vertebral.

Ganglios prevertebrales El **plexo prevertebral** descansa enfrente de la aorta y sus ramas arteriales principales y consta de ganglios prevertebrales y fibras interconectadas (fig. 14-3). Los ganglios prevertebrales más importantes reciben su nombre en función de las arterias que están en su proximidad y son los ganglios celíacos, mesentérico superior, aorticorrenal y mesentérico inferior. Determinadas porciones del plexo prevertebral se extienden distalmente a las arterias principales y contienen otros ganglios y plexos de fibras nerviosas con y sin nombres propios, los cuales en conjunto constituyen un entramado denso y extenso de cuerpos celulares de neuronas simpáticas y fibras nerviosas.

Cada fibra simpática *pre*ganglionar establece sinapsis con muchas neuronas simpáticas *pos*ganglionares situadas dentro de alguno o de varios de los ganglios paravertebrales o prevertebrales cercanos. Se ha calculado que cada neurona simpática preganglionar se ramifica y establece sinapsis con unas 200 neuronas posganglionares, lo que permite a las eferencias simpáticas lograr efectos más generalizados. Sin embargo, cualquier impulso que llega a su diana ha cruzado únicamente una sola sinapsis entre las neuronas simpáticas preganglionares y posganglionares.

Neuronas posganglionares Los cuerpos celulares de las neuronas simpáticas posganglionares que se sitúan dentro de los ganglios *para*vertebrales envían sus axones a través de las **ramas comunicantes grises** más cercanas, las cuales vuelven a juntarse a los nervios raquídeos (v. fig. 14-2). Estas ramas son grises porque la mayoría de los axones posganglionares son amielínicos. Como las neuronas simpáticas preganglionares solamente se localizan en los segmentos raquídeos torácico y lumbar (T1 a L3), las ramas *blancas* solo se encuentran a estos niveles (fig. 14-4, panel izquierdo). Sin embargo, como *cada* ganglio simpático envía axones posganglionares, las ramas *grises* están presentes a cualquier nivel espinal, desde C2-C3 hasta el cóccix. Los axones simpáticos posganglionares de los ganglios paravertebrales y prevertebrales viajan hasta sus órganos diana en el interior de otros nervios o bien junto a los vasos sanguíneos. Como los ganglios simpáticos paravertebrales y prevertebrales descansan cerca de la médula espinal y, por tanto, relativamente lejos de sus órganos diana, los axones posganglionares de la división simpática suelen ser largos. En su camino hasta alcanzar sus órganos diana, algunos axones posganglionares viajan a través de ganglios terminales *para*simpáticos o de ganglios de pares craneales sin establecer sinapsis. N14-2

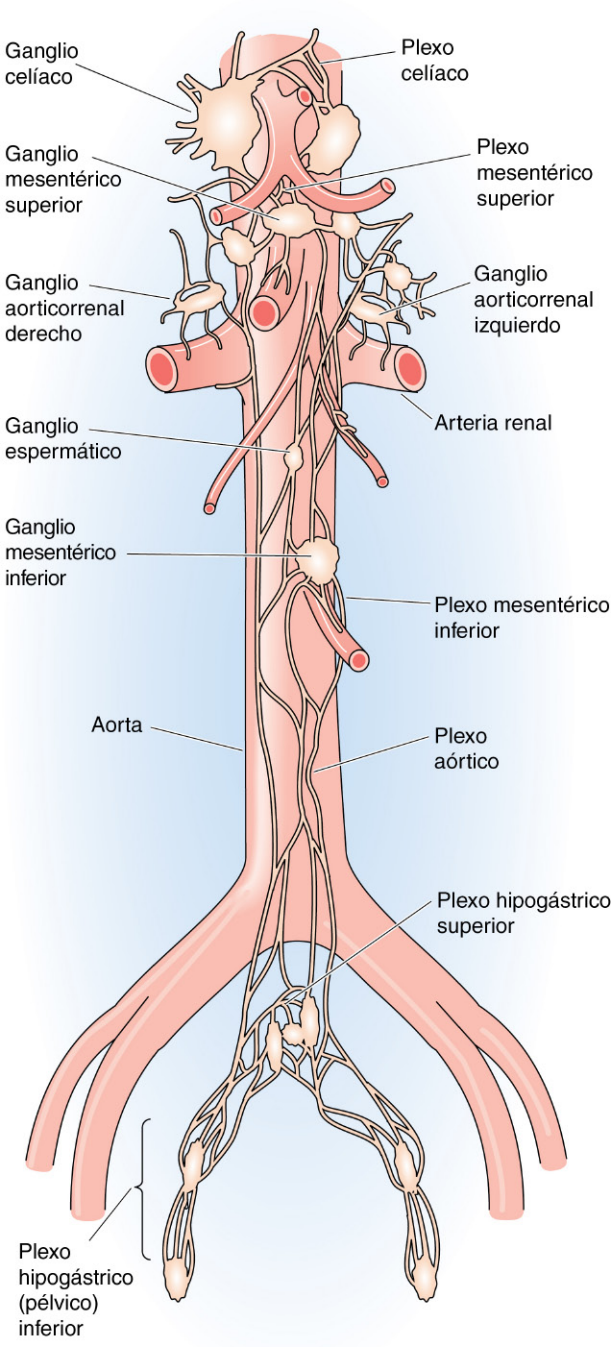


Figura 14-3 Anatomía de los plexos simpáticos *pre*vertebrales. Cada ganglio y su plexo asociado reciben su nombre de la arteria a la que se asocian.

Figura 14-4 Organización de las divisiones simpática y parasimpática del SNA. El panel de la izquierda muestra la división simpática. Los cuerpos celulares de las neuronas simpáticas preganglionares (rojo) están en la columna intermediolateral de la médula espinal torácica y lumbar (T1-L3). Sus axones se proyectan a los ganglios paravertebrales (la cadena simpática) y a los ganglios prevertebrales. Las neuronas posganglionares (azul) tienen por tanto proyecciones largas hasta sus dianas. El panel de la derecha muestra la división parasimpática. Los cuerpos celulares de las neuronas parasimpáticas preganglionares (naranja) están en el cerebro (mesencéfalo, protuberancia, bulbo raquídeo) o en la médula espinal sacra (S2-S4). Sus axones se proyectan a los ganglios muy cerca (o incluso dentro) de los órganos terminales. Las neuronas posganglionares (verde) tienen por tanto proyecciones cortas hasta sus dianas.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N14-2 Trazado de los tractos nerviosos usando el virus de la rabia

Colaboración de George Richerson

La neuroanatomía del SNC del control autónomo ha sido difícil de definir experimentalmente. Sin embargo, una técnica desarrollada por Arthur Loewy y sus colaboradores, en la cual se trazan los tractos nerviosos con el virus de la rabia, ha ayudado a definir con más claridad las vías centrales para el control autónomo. Por ejemplo, si se exponen los axones de las neuronas simpáticas preganglionares al virus, este es transportado de vuelta a los cuerpos celulares, donde se replica. Tras una demora de varios días, las neuronas que establecen sinapsis con estas neuronas preganglionares (es decir, neuronas «premotoras») se infectan y el virus es transportado a sus cuerpos celulares. Tras períodos de incubación más largos, las neuronas más centrales también se infectan. Pueden utilizarse tintes histológicos posteriormente en momentos puntuales para visualizar las neuronas que contienen al virus a cada nivel de la vía.

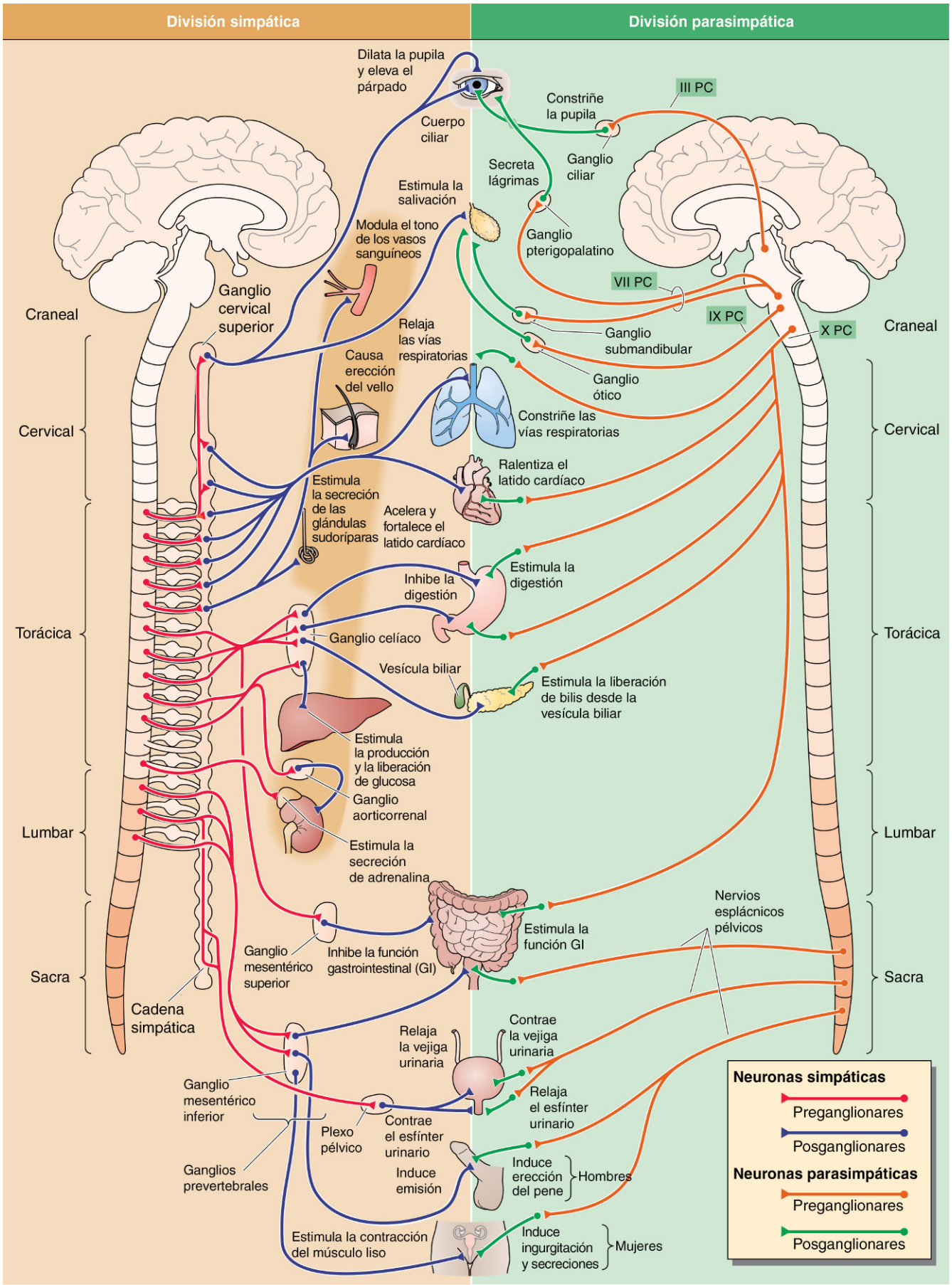
BIBLIOGRAFÍA

Jansen ASP, van Nguyen X, Karpitskiy V, et al. Central command neurons of the sympathetic nervous system: Basis of the fight-or-flight response. Science 1995;270:644-6.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org



© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

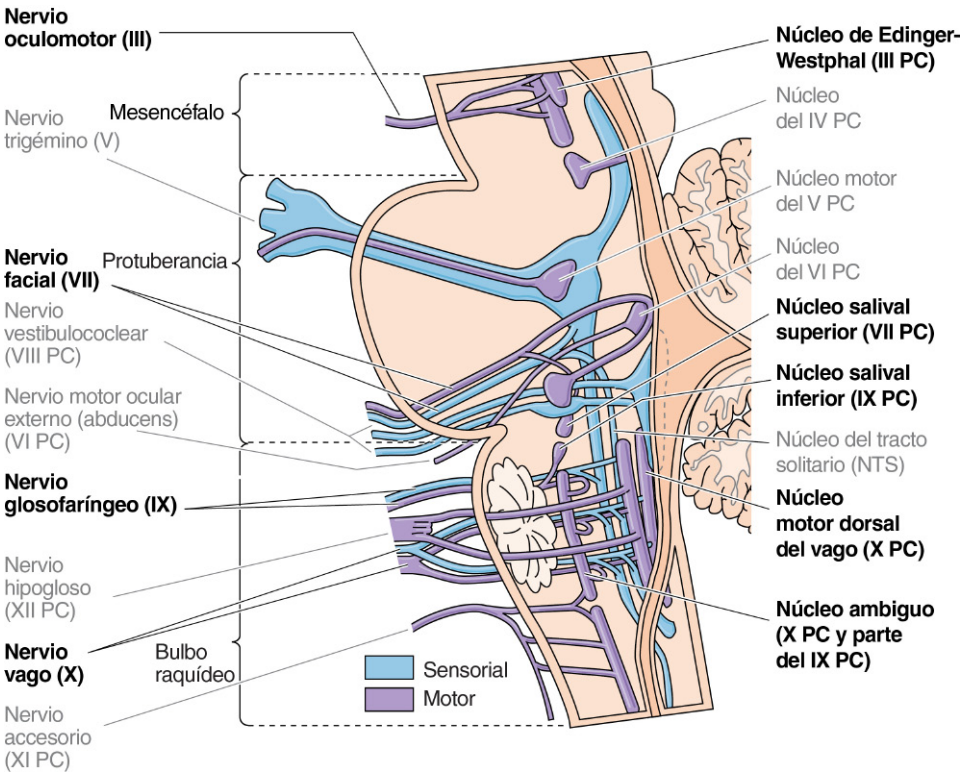


Figura 14-5 Los núcleos supraespinales contienen neuronas que forman parte del SNA. Estos núcleos contienen los cuerpos celulares de las neuronas parasimpáticas preganglionares (es decir, eferentes). El núcleo de Edinger-Westphal contiene los cuerpos celulares de fibras preganglionares que viajan con el III PC hasta el ganglio ciliar. El núcleo salival superior contiene los cuerpos celulares de las fibras preganglionares que viajan con el VII PC hasta los ganglios pterigopalatino y submandibular. El núcleo salival inferior contiene los cuerpos celulares de las fibras preganglionares que viajan con el IX PC hasta el ganglio ótico. La porción rostral del núcleo ambiguo contiene cuerpos celulares preganglionares que se distribuyen con el IX PC; el resto del núcleo ambiguo y el núcleo motor dorsal del vago contiene los cuerpos celulares de las fibras preganglionares que viajan con el X PC hasta una serie de ganglios terminales en las vísceras del tórax y el abdomen. El NTS, que no forma parte del SNA, recibe aferentes viscerales y forma parte del sistema de control visceral. La figura muestra también otros pares craneales que no están implicados en el control del SNA (etiquetas grises).

Las neuronas preganglionares parasimpáticas se originan en el tronco encefálico y en la médula espinal sacra y establecen sinapsis con neuronas posganglionares en los ganglios localizados cerca de sus órganos diana.

Los cuerpos celulares de las neuronas parasimpáticas preganglionares se localizan en el bulbo raquídeo, la protuberancia y el mesencéfalo y en los niveles S2 a S4 de la médula espinal (v. fig. 14-4, panel derecho). De este modo, a diferencia de la división simpática o **toracolumbar,** cuyos cuerpos celulares preganglionares están en la médula espinal torácica y lumbar, los cuerpos celulares preganglionares de la división parasimpática o **craneosacra** están en una posición craneal y sacra. Las fibras preganglionares parasimpáticas que se originan en el cerebro se distribuyen a través de cuatro pares craneales: el nervio oculomotor (III PC), el nervio facial (VII PC), el nervio glosofaríngeo (IX PC) y el nervio vago (X PC). Las fibras parasimpáticas preganglionares que se originan desde S2 hasta S4 se distribuyen mediante los nervios esplácnicos pélvicos.

Las neuronas parasimpáticas posganglionares se localizan en los **ganglios terminales** que se sitúan más periféricamente y con una distribución más amplia que los ganglios simpáticos. Los ganglios terminales suelen descansar en el interior de las paredes de sus órganos diana. Así pues, a diferencia de la división simpática, las fibras posganglionares de la división parasimpática son cortas. En algunos casos, las neuronas posganglionares parasimpáticas se encuentran aisladas o en grupos de células dispersas, en lugar de encapsuladas en ganglios.

Pares craneales III, VII y IX Las neuronas parasimpáticas preganglionares que están distribuidas a través de los PC III, VII y IX se originan en tres grupos de núcleos.

1. El **núcleo de Edinger-Westphal** es un subnúcleo del complejo oculomotor en el mesencéfalo (fig. 14-5). Las neuronas parasimpáticas de este núcleo viajan con el **nervio oculomotor** (III PC) y establecen sinapsis en las neuronas posganglionares en el ganglio ciliar (v. fig. 14-4, panel derecho). Las fibras posganglionares se proyectan hasta dos músculos lisos en el ojo: el músculo constrictor de la pupila y el músculo ciliar, que controlan la forma del cristalino (v. fig. 15-6).
2. El **núcleo salival *superior*** está en la zona rostral del bulbo raquídeo (v. fig. 14-5) y contiene neuronas parasimpáticas que se proyectan a través de una rama del **nervio facial** (VII PC) hasta el ganglio pterigopalatino (v. fig. 14-4, panel derecho). Las fibras posganglionares inervan las glándulas lagrimales, que producen lágrimas. Otra rama del nervio facial transporta fibras preganglionares hasta el ganglio submandibular. Las fibras posganglionares inervan dos glándulas salivales, las glándulas submandibular y sublingual.
3. El **núcleo salival *inferior*** y la porción rostral del **núcleo ambiguo** en la parte rostral del bulbo raquídeo (v. fig. 14-5) contienen neuronas parasimpáticas que se proyectan a través del **nervio glosofaríngeo** (IX PC) hasta el ganglio ótico (v. fig. 14-4, panel derecho). Las fibras posganglionares inervan una tercera glándula salival, la glándula parótida.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

X par craneal La mayoría de las eferencias parasimpáticas van a través del **nervio vago** (X PC). Los cuerpos celulares de las neuronas parasimpáticas preganglionares vagales están en el bulbo raquídeo en el interior del **núcleo ambiguo** y el **núcleo motor dorsal del vago** (v. fig. 14-5). Este nervio proporciona inervación parasimpática a todas las vísceras del tórax y el abdomen, incluido el tracto GI entre la faringe y el extremo distal del colon (v. fig. 14-4, panel derecho). Entre otros efectos, la estimulación eléctrica del núcleo ambiguo da lugar a la contracción del músculo estriado en la faringe, la laringe y la porción superior del esófago debido a la activación de motoneuronas somáticas (no autónomas), así como a un enlentecimiento del corazón secundario a la activación de las neuronas parasimpáticas preganglionares vagales. La estimulación del núcleo motor dorsal del vago induce numerosos efectos en las vísceras, como el inicio de la secreción de ácido gástrico, insulina y glucagón. Las fibras parasimpáticas preganglionares del nervio vago se unen a los plexos esofágico, pulmonar y cardíaco y viajan hasta los ganglios terminales situados en el interior de sus órganos diana.

Nervios sacros Los cuerpos celulares de las neuronas parasimpáticas preganglionares en la médula espinal sacra (S2 a S4) se sitúan en una posición parecida a la de las neuronas *simpáticas* preganglionares, si bien no forman una columna intermediolateral independiente. Sus axones salen a través de las raíces ventrales y viajan junto a los nervios esplácnicos pélvicos hasta sus ganglios terminales en el colon descendente y el recto (v. pág. 862), así como a la vejiga (v. págs. 736-737) y los órganos reproductores masculinos (v. pág. 1104) y femeninos (v. pág. 1127).

El sistema de control visceral tiene también una rama aferente importante

Todos los órganos internos están densamente inervados por aferentes viscerales. Algunos de estos receptores monitorizan las entradas nociceptivas (dolorosas). Otros son sensibles a una amplia gama de estímulos mecánicos y químicos (fisiológicos), como el estiramiento del corazón, los vasos sanguíneos y las vísceras huecas, así como a la P_{CO_2}, la P_{O_2}, el pH, la glucosa en sangre y la temperatura de la piel y los órganos internos. Muchas fibras viscerales nociceptivas viajan en nervios simpáticos (proyecciones de color azul en la figura 14-2). La mayoría de los axones procedentes de receptores fisiológicos viajan a través de fibras parasimpáticas. Como sucede con las aferentes somáticas (v. pág. 271), los cuerpos celulares de las fibras viscerales aferentes se localizan dentro de los ganglios de la raíz dorsal o en los ganglios de los pares craneales (p. ej., ganglios nodoso y petroso). El 90% de estos aferentes viscerales son amielínicos.

La concentración más grande de axones viscerales aferentes puede encontrarse en el **nervio vago,** que transporta la información no nociceptiva desde todas las vísceras del tórax y el abdomen hasta el SNC. La mayoría de las fibras en el nervio vago son *aferentes,* aunque todos los axones de las neuronas preganglionares parasimpáticas (es decir, *eferentes*) que inervan a las vísceras abdominales y torácicas también viajan en el nervio vago. Las aferencias vagales, cuyos cuerpos celulares se localizan en el ganglio nodoso, transportan información acerca de la distensión de los órganos huecos (p. ej., vasos sanguíneos, cámaras cardíacas, estómago, bronquiolos), de los gases sanguíneos (p. ej., P_{O_2}, P_{CO_2}, pH de los cuerpos aórticos) y de la bioquímica corporal (p. ej., concentración de glucosa) hasta el bulbo raquídeo.

Los órganos internos también tienen receptores nociceptivos que son sensibles a un estiramiento excesivo, a irritantes químicos nocivos y a descensos muy importantes del pH. En el SNC, estas entradas de información dolorosa visceral pueden cartografiarse (v. págs. 400-401) *viscerotópicamente* a la altura de la médula espinal, ya que la mayoría de las fibras nociceptivas viscerales viajan con las fibras simpáticas y entran en la médula espinal a un nivel segmentario concreto junto con el nervio espinal (v. fig. 14-2). Este mapa viscerotópico también está presente en el tronco encefálico, pero no a la altura de la corteza cerebral. De este modo, la consciencia del dolor visceral no suele localizarse en un órgano concreto, sino que se «refiere» al dermatoma (v. pág. 273) que está inervado por el mismo nervio espinal. Este **dolor referido** resulta de la falta de precisión en la organización central de las vías de dolor visceral. De este modo, se sabe que el dolor está asociado a un nervio espinal concreto, pero no se sabe de dónde proviene (es decir, de la piel o de un órgano visceral). Por ejemplo, los estímulos nociceptivos que llegan desde el ventrículo izquierdo del corazón se refieren a los dermatomas T1 a T5 izquierdos y genera molestias en el brazo izquierdo y el lado izquierdo del tórax, mientras que la información nociceptiva desde el diafragma se refiere a los dermatomas C3 a C5 y se interpreta como un dolor en el hombro. El dolor visceral suele percibirse como una quemazón vaga o como una sensación opresiva.

La división entérica es un sistema nervioso autocontenido en el tracto GI que recibe entradas sinápticas simpáticas y parasimpáticas

El sistema nervioso entérico (SNE) es una colección de plexos nerviosos que rodean al tracto GI, incluyendo el páncreas y el sistema biliar. Aunque es enteramente periférico, el SNE recibe información desde las divisiones simpática y parasimpática del SNA. Se calcula que el SNE contiene más de 100 millones de neuronas, incluyendo neuronas aferentes, interneuronas y neuronas parasimpáticas posganglionares eferentes. Las neuronas entéricas contienen muchos neurotransmisores y neuromoduladores distintos. De este modo, no solo es mayor el número total de neuronas en la división entérica que el de la médula espinal, sino que la complejidad neuroquímica del SNE se acerca también a la del SNC. La anatomía del SNE y su papel en el control de la función del aparato GI se comentan en el capítulo 41.

Los plexos del SNE son un sistema de ganglios interpuesto entre las capas del intestino y conectado a través de una densa malla de fibras nerviosas. El plexo **mientérico** o de Auerbach (fig. 14-6) se sitúa entre las capas longitudinal externa y circular interna del músculo liso, y el plexo **submucoso** o de Meissner está entre la capa circular interna de músculo liso y la capa más interna del músculo liso, la muscular de la mucosa (v. fig. 41-3). En la pared intestinal, el plexo mientérico está implicado fundamentalmente en el control de la motilidad, mientras que el plexo submucoso está implicado en el control del transporte iónico y de líquidos. Tanto el plexo mientérico como el plexo submucoso reciben inervación *parasimpática pre*ganglionar procedente del nervio vago (o de los nervios sacros en el caso de la porción distal del colon y el recto). De este modo, en cierto sentido, la división entérica es homóloga a un ganglio terminal parasimpático complejo. La otra entrada sináptica principal del SNE procede de neuronas *simpáticas pos*ganglionares. De este modo, el SNE puede considerarse un «órgano posganglionar» o «terminal» con respecto a la división parasimpática y «post-posganglionar» con respecto a la división simpática. Las entradas sinápticas procedentes tanto de la división simpática como de la parasimpática modulan la actividad del SNE,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

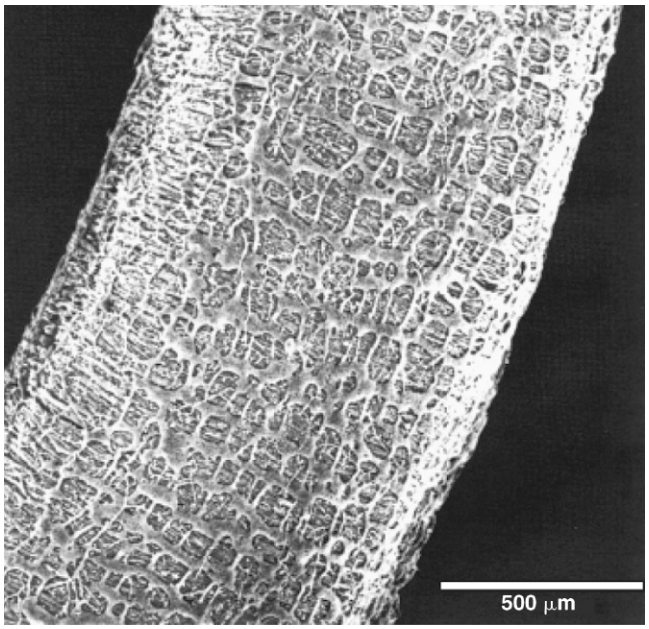


Figura 14-6 Plexo mientérico (de Auerbach). La imagen es una micrografía electrónica de barrido del plexo mientérico del intestino grueso del ratón. El músculo longitudinal externo del intestino se retiró para poder ver el plexo (entramado de cuerpos celulares, axones y dendritas densamente interconectado en la superficie) que se distribuye sobre la capa de músculo más profunda. (De Burnstock G: Autonomic neuromuscular junctions: Current developments and future directions. J Anat 146:1–30, 1986.)

pero este sistema puede funcionar en gran medida con normalidad sin entradas extrínsecas. El SNE puede responder él solo y de manera adecuada a estímulos locales y controlar la mayoría de los aspectos de la función intestinal, como el inicio de la actividad peristáltica en respuesta a la distensión gástrica, el control de las funciones secretora y de absorción, y el desencadenamiento de las contracciones biliares (cuadro 14-1).

FISIOLOGÍA SINÁPTICA DEL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

Las divisiones simpática y parasimpática tienen efectos opuestos sobre la mayoría de las dianas viscerales

Toda la inervación del músculo esquelético en los seres humanos es excitadora. Por el contrario, muchas dianas viscerales reciben entradas sinápticas excitadoras e inhibidoras. Estas entradas antagonistas surgen desde las dos divisiones opuestas del SNA, la simpática y la parasimpática.

En los órganos que se estimulan durante la actividad física, la división simpática es excitadora y la parasimpática inhibidora. Por ejemplo, las entradas simpáticas aumentan la frecuencia cardíaca, mientras que las parasimpáticas la disminuyen. Lo contrario ocurre en órganos cuya actividad aumenta mientras el cuerpo está en reposo. Por ejemplo, la división parasimpática estimula el peristaltismo intestinal, mientras que la división simpática lo inhibe.

Aunque los efectos antagonistas de las divisiones simpática y parasimpática del SNA son la norma general para la mayoría de los órganos terminales, existen ciertas excepciones. Por ejemplo, las glándulas salivales son estimuladas por ambas divisiones, aunque la estimulación por la división simpática ejerce efectos diferentes de los de la estimulación parasimpática (v. pág. 894). Además, algunos órganos reciben inervación desde solamente una de estas dos divisiones del SNA. Por ejemplo, las glándulas sudoríparas, los músculos piloerectores y la mayoría de los vasos sanguíneos periféricos reciben inervación solamente de la división simpática.

Las sinapsis del SNA están especializadas para cumplir con su función. En lugar de tener terminales sinápticos que son típicos de axones somatomotores, muchas neuronas autónomas posganglionares tienen expansiones bulbosas, o **varicosidades,** que se distribuyen a lo largo de sus axones dentro de sus órganos diana (fig. 14-7). Antiguamente se pensaba que estas varicosidades

CUADRO 14-1 *PHOX2B:* gen maestro del sistema de control visceral

Durante el desarrollo, un complejo programa genético expresado en cada progenitor celular determina el destino de la célula, asegurándose de que migra a la localización correcta y se diferencia en un tipo de célula madura correcta. Los genes que codifican algunos factores de transcripción (v. págs. 81-88) se activan en un momento concreto durante el desarrollo y desencadenan una migración o una diferenciación normal de todos los tipos celulares específicos. El phox2b es un factor de transcripción necesario para el desarrollo de la práctica totalidad de neuronas en el interior del sistema de control visceral y prácticamente de ninguna otra clase de neuronas.

El phox2b se expresa pronto en el desarrollo de todas las neuronas del sistema de control visceral de los mamíferos, incluyendo a las neuronas parasimpáticas preganglionares y posganglionares, las neuronas entéricas simpáticas posganglionares (pero no las preganglionares), todas las aferentes viscerales y las neuronas del NTS, con las cuales establecen sinapsis. Ninguna otra célula expresa el phox2b, salvo las neuronas del locus cerúleo en la protuberancia (que desempeñan un cometido importante en el control cardiovascular) y en ciertos núcleos de los pares craneales (la mayoría de los cuales son importantes para la salida respiratoria y para la alimentación. La inactivación del gen *PHOX2B* del ratón da lugar a la pérdida del desarrollo de todas estas neuronas y es mortal. **N14-9** En los seres humanos, las mutaciones heterocigotas en el gen *PHOX2B* dan lugar al **síndrome de hipoventilación central congénita (SHCC),** una variante congénita de la maldición de Ondina (v. cuadro 32-5). Los lactantes con este cuadro tienen problemas para respirar mientras duermen, probablemente por un déficit en la detección de O_2 o CO_2 en su sangre, o por una integración defectuosa de esta información por el NTS y otros núcleos del bulbo raquídeo. Un subgrupo de pacientes con mutaciones del *PHOX2B* presenta también **enfermedad de Hirschsprung** (v. cuadro 41-2), en la cual el SNE no se desarrolla normalmente en una porción del colon. Esta combinación de SHCC y enfermedad de Hirschsprung se denomina **síndrome de Haddad.** Algunos pacientes con SHCC desarrollan también tumores de derivados del sistema nervioso simpático llamados neuroblastomas.

Como norma, los circuitos neuronales que llevan a cabo tareas o comportamientos individuales (p. ej., locomoción, sueño, visión) están formados por varias clases de neuronas que siguen vías del desarrollo no relacionadas antes de acoplarse dentro de un circuito. Hasta el momento, el sistema de control visceral es singular por el hecho de que sus tipos neuronales constituyentes se diferencian bajo el control del mismo factor de transcripción sumamente específico, el phox2b. Así pues, el *PHOX2B* puede considerarse el «gen maestro» del sistema de control visceral.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N14-9 *PHOX2B*

Colaboración de George Richerson

En una ocasión, los científicos buscaron «genes maestros» responsables de dirigir el desarrollo de cada grupo de neuronas que comparten una función común (p. ej., todas las motoneuronas o todas las neuronas que contienen ácido gammaaminobutírico). Esta búsqueda ha sido en gran medida infructuosa, salvo para el *PHOX2B,* que es el ejemplo más próximo a un gen maestro, ya que se expresa casi exclusivamente y de manera prácticamente ubicua en las neuronas del sistema de control visceral. La implicación es que estas neuronas están tan estrechamente relacionadas entre sí en su función que están agrupadas conjuntamente por un programa de desarrollo común. Este vínculo común es tan primitivo que se observa una homología uniforme del *PHOX2B* en las neuronas de *Ciona,* un animal marino urocordado constituido fundamentalmente por un intestino que filtra el agua de mar.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

indicaban que el neurotransmisor se liberaba en sitios del SNA que no establecían un contacto estrecho con los órganos terminales y que los neurotransmisores necesitaban difundir a lo largo de distancias amplias a través del espacio extracelular para alcanzar sus dianas. Sin embargo, ahora sabemos que muchas varicosidades forman sinapsis con sus dianas, con una hendidura sináptica que se extiende unos 50 nm entre ellas. En cada varicosidad, los axones autónomos forman una sinapsis «de paso» con sus dianas del órgano terminal. Esta disposición da lugar a un aumento en el número de dianas sobre las que puede influir una sola rama axonal, ampliando la distribución de la información autónoma de salida.

Todas las neuronas preganglionares, tanto simpáticas como parasimpáticas, liberan acetilcolina y estimulan los receptores nicotínicos N_2 en las neuronas posganglionares

Las dos divisiones del SNA utilizan neurotransmisores y receptores diferentes en las sinapsis entre las neuronas posganglionares y las células diana (tabla 14-1). Sin embargo, tanto en la división simpática como en la parasimpática, la transmisión sináptica entre las neuronas preganglionares y posganglionares (denominada transmisión ganglionar porque la sinapsis se localiza en el ganglio) está mediada por la **acetilcolina (ACh)** que actúa sobre los receptores nicotínicos (fig. 14-8). Los receptores nicotínicos son canales dependientes de ligando (es decir, receptores ionotrópicos) con una estructura pentamérica (v. págs. 212-213). En la tabla 14-2 se resumen algunas propiedades de los receptores nicotínicos. Los receptores nicotínicos en las neuronas autónomas posganglionares son de un subtipo molecular (N_2) diferente del que se observa en la unión neuromuscular (N_1). Ambos son canales iónicos dependientes de ligando activados por la ACh o la nicotina. Sin embargo, mientras que los receptores N_1 en la unión neuromuscular (v. pág. 212) se estimulan por decametonio y se bloquean preferentemente por *d*-tubocurarina, N8-2 los receptores N_2 autónomos son estimulados por tetrametilamonio pero son resistentes a la *d*-tubocurarina. Cuando se activan los receptores N_1 y N_2, son permeables al Na^+ y al K^+. Así pues, la transmisión nicotínica desencadenada por la estimulación de las neuronas preganglionares conduce a una despolarización rápida de las neuronas posganglionares.

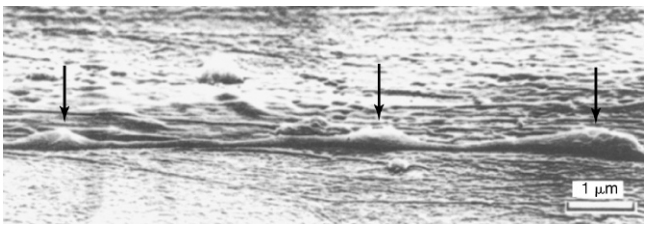


Figura 14-7 Sinapsis de neuronas autónomas con sus órganos diana. Muchos axones de neuronas posganglionares establecen múltiples puntos de contacto (varicosidades) con sus dianas. En esta micrografía electrónica de barrido del axón de una neurona simpática posganglionar de una cobaya crecida en cultivo tisular, las flechas indican varicosidades, o sinapsis de paso. (De Burnstock G: Autonomic neuromuscular junctions: Current developments and future directions. J Anat 146:1–30, 1986.)

Todas las neuronas parasimpáticas posganglionares liberan ACh y estimulan los receptores muscarínicos en las dianas viscerales

Todas las neuronas *para*simpáticas posganglionares actúan a través de receptores de ACh muscarínicos en la diana postsináptica (v. fig. 14-8). La activación de este receptor puede estimular o inhibir la función de la célula diana. Las respuestas celulares inducidas por la estimulación del receptor muscarínico son más variadas que aquellas inducidas por los receptores nicotínicos. Los **receptores muscarínicos** son receptores acoplados a la proteína G (GPCR; v. págs. 51-66), conocidos también como receptores metabotrópicos, que 1) estimulan la hidrólisis de fosfoinosítidos y de este modo aumentan la $[Ca^{2+}]_i$ y activan a la proteína-cinasa C, 2) inhiben a la adenilato-ciclasa y por tanto disminuyen las concentraciones de AMPc, o 3) modulan directamente los canales de K^+ a través del complejo βγ-proteína G (v. págs. 197-198 y 542). Dado que están mediadas por segundos mensajeros, las respuestas muscarínicas son lentas y prolongadas, a diferencia de las respuestas rápidas evocadas por los receptores de nicotina.

Existen cinco subtipos farmacológicos diferentes de los receptores muscarínicos (M_1 a M_5) que están codificados por cinco genes distintos. Los cinco subtipos son sumamente homólogos entre sí pero difieren de los receptores nicotínicos, que son canales iónicos dependientes de ligando. Cada uno de los subtipos M_1 a M_5 es estimulado por ACh y muscarina y son bloqueados por la atropina. Estos subtipos muscarínicos tienen una distribución heterogénea entre los tejidos, y en muchos casos, una célula concreta puede expresar más de un subtipo. N14-3 Aunque una amplia gama de *antagonistas* puede bloquear a los receptores muscarínicos, ninguno es completamente selectivo para un subtipo concreto. Sin embargo, es posible clasificar a un receptor basándose en su perfil de afinidad para una batería de antagonistas. No se dispone de *agonistas* selectivos para las diferentes isoformas.

Una característica molecular de los receptores muscarínicos es que el tercer bucle citoplásmico (es decir, entre el quinto y el sexto segmento transmembrana) es diferente en M_1, M_3 y M_5 por una parte y M_2 y M_4 por la otra. Parece que este bucle desempeña un cometido en el acoplamiento del receptor a la proteína G de la cascada de transducción de la señal. En general, M_1, M_3 y

TABLA 14-1 Propiedades de las divisiones simpática y parasimpática

	SIMPÁTICA PREGANGLIONAR	SIMPÁTICA POSGANGLIONAR	PARASIMPÁTICA PREGANGLIONAR	PARASIMPÁTICA POSGANGLIONAR
Localización de los cuerpos celulares neuronales	Columna celular intermediolateral en la médula espinal (T1–L3)	Ganglios prevertebrales y paravertebrales	Tronco encefálico y médula espinal sacra (S2–S4)	Ganglios terminales en o cerca del órgano diana
Mielinización	Sí	No	Sí	No
Neurotransmisor primario	ACh	Noradrenalina	ACh	ACh
Receptor postsináptico primario	Nicotínico	Adrenérgico	Nicotínico	Muscarínico

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N14-3 Receptores muscarínicos

Colaboración de George Richerson

Los receptores muscarínicos se disponen tanto presináptica como postsinápticamente por todo el SNA. Muchos músculos lisos coexpresan varios subtipos muscarínicos y cada uno de ellos puede desempeñar un papel diferente en la neurotransmisión. Así pues, a veces es difícil predecir los efectos de la aplicación de ACh en un tejido en particular.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

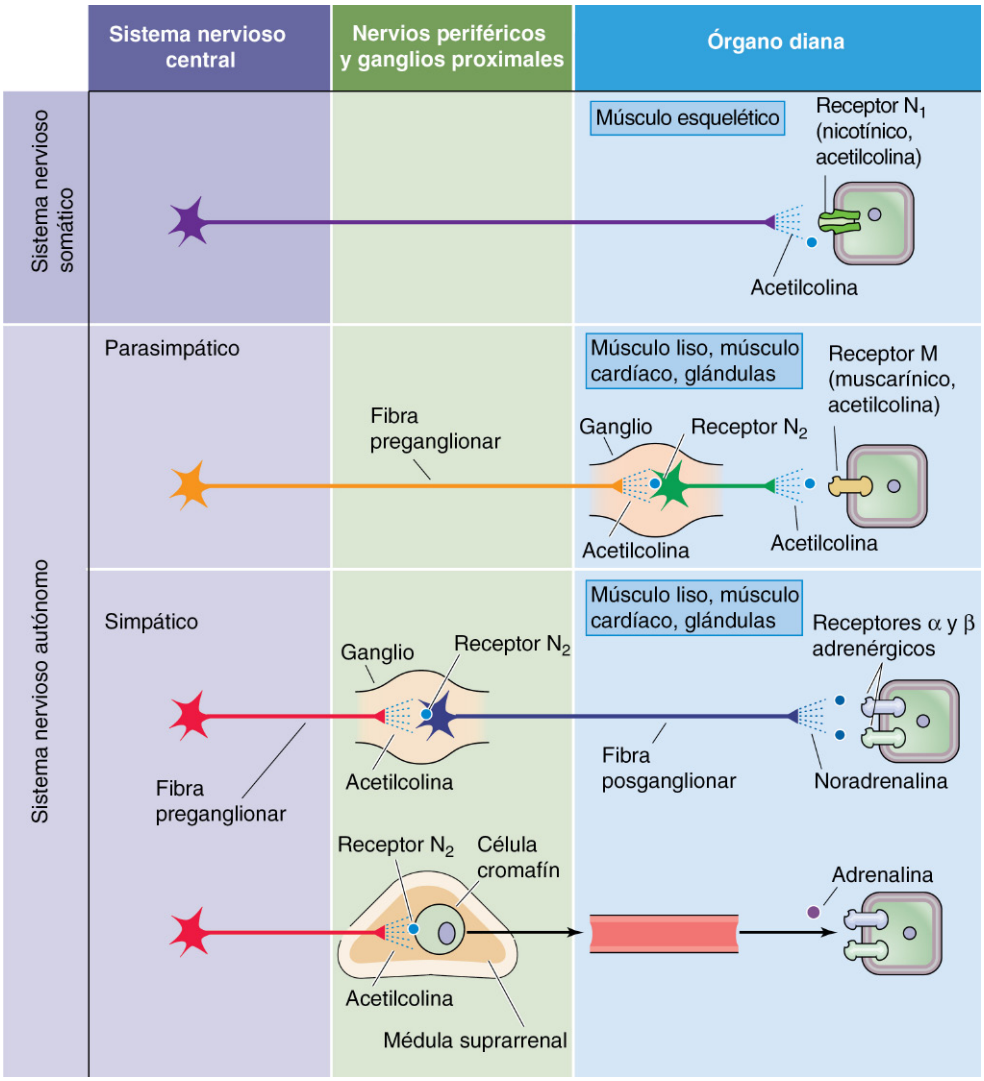


Figura 14-8 Neurotransmisores principales del SNA. En el caso de la neurona somática, la vía entre el SNC y la célula efectora es monosináptica. La neurona libera ACh, que se une a receptores nicotínicos de tipo N_1 en la membrana postsináptica (es decir, célula del músculo esquelético). En el caso de las divisiones simpática y parasimpática, la neurona preganglionar libera ACh, la cual actúa en receptores nicotínicos de tipo N_2 en la neurona posganglionar. En el caso de la neurona parasimpática posganglionar, el neurotransmisor es ACh, pero el receptor postsináptico es un receptor muscarínico (es decir, GPCR) de uno de los cinco subtipos (M_1 a M_5). En el caso de la mayoría de las neuronas simpáticas posganglionares, el neurotransmisor es adrenalina. El receptor postsináptico es un receptor adrenérgico (es decir, GPCR) de uno de los dos subtipos principales (α y β).

M_5 se acoplan preferentemente a $G\alpha_q$ y a continuación a la fosfolipasa C, liberando inositol 1,4,5-trisfosfato (IP_3) y diacilglicerol (v. pág. 58). Por otra parte, M_2 y M_4 se acoplan preferentemente a $G\alpha_i$ o $G\alpha_o$ para inhibir a la adenilato-ciclasa y disminuir así la $[AMPc]_i$ (v. pág. 53).

La mayoría de las neuronas simpáticas posganglionares liberan noradrenalina en las dianas viscerales

La mayoría de las neuronas simpáticas posganglionares liberan **noradrenalina** (v. fig. 14-8), que actúa sobre las células diana a través de los receptores adrenérgicos. La inervación simpática de las glándulas sudoríparas es una excepción a esta norma. N14-4 Las glándulas sudoríparas están inervadas por neuronas simpáticas que liberan ACh, que actúa a través de receptores muscarínicos (v. pág. 571). Todos los receptores adrenérgicos son GPCR y muestran una gran homología con los receptores muscarínicos (v. pág. 341). Se reconocen dos tipos de receptores adrenérgicos fundamentales, α y β, y de cada uno de ellos existen múltiples subtipos (p. ej., α_1, α_2, β_1, β_2 y β_3). Además, hay receptores α_1 y α_2 heterogéneos con tres subtipos clonados cada uno. En la tabla 14-2 se enumeran las vías de señalización que están vinculadas normalmente a estos receptores. Por ejemplo, los receptores β_1 en el corazón activan la proteína G heterotrimérica G_s y estimulan a la adenilato-ciclasa, lo cual antagoniza los efectos de los receptores muscarínicos.

Los subtipos del receptor adrenérgico muestran una distribución con especificidad tisular. Los receptores α_1 predominan en los vasos sanguíneos, los α_2 en los terminales presinápticos, los β_1 en el corazón, los β_2 en concentraciones altas en el músculo bronquial de los pulmones y los β_3 en los adipocitos. Esta distribución ha permitido el desarrollo de numerosas sustancias clínicamente importantes selectivas para diferentes subtipos y tejidos. Por ejemplo, los agonistas α_1 son eficaces como descongestivos nasales y los antagonistas α_2 se han usado para tratar la impotencia. Los agonistas β_1 aumentan el gasto cardíaco en la insuficiencia cardíaca,

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N14-4 Neuronas simpáticas colinérgicas

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

Desde un punto de vista anatómico macroscópico, no hay duda de que las terminaciones nerviosas simpáticas colinérgicas de los **nervios sudomotores** (es decir, de los nervios que causan la secreción de sudor) y algunos nervios vasomotores están distales a los ganglios simpáticos. En este sentido, estas fibras son claramente «*pos*ganglionares». De hecho, estas infrecuentes fibras simpáticas colinérgicas discurren conjuntamente desde el ganglio simpático hasta el órgano diana junto con la mayoría de las fibras adrenérgicas.

Desde un punto de vista fisiológico, todas las neuronas simpáticas que alcanzan la médula suprarrenal (v. pág. 343) son «preganglionares». Es decir, estas fibras proceden de cuerpos celulares neuronales que descansan en la columna celular intermediolateral de la médula espinal. Sus axones transitan entonces a través de los ganglios paravertebrales del tronco simpático (v. el lado izquierdo de la fig. 14-4) sin establecer sinapsis y a continuación siguen a lo largo de los nervios esplácnicos. La mayoría de estos axones va entonces directamente hacia la médula suprarrenal, donde establecen sinapsis en sus dianas, las *células cromafines*. Sin embargo, algunos axones transitan a través del **ganglio celíaco,** de nuevo sin establecer sinapsis, antes de alcanzar sus células cromafines diana en la médula suprarrenal. De este modo, todas las fibras simpáticas que establecen sinapsis en las células cromafines son fisiológicamente «*pre*ganglionares»: una sola neurona transporta información desde la médula espinal hasta la célula diana. Sin embargo, las neuronas simpáticas que atraviesan el ganglio celíaco antes de alcanzar la médula suprarrenal podrían considerarse *pos*ganglionares desde un punto de vista anatómico macroscópico.

Los autores en las décadas de 1960 y 1970 sugerían que las fibras simpáticas colinérgicas que inervan las glándulas sudoríparas (v. págs. 342 y 571) y algunas del músculo liso vascular en el músculo esquelético (v. pág. 539) derivan de cuerpos celulares neuronales en la médula espinal. Esta situación sería análoga a la de la inervación simpática colinérgica de la médula suprarrenal. Si esto fuese cierto, entonces podrían considerarse las fibras sudomotoras simpáticas colinérgicas/vasomotoras como «preganglionares» desde un punto de vista fisiológico. Sin embargo, los experimentos más recientes sugieren que estas fibras simpáticas colinérgicas pueden originarse en cuerpos celulares neuronales localizados en los ganglios simpáticos y que estas neuronas se desarrollan a partir de células de la cresta neural (v. pág. 261). Usando anticuerpos dirigidos contra la **colina acetiltransferasa** (es decir, la enzima que cataliza la conversión del acetil coenzima A y la colina a ACh; v. fig. 13-8*B* y pág. 210) y el **transportador de ACh vesicular** (VAChT, que transporta ACh desde el citoplasma del terminal nervioso hasta la vesículas sinápticas; v. fig. 8-15), Schäfer y colaboradores demostraron que las «células ganglionares principales» con VAChT positivo (es decir, neuronas posganglionares) están presentes en los *ganglios simpáticos paravertebrales* a todos los niveles de la cadena paravertebral toracolumbar. Estas observaciones son compatibles con la idea de que las fibras nerviosas sudomotoras y algunas fibras nerviosas vasomotoras (p. ej., microvasculatura esquelética) son **neuronas simpáticas posganglionares colinérgicas.** Estos autores también demostraron células ganglionares principales con VAChT positivo en otros dos ganglios simpáticos: el ganglio estrellado y el ganglio cervical superior.

Schäfer y colaboradores también estudiaron la biología del desarrollo de las neuronas simpáticas posganglionares. Observaron que una minoría de neuronas simpáticas tiene un fenotipo colinérgico, incluso durante el desarrollo embrionario inicial, antes de que las neuronas inerven las glándulas sudoríparas.

De este modo, una neurona simpática posganglionar verdadera, posganglionar en la anatomía macroscópica y en el sentido fisiológico de la palabra, puede ser colinérgica. En otras palabras, una «primera» neurona simpática, con su cuerpo celular en la columna intermediolateral, puede establecer sinapsis en el ganglio simpático con una «segunda» neurona simpática posganglionar que libere ACh en sus terminales nerviosos. De este modo, ya no es necesario asumir que las neuronas sudomotoras simpáticas colinérgicas/vasomotoras son, de hecho, fibras preganglionares que atravesaron el ganglio simpático sin establecer sinapsis.

BIBLIOGRAFÍA

Schäfer MK, Eiden LE, Weihe E. Cholinergic neurons and terminal fields revealed by immunohistochemistry for the vesicular acetylcholine receptor. II. The peripheral nervous system. Neuroscience 1998;84:361-76.

Schäfer MK, Schutz B, Weihe E, Eiden LE. Target-independent cholinergic differentiation in the rat sympathetic nervous system. Proc Natl Acad Sci U S A 1997;94:4149-54.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

TABLA 14-2 Vías de señalización para los receptores nicotínico, adrenérgico y dopaminérgico

TIPO DE RECEPTOR	AGONISTAS*	ANTAGONISTAS	PROTEÍNA G	ENZIMA UNIDA	SEGUNDO MENSAJERO
N_1 nicotínico ACh	ACh (nicotina, decametonio)	*d*-tubocurarina, α-bungarotoxina	—	—	—
N_2 nicotínico ACh	ACh (nicotina, TMA)	Hexametonio	—	—	—
$M_1/M_3/M_5$ muscarínico ACh	ACh (muscarina)	Atropina, pirenzepina (M_1)	$G\alpha_q$	PLC	IP_3 y DAG
M_2/M_4 muscarínico ACh	ACh (muscarina)	Atropina, metoctramina (M_2)	$G\alpha_i$ y $G\alpha_o$	Adenilato-ciclasa	↓ $[AMPc]_i$
α_1 adrenérgico	Noradrenalina ≥ Adrenalina (fenilefrina)	Fentolamina	$G\alpha_q$	PLC	IP_3 y DAG
α_2 adrenérgico	Noradrenalina ≥ Adrenalina (clonidina)	Yohimbina	$G\alpha_i$	Adenilato-ciclasa	↓ $[AMPc]_i$
β_1 adrenérgico	Adrenalina > Noradrenalina (dobutamina, isoproterenol)	Metoprolol	$G\alpha_s$	Adenilato-ciclasa	↑ $[AMPc]_i$
β_2 adrenérgico	Adrenalina > Noradrenalina (terbutalina, isoproterenol)	Butoxamina	$G\alpha_s$	Adenilato-ciclasa	↑ $[AMPc]_i$
β_3 adrenérgico	Adrenalina > Noradrenalina (isoproterenol)	SR59230A	$G\alpha_s$	Adenilato-ciclasa	↑ $[AMPc]_i$
D1	Dopamina (fenoldopam)	LE 300	$G\alpha_s$	Adenilato-ciclasa	↑ $[AMPc]_i$
D2	Dopamina (quinpirol)	Tioridazina	$G\alpha_i$	Adenilato-ciclasa	↓ $[AMPc]_i$

*Los agonistas selectivos están en paréntesis.
DAG, diacilglicerol; PLC, fosfolipasa C; TMA, tetrametilamonio.

mientras que los antagonistas β_1 son antihipertensivos de utilidad. Los agonistas β_2 se usan como broncodilatadores en los pacientes con asma y enfermedad pulmonar crónica.

La médula suprarrenal (v. págs. 1030-1034) es una adaptación especial de la división simpática, homóloga a la neurona simpática posganglionar (v. fig. 14-8). Está inervada por neuronas simpáticas preganglionares y las células diana postsinápticas, que se llaman **células cromafines,** tienen receptores de ACh nicotínicos. Sin embargo, en lugar de poseer axones que liberan noradrenalina en un órgano diana específico, las células cromafines residen cerca de los vasos sanguíneos y liberan **adrenalina** al torrente sanguíneo. Este componente neuroendocrino de la salida simpática potencia la capacidad de la división simpática para difundir su mensaje por todo el cuerpo. La noradrenalina y la adrenalina activan los cinco subtipos de receptores adrenérgicos pero con afinidades diferentes (v. tabla 14-2). En general, los receptores α tienen una mayor afinidad por la noradrenalina, mientras que los receptores β muestran una mayor afinidad por la adrenalina.

Las neuronas simpáticas y parasimpáticas posganglionares tienen a menudo receptores muscarínicos y también nicotínicos

El esquema simplificado descrito en el apartado anterior es de suma utilidad para comprender la función del SNA. Sin embargo, a este esquema se le superponen dos capas adicionales de complejidad. En primer lugar, algunas neuronas posganglionares, tanto simpáticas como parasimpáticas, tienen receptores *muscarínicos* aparte de receptores nicotínicos. En segundo lugar, a todos los niveles del SNA ciertos neurotransmisores y receptores postsinápticos no son ni colinérgicos ni adrenérgicos. En este apartado comentamos la primera excepción y la segunda en el apartado siguiente.

Si estimulamos la liberación de ACh desde las neuronas preganglionares o aplicamos ACh en un ganglio autónomo, muchas neuronas posganglionares muestran respuestas nicotínicas y también muscarínicas. Como los *receptores nicotínicos* (N_2) son canales iónicos dependientes de ligando, la neurotransmisión nicotínica provoca un potencial excitatorio postsináptico (PEPS) monofásico y rápido. Por el contrario, como los *receptores muscarínicos* son GPCR, la neurotransmisión por esta ruta da lugar a una respuesta eléctrica más lenta que puede ser excitadora o inhibidora. De este modo, dependiendo del ganglio, el resultado es una respuesta postsináptica multifásica que puede ser una combinación de un PEPS rápido a través de un receptor nicotínico más un PEPS lento o un potencial inhibitorio postsináptico (PIPS) lento a través de un receptor muscarínico. En la figura 14-9*A* se muestra un PEPS rápido seguido de un PEPS lento.

Un efecto bien caracterizado de la neurotransmisión muscarínica en los ganglios autónomos es la inhibición de una corriente de K^+ llamada **corriente M.** La corriente M tiene una distribución amplia en las vísceras y los órganos terminales, los ganglios autónomos y el SNC. En el estado basal, el canal de K^+ que subyace a la corriente M está activo y produce por tanto una hiperpolarización leve. En el ejemplo mostrado en la figura 14-9*B,* con una corriente M estabilizadora presente, la estimulación eléctrica de la neurona causa solamente una única espiga. Si añadimos ahora muscarina a la neurona, la activación del receptor muscarínico detiene la corriente M hiperpolarizante y da lugar entonces a una pequeña despolarización. Si repetimos la estimulación eléctrica en presencia continuada de muscarina (v. fig. 14-9*C*), aparecen espigas repetitivas debido a que la pérdida de la influencia estabilizadora de la corriente M aumenta la excitabilidad neuronal. Los efectos moduladores lentos de las respuestas muscarínicas potencian notablemente la capacidad del SNA para controlar la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

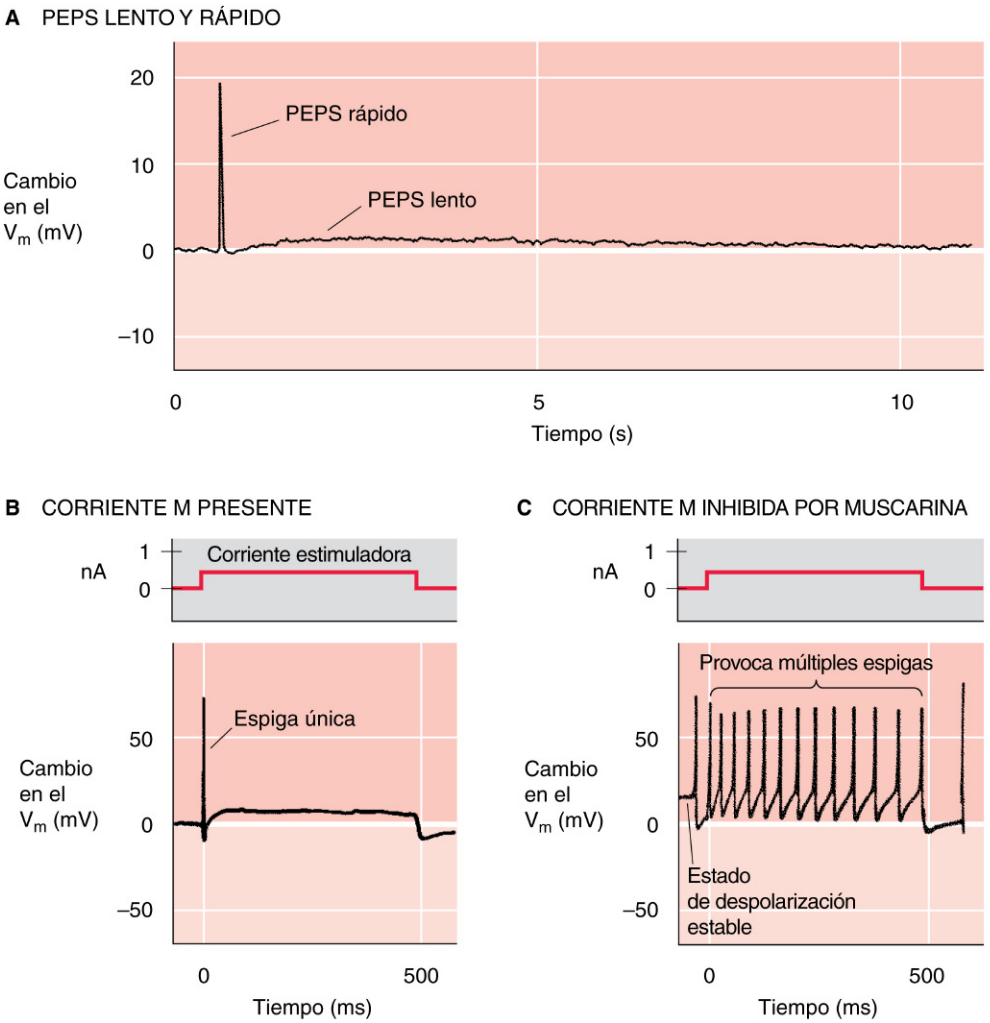


Figura 14-9 Un ejemplo de neurotransmisión dual nicotínica y muscarínica entre neuronas simpáticas preganglionares y posganglionares. **A,** La estimulación de una neurona simpática preganglionar de rana libera ACh, la cual desencadena un PEPS rápido (debido a la activación de receptores *nicotínicos* en la neurona simpática posganglionar), seguido de un PEPS lento (debido a la activación de receptores *muscarínicos* en la neurona posganglionar). **B,** En una neurona posganglionar simpática de rata, la corriente M (mediada por un canal de K^+) normalmente está activa, hiperpolarizando a la neurona. De este modo, al inyectar la corriente se desencadena un único potencial de acción. **C,** En el mismo experimento que en **B,** al añadir muscarina se estimula al receptor muscarínico (es decir, GPCR) y se desencadena una cascada de transducción de la señal que bloquea a la corriente M. Como resultado la célula pasa a estar en un estado de despolarización estable. La inyección de corriente en este momento desencadena un tren de potenciales de acción. (**A,** datos de Adams PR, Brown DA: Synaptic inhibition of the M-current: Slow excitatory post-synaptic potential mechanism in bullfrog sympathetic neurones. J Physiol 332:263–272, 1982; **B** y **C,** datos de Brown DA, Constanti A: Intracellular observations on the effects of muscarinic agonists on rat sympathetic neurones. Br J Pharmacol 70:593–608, 1980.)

actividad visceral que no podría alcanzarse solamente con los PEPS nicotínicos rápidos.

A cada uno de los niveles del SNA pueden liberarse transmisores no clásicos

En la década de 1930, Sir Henry Dale N14-5 fue el primero en proponer que los nervios simpáticos liberaban un neurotransmisor parecido a la adrenalina (conocido ahora como noradrenalina) mientras que los nervios parasimpáticos liberaban ACh. Durante muchos años, la atención se centró en estos dos neurotransmisores, debido principalmente a que actúan como mediadores de respuestas postsinápticas grandes y rápidas que pueden estudiarse con facilidad. Además, existe una amplia gama de antagonistas para bloquear a los receptores colinérgicos y adrenérgicos y que permiten por tanto una caracterización clara de los cometidos de estos receptores en el control de la función visceral. Más recientemente, se ha evidenciado que parte de la neurotransmisión en el SNA no implica a vías adrenérgicas ni colinérgicas. Además, numerosas sinapsis neuronales usan más de un solo neurotransmisor. Actualmente se sabe que dicha **cotransmisión** es frecuente en el SNA. En el interior de algunas neuronas puede encontrarse hasta un total de ocho neurotransmisores diferentes, un fenómeno conocido como **colocalización** (v. tabla 13-1). Así pues, la ACh y la noradrenalina pueden desempeñar cometidos importantes, pero no exclusivos, en el control autónomo.

La distribución y la función de los **transmisores no adrenérgicos no colinérgicos (NANC)** solo se conocen en parte. Sin embargo, estos transmisores están a cualquier nivel del control autónomo (tabla 14-3), donde pueden causar una amplia gama de respuestas postsinápticas. Estos transmisores no clásicos pueden dar lugar a potenciales sinápticos lentos o pueden modular la respuesta a otras entradas (como en el caso de la corriente M) sin ejercer efectos directos obvios. En otros casos, los transmisores no clásicos carecen de efectos conocidos y pueden actuar de formas que aún no se han determinado.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N14-5 Sir Henry H. Dale

En http://www.nobel.se/medicine/laureates/1936/index.html (consultado en octubre de 2014) puede encontrarse más información acerca de Sir Henry H. Dale y del trabajo que le llevó a ganar el Premio Nobel.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Aunque la colocalización de los neurotransmisores es una propiedad frecuente reconocida de las neuronas, no está claro qué controla la liberación de cada uno de estos neurotransmisores. En algunos casos, la proporción de neurotransmisores liberados depende del grado de actividad neuronal (v. págs. 327-328). Por ejemplo, las neuronas del rafe bulbar se proyectan hacia la columna celular intermediolateral en la médula espinal, donde coliberan a la serotonina, la hormona liberadora de tirotropina y la sustancia P en las neuronas preganglionares simpáticas. Las proporciones de neurotransmisores liberados están controladas por la frecuencia de descarga neuronal: a frecuencias de descarga bajas, solo se libera la serotonina; a frecuencias de descarga intermedias también se libera hormona liberadora de tirotropina, y a frecuencias de descarga altas se liberan los tres neurotransmisores. Esta modulación de la transmisión sináptica dependiente de la frecuencia proporciona un mecanismo para potenciar la versatilidad del SNA.

Dos de los neurotransmisores no clásicos más inusuales, el ATP y el óxido nítrico, fueron identificados por primera vez en el SNA

No fue hasta la década de 1970 cuando Geoffrey Burnstock y sus colaboradores fueron los primeros en proponer la existencia de una clase de neuronas *simpáticas* o *parasimpáticas* no adrenérgica

TABLA 14-3 Neurotransmisores presentes dentro del SNA

	NEURONAS DEL SNC	NEURONAS AUTÓNOMAS PREGANGLIONARES	NEURONAS AUTÓNOMAS POSGANGLIONARES	NEURONAS AFERENTES VISCERALES	INTERNEURONAS GANGLIONARES	NEURONAS ENTÉRICAS
ACh		X	X			
Monoaminas						
Noradrenalina	X		X			X
Adrenalina						
5-hidroxitriptamina	X					X
Dopamina					X	X
Aminoácidos						
Glutamato	X					
Glicina	X					
Ácido gammaaminobutírico						X
Neuropéptidos						
Sustancia P	X	X		X		X
Hormona liberadora de tirotropina	X					
Encefalinas	X				X	X
Neuropéptido Y	X		X			X
Neurotensina	X					X
Neurofisina II	X					
Oxitocina	X					
Somatostatina	X		X			X
Péptido relacionado con el gen de la calcitonina		X		X		X
Galanina			X			X
Péptido intestinal vasoactivo			X			X
Opiáceos endógenos			X			X
Taquicininas (sustancia P, neurocinina A, neuropéptido K, neuropéptido γ)						X
Colecistocinina						X
Péptido liberador de gastrina						X
No clásicos						
NO			X			X
ATP			X			X

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

ni colinérgica y sugirieron que el ATP podría actuar como neurotransmisor. Esta idea de que una molécula usada como sustrato energético intracelular pudiera ser también un transmisor sináptico fue inicialmente difícil de comprobar. Sin embargo, ahora está claro que las neuronas usan una amplia gama de clases de moléculas para la comunicación intercelular (v. págs. 314-322). Dos de los ejemplos más sorprendentes de los transmisores no clásicos, el óxido nítrico (NO) y el ATP, fueron identificados y estudiados por primera vez como neurotransmisores en el SNA, pero ahora se sabe que se usan de una manera más generalizada por todo el sistema nervioso.

ATP El ATP se colocaliza con la noradrenalina en las neuronas vasoconstrictoras simpáticas posganglionares. Está contenido en vesículas sinápticas, se libera con la estimulación eléctrica e induce vasoconstricción cuando se aplica directamente al músculo liso vascular. El efecto del ATP se debe a la activación de los **purinoceptores** P_2 sobre el músculo liso, que incluyen los canales iónicos dependientes de ligando (P2X) y los GPCR (P2Y y P2U). Los receptores P2X están presentes en neuronas autónomas y en células musculares lisas de los vasos sanguíneos, la vejiga urinaria y otras dianas viscerales. Los canales del receptor P2X muestran una permeabilidad al Ca^{2+} relativamente alta (v. pág. 327). En el músculo liso, la despolarización inducida por el ATP también puede activar los canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje (v. págs. 189-190) y de este modo dan lugar a una elevación en la $[Ca^{2+}]_i$ y a una fase rápida de contracción (fig. 14-10). La noradrenalina, al unirse a los receptores adrenérgicos α_1, actúa a través de una proteína G heterotrimérica (v. págs. 51-66) para facilitar la liberación de Ca^{2+} desde los depósitos intracelulares y producir de este modo una fase de contracción más lenta. Finalmente, la liberación de neuropéptido Y puede desencadenar un tercer componente de la contracción después de una estimulación prolongada e intensa.

Óxido nítrico En la década de 1970 también se descubrió que el endotelio vascular producía una sustancia que inducía la relajación del músculo liso vascular. Al principio se la denominó factor de relajación derivado del endotelio, pero en 1987 se identificó como el radical libre NO. El NO es una molécula inusual para la comunicación intercelular debido a que es un gas con una semivida corta. Se produce a nivel local a partir de la L-arginina por la enzima óxido nítrico sintetasa (NOS; v. págs. 66-67). El NO difunde entonces una distancia corta hasta una célula vecina, donde sus efectos están mediados principalmente por la activación de la guanilato-ciclasa.

La NOS se encuentra en las neuronas preganglionares y posganglionares de las divisiones simpática y parasimpática, así como en las células del endotelio vascular. No es específica de ningún tipo

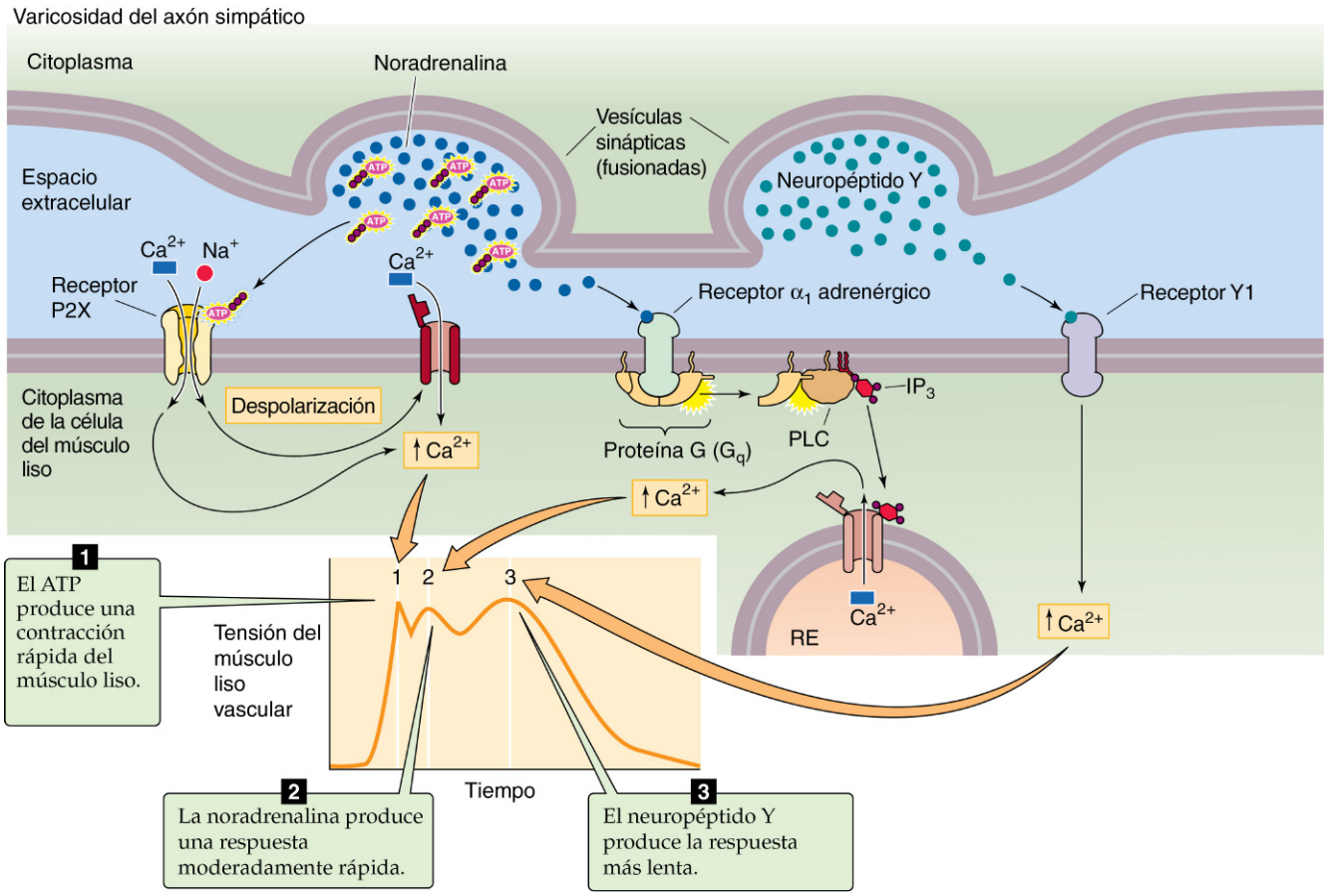


Figura 14-10 Cotransmisión con ATP, noradrenalina y neuropéptido Y en el SNA. En este ejemplo, la estimulación de una neurona simpática posganglionar provoca tres fases de la contracción de una célula del músculo liso vascular. Cada fase se corresponde con la respuesta de la célula postsináptica a un neurotransmisor diferente o a un grupo de transmisores. En la fase 1, el ATP se une al purinoceptor P2X (un canal catiónico ligando dependiente) en la célula del músculo liso, lo que conduce a la despolarización que activa los canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje, un aumento de la $[Ca^{2+}]_i$ y la fase rápida de contracción. En la fase 2, la noradrenalina, actuando a través de un receptor adrenérgico α_1 y una cascada G_q/PLC/IP_3, da lugar a liberación de Ca^{2+} desde los depósitos internos y a la segunda fase de la contracción. En la fase 3, cuando está presente en la sinapsis el neuropéptido Y, actúa a través del receptor Y1 para causar en cierto modo un aumento en la $[Ca^{2+}]_i$ y de este modo produce la fase más lenta de la contracción. RE, retículo endoplásmico; PLC, fosfolipasa C.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

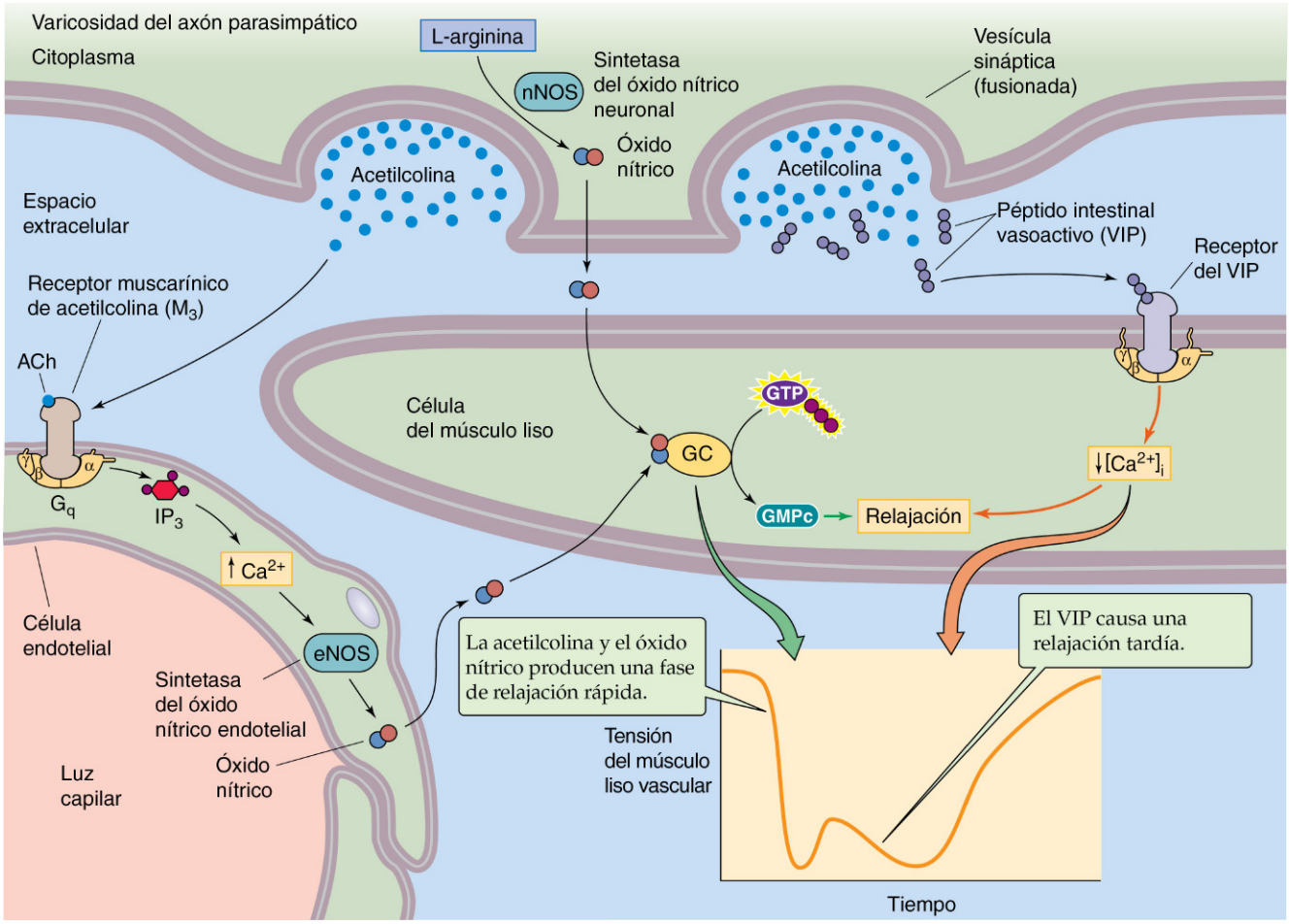


Figura 14-11 Acción del NO en el SNA. La estimulación de una neurona parasimpática posganglionar puede causar más de una fase de la relajación de una célula de músculo liso vascular, debido a la liberación de un neurotransmisor o de un grupo de transmisores. La primera fase de este ejemplo está mediada por NO y por ACh. La neurona libera NO, el cual difunde a la célula del músculo liso. Además, la ACh se une a los receptores muscarínicos M_3 (es decir, GPCR) en las células endoteliales; lo que da lugar a la producción de NO, que difunde también a la célula del músculo liso. Ambas fuentes de NO activan la guanilato-ciclasa (GC) y elevan la $[GMPc]_i$ en la célula del músculo liso y contribuyen a la primera fase de la relajación. En la segunda fase, que tiende a ocurrir más en respuesta a una estimulación más prolongada o intensa, el neuropéptido VIP (o un péptido relacionado) se une a receptores en la célula del músculo liso y provoca una relajación tardía a través de un aumento en la $[AMPc]_i$ o un descenso en la $[Ca^{2+}]_i$.

de neurona puesto que se encuentra tanto en células que contienen noradrenalina como en células que contienen ACh, así como en neuronas que contienen una variedad de neuropéptidos. En la figura 14-11 se muestra cómo una neurona parasimpática puede liberar simultáneamente NO, ACh y péptido intestinal vasoactivo, y cada uno actúa conjuntamente para disminuir la $[Ca^{2+}]_i$ y relajar el músculo liso vascular.

CONTROL DE LAS VÍSCERAS POR PARTE DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Las respuestas simpáticas pueden ser masivas e inespecíficas, como en la respuesta de lucha o huida, o selectivas para órganos diana específicos

En 1915, Walter Cannon N14-6 propuso que la totalidad de la división simpática se activa conjuntamente y ejerce un efecto uniforme sobre todos los órganos diana. En respuesta al miedo, el ejercicio u otros tipos de estrés, la división simpática se activa de manera masiva y coordinada simultánea a todos los órganos terminales y cesa la actividad parasimpática. Este tipo de actividad simpática se usa para acondicionar el cuerpo ante situaciones potencialmente vitales en la denominada respuesta de **lucha o huida.** Así pues, cuando a una persona se le presenta un estímulo temible o amenazante, la división simpática coordina todas las funciones corporales para responder adecuadamente ante la situación estresante. Esta respuesta consiste en un aumento de la frecuencia cardíaca, de la contractilidad cardíaca, de la presión arterial y de la ventilación pulmonar; dilatación bronquial; sudoración; piloerección; liberación de glucosa a la sangre; inhibición de la secreción de insulina; reducción del tiempo de coagulación de la sangre; movilización de las células sanguíneas mediante la contracción del bazo; y disminución de la actividad del aparato GI. Esta respuesta en masa es un mecanismo de supervivencia primitivo. En algunas personas, dicha respuesta puede desencadenarse espontáneamente o con una provocación mínima; cada episodio individual se denomina entonces crisis de pánico.

La respuesta de lucha o huida es un mecanismo importante para la supervivencia, pero en condiciones no estresantes, la activación de la división simpática también puede ser más discreta y específica del órgano. A diferencia de la propuesta inicial de Cannon, la división simpática no produce realmente efectos uniformes sobre la totalidad de las dianas viscerales. Diferentes neuronas simpáticas

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N14-6 Walter B. Cannon

En http://www.the-aps.org/fm/presidents/introwbc.html (consultado en agosto de 2015) puede encontrarse más información acerca de Walter B. Cannon.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

posganglionares tienen distintas propiedades electrofisiológicas y liberan otros neurotransmisores aparte de la adrenalina. Esta distribución específica de las sustancias químicas entre las neuronas se denomina codificación química. Por ejemplo, la despolarización de neuronas simpáticas posganglionares de cobayas en los ganglios de la cadena simpática *lumbar* causa una ráfaga *breve* de potenciales de acción en el 95% de las neuronas y la liberación de noradrenalina junto con ATP y neuropéptido Y. Parece que estas neuronas inervan las arterias e inducen vasoconstricción (v. fig. 14-10). Por el contrario, la despolarización de las neuronas simpáticas posganglionares en el *ganglio mesentérico inferior* da lugar a una descarga mantenida en el 80% de las neuronas y a la liberación de noradrenalina junto con somatostatina. Parece que estas neuronas controlan la motilidad y la secreción intestinales. De este modo, las neuronas simpáticas poseen propiedades celulares que son sustancialmente variables. Esta variabilidad permite a la división simpática producir efectos diferentes sobre dianas con funciones distintas.

Las neuronas parasimpáticas participan en muchos reflejos involuntarios simples

Al contrario que las neuronas en la división simpática, las neuronas en la división parasimpática funcionan solamente de una manera discreta y reflexiva con especificidad de órganos. Junto con las aferencias viscerales específicas y un número pequeño de interneuronas, las neuronas parasimpáticas actúan como mediadoras de reflejos simples en órganos diana. Por ejemplo, la activación del reflejo barorreceptor (v. págs. 537-539) está mediada por neuronas parasimpáticas preganglionares en el núcleo motor dorsal del vago. Otros ejemplos son la diuresis en respuesta a la distensión vesical (v. págs. 736-737); la salivación en respuesta a la vista o el olor de un alimento (v. pág. 895); los reflejos vagovagales (v. pág. 857) en el aparato GI, como la contracción del colon en respuesta a la presencia de alimento en el estómago; y la broncoconstricción en respuesta a la activación de receptores en los pulmones (v. págs. 717-718). El reflejo pupilar a la luz es un ejemplo de un reflejo parasimpático involuntario que puede comprobarse a la cabecera del paciente (v. pág. 362).

Distintos núcleos del tronco encefálico son responsables del control básico del SNA

Aparte de los núcleos que contienen neuronas preganglionares parasimpáticas (v. fig. 14-5), otras estructuras del tronco encefálico también están implicadas en el control visceral. Estas estructuras son el núcleo del tracto solitario, el área postrema, la zona ventrolateral del bulbo raquídeo, el rafe bulbar, la formación reticular, el locus cerúleo y los núcleos parabraquiales. Estos núcleos dentro de la porción inferior del tronco encefálico actúan como mediadores de reflejos autónomos, en el control de funciones autónomas específicas, o modulan el nivel general del tono autónomo. En algunos casos, estos núcleos desempeñan un papel bien definido en una función autónoma concreta. Por ejemplo, la estimulación de un grupo de neuronas en la porción rostral de la zona ventrolateral del bulbo raquídeo aumenta las eferencias simpáticas al sistema cardiovascular sin afectar a la respiración o las eferencias simpáticas a otras dianas. En otros casos, estos núcleos están vinculados a más de una función autónoma. Por ejemplo, el rafe bulbar contiene neuronas serotoninérgicas que se proyectan a neuronas cardiovasculares, respiratorias y del aparato GI, al sistema activador reticular y a vías del dolor. Por tanto, estas neuronas pueden afectar al nivel de base del tono autónomo. Se desconocen las funciones específicas de algunos núcleos y su implicación en el control autónomo se infiere de sus conexiones anatómicas, de la correlación entre la actividad de la neurona y la actividad en los nervios autónomos o por el efecto de lesiones.

Una de las estructuras de la porción inferior del tronco encefálico más importantes es el **núcleo del tracto solitario (NTS)** en el bulbo raquídeo. El NTS contiene neuronas sensoriales de segundo orden que reciben toda la información desde quimiorreceptores periféricos (v. págs. 710-713) e información desde los barorreceptores (v. pág. 537), así como aferencias no nociceptivas desde cada órgano del tórax y el abdomen. Las aferencias viscerales procedentes del nervio vago establecen su primera sinapsis dentro del NTS, donde se combinan con otros impulsos aferentes viscerales (en gran medida inconscientes) procedentes de los nervios glosofaríngeo (IX PC), facial (VII PC) y trigémino (V PC). Estas aferencias viscerales forman un gran haz de fibras nerviosas, el **tracto solitario,** que rodea al NTS. Las entradas aferentes se distribuyen en el NTS de forma viscerotópica, y los subnúcleos principales están dedicados a la información respiratoria, cardiovascular, gustativa y del GI. El NTS también recibe y envía información a muchas otras regiones del SNC (tabla 14-4), incluyendo a núcleos del tronco encefálico descritos antes, así como al hipotálamo y el prosencéfalo. Estas interconexiones amplias permiten que el NTS influya y sea influido por una amplia gama de funciones del SNC. De este modo, el NTS es uno de los principales centros de comando de la porción inferior del tronco encefálico para el control visceral. Integra múltiple información de entrada procedente de aferentes viscerales y ejerce un control sobre las eferencias autónomas, participando de este modo en reflejos autónomos que mantienen la homeostasia de numerosas funciones viscerales básicas.

El prosencéfalo puede modular la actividad autónoma y, recíprocamente, la información sensorial visceral integrada en el tronco encefálico puede influir o incluso sobrepasar al prosencéfalo

Solamente un subgrupo del sistema nervioso es necesario para mantener la homeostasia autónoma del cuerpo en la mayoría de las condiciones. Las estructuras necesarias son: 1) los núcleos del tronco encefálico mencionados en el apartado anterior; 2) los núcleos del tronco encefálico que contienen neuronas preganglionares parasimpáticas; 3) la médula espinal, y 4) el SNA periférico. Estos componentes son capaces de actuar autónomamente, incluso sin aferencias desde regiones del prosencéfalo más altas (es decir, rostrales). Sin embargo, las regiones prosencefálicas desempeñan un papel en la coordinación y la modulación de la actividad de los centros inferiores. Muchos centros del SNC rostral influyen en la actividad eferente autónoma; entre ellos están el hipotálamo, la amígdala, la corteza prefrontal, la corteza entorrinal, la ínsula y otros núcleos del prosencéfalo.

El **hipotálamo,** y en especial el núcleo paraventricular, es la región cerebral más importante para la coordinación de la actividad autónoma. El hipotálamo se proyecta al núcleo parabraquial, el rafe bulbar, el NTS, la sustancia gris central, el locus cerúleo, el núcleo motor dorsal del vago, el núcleo ambiguo y la columna celular intermediolateral de la médula espinal. Así pues, el hipotálamo puede iniciar y coordinar una respuesta integrada a las necesidades del cuerpo, modular la actividad de las eferencias autónomas, como controlar la función neuroendocrina hipofisaria (v. pág. 978).

booksmedicos.org

booksmedicos.org

TABLA 14-4 Conexiones hacia y desde el núcleo del tracto solitario

Recibe aferencias desde
Nervio vago (quimiorreceptor periférico/cuerpos aórticos y barorreceptor aórtico, así como aferencias no nociceptivas desde cada órgano del tórax y el abdomen)
Nervio glosofaríngeo (quimiorreceptores gustativos y periféricos/cuerpos carotídeos, barorreceptor carotídeo)
Nervio facial (gusto)
Nervio trigémino (dientes, senos)
Médula ventrolateral
Rafe bulbar
Área postrema
Sustancia gris periacueductal
Núcleo parabraquial
Hipotálamo
Corteza cerebral

Envía eferencias hacia
Columna celular intermediolateral (neuronas simpáticas preganglionares) y neuronas parasimpáticas sacras
Núcleo motor frénico y otras vías eferentes respiratorias
Núcleo motor dorsal del vago (neuronas parasimpáticas preganglionares desde el nervio vago)
Núcleo ambiguo (neuronas parasimpáticas preganglionares desde el nervio vago)
Médula ventrolateral
Rafe medular
Área postrema
Núcleos parabraquiales
Formación reticular
Núcleos del prosencéfalo
Hipotálamo

TABLA 14-5 Interacciones entre la función cortical y la autónoma

Ejemplos del control cortical descendente de la salida autónoma
Miedo: inicia la respuesta de lucha o huida
Crisis de pánico: inicia la activación de la división simpática, aumenta la respiración y aparece sensación de asfixia
Estrés emocional (p. ej., primer día en el laboratorio de anatomía macroscópica) o estímulos dolorosos: da lugar a una vasodilatación masiva e hipotensión; es decir, síncope vasovagal (desmayo)
Convulsiones: pueden inducir una muerte súbita debido a una eferencia simpática masiva y arritmias o muerte respiratoria súbita por apnea
Estrés crónico: puede dar lugar a úlceras pépticas por aumento de la secreción de ácido gástrico
Privación de sueño: en ratas conduce a la muerte por pérdida de termorregulación y del control cardiovascular
Actividad cognitiva: puede iniciar el despertar sexual
Nerviosismo (p. ej., antes de un examen): puede dar lugar a diarrea

Ejemplos en los que las aferencias viscerales sobrepasan a la función cortical (es decir, no parece importar nada más)
Hambre
Náuseas
Disnea
Dolor visceral
Distensión intestinal y vesical
Hipotermia/hipertermia

El hipotálamo coordina la función autónoma de la alimentación, la termorregulación, los ritmos circadianos, el equilibrio hídrico, las emociones, el impulso sexual, la reproducción, la motivación y otras funciones cerebrales, y, por tanto, desempeña un cometido en la integración del sistema cortical superior y el sistema límbico con control autónomo. El hipotálamo puede iniciar también la respuesta de lucha o huida. N14-7

El hipotálamo actúa a menudo como mediador de las interacciones entre el prosencéfalo y el tronco encefálico. Sin embargo, algunas regiones prosencefálicas tienen también conexiones directas con los núcleos del tronco encefálico implicados en el control autónomo. La mayoría de estas regiones prosencefálicas son parte del **sistema límbico,** en lugar de la neocorteza. La escasez de conexiones neocorticales directas probablemente explique por qué los individuos entrenados para controlar las eferencias autónomas mediante retroalimentación generalmente pueden lograr solamente efectos relativamente menores sobre la actividad autónoma global en lugar de regular las eferencias a órganos concretos. La mayoría de los individuos son incapaces incluso de llevar a cabo un control cortical limitado del SNA. Sin embargo, aunque tenemos solo un control *consciente* mínimo de la actividad autónoma, los procesos corticales pueden modular con fuerza al SNA. Las emociones, el estado de ánimo, la ansiedad, el estrés y el miedo pueden alterar la actividad autónoma (tabla 14-5, sección superior). Se desconocen las vías para estos efectos, pero podrían estar mediadas por conexiones directas o a través del hipotálamo.

No solo la función prosencefálica influye sobre el SNA, sino que la actividad visceral también influye sobre dicha función. Las aferentes viscerales alcanzan la neocorteza. Sin embargo, como esta información no está representada viscerotópicamente, no se puede localizar con precisión. No obstante, las aferentes viscerales tienen efectos intensos sobre la función cortical. Las aferencias viscerales pueden modular la excitabilidad de las neuronas corticales (cuadro 14-2) y, en algunos casos, pueden dar lugar a estímulos sensoriales abrumadores, de modo que no es posible centrar la actividad cortical en nada más (v. tabla 14-5, sección inferior).

Los centros de control del SNC supervisan los bucles de retroalimentación visceral y orquestan una respuesta de prealimentación para satisfacer las necesidades previstas

El SNA mantiene los parámetros fisiológicos dentro de un margen óptimo mediante **bucles de retroalimentación** constituidos por sensores, fibras aferentes, centros de control autónomo centrales (comentados en el apartado previo) y sistemas efectores. Estos bucles de retroalimentación consiguen la homeostasia monitorizando la información de entrada procedente de los receptores viscerales y ajustando las respuestas de salida de las divisiones simpática y parasimpática a órganos concretos, de modo que mantienen la actividad en un punto de ajuste determinado por los centros de control involuntarios del SNC. Como ya hemos señalado, las divisiones simpática y parasimpática suelen actuar en direcciones opuestas para realizar dichos ajustes. El control de la presión arterial

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N14-7 Respuesta de lucha o huida

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

Walter B. Cannon N14-6 describió la respuesta de lucha o huida por primera vez en 1929.

BIBLIOGRAFÍA

Cannon W. Bodily Changes in Pain, Hunger, Fear, and Rage. Nueva York: Appleton; 1929.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CUADRO 14-2 Estimulación del nervio vago en el tratamiento de la epilepsia

A menudo no se aprecia la magnitud con la que el SNA puede influir en la función cortical. En la tabla 14-5 (sección inferior) se enumeran varios ejemplos en los que intensas entradas procedentes de aferentes viscerales pueden abrumar a la función cortical hasta el punto de que resulta casi imposible concentrarse en otra cosa. Como ya hemos señalado, el nervio vago no solo contiene fibras *motoras* parasimpáticas preganglionares, sino que también tiene una amplia gama de fibras *sensoriales* desde vísceras en el tórax y el abdomen. El descubrimiento de la influencia de la aferencia vagal sobre las convulsiones ha conducido al desarrollo de estimuladores del nervio vago para su aplicación en la clínica. El dispositivo, implantado por vía quirúrgica, estimula eléctricamente al nervio vago durante 30 segundos cada 5 minutos las 24 horas del día. Además, cuando el paciente percibe que va a sufrir una convulsión (aura), puede activar el dispositivo con un imán manual para que le suministre pulsos adicionales. Los estudios clínicos han demostrado que este tratamiento reduce el número de convulsiones a casi la mitad en casi el 25% de los pacientes. Aún está por determinar si un subgrupo de pacientes puede ser particularmente sensible a este tratamiento. Los efectos secundarios consisten en ronquera, tos y disnea. Que esta estrategia funcione indica lo importante que es la entrada de información visceral para la función cortical. Las aferencias vagales pueden influir en numerosas estructuras cerebrales rostrales, pero no está claro si la estimulación de las aferencias procedentes de los quimiorreceptores periféricos, las aferencias pulmonares y de otras vías aferentes viscerales sean importantes para el efecto antiepiléptico. Si se pudiesen identificar las vías específicas, sería posible estimularlas selectivamente o activarlas farmacológicamente para generar un efecto antiepiléptico con menos efectos secundarios.

es un ejemplo de bucle de retroalimentación visceral en el cual el SNC monitoriza la presión arterial presente a través de entradas desde los barorreceptores, la compara con un valor establecido y realiza los ajustes necesarios mediante eferencias al corazón, los vasos sanguíneos, la glándula suprarrenal y otras dianas. Un aumento de la presión arterial (v. págs. 537-539) provoca un descenso reflejo en las eferencias simpáticas al corazón y un aumento de las eferencias parasimpáticas.

En lugar de responder meramente a través de los bucles de retroalimentación, el SNA también prevé las necesidades futuras del individuo. Por ejemplo, cuando una persona comienza a realizar ejercicio, las eferencias simpáticas aumentan su actividad antes del incremento de las necesidades metabólicas para impedir que ocurra un débito por el esfuerzo (v. pág. 1214). Debido a dicha respuesta anticipatoria, la ventilación alveolar aumenta hasta tal valor que los valores sanguíneos de CO_2 (un bioproducto del ejercicio) disminuyen realmente al inicio del ejercicio. Esta respuesta es la contraria de la que cabría esperar si el SNA funcionase puramente a través de bucles de retroalimentación, en cuyo caso un incremento obligatorio en los niveles de CO_2 habría precedido al aumento del gasto respiratorio (v. págs. 716-717). De un modo parecido, la frecuencia cardíaca de un deportista en buena forma física empieza a aumentar varios segundos antes de que suene la pistola de salida que señala el inicio de una carrera de 100 metros lisos. Esta anticipación de la actividad futura, o estimulación de **prealimentación** previa y durante el esfuerzo, es uno de los componentes clave de la regulación de la homeostasia durante el estrés, ya que impide que se produzcan grandes cambios en los parámetros fisiológicos que podrían ser perjudiciales para lograr una función óptima. Este tipo de respuesta probablemente supuso una ventaja evolutiva que le permitió al cuerpo responder de forma rápida y más eficiente ante la amenaza de un peligro. Un sistema basado exclusivamente en la retroalimentación podría generar una respuesta tardía o desfasada con respecto al estímulo. Se desconocen las vías neuronales centrales responsables de esta respuesta anticipatoria o de prealimentación.

El SNA tiene varios niveles de bucles reflejos

El sistema nervioso humano está edificado de manera jerárquica imitando a la evolución filogenética (v. págs. 269-274). Cada uno de los componentes, sucesivamente más primitivos, es capaz de tener un comportamiento independiente, organizado y adaptativo. A su vez, la actividad de cada uno de los niveles más primitivos está modulada por componentes rostrales más avanzados filogenéticamente. N14-8

El **sistema nervioso entérico** de los seres humanos se parece al sistema nervioso más primitivo, la red neural de las medusas. En ambos casos, los componentes neuronales controlan la motilidad y la absorción de nutrientes y responden adecuadamente ante estímulos externos.

Los **ganglios autónomos** son homólogos a los sistemas nerviosos ganglionares de los gusanos anélidos. Los ganglios autónomos se consideraban antiguamente estaciones repetidoras simples para las señales procedentes desde el SNC en su ruta hacia la periferia, pero ahora está claro que integran las entradas aferentes procedentes de las vísceras y que disponen de mecanismos de control independientes sustanciales. El ganglio simpático de mayor tamaño, el ganglio cervical superior, contiene aproximadamente 1 millón de neuronas. Aparte de los cuerpos celulares posganglionares, los ganglios autónomos contienen también interneuronas. Los axones de las interneuronas, los receptores sensoriales localizados en los órganos terminales y las neuronas preganglionares convergen con dendritas de las neuronas posganglionares para formar un denso entramado de fibras nerviosas, o **neurópilo,** en el interior del ganglio. Este neurópilo confiere una capacidad computacional considerable a los ganglios. Mientras que la retroalimentación procedente del músculo esquelético ocurre solamente en el SNC, las sinapsis periféricas de los aferentes viscerales dan lugar a una integración sustancial de la actividad autónoma en regiones periféricas. Esta integración se ve potenciada por una variedad de neurotransmisores liberados, por ejemplo, por interneuronas en los ganglios autónomos (v. tabla 14-3). Así pues, aunque la neurotransmisión rápida desde las neuronas preganglionares hasta las neuronas posganglionares es un cometido importante de los ganglios autónomos, los ganglios no son simples repetidores.

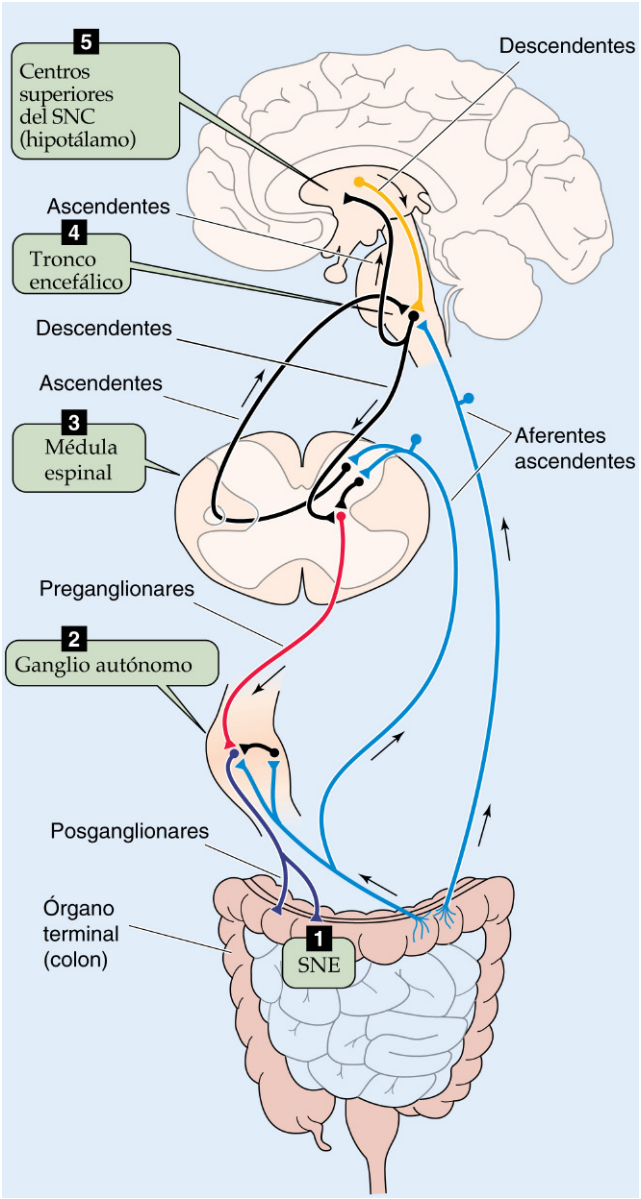
La **médula espinal,** que coordina la actividad entre diferentes niveles raquídeos, apareció por primera vez con la evolución de los cordados. El SNC del amphioxus, un cordado primitivo, es en esencia una médula espinal. Los seres humanos que experimentan una sección transversal de la médula espinal cervical baja, y en los que está respetado el flujo de salida al sistema respiratorio (v. cap. 32), la médula espinal caudal y los ganglios autónomos inferiores siguen manteniendo la homeostasia. Sin embargo, estos individuos son incapaces de respuestas más complejas que requieran reflejos mediados por aferentes de pares craneales y por el flujo de salida parasimpático craneal. En muchos de ellos, esta situación puede dar lugar a reflejos maladaptados, como la hiperreflexia autónoma, en la que una vejiga llena puede ocasionar hipertensión y sudoración (cuadros 14-3 y 14-4).

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N14-8 Bucles reflejos jerárquicos en el SNA

Colaboración de George Richerson



eFigura 14-1 Al nivel más bajo, el SNE es un sistema independiente que consta de neuronas aferentes, interneuronas y motoneuronas. A un nivel más alto, los ganglios autónomos controlan a los órganos terminales autónomos, incluido el SNE. A un nivel todavía más alto, la médula espinal controla ciertos ganglios autónomos e integra la respuesta entre diferentes niveles de la médula espinal. El tronco encefálico recibe entradas de aferentes viscerales y coordina el control de todas las vísceras. Finalmente, los centros del prosencéfalo reciben información de entrada desde el tronco encefálico y coordinan la actividad del SNA a través de entradas al tronco encefálico.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CUADRO 14-3 La comunicación cruzada entre funciones autónomas puede ser patológica

El control visceral de cada uno de los órganos del cuerpo ocurre con independencia relativa del control de otros. Sin embargo, puede apreciarse cierto solapamiento en los sistemas de control para diferentes componentes del SNA. Por ejemplo, la estimulación de los barorreceptores inhibe la respiración. Por el contrario, el descenso en la presión torácica que ocurre durante la inspiración desencadena normalmente un descenso reflejo de la frecuencia cardíaca. Numerosas neuronas del tronco encefálico y la médula espinal tienen un patrón de descarga que está modulado en el tiempo por el latido cardíaco y la actividad respiratoria. Este exceso de control puede ser el responsable de la frecuente observación de **arritmias cardíacas** en los electrocardiogramas de pacientes normales, en los que la frecuencia cardíaca es irregular debido a una exageración de la influencia normal de la respiración sobre la frecuencia cardíaca. Estos fenómenos no suponen una ventaja evolutiva clara. Más bien, pueden deberse simplemente a un error en la separación de mecanismos fisiológicos de control íntimamente relacionados.

En algunos casos, el solapamiento entre mecanismos fisiológicos de control puede tener consecuencias graves. Por ejemplo, el control de la micción se solapa con el control cardiorrespiratorio. Un aumento en la presión de la vejiga puede dar lugar a apnea e hipertensión. Por el contrario, cada respiración se acompaña de un aumento en el flujo de salida de información neural hacia la vejiga. En los pacientes con obstrucción del flujo de salida urinario, como sucede en los hombres con hipertrofia prostática, la vejiga puede distenderse intensamente. Si se alivia la obstrucción súbitamente mediante la introducción de un catéter y se drena le vejiga demasiado rápido, la presión arterial puede descender bruscamente. En los casos extremos, la hipotensión provoca un síncope (desmayo) o un ictus. Puede aparecer un fenómeno similar en las personas con menos provocación. Durante el vaciamiento de una vejiga relativamente llena, la presión arterial puede descender de forma precipitada y dar lugar a un **síncope posmiccional,** de modo que el paciente cae bruscamente inconsciente en el suelo del baño.

CUADRO 14-4 Síndrome de Horner

Una de las claves del diagnóstico neurológico ha sido siempre la localización neuroanatómica (fig. 14-12). El **síndrome de Horner** es un cuadro clásico en el que es importante definir la neuroanatomía: combinación de **ptosis** (párpado caído) unilateral, **miosis** (pupilas pequeñas) y **anhidrosis** (ausencia de sudoración). Las neuronas simpáticas inervan al *músculo liso* que eleva el párpado (músculo tarsal superior), el músculo dilatador de la pupila y las glándulas sudoríparas de la cara. El síndrome de Horner se debe a la ausencia de la inervación simpática normal en un lado de la cara. El diagnóstico diferencial de este síndrome es amplio, pero puede acotarse si pudiera identificarse el lugar de la afectación en estas vías simpáticas. La afectación de las *neuronas simpáticas de primer orden* puede ocurrir en sus cuerpos celulares en el hipotálamo o a lo largo de sus axones mientras descienden hacia la columna intermediolateral homolateral de la médula espinal. De este modo, un síndrome de Horner de primer orden puede deberse a isquemia del bulbo raquídeo lateral (p. ej., obstrucción de la arteria cerebelosa inferoposterior, el denominado síndrome de Wallenberg). En este caso pueden coexistir otras anomalías del tronco encefálico. Las *neuronas simpáticas de segundo orden,* o neuronas *pre*ganglionares, pueden verse afectadas en su origen en la columna intermediolateral o a lo largo de sus axones. Las que inervan el ojo establecen sinapsis en el ganglio cervical superior. Un síndrome de Horner de segundo orden puede ser el primer signo de la existencia de un tumor de Pancoast en el vértice del pulmón que invade los nervios simpáticos en su trayecto hasta el ganglio cervical superior. Finalmente, las *neuronas simpáticas de tercer orden,* o neuronas *pos*ganglionares, pueden verse afectadas en el ganglio o a lo largo de su trayecto hasta el ojo. Como viajan en el interior de la pared de la carótida, estos nervios simpáticos pueden dañarse durante una «disección» de la carótida. La disección es una separación de las capas de la pared de la arteria, causada a menudo por una lesión en el cuello. Con el tiempo, el daño vascular puede dar lugar a un coágulo sanguíneo que obstruirá el flujo de sangre. Así pues, un síndrome de Horner puede ser una advertencia de que, sin tratamiento, puede ser inminente la aparición de un ictus. La clave para el diagnóstico correcto consiste en determinar qué estructuras cercanas pueden estar afectadas (a la que acompaña). Se pueden llevar a cabo dos pruebas farmacológicas. Una solución de cocaína diluida al 2% o al 10% bloquea la recaptación de noradrenalina en los terminales sinápticos, de modo que el aumento de noradrenalina cerca del músculo dilatador de la pupila dilatará la pupila en una persona sana. El tratamiento con cocaína tendrá menos efecto sobre la pupila de un paciente con síndrome de Horner, con independencia de dónde esté la lesión, ya que la noradrenalina está en la hendidura sináptica. Para diagnosticar si el síndrome de Horner es posganglionar, puede administrarse entonces una solución con hidroxianfetamina (Paredrina). Este fármaco desencadenará la liberación de noradrenalina desde los terminales sinápticos si están presentes, de manera que no provocará dilatación de la pupila en un paciente con síndrome de Horner de tercer orden. La combinación de una exploración neurológica detallada con estas pruebas nos ayudará a determinar si se ha producido un daño en las vías simpáticas, acotando de este modo el diagnóstico diferencial.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

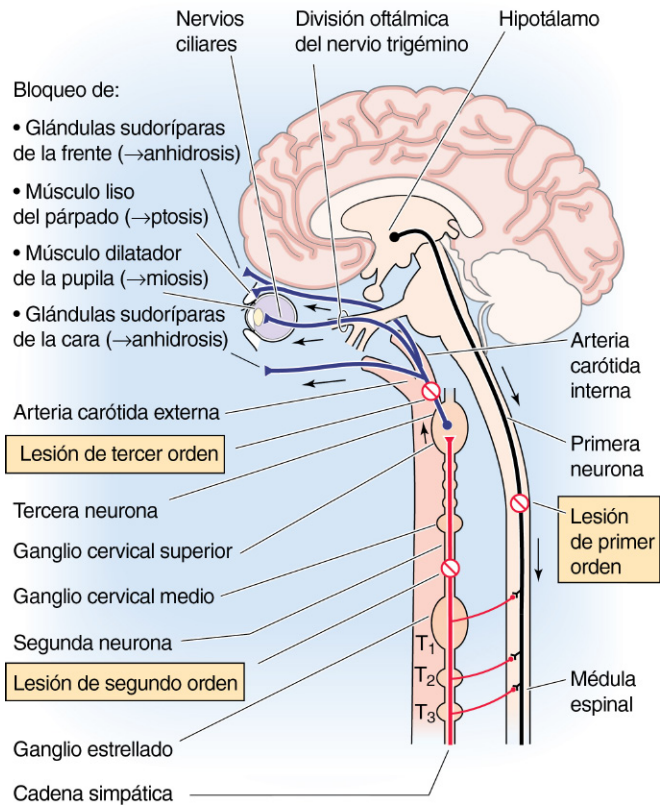


Figura 14-12 Anatomía de la inervación simpática del párpado, la pupila y las glándulas sudoríparas faciales relevantes en el síndrome de Horner. El diagrama muestra los tres segmentos de esta vía: 1) una neurona con su cuerpo celular en el hipotálamo envía su axón anterógradamente por la columna intermediolateral en la médula espinal (neurona de primer orden). 2) Una neurona simpática preganglionar con su cuerpo celular en la columna intermediolateral recibe una entrada sináptica 1) y envía un axón al ganglio cervical superior (neurona de segundo orden). 3) Una neurona simpática posganglionar con su cuerpo celular en el ganglio cervical superior envía axones al músculo (liso) tarsal superior que eleva el párpado (junto con el músculo esquelético elevador de los párpados inervado por neuronas somáticas del III PC), los músculos (lisos) dilatadores pupilares y las glándulas sudoríparas de la cara (neurona de tercer orden). Una lesión en cualquier punto de esta vía provoca el síndrome de Horner.

Todos los vertebrados tienen un cerebro que está segmentado en tres partes (v. pág. 261): prosencéfalo, mesencéfalo y rombencéfalo. Con la evolución, las porciones más rostrales adoptaron un papel más relevante. El cerebro de la larva ammocoete de la lamprea está dominado por el **bulbo raquídeo,** que también es la porción más vital del cerebro humano; en contraste con la destrucción de las estructuras más rostrales, la destrucción del bulbo raquídeo conduce a una muerte instantánea en ausencia de soporte vital. El bulbo raquídeo coordina todo el control visceral y lo optimiza para la supervivencia. En los seres humanos, la homeostasia corporal normal puede continuar indefinidamente solamente con el bulbo raquídeo, la médula espinal y el SNA.

En los peces, el **mesencéfalo** se convirtió en la estructura dominante del SNC en respuesta a la creciente importancia de la visión. El cerebro de los reptiles primitivos consta solamente de tronco encefálico y la paleocorteza, pero sin neocorteza; el cuerpo estriado es la estructura dominante. De este modo, al tronco encefálico se le denomina a veces cerebro reptiliano. Finalmente, la **neocorteza** apareció en los mamíferos y adquirió dominancia. Las porciones avanzadas filogenéticamente del SNC rostrales al bulbo raquídeo, como el hipotálamo, el sistema límbico y la corteza, coordinan la actividad del SNA con comportamientos, motivaciones y deseos complejos, pero no son imprescindibles para la homeostasia normal.

Como resultado de esta jerarquía, los impulsos procedentes de la mayoría de las aferentes nerviosas viscerales nunca alcanzan la corteza y normalmente no somos conscientes de ellas. En lugar de esto, establecen sinapsis con los plexos entéricos, los ganglios autónomos, la médula espinal y el tronco encefálico, y cierran bucles reflejos que regulan las eferencias viscerales en cada uno de estos niveles.

BIBLIOGRAFÍA

La lista de referencias está disponible en www.StudentConsult.com.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

BIBLIOGRAFÍA

Libros y revisiones

Andresen MC, Kunze DL. Nucleus tractus solitarius—gateway to neural circulatory control. Annu Rev Physiol 1994;56:93-116.

Bennett MR. Transmission at sympathetic varicosities. News Physiol Sci 1998;13:79-84.

Caulfield MP, Birdsall NJ. International Union of Pharmacology. XVII. Classification of muscarinic acetylcholine receptors. Pharmacol Rev 1998;50:279-90.

Janig W, McLachlan E. Characteristics of function-specific pathways in the sympathetic nervous system. Trends Neurosci 1992;15:475-81.

Lundberg JM. Pharmacology of cotransmission in the autonomic nervous system: Integrative aspects on amines, neuropeptides, adenosine triphosphate, amino acids and nitric oxide. Pharmacol Rev 1996;48:113-78.

Artículos de revista

Evans RJ, Derkach V, Surprenant A. ATP mediates fast synaptic transmission in mammalian neurons. Nature 1992;357:503-5.

Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. Nature 1980;288:373-6.

Haddad GG, Mazza NM, Defendini R, et al. Congenital failure of automatic control of ventilation, gastrointestinal motility and heart rate. Medicine 1978;57:517-26.

Jansen ASP, van Nguyen X, Karpitskiy V, et al. Central command neurons of the sympathetic nervous system: Basis of the fight-or-flight response. Science 1995;270:644-6.

Kawasaki J, Kobayashi S, Miyagi Y, et al. The mechanisms of the relaxation induced by vasoactive intestinal peptide in the porcine coronary artery. Br J Pharmacol 1997;121:977-85.

Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. Nature 1987;327:524-6.

Pattyn A, Morin X, Cremer H, et al. The homeobox gene *PHOX2B* is essential for the development of autonomic neural crest derivatives. Nature 1999;399:366-70.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CAPÍTULO 15

TRANSDUCCIÓN SENSORIAL

Barry W. Connors

Los receptores sensoriales convierten la energía del entorno en señales nerviosas

La sensación es un proceso cognitivo que exige la plena potencia del sistema nervioso central (SNC). Comienza en los receptores sensoriales que están en interfase con el mundo real y que utilizan la energía del medio para desencadenar señales electroquímicas que puedan transmitirse al cerebro en un proceso denominado **transducción sensorial.** Es sumamente importante comprender estos procesos por diferentes motivos. Sin estos procesos, la sensación fracasa. Además, una amplia gama de enfermedades que afectan específicamente a los receptores sensoriales pueden alterar o abolir la sensación sin dañar al cerebro. La transducción fija también los límites básicos de la percepción. Determina la sensibilidad, el rango, la velocidad, la versatilidad y el vigor de un sistema sensorial.

El hombre posee varios sentidos, cada uno de ellos adaptado a tipos concretos de energía ambiental. Estas **modalidades sensoriales** abarcan las más conocidas, como la vista, la audición, el tacto, el olfato y el gusto, así como nuestros sentidos para el dolor, el equilibrio, la posición corporal y el movimiento. Asimismo, otros sistemas sensoriales intrínsecos, de los cuales no somos conscientes, monitorizan el medio interno y le comunican al cuerpo su situación química y metabólica. A principios del siglo XIX, el fisiólogo Johannes Müller se dio cuenta de que una neurona especializada para poder evaluar un tipo particular de energía estimulante produciría la sensación adecuada con independencia de cómo se activase. Por ejemplo, al golpear los ojos se pueden generar percepciones de luz incluso en la oscuridad, y la actividad epiléptica en una región de la corteza dedicada al olfato puede evocar olores repulsivos, incluso en un jardín de rosas. Esta propiedad se ha denominado **univarianza;** en otras palabras, el receptor sensorial y sus circuitos neurales subsiguientes no saben qué los estimula, de manera que producen el mismo de tipo de respuesta. La especificidad de cada modalidad está garantizada por la estructura y la posición del receptor sensorial.

La transducción sensorial emplea adaptaciones de mecanismos de señalización molecular frecuentes

La evolución es una empresa conservadora. Las buenas ideas se conservan, y con ligeras modificaciones, se adaptan para nuevos propósitos. La transducción sensorial es un ejemplo de primera clase de este principio. Los procesos sensoriales que conocemos ahora a nivel molecular utilizan sistemas que están íntimamente relacionados con moléculas de señalización ubicuas en las células eucariotas. Algunas modalidades (vista, olfato, algunos tipos de gusto y otras quimiorrecepciones) comienzan con proteínas de membrana integrales que pertenecen a la superfamilia de los receptores acoplados a la proteína G (GPCR; v. págs. 51-52). Las vías de segundos mensajeros utilizan las mismas sustancias que se emplean para numerosas tareas no sensoriales en las células, como nucleótidos cíclicos, inositol-fosfato y cinasas. Otros sistemas sensoriales (mecanorreceptores, como las células ciliadas de la audición y los órganos vestibulares, así como algunas células gustativas) utilizan canales iónicos de membrana modificados en el proceso de transducción primaria. Aunque aún no se han determinado las estructuras de la mayoría de estos canales, por lo general, sus propiedades biofísicas son poco notorias y probablemente estén relacionadas con otros canales iónicos no sensoriales. De hecho, las aperturas de muchos canales iónicos de células «no sensoriales» son capaces de percibir la distorsión física de la membrana en la que están, lo que implica que la mecanosensibilidad es un rasgo generalizado (aunque quizás un epifenómeno) de las proteínas integrales de membrana.

Para lograr una especificidad para ciertas energías estimuladoras, muchos receptores sensoriales deben usar estructuras celulares especializadas. Dichas estructuras suelen adaptarse también a partir de componentes comunes. Diversos receptores son células epiteliales ligeramente modificadas. Algunas sitúan sus lugares de transducción en cilios modificados, mientras que otras usan células musculares o fibras de colágeno para canalizar las fuerzas adecuadamente hasta los axones sensoriales. La mayoría de las células sensoriales transductoras (es decir, sensores de oxígeno y gustativos, pero no receptores olfatorios) carecen de su propio axón para comunicarse con el SNC. En estas células, el sistema de comunicación de elección es un sistema dependiente del Ca^{2+} relativamente estándar de transmisión sináptica en una neurona sensorial primaria.

La transducción sensorial requiere detección y amplificación, seguidas habitualmente de un potencial de receptor local

Desde un punto de vista funcional, los transductores sensoriales siguen una serie de pasos generales. Obviamente, deben detectar la energía del estímulo, pero deben hacerlo con la suficiente selectividad y velocidad para que no se confundan los estímulos de diferentes tipos, procedentes de diversas localizaciones o con cronologías distintas. En la mayoría de los casos, la transducción supone además uno o más pasos de amplificación de la señal, de

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

booksmedicos.org

booksmedicos.org

modo que las células sensoriales pueden comunicar de modo fiable la detección de estímulos pequeños (p. ej., unos pocos fotones perdidos o unas cuantas moléculas a la deriva) a un cerebro grande en un entorno con elevado ruido sensorial. A continuación, la célula sensorial debe convertir la señal amplificada en un cambio eléctrico modificando la entrada a través de algún canal iónico. Esa modificación de la entrada da lugar a alteraciones del potencial de membrana (V_m) de la célula receptora, lo que se conoce como **potencial de receptor.** El potencial de receptor no es un potencial de acción, sino un fenómeno electrotónico graduado que puede modular la actividad de otros canales (p. ej., canales de Na^+ o Ca^{2+} dependientes de voltaje) o desencadenar potenciales de acción en una zona diferente de la misma célula. Muy a menudo, el potencial de receptor regula el flujo de Ca^{2+} al interior de la célula y de este modo controla la liberación de algunas moléculas transmisoras sinápticas hacia la neurona aferente sensorial.

En último término, los potenciales de receptor determinan el ritmo y el patrón de los potenciales de acción que descarga la neurona sensorial. Este patrón de descarga es la señal que realmente se comunica al SNC. La información de utilidad puede estar codificada en numerosas características de la descarga, como su frecuencia, su patrón temporal, su periodicidad, su consistencia y cómo se compara su patrón con los de otras neuronas sensoriales de la misma modalidad o incluso de otra diferente.

QUIMIORRECEPCIÓN

Los quimiorreceptores son ubicuos, diversos y antiguos desde el punto de vista evolutivo

Todas las células están bañadas por sustancias químicas. Las moléculas pueden ser nutrientes o venenos, o pueden servir como señales de comunicación entre células, órganos o individuos. La capacidad para reconocer y responder a las sustancias químicas del entorno puede permitir a las células encontrar nutrientes, evitar situaciones nocivas, navegar o regular un proceso fisiológico. La quimiorrecepción tiene una serie de ventajas básicas y universales. Es la forma más antigua de transducción sensorial y existe en muchas formas. Ni siquiera requiere un sistema nervioso. Los organismos unicelulares, como las bacterias, pueden reconocer y responder a sustancias de su entorno. En el sentido más amplio, cada célula del cuerpo humano es quimiosensible y la señalización química entre las células es la base para la comunicación interna a través de sistemas endocrinos y la neurotransmisión. En este capítulo nos limitamos a la quimiorrecepción como sistema sensorial, esto es, la interfase entre el sistema nervioso y el medio químico externo e interno.

Las sustancias químicas alcanzan el cuerpo humano mediante ingestión oral, contactando con la piel o mediante inhalación nasal, y una vez dentro, difunden o son transportadas a las membranas de superficie del receptor a través de diferentes líquidos acuosos del cuerpo (p. ej., moco, saliva, lágrimas, líquido cefalorraquídeo [LCR], plasma sanguíneo). El sistema nervioso monitoriza constantemente estas entradas y salidas de las sustancias químicas gracias a una amplia gama de receptores quimiosensibles. Los receptores más frecuentes son los órganos sensoriales del sabor **(gusto)** y del olor **(olfato).** Sin embargo, la quimiorrecepción está distribuida por todo el cuerpo. Los quimiorreceptores cutáneos, las mucosas, el árbol respiratorio y el intestino advierten de la presencia de sustancias irritantes, y los quimiorreceptores en los cuerpos carotídeos (v. págs. 710-712) miden los niveles sanguíneos de O_2, CO_2 y $[H^+]$.

Los receptores gustativos son células epiteliales modificadas, mientras que los receptores olfatorios son neuronas

Las tareas de los receptores gustativos y olfatorios parecen similares a primera vista. Ambos reconocen la concentración y la identidad de las moléculas disueltas y comunican dicha información al SNC. De hecho, los dos sistemas operan en paralelo al comer y los sabores de la mayoría de los alimentos dependen notablemente tanto del gusto como del olfato. La anatomía del sistema olfatorio humano está bien adaptada para detectar olores ortonasalmente, desde el entorno, y retronasalmente, a partir de las sustancias químicas volátiles liberadas mientras masticamos la comida. Sin embargo, las células receptoras del gusto y el olfato son bastante diferentes. Los receptores olfatorios son neuronas. Cada célula olfatoria posee pequeñas dendritas en un extremo que están especializadas con el fin de identificar estímulos químicos, y en el otro extremo un axón se proyecta directamente hacia el cerebro. Las células receptoras del gusto no son neuronas, sino más bien células epiteliales modificadas que establecen sinapsis en axones de neuronas sensoriales que se comunican con el SNC.

Células receptoras del sabor Los receptores del sabor se localizan fundamentalmente en la superficie dorsal de la lengua (fig. 15-1*A*), concentrados en el interior de proyecciones pequeñas pero visibles denominadas **papilas** (v. fig. 15-1*B*). Las papilas tienen formas parecidas a crestas, granos o setas y cada una tiene unos pocos milímetros de diámetro. Cada papila, a su vez, tiene numerosas **yemas gustativas** (v. fig. 15-1*C*). Una yema gustativa contiene entre 50 y 150 células receptoras del gusto, numerosas células basales y de soporte que rodean a las células gustativas, más una serie de axones aferentes sensoriales. La mayoría de la gente posee entre 2.000 y 5.000 yemas gustativas, aunque en casos excepcionales esta cifra puede oscilar entre 500 y 20.000.

La parte sensorial química de una célula receptora del sabor es una pequeña región de la membrana apical próxima a la superficie de la lengua. Los extremos apicales poseen extensiones delgadas denominadas **microvellosidades** que se proyectan al **poro gustativo,** una pequeña abertura en la superficie de la lengua donde las células gustativas están expuestas al contenido de la boca. Las células gustativas establecen sinapsis con los axones sensoriales primarios cerca de la base de la yema gustativa. Sin embargo, el procesamiento puede ser más complicado que un simple relevo desde el receptor al axón. Las células receptoras también establecen sinapsis eléctricas y químicas en algunas de las células basales, algunas células basales establecen sinapsis en axones sensoriales, y algún tipo de circuito de procesamiento de la información podría estar ya presente en la propia yema gustativa.

Las células de la yema gustativa sufren un ciclo constante de crecimiento, muerte y regeneración. Cada célula gustativa vive unas 2 semanas. Su recambio está bajo la influencia del nervio sensorial, ya que si este se corta, las yemas gustativas degeneran.

Células del receptor olfatorio Olemos gracias a células receptoras situadas en el fino **epitelio olfatorio principal** situado en la parte alta de la cavidad nasal (fig. 15-2*A*). No comentaremos otros sistemas olfatorios accesorios, como el órgano vomeronasal, que detecta fundamentalmente feromonas. El epitelio olfatorio principal tiene tres tipos celulares fundamentales: las **células receptoras olfatorias** son el lugar donde se lleva a cabo la transducción; las **células de soporte** son parecidas a la glía, y entre otras cosas, ayudan a producir moco; y las células madre, llamadas **células basales,** constituyen la fuente de nuevas células del receptor (v. fig. 15-2*B*).

booksmedicos.org

booksmedicos.org

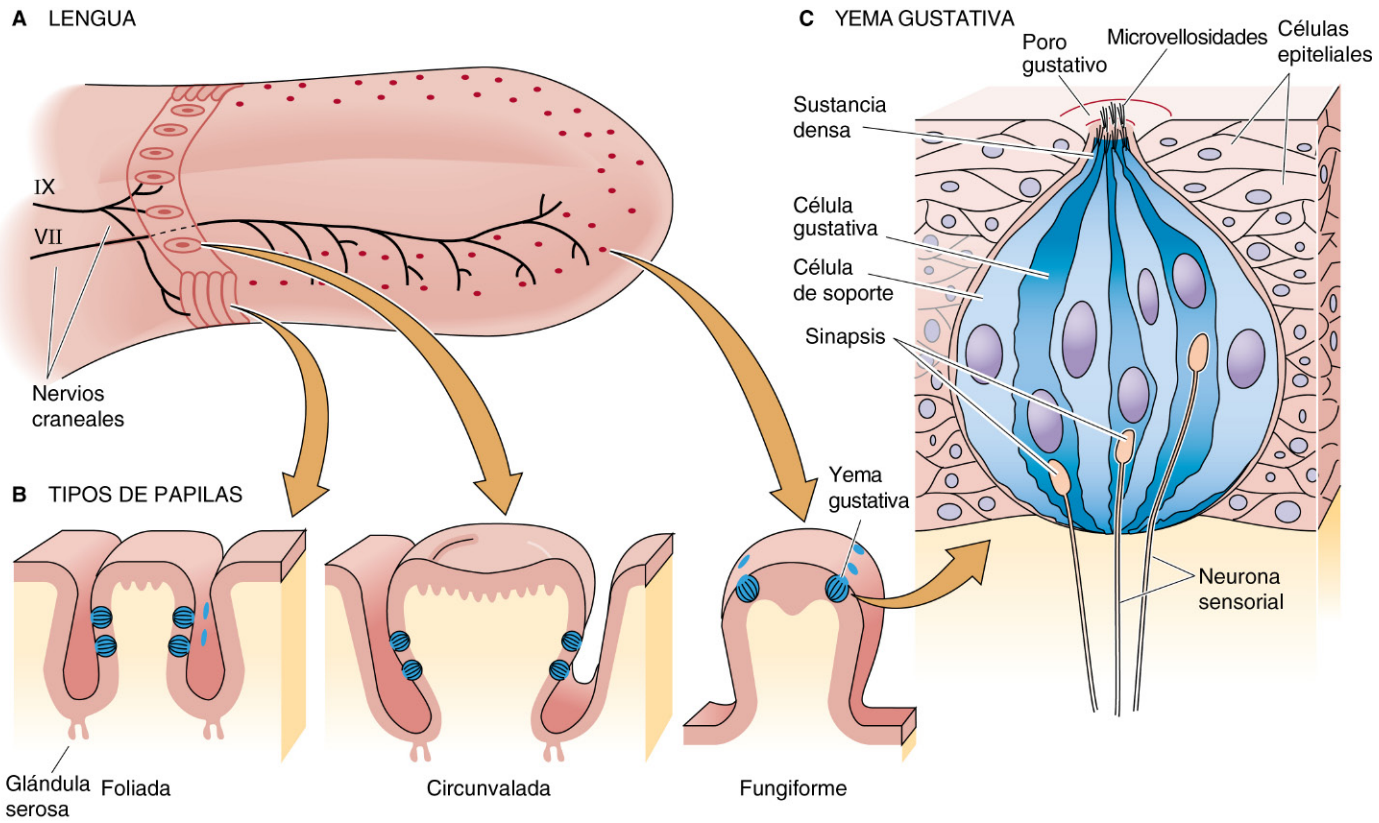


Figura 15-1 Receptores del gusto.

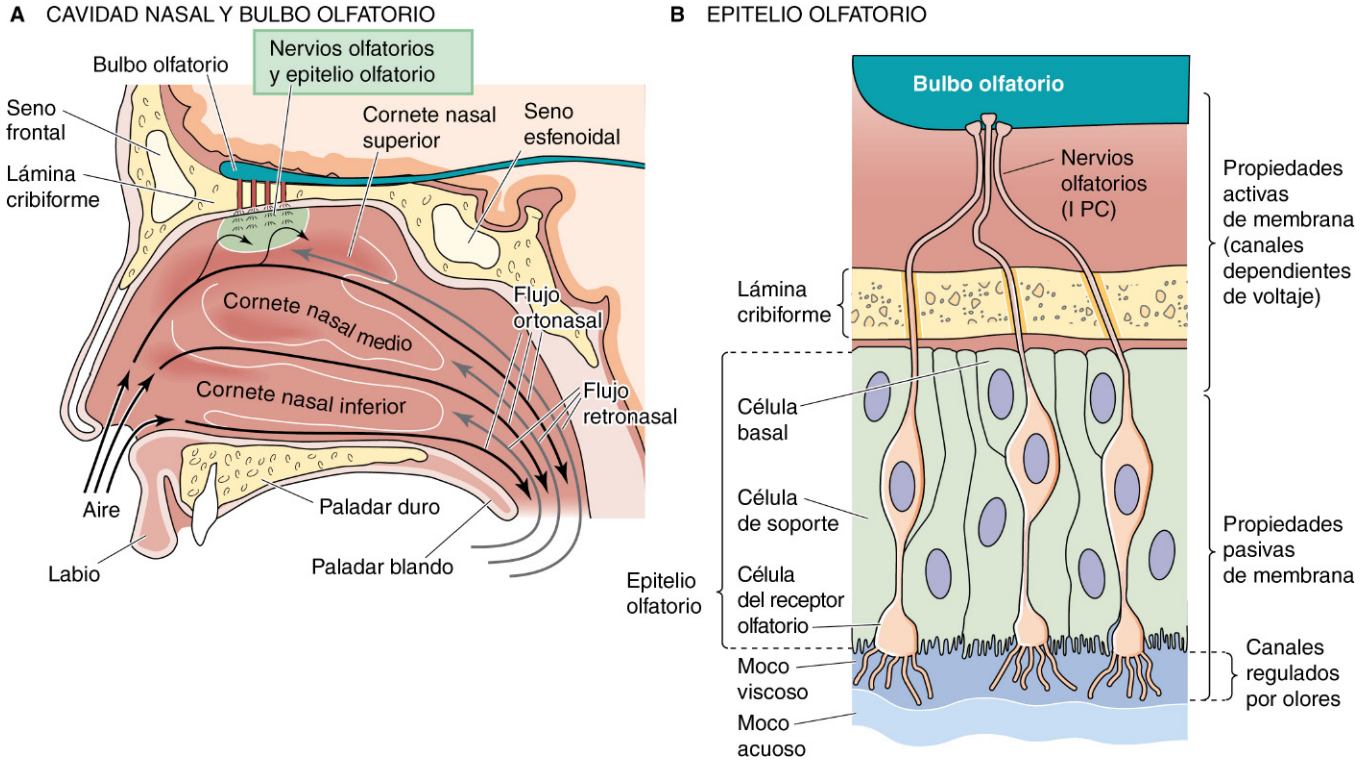


Figura 15-2 Recepción olfatoria.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Los receptores olfatorios (al igual que los gustativos) mueren, se regeneran y crecen continuamente en un ciclo que dura de 4 a 8 semanas. Las células del receptor olfatorio son uno de los escasos tipos de neuronas en el sistema nervioso de los mamíferos que son reemplazadas regularmente a lo largo de toda la vida.

Cuando respiramos u olfateamos, las fragancias químicas flotan en el aire y son transportadas a través de los numerosos pliegues de las fosas nasales. Sin embargo, para contactar con las células receptoras, estas fragancias deben disolverse en primer lugar y luego difundir a través de una fina capa mucosa que tiene una porción viscosa y una acuosa. El epitelio olfatorio normal exuda una capa mucosa de 20 a 50 µm de grosor. El moco fluye constantemente y en condiciones normales es reemplazado cada 10 minutos. El moco es una sustancia compleja de base acuosa que contiene glucosaminoglucanos en disolución (v. pág. 39); diversas proteínas, como anticuerpos, proteínas de ligamiento a aromas y enzimas; y diferentes sales. Los anticuerpos son cruciales, ya que las células olfatorias ofrecen una ruta directa de acceso al interior del cerebro para diversos virus (p. ej., el virus de la rabia) y bacterias. Las **proteínas de ligamiento a aromas** del moco probablemente faciliten la difusión de los olores hacia los receptores y alejándolos de estos. Las enzimas pueden ayudar a eliminar del moco los aromas y acelerar de este modo la recuperación de los receptores de olores transitorios.

Tanto el tamaño absoluto como la densidad de receptores del epitelio olfatorio varían sustancialmente en cada especie y ayudan a determinar la agudeza olfatoria. El área de superficie del epitelio olfatorio humano es únicamente de unos 10 cm^2, pero esta área limitada es suficiente para detectar algunos aromas a concentraciones tan bajas como unas pocas partes por trillón. Los epitelios olfatorios de algunos perros pueden tener un área mayor de 170 cm^2 y 100 veces más receptores por centímetro cuadrado que los seres humanos. La agudeza olfatoria de algunas razas de perros es legendaria y supera con mucho a la de los seres humanos. Los perros pueden detectar a menudo el aroma de alguien que haya caminado por el mismo lugar varias horas antes.

Los sabores complejos derivan de unos pocos tipos básicos de receptores gustativos, con contribuciones procedentes de receptores sensoriales del olfato, la temperatura, la textura y el dolor

Los estudios de discriminación del gusto en seres humanos implican que podemos distinguir entre 4.000 y 10.000 sustancias químicas diferentes gracias a nuestras yemas gustativas. Sin embargo, las pruebas conductistas sugieren que estas discriminaciones representan solamente cinco cualidades gustativas primarias: **amargo, salado, dulce** y **ácido** más una cualidad primaria llamada **umami** («delicioso» en japonés). Umami es el sabor de ciertos L-aminoácidos epitomizados por el L-glutamato (glutamato monosódico [MSG], la forma culinaria familiar). Cada vez más pruebas sugieren que los mamíferos tienen un sistema gustativo para los ácidos grasos libres. A diferencia de la célula receptora olfatoria, que expresa aparentemente solo un tipo de receptor (v. pág. 358), una célula receptora gustativa puede expresar varios.

En muchos casos hay una correlación obvia entre la química de los saborizantes (es decir, las sustancias químicas que se han saboreado) y la calidad de su gusto. La mayoría de los ácidos saben agrio y la mayoría de las sales saben salado. Sin embargo, para muchos otros saborizantes no está claro el nexo entre el sabor y la estructura química. Los azúcares familiares (p. ej., sacarosa y fructosa) son satisfactoriamente dulces, pero ciertas proteínas (p. ej., monelina) y edulcorantes artificiales (p. ej., sacarina y aspartamo, el último de los cuales está compuesto de dos aminoácidos: L-aspartil-L-fenilalanina metil éster) son entre 10.000 y 100.000 veces más dulces por peso que estos azúcares. Las sustancias amargas también son diversas desde el punto de vista químico. Entre ellas están iones simples como el K^+ (el KCl en realidad evoca simultáneamente sabores amargos y salados), iones metálicos de mayor tamaño como el Mg^{2+}, y moléculas orgánicas complejas como la quinina.

Si la lengua tuviese solamente las cuatro o cinco cualidades del gusto disponibles, ¿cómo podría discriminar entre la ingente cantidad de sabores complejos que adornan nuestras vidas? En primer lugar, la respuesta de la lengua a cada saborizante refleja proporciones diferentes de cada una de las cualidades gustativas primarias. En este sentido, las células gustativas se parecen a los fotorreceptores de nuestros ojos; con solo tres tipos diferentes de conos fotorreceptores selectivos para el color somos capaces de distinguir una amplia paleta de colores. En segundo lugar, el sabor de un saborizante no solo está determinado por su gusto, sino también por su olor. El gusto y el olfato funcionan en paralelo, de modo que la información converge en el SNC para facilitar la importante discriminación de los alimentos y los venenos. Por ejemplo, sin la ayuda del olfato, una cebolla sabría como una manzana y ambas son bastante blandas. En tercer lugar, la boca está llena de otros tipos de receptores sensoriales que son sensibles a la textura, la temperatura y el dolor, y estas modalidades potencian tanto la identificación como el disfrute de los alimentos. Un ejemplo sorprendente es la experiencia de los alimentos especiados, que algunos disfrutan pero que a otros les resultan dolorosos. El sabor picante del chile está generado por la sustancia química **capsaicina,** no por la activación de las células receptoras gustativas, sino por la estimulación de receptores de dolor sensibles al calor en la boca.

La transducción del sabor implica muchos tipos de sistemas moleculares de señalización

Las sustancias químicas que probamos tienen estructuras diferentes y los receptores gustativos han desarrollado una amplia gama de mecanismos para la transducción. El sistema gustativo ha adaptado muchos tipos de sistemas de señalización de membrana para estos fines. Los saborizantes pueden pasar directamente a través de canales iónicos (salado o ácido), unirse y bloquear a los canales iónicos (ácido) o unirse a receptores de membrana que activan sistemas de segundos mensajeros, los cuales abren o cierran a su vez canales iónicos (dulce, amargo y umami). Las células gustativas utilizan variantes especializadas de estos procesos para iniciar señales con significación para el cerebro.

Los potenciales de receptor de las células gustativas suelen ser despolarizantes. Algunas células receptoras gustativas pueden descargar potenciales de acción parecidos a los de las neuronas, pero si la membrana está lo suficientemente despolarizada por cualquier medio, los canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje se abren, el Ca^{2+} penetra en el citoplasma y se desencadena la liberación de moléculas transmisoras. Tanto el tipo de neurotransmisor como su mecanismo de liberación difieren en cada célula. Las células que detectan los sabores amargo y salado usan un mecanismo vesicular convencional desencadenado por el Ca^{2+} para liberar serotonina en los axones gustativos, mientras que las células con selectividad para detectar los sabores dulce, amargo y umami usan un mecanismo no vesicular desencadenado por el Ca^{2+} para liberar ATP como transmisor.

Los experimentos realizados en ratones sugieren que cada célula receptora gustativa responde solamente a una de las cinco modalidades gustativas básicas. A su vez, cada una de estas células está fuertemente unida al SNC para transportar una cualidad gustativa

booksmedicos.org

booksmedicos.org

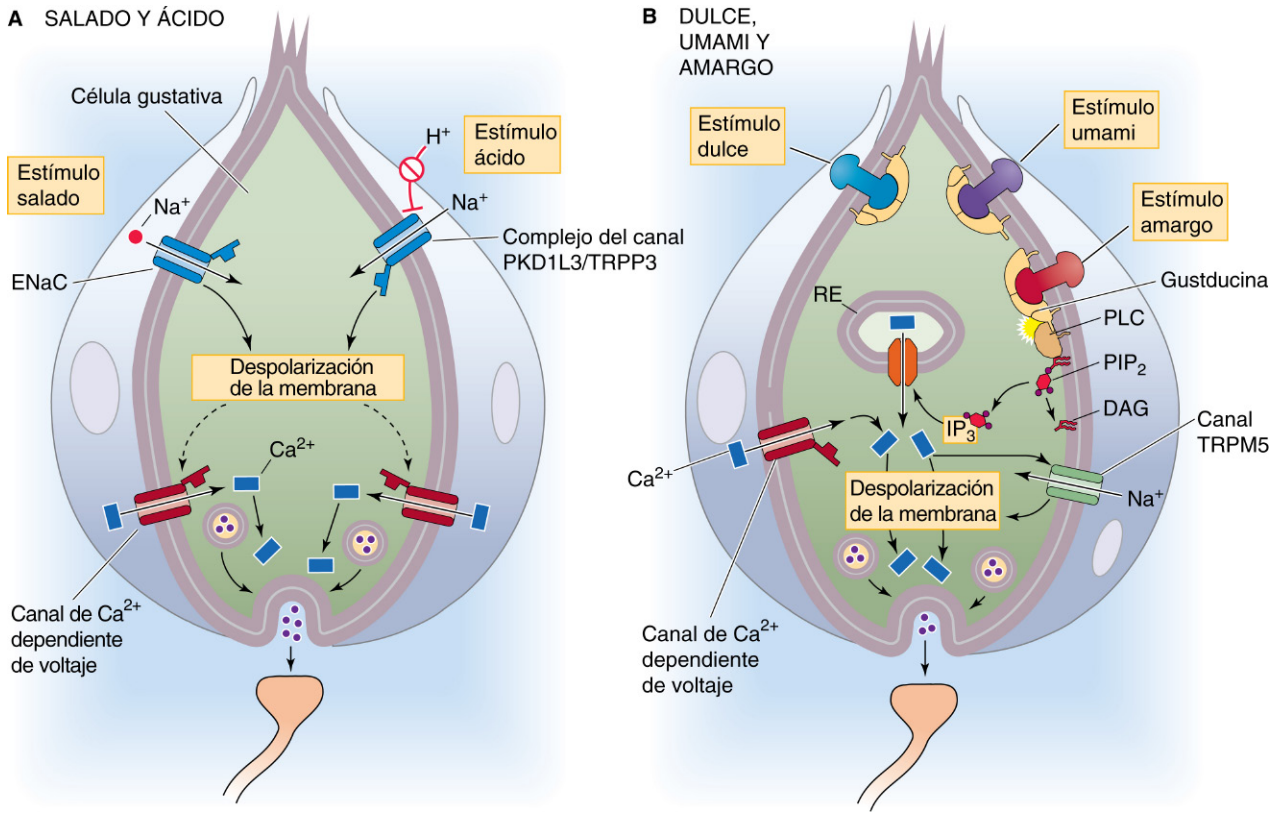


Figura 15-3 Base celular de la transducción gustativa. Aunque por conveniencia mostramos dos modalidades gustativas en **A** y tres en **B,** las células gustativas individuales no expresan más de un mecanismo gustativo. PIP_2, fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato; PLC, fosfolipasa C; RE, retículo endoplásmico.

particular. Por ejemplo, si se altera genéticamente a un ratón para expresar un receptor ácido en células receptoras de sabores dulces, el ratón, atraído normalmente por los sabores dulces, se verá atraído por los sabores agrios, que ahora le sabrán dulces.

Aún no se conocen con todo detalle las diversidades complejas de la transducción gustativa. En el apartado siguiente resumimos los procesos de transducción mejor comprendidos para las cinco cualidades gustativas primarias en los mamíferos (fig. 15-3).

Salado La sustancia química de sabor salado más frecuente es el NaCl, o sal de mesa. El sabor de la sal es fundamentalmente el sabor del catión Na^+. A concentraciones relativamente bajas (10 a 150 mM), el NaCl suele ser atractivo para los animales; a concentraciones mayores, muestran una aversión creciente. Mecanismos completamente diferentes transducen las [NaCl] bajas y altas. Las células gustativas sensibles a la sal detectan la [NaCl] baja usando el canal epitelial de Na^+ ENaC (v. fig. 15-3*A*), que puede bloquearse con el fármaco amilorida (v. págs. 758-759). Estas células también tienen un canal catiónico insensible a la amilorida que contribuye a la transducción de la sal. A diferencia del canal de Na^+ que genera los potenciales de acción en las células excitables, los canales gustativos son relativamente insensibles al voltaje y permanecen abiertos en reposo. Sin embargo, la transducción de la $[Na^+]$ en un bocado de alimento es en cierto modo análoga al comportamiento de una neurona durante la fase de despolarización del potencial de acción. Cuando la $[Na^+]$ fuera de la célula receptora aumenta, el gradiente para el Na^+ a través de la membrana también aumenta, el Na^+ difunde siguiendo su gradiente electroquímico (es decir, fluye hacia el interior de la célula) y la corriente entrante resultante provoca que la membrana se despolarice hasta un nuevo valor de voltaje. Las neuronas se despolarizan durante su potencial de acción aumentando la conductancia del Na^+ mientras que el gradiente de Na^+ es fijo (v. fig. 7-4). Por el contrario, las células gustativas sensibles al Na^+ se despolarizan al aumentar el gradiente de Na^+ mientras la permeabilidad para el Na^+ está fija. La despolarización graduada resultante de la célula gustativa es definida como su potencial de receptor.

Las concentraciones altas de NaCl y otras sales les saben mal a los seres humanos y los animales normalmente evitan ingerirlas. En los ratones, una [NaCl] alta activa las células gustativas amargas y agrias, si bien no está claro cuál es su mecanismo. Los saborizantes amargos y ácidos generan normalmente comportamiento de evitación, y las cualidades ofensivas de las [NaCl] altas parecen estimular las mismas vías de evitación.

Los aniones pueden afectar al sabor de las sales al modular la salinidad del catión o al añadir un sabor propio de ellos. El NaCl sabe más salado que el acetato de Na, quizás porque cuanto mayor es el anión, mayor es la *inhibición* del sabor salado del catión. La sacarina de Na es dulce porque el anión sacarina activa los receptores para el sabor dulce; no es salada porque el Na^+ está presente a concentraciones sumamente bajas.

Ácido La acidez es suscitada por los protones (iones H^+). La acidez puede afectar a los receptores gustativos de varias formas (v. fig. 15-3*A*). Las células del sabor ácido expresan un tipo de canal complejo sensible al ácido que consta de un canal catiónico no selectivo TRPP3 (v. tabla 6-2, familia n.° 5; conocido también como PKD2L1) y uno PKD1L3; ambos están relacionados con proteínas implicadas en la enfermedad renal poliquística. La eliminación selectiva de las células gustativas que expresan TRPP3 abole la respuesta gustativa a los estímulos ácidos. Los protones también pueden afectar a la apertura de otros canales con selectividad catiónica, como los canales activados por la hiperpolarización (HCN; v. tabla 6-2, familia n.° 3) y a los canales sensibles a ácido

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

(ASIC; v. tabla 6-2, familia n.° 14) que darían lugar a la despolarización de las células gustativas.

Los líquidos carbonatados suscitan sensaciones interesantes. La carbonatación, es decir, la presencia de valores altos de CO_2 disuelto, puede activar a las neuronas gustativas, olfatorias y somatosensoriales. Parece que las células gustativas ácidas son cruciales para los rasgos gustativos del CO_2. Estas células expresan una forma extracelular de anhidrasa carbónica, la CA IV, una enzima que cataliza rápidamente la conversión del CO_2 en HCO_3^- y H^+. Así pues, en presencia de CA IV, un aumento de las $[CO_2]$ da lugar a la producción de H^+, que puede actuar sobre efectores en las células receptoras para mediar en el sabor de la carbonatación. De acuerdo con esto, los montañeros que toman acetazolamida (un inhibidor de la anhidrasa carbónica) para tratar el mal de altura agudo (v. pág. 1232) han mencionado que la cerveza y los refrescos les saben decepcionantemente sosos.

Dulce El sabor dulce se percibe cuando se unen moléculas a receptores específicos situados en la membrana de la célula gustativa y activan una cascada de segundos mensajeros (v. fig. 15-3*B*). Dos familias de genes de receptores gustativos, la familia T1R y la familia T2R, parecen ser responsables de la transducción de los sabores dulce, amargo y umami. Estos receptores gustativos son GPCR (v. págs. 51-66) y todos usan la misma vía básica de segundo mensajero. En el caso de la transducción del sabor dulce, el saborizante (p. ej., molécula de azúcar) se une a un receptor gustativo que consta de un dímero de T1R2 y T1R3 GPCR. A continuación, el receptor activado activa a la proteína G que estimula a la fosfolipasa C (PLC), que aumenta a su vez la producción del mensajero inositol 1,4,5-trisfosfato (IP_3; v. pág. 58). El IP_3 desencadena la liberación de Ca^{2+} desde los depósitos internos y la elevación de la $[Ca^{2+}]_i$ activa entonces un canal catiónico relativamente no selectivo llamado TRPM5 (v. tabla 6-2, familia n.° 5) específico de las células gustativas. La apertura del TRPM5 despolariza la célula gustativa desencadenando la liberación del neurotransmisor en el axón gustativo primario (v. fig. 15-3*B*). El complejo del receptor dulce, el dímero T1R2/T1R3, es ampliamente sensible para las sustancias de sabor dulce. Parece que las células gustativas que perciben el sabor dulce no expresan receptores para los sabores amargo o umami. N15-1

Amargo La amargura advierte a menudo de la presencia de un veneno. Quizás por la gran diversidad química de los venenos, tenemos unos 25 tipos diferentes de receptores de membrana para percibir el sabor amargo. Son dímeros de GPCR de la familia T2R. Los animales no son muy buenos distinguiendo entre las diferentes sustancias amargas, probablemente porque cada célula de sabor amargo expresa la mayoría o los 25 receptores T2R. Puede ser importante reconocer que algo sabe amargo y es potencialmente venenoso, más que detectar con precisión qué tipo de veneno puede ser. Los compuestos amargos desencadenan respuestas a concentraciones mucho menores (es decir, tienen afinidades de ligamiento mucho mayores) que las sustancias dulces o umami. La estimulación de los receptores activa una vía de segundo mensajero que en apariencia es idéntica a la que activan los receptores para el dulce: proteínas G, PLC, IP_3, aumento de $[Ca^{2+}]_i$ y apertura del canal TRPM5. No confundimos los sabores de las sustancias dulces y amargas porque, aunque desencadenan sistemas de señalización similares, cada cascada de transducción ocurre dentro de una célula específica para el sabor dulce o amargo. Además, cada célula establece un contacto sináptico con un axón gustativo primario distinto que va hasta el SNC.

Aminoácidos Los aminoácidos son nutrientes fundamentales como fuente de energía y para la construcción de proteínas. Probablemente como consecuencia de esto, muchos aminoácidos saben bien, aunque con cierto sabor amargo. El sabor **umami,** conocido por los restaurantes asiáticos, es desencadenado por un mecanismo muy parecido al del sabor dulce. El receptor umami es un heterodímero compuesto de dos miembros de la familia T1R, T1R1 y T1R3. Obsérvese que los receptores para umami y dulce comparten el T1R3. El sabor para algunos L-aminoácidos parece depender del T1R1, ya que los ratones que carecen de él son incapaces de discriminar el glutamato de otros aminoácidos, si bien conservan su capacidad para detectar sustancias dulces. N15-1 El receptor umami activa los mismos mecanismos de señalización que los receptores para los sabores dulce y amargo: proteína G, PLC, IP_3 y aumento de $[Ca^{2+}]_i$ que abre el canal TRPM5. De nuevo, mediante el aislamiento de los receptores umami a las células gustativas que no expresan los receptores dulce y amargo, el SNC puede distinguir los diferentes sabores entre sí sabiendo en cierto modo qué célula gustativa conecta con un axón gustativo concreto.

La transducción olfatoria implica a receptores específicos, una señalización acoplada a la proteína G y un canal iónico dependiente de nucleótidos cíclicos

Nuestra capacidad para oler sustancias químicas está mejor desarrollada que nuestra capacidad para saborearlas. Según algunas estimaciones, podemos oler más de 400.000 sustancias diferentes. Es interesante señalar que aproximadamente el 80% de ellas tiene un olor desagradable. Al igual que sucede con el gusto, parece probable que el olfato haya evolucionado con el fin de realizar cometidos protectores de importancia, como advertirnos para que nos alejemos de sustancias nocivas. Los sistemas olfatorios *principal* y *accesorio* pueden detectar también feromonas, sustancias químicas volátiles usadas por los individuos de una especie para desencadenar cambios de conducta u hormonales estereotipados. En algunas especies, el olfato le puede permitir incluso a un individuo detectar la presencia de otros que son peligrosos o que están enfermos. Gracias a la capacidad de discriminación de tantos olores diferentes, cabría esperar que existiesen numerosos tipos de mecanismos de transducción, como sucede en el sistema gustativo. Sin embargo, los receptores olfatorios *principales* probablemente utilizan un único tipo de segundo mensajero. En la figura 15-4 se resume la cadena de acontecimientos en las células receptoras olfatorias principales que dan lugar a potenciales de acción en el nervio olfatorio (es decir, I par craneal [I PC]).

Paso 1: los aromas se unen a una **proteína receptora olfatoria** específica en la membrana celular de un cilio de una célula receptora olfatoria.
Paso 2: la activación del receptor estimula a una proteína G heterotrimérica denominada $\mathbf{G_{olf}}$ (v. tabla 3-2).
Paso 3: la subunidad α de la G_{olf} activa a su vez una **adenilatociclasa** (específicamente la ACIII), que produce AMPc.
Paso 4: el AMPc se une a un canal catiónico dependiente de nucleótidos cíclico **(CNG)** (v. tabla 6-2, familia n.° 4).
Paso 5: la apertura de este canal aumenta su permeabilidad al Na^+, K^+ y Ca^{2+}.
Paso 6: la corriente neta entrante da lugar a la despolarización de la membrana y a un aumento de la $[Ca^{2+}]_i$.
Paso 7: el aumento de la $[Ca^{2+}]_i$ abre los canales de Cl^- activados por el Ca^{2+} denominados **anoctamin2** (ANO2; v. tabla 6-2, familia n.° 17). La apertura de estos canales produce más

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N15-1 Diversidad de la recepción gustativa dulce y umami

Colaboración de Barry Connors

Los receptores gustativos muestran una gran diversidad entre las especies, y esto conduce a unas preferencias gustativas considerablemente diferentes que podrían constituir adaptaciones de cada animal a su nicho ecológico. Las preferencias por los sabores dulces están fuertemente determinadas por las subunidades T1R. Algunas especies, sobre todo los gatos y otros carnívoros, carecen del gen funcional T1R2 y son indiferentes a compuestos que los seres humanos consideran dulces. Los ratones no suelen mostrarse interesados por el aspartamo, el edulcorante artificial favorito de las personas, pero introduciendo el gen humano T1R2 en las células gustativas de un ratón se consigue que respondan al aspartamo. Algunas especies de mamíferos (incluidos todos los tipos de murciélagos) carecen del receptor funcional T1R1 y presumiblemente no pueden saborear los aminoácidos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

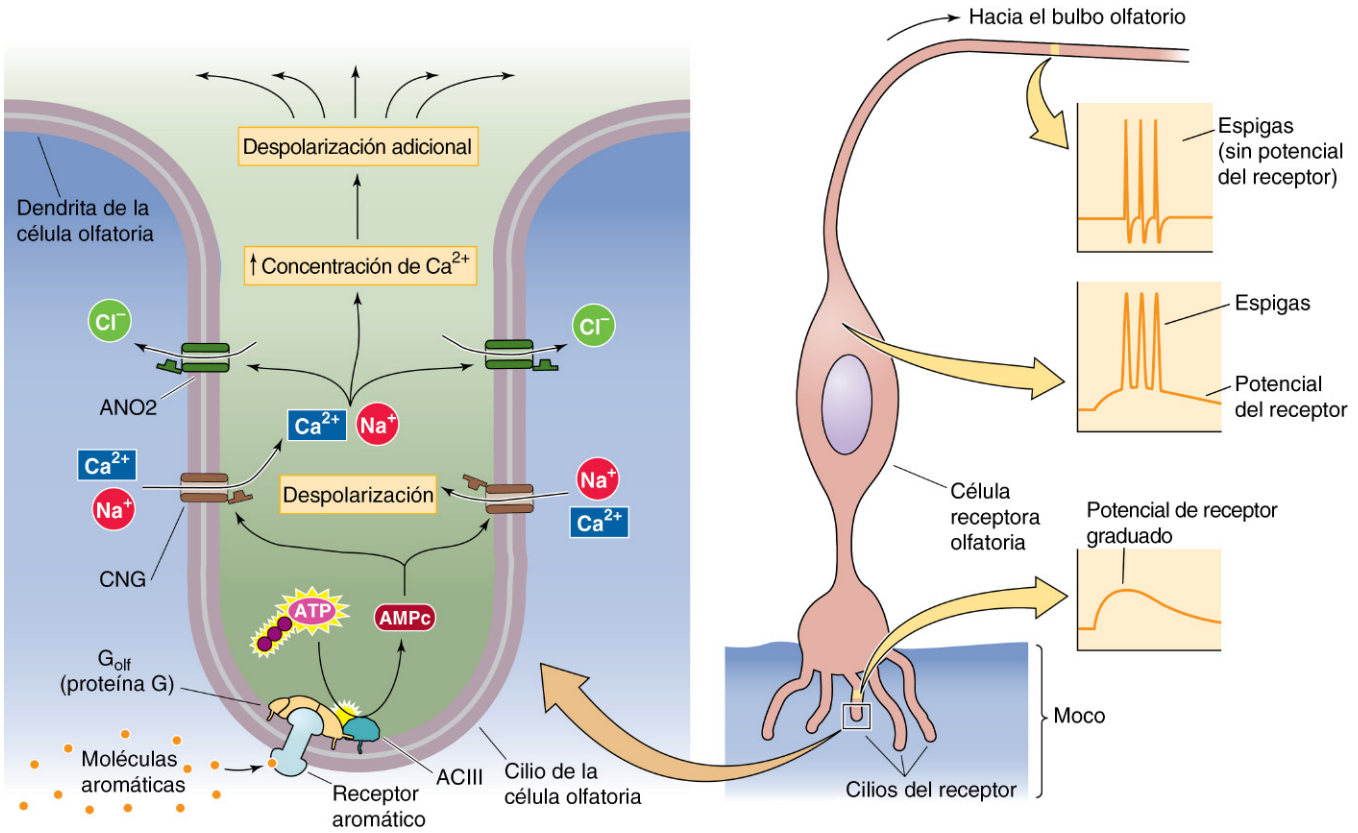


Figura 15-4 Mecanismo celular de la sensación de estímulos olorosos.

despolarización debido a la $[Cl^-]_i$ relativamente alta de las neuronas receptoras olfatorias.

Paso 8: si el potencial del receptor supera el umbral, se desencadenan potenciales de acción en el soma que viajan por el axón y hacia el cerebro.

Toda esta maquinaria molecular, con la excepción del mecanismo para el potencial de acción, se comprime en los cilios delgados de las células receptoras olfatorias. Además, a partir de esta vía básica se ramifican esquemas moduladores adicionales.

Las células receptoras olfatorias expresan una amplísima familia de proteínas receptoras; ¡de hecho, los genes de los receptores olfatorios son la familia más grande de genes de mamíferos conocida! Su descubrimiento a principios de la década de 1990 les permitió a Linda Buck y a Richard Axel ganar el Premio Nobel de Fisiología o Medicina en 2004. **N15-2** Los roedores tienen más de 1.000 genes de receptores olfatorios. Los seres humanos tienen aproximadamente 350 genes que codifican proteínas de receptores funcionales. Esta familia de proteínas de receptores olfatorios pertenece a la superfamilia de los GPCR (v. págs. 51-52), en la que se incluye también la rodopsina, una proteína de fototransducción, y receptores gustativos para los sabores dulce, amargo y umami ya descritos, así como receptores para una amplia gama de neurotransmisores.

Las superficies extracelulares de las proteínas receptoras olfatorias tienen zonas de unión para los aromas, con diferencias leves de unas a otras. Presumiblemente, cada proteína receptora puede unirse a cierto tipo de aromas; por tanto, las diferentes células receptoras olfatorias muestran cierto grado de selectividad. Merece la pena destacar que cada célula receptora parece expresar solamente un gen de los 1.000 genes diferentes de los receptores de aromas en los roedores. De este modo, también hay 1.000 células distintas de receptores olfatorios, cada una de ellas identificada por el receptor génico que expresa. Como cada aroma puede activar una gran proporción de tipos de receptores distintos, la tarea del sistema olfatorio central es descodificar los patrones de actividad de las células receptoras que señalen la identidad de cada olor.

La estructura del canal olfatorio dependiente de AMPc está íntimamente relacionada con la del canal activado por la luz en los fotorreceptores de la retina, que normalmente se abren por un aumento en la $[GMPc]_i$. El canal olfatorio y el canal del fotorreceptor han evolucionado casi con toda seguridad a partir de un canal CNG ancestral, de forma parecida a la probable evolución de las proteínas del fotorreceptor y del receptor olfatorio a partir de un receptor ancestral con siete segmentos transmembrana.

La finalización de la respuesta olfatoria ocurre cuando los aromas se difuminan, cuando las enzimas limpiadoras de la capa mucosa los degradan o cuando el AMPc en la célula receptora activa otras vías de señalización que finalizan el proceso de la transducción.

TRANSDUCCIÓN VISUAL

El entorno de la mayoría de las especies está envuelto por la luz (fig. 15-5). Los animales han desarrollado evolutivamente una amplia gama de mecanismos para transducir y detectar la luz. Sus cerebros analizan la información visual para ayudarlos a localizar los alimentos, para evitar convertirse en comida, para encontrar una pareja, para navegar y por lo general reconocen objetos distantes. La luz es una fuente de información excepcionalmente útil acerca del mundo, ya que es prácticamente ubicua y puede viajar rápido, lejos y en línea recta con una dispersión energética

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N15-2 Richard Axel y Linda Buck

En http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2004/ (consultado en diciembre de 2014) puede consultarse más información sobre Richard Axel y Linda Buck y el trabajo que les llevó a ganar el Premio Nobel.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

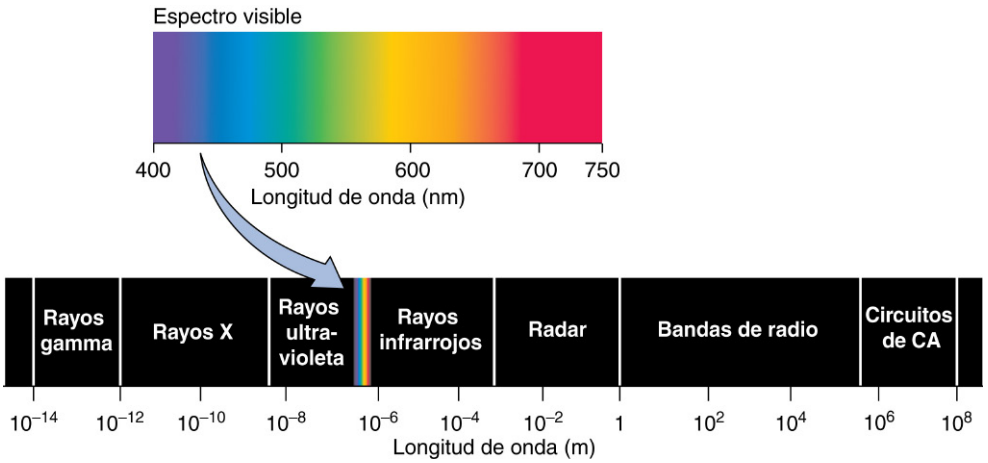


Figura 15-5 Espectro electromagnético. CA, corriente alterna.

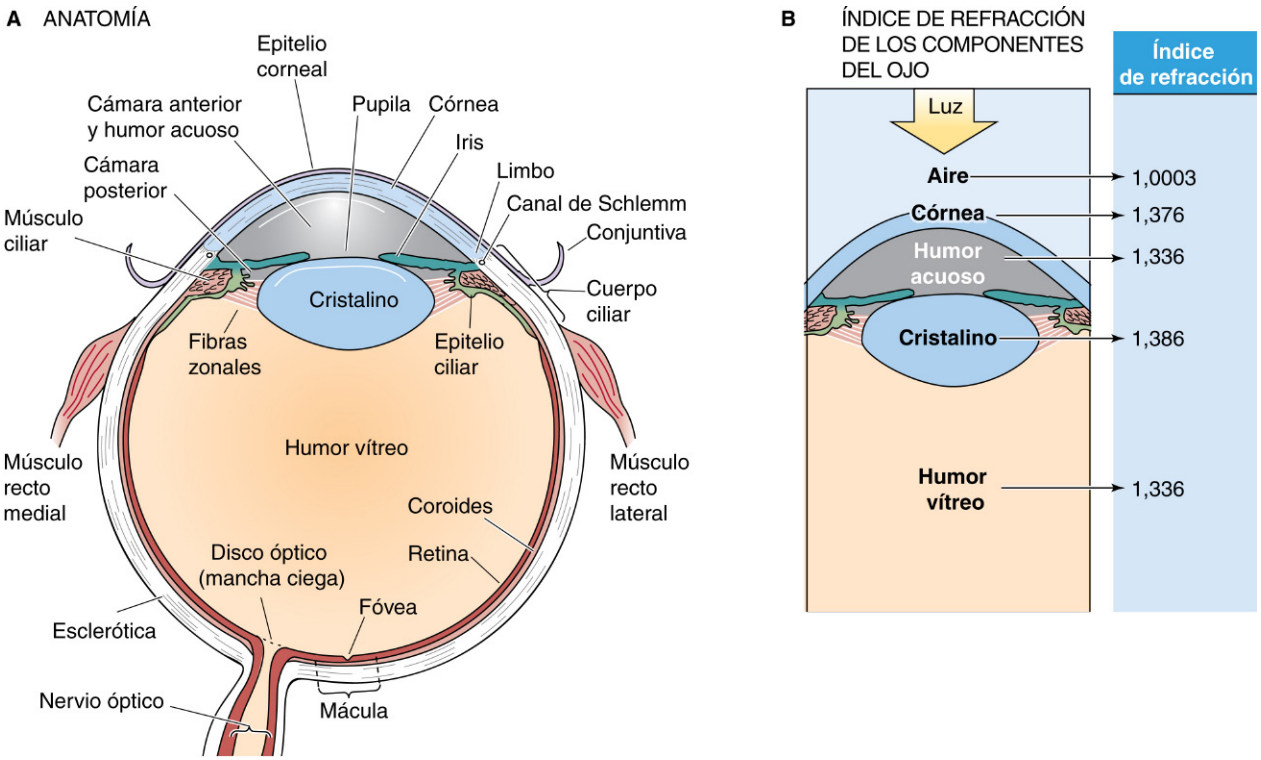


Figura 15-6 El ojo. **A,** Corte transversal del ojo humano derecho visto desde arriba. **B,** La desviación de la dirección de la luz mediante una estructura no solo depende del radio de curvatura, sino también de la diferencia en los índices de refracción de los dos medios adyacentes.

relativamente escasa. El ojo de los vertebrados, que describiremos a continuación, posee dos componentes fundamentales: una parte **óptica** para congregar la luz y centrarla con el fin de formar una imagen, y una parte **neural** (la retina) para convertir la imagen óptica en un código neural.

Los componentes ópticos del ojo recogen la luz y la centran en la retina

Las estructuras ópticas del ojo están entre las terminaciones sensoriales no neurales especializadas más sofisticadas y a menudo se las compara con una cámara. Al igual que las cámaras han ido sofisticándose tecnológicamente, la analogía ha mejorado, ya que el ojo posee sistemas que enfocan automáticamente, que ajustan su sensibilidad a niveles de luz ampliamente diferentes, que se mueve para seguir el rastro de una diana y estabilizarla, e incluso que mantiene su superficie limpia y clara (obviamente, las cámaras tienen margen de mejora). La similitud con una cámara se rompe cuando la comparamos con la retina, la cual decididamente no se parece en nada a una película fotográfica convencional ni a los detectores de luz electrónicos.

En la figura 15-6*A* se muestra un corte transversal del ojo humano. Un haz de luz penetra en el ojo a través de varios elementos relativamente transparentes hasta alcanzar la retina; entre estos elementos destacamos una película delgada de lágrimas y a continuación la córnea, el humor acuoso, el cristalino y por último el humor vítreo. Las **lágrimas** son un líquido sorprendentemente complejo basado en un ultrafiltrado del plasma. Bañan la córnea en una capa de menos de 10 µm de grosor, la mantienen húmeda y dejan que el O_2 difunda desde el aire hasta las células corneales.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Las lágrimas contienen también lisozimas y anticuerpos para contrarrestar la infección, una capa oleosa superficial que ralentiza sustancialmente la evaporación e impide que rebosen en los márgenes del párpado, y una capa mucoide delgada para humedecer la superficie de la córnea y dejar que las lágrimas se distribuyan uniformemente. Las lágrimas también son útiles para eliminar sustancias extrañas. La **córnea** es un epitelio transportador delgado que está desprovisto de vasos sanguíneos y que posee una estructura celular especializada para mantener su elevada transparencia. N15-2A El **epitelio ciliar,** una parte del cuerpo ciliar, secreta constantemente **humor acuoso,** un ultrafiltrado del plasma sanguíneo libre de proteínas hacia la cámara posterior del ojo. A continuación, el humor acuoso fluye entre el iris y la superficie anterior del cristalino y alcanza la **cámara anterior** a través de la pupila. Este humor acuoso mantiene la porción anterior del ojo ligeramente presurizada (unos 20 mmHg), lo cual ayuda a mantener la forma del ojo. Los canales de Schlemm drenan el humor acuoso. Un exceso de presión en la cámara anterior produce una enfermedad llamada **glaucoma.** En la variante de glaucoma más frecuente, el bloqueo de los canales de Schlemm da lugar a un aumento de la presión intraocular. La presión daña y destruye los axones de los ganglios en el disco óptico, por donde abandonan el ojo y penetran en el nervio óptico. El **cristalino** es una estructura parecida a una cebolla con células cilíndricas íntimamente empaquetadas que se disponen en capas concéntricas y se rodean de una cápsula fina, tosca y transparente compuesta de células epiteliales. Las células del cristalino muestran una concentración alta de proteínas llamadas α-cristalinas, que ayudan a aumentar su densidad y a incrementar su potencia de enfoque. La **cámara posterior,** que está llena de una sustancia gelatinosa llamada **humor vítreo,** también se mantiene presurizada gracias a la producción de humor acuoso.

La luz debe enfocarse para generar una imagen óptica clara en la retina. Esto se consigue gracias a la córnea y en menor medida al cristalino. Para enfocar se necesita que el haz de luz se pliegue, o se refracte. La refracción puede ocurrir cuando la luz pasa de un medio líquido, por el que viaja relativamente rápido, a un medio por el que viaja relativamente lento, o viceversa. El **índice de refracción** para una sustancia es, en esencia, una medida de la velocidad de la luz en su interior; por ejemplo, la luz viaja más rápido por el aire (índice de refracción de 1,0003) que a través de la sustancia más densa que supone la córnea (índice de refracción de 1,376). Dos elementos determinan cuánta refracción sufre un haz de luz: la diferencia entre los índices de refracción de los dos medios y el ángulo entre la luz incidente y la interfase entre los dos medios. Las lentes convexas simples usan superficies curvas para controlar la refracción de los haces de luz de manera que convergen (o enfocan) sobre una superficie situada a distancia. La potencia focal (D) de la superficie de una lente esférica es

$$\text{Potencia focal} = \frac{n_2 - n_1}{r} \qquad \textbf{(15-1)}$$

En esta fórmula, n_1 y n_2 son los índices de refracción del primer y el segundo medio y r es el radio de curvatura de la lente en metros. La unidad de la potencia focal es la *dioptría* (1 D = 1 m^{-1}). La potencia focal es la recíproca de la longitud focal. Así pues, los haces de luz paralelos que entran en una lente de 1-D se enfocan a 1 metro y los que entran por una lente de 2-D se enfocan a 0,5 metros.

En el caso del ojo, la mayor parte del enfoque tiene lugar en la interfase entre el aire y la superficie anterior de la córnea recubierta de lágrimas, ya que es en esta región donde la luz encuentra una mayor disparidad en los índices de refracción en su trayecto hasta la retina (v. fig. 15-6*B*). Con un cambio en el índice de refracción de 0,376 y un radio de curvatura externa de 7,8 mm en una córnea humana normal, la potencia focal es de 48,2 D. La curvatura de la superficie interna de la córnea está invertida, de modo que se pierde cierta potencia focal a medida que la luz pasa hacia el humor acuoso. Sin embargo, el cambio en el índice de refracción en esta superficie es solamente de 0,040, de manera que el cambio es solamente de −5,9 D. El cristalino del ojo, con una curvatura convexa a ambos lados, posee una potencia focal potencialmente mayor que la de la córnea. No obstante, dada la pequeña diferencia en el índice de refracción entre la sustancia del cristalino y la de los humores acuoso y vítreo que la rodean, la potencia focal efectiva del cristalino es menor. La suma de la potencia focal de las ópticas del ojo relajado es de unas 60 D, lo que le permite enfocar la luz desde objetos distantes en la retina, cuyo centro se sitúa a unos 24 mm por detrás de la superficie de la córnea (fig. 15-7*A*). Por supuesto, la

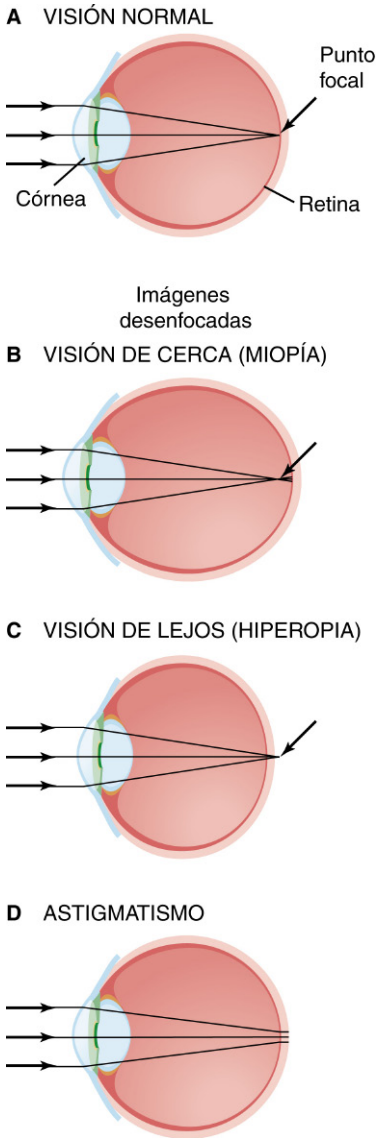


Figura 15-7 Cómo enfoca el ojo la luz. Una fuente distante de luz puntual genera rayos luminosos paralelos en la superficie de la córnea. **A,** En el ojo normal, la córnea y el cristalino reflejan la luz para enfocarla sobre la retina. **B,** El ojo miope es anormalmente largo y centra los objetos distantes por delante de la retina. **C,** El ojo hipermétrope es anormalmente corto y enfoca los objetos distantes por detrás de la retina cuando el cristalino está relajado. **D,** El ojo con astigmatismo (causado por una curvatura anormal de la córnea o el cristalino) enfoca un punto de luz sobre la retina como un área pequeña.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N15-2A La córnea

Colaboración de Mark Parker

La **córnea** es una estructura transparente que consta de una matriz de colágeno llamada **estroma** intercalada entre dos capas de epitelios. El **epitelio corneal** anterior es una capa escamosa estratificada orientada a la película de lágrimas sobre la superficie ocular. El epitelio corneal posterior, o **endotelio corneal,** es una capa simple de células cuboideas orientada hacia el humor acuoso en la cámara anterior del ojo. El estroma supone aproximadamente el 90% del grosor total de la córnea. La transparencia del estroma depende del mantenimiento de un estado de hidratación adecuado o **deturgescente** de la matriz de colágeno. La alteración de la disposición estructural de las fibras de colágeno dentro de la matriz por deshidratación o sobrehidratación del estroma provoca un aumento de la dispersión de los rayos luminosos, un fenómeno conocido como **opacificación corneal,** y la consiguiente pérdida de la visión. Ambas capas epiteliales contribuyen al mantenimiento de la deturgescencia del estroma. El epitelio corneal anterior protege al estroma hidratado de las agresiones físicas y evita la evaporación de líquido desde el estroma. El endotelio corneal forma una barrera permeable entre el estroma y la cámara anterior, permitiendo la fuga paracelular de líquido rico en nutrientes desde el humor acuoso hacia el estroma. Las células endoteliales bombean iones desde el líquido estromal hacia el humor acuoso a través de una ruta transcelular, promoviendo de este modo el regreso de líquido desde el estroma de vuelta a la cámara anterior, lo que previene la aparición de un **edema corneal.** La alteración de la estructura de colágeno o de la función de bombeo endotelial genera un grupo de enfermedades conocidas como **distrofias corneales.**

BIBLIOGRAFÍA

Edelhauser HF, Ubels JL. Cornea and Sclera. In: Kaufman PL, Alm A, editors. Adler's Physiology of the Eye: Clinical Application. 10.ª ed. St. Louis: Mosby Inc.; 2002.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

posición de la imagen retiniana está al revés con respecto al objeto que la produjo.

Un ojo normal *en reposo* está enfocado en objetos situados a distancia más allá de unos 7 metros. Si estuviese fijo en esta posición, sería imposible ver objetos situados más cerca. Para enfocar objetos a menos de 7 metros de distancia, el ojo necesita aumentar su potencial focal gracias a un proceso denominado **acomodación.** El ojo consigue esta tarea variando la forma del cristalino (v. fig. 15-6*A*). En reposo, el cristalino está suspendido alrededor de su borde mediante **fibras zonales** elásticas que mantienen su cápsula estirada y relativamente aplanada. Para acomodar, las fibras musculares ciliares se contraen y liberan parte de la tensión de las fibras zonales. El cristalino se redondea más al verse aliviada la tracción radial de sus fibras. Este aumento de la curvatura supone un aumento de la potencia focal y un cambio del punto focal más próximo al ojo (v. ecuación 15-1). Por supuesto, la acomodación tiene sus límites, los cuales dependen en gran medida de la edad. Los niños pequeños son los que tienen los cristalinos más flexibles y pueden aumentar su potencia focal hasta 12 a 14 D. Su **punto cercano,** la distancia más corta a la que son capaces de enfocar, se sitúa aproximadamente en la punta de su nariz.

Con la edad, el cristalino va aumentando su dureza y va perdiendo capacidad para redondearse y para acomodar. A los 30 años, el punto cercano se sitúa a unos 10 cm, y entre los 40 y los 50 años se amplía hasta situarse más allá de la longitud del brazo. La pérdida de acomodación con la edad se denomina **presbiopía** (del griego *presbus* [viejo] + *ops* [ojo]); este es el motivo de que las gafas para leer sean imprescindibles para casi todo el mundo a partir de esas edades. Otros defectos de refracción adicionales pueden deberse a que el ojo sea demasiado largo o demasiado corto para su potencia de enfoque o por aberraciones en las superficies de refracción del ojo. La **miopía,** o visión de cerca, ocurre cuando el ojo es demasiado largo; los objetos distantes se enfocan enfrente de la retina y aparecen borrosos (v. fig. 15-7*B*). La **hiperopia** (o hipermetropía), o visión lejana, es una característica de los ojos que son demasiado cortos; incluso con cristalinos acomodados casi por completo, un objeto cercano se enfoca por detrás de la retina y aparece borroso (v. fig. 15-7*C*). La gente con miopía puede llevar lentes cóncavas que desplacen el plano focal de todas las imágenes hacia la retina. Los que padecen hiperopia pueden llevar lentes convexas que desplacen el plano focal hacia delante. El **astigmatismo** se debe a una curvatura desigual de las superficies de refracción del ojo (v. fig. 15-7*D*). Como resultado, una fuente de luz puntual no puede llevarse hasta un enfoque preciso en la retina. El enfoque difuso resultante hace que la imagen se vuelva borrosa. La mayoría de la gente con visión astigmática también puede llevar lentes que compensen las propiedades de enfoque aberrantes de sus ojos.

El **iris** es la estructura coloreada que puede apreciarse a través de la ventana de la córnea. Su tono se debe a los pigmentos existentes en sus células, pero su función es crear y ajustar la abertura redondeada a la que rodea, la **pupila.** La pupila se parece a la abertura de la cámara y el iris es el diafragma que regula la cantidad de luz que se permite entrar al ojo. El iris posee una serie de músculos esfinterianos inervados por fibras *parasimpáticas* posganglionares procedentes del ganglio ciliar (v. fig. 14-4 y fig. 15-8), que permiten que se contraiga **(miosis).** N15-3 El iris tiene también músculos orientados radialmente inervados por fibras *simpáticas* posganglionares procedentes del ganglio cervical superior (v. fig. 14-4) que permiten que se dilate **(midriasis).** El tamaño de la pupila depende del equilibrio de las dos entradas autónomas. La regulación del tamaño de la pupila por los niveles de luz ambiental se denomina **reflejo pupilar** (v. fig. 15-8). La luz que incide sobre la retina estimula fibras en el nervio óptico que establecen sinapsis

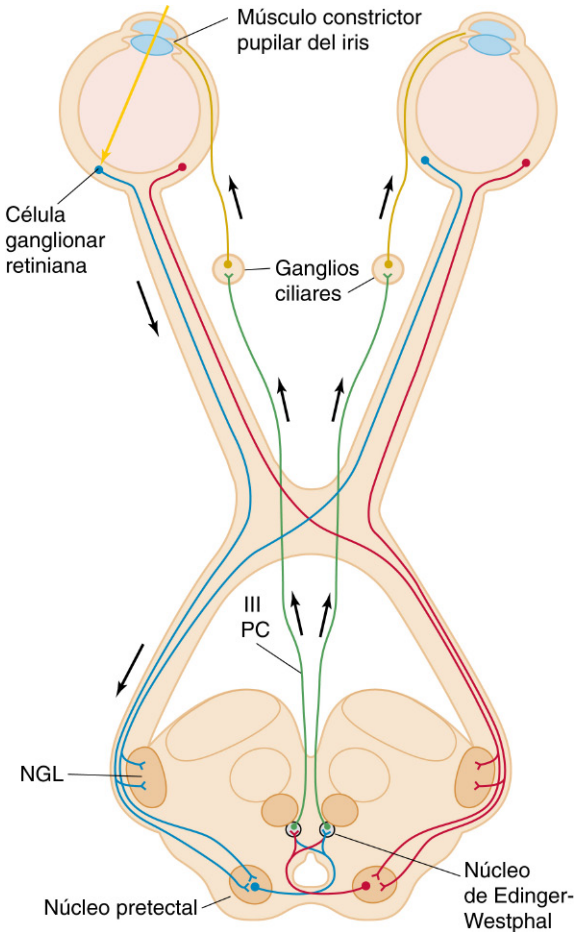


Figura 15-8 Reflejo pupilar. La figura muestra las vías parasimpáticas que dan lugar a la contracción pupilar. El diámetro de la pupila depende del equilibrio entre estas vías parasimpáticas y también las vías simpáticas mostradas en la figura 14-4. Obsérvese que la mayoría de los axones de las células ganglionares retinianas establecen sinapsis en el núcleo geniculado lateral (NGL; v. fig. 16-8).

en el tronco encefálico en los núcleos de la comisura posterior. La siguiente neurona se proyecta a los núcleos de Edinger-Westphal a ambos lados del cerebro (v. fig. 14-5), que estimulan las neuronas parasimpáticas preganglionares que viajan hasta ambos ganglios ciliares. Estas neuronas activan neuronas parasimpáticas posganglionares que constriñen ambas pupilas. Así pues, el control de las pupilas en ambos ojos está «emparejado»: un aumento de la luz sobre un solo ojo provoca que su pupila se contraiga **(respuesta directa),** pero también provoca una constricción idéntica en el otro ojo, incluso aunque este último vea solamente niveles de luz constantes **(respuesta consensuada).** Las respuestas pupilares tienen dos funciones: 1) regulan la cantidad de luz que entra en el ojo (a lo largo de un rango de unas 16 veces) y 2) afectan a la calidad de la imagen retiniana de la misma forma que la apertura afecta a la profundidad de campo de una cámara (un diámetro pupilar menor proporciona una profundidad de campo mayor).

Otras estructuras periféricas también son esenciales para que la función visual sea la adecuada. Las más importantes son los músculos extraoculares que controlan los movimientos oculares. En la figura 15-6*A* se muestran dos de estos músculos, los músculos recto lateral y recto medial. Los músculos extraoculares determinan la dirección de la mirada, la capacidad para rastrear objetos y la coordinación de los dos ojos para mantener sus imágenes retinianas alineadas a medida que se mueven el ojo, la cabeza y el mundo

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N15-3 Importancia del tamaño de la pupila para la profundidad de campo

Colaboración de Barry Connors

Imagínese que un fotógrafo enfoca una cámara sobre un objeto ajustando la potencia focal de la lente de la cámara (v. ecuación 15-1). En principio, solamente los objetos situados a una distancia concreta de la cámara estarán bien enfocados. Sin embargo, si el fotógrafo reduce la apertura del diafragma por detrás de la lente de una cámara (hasta valores de F altos), solamente los rayos de luz suficientemente paralelos pueden entrar en la cámara, de manera que la profundidad de campo es muy amplia. En otras palabras, como la cámara está recibiendo muy poca información acerca de la distancia hasta un objeto, los objetos a distancias bastante diferentes de la cámara pueden aparecer más o menos enfocados.

Lo contrario ocurre cuando el fotógrafo abre el diafragma (hasta valores de F muy bajos). En este caso, la profundidad de campo es muy superficial, de modo que los objetos que están bien enfocados son los situados a una distancia concreta de la cámara. Otros objetos que están más cerca o más lejos de la cámara aparecerán borrosos en diferente magnitud dependiendo de su distancia al punto de enfoque óptimo.

En el ojo, la **miosis** (constricción pupilar) es el equivalente al cierre del diafragma (valor de F alto), mientras que la **midriasis** (dilatación pupilar) es el equivalente a la apertura del diafragma (valor de F bajo). De este modo, en condiciones de midriasis (p. ej., con la estimulación simpática o en respuesta a niveles de luz bajos), la profundidad de campo puede ser muy superficial, lo que ocasiona que los objetos cercanos aparezcan borrosos si el cristalino es incapaz de acomodarse lo suficiente (es decir, de aumentar su potencia focal). La visión borrosa es especialmente problemática con la edad (p. ej., >40 años), cuando la acomodación va limitándose progresivamente, produciendo una afección conocida como presbicia (presbiopía).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

visual. Los núcleos en el tronco encefálico también controlan estas funciones de rastreo.

La retina es una parte pequeña y desplazada del SNC

La retina es una lámina de tejido sumamente fina (de unos 200 µm de grosor en los seres humanos) que reviste el dorso del ojo y que contiene células fotosensibles, los **fotorreceptores.** Los fotorreceptores capturan fotones, convierten su energía luminosa en energía química libre y finalmente generan una señal sináptica para repetirla a otras neuronas visuales en la retina.

Desde el punto de vista histológico y embriológico, la retina es una parte del SNC. No solo transduce la luz en señales nerviosas, sino que además realiza un procesamiento notablemente complejo de la información visual antes de transmitirla a otras regiones del cerebro. Aparte de los fotorreceptores, la retina posee otros tipos de neuronas que forman un circuito neural ordenado pero intrincado (fig. 15-9). Un tipo, la **célula ganglionar,** genera la única eferencia de la retina enviando sus axones al tálamo a través del nervio óptico (II PC).

La retina es una estructura densamente laminada. Mediante una extravagancia de la evolución, los fotorreceptores del ojo de los vertebrados, bastones y conos, están en la superficie *externa* de la retina, es decir, en el lado que *se aleja* del humor vítreo y de la luz entrante. De este modo, para llegar hasta las células de transducción, la luz debe pasar en primer lugar a través de todas las neuronas retinianas. Este trayecto ocasiona una distorsión menor de la calidad de la imagen debido a la delgadez y la transparencia de las capas neurales. Esta disposición aparentemente invertida puede ser en realidad una ventaja para el mantenimiento del ojo. Los conos y los bastones sufren un proceso de renovación continuo, descamando la membrana desde sus segmentos externos y reconstruyéndolos. También necesitan un aporte energético relativamente alto. Como están de cara a la parte posterior del ojo, estos fotorreceptores están próximos al **epitelio pigmentado,** que facilita el proceso de renovación, y a los vasos sanguíneos, que abastecen a la retina. Por tanto, estas estructuras escasamente transparentes (es decir, epitelio pigmentado y vasos sanguíneos) se encuentran aisladas de la trayectoria de la luz. De hecho, el epitelio pigmentado también *absorbe* fotones que no son capturados al principio por los fotorreceptores, antes de que puedan reflejarse y degradar la imagen visual.

Cada ojo posee más de 100×10^6 fotorreceptores pero solamente 1×10^6 células ganglionares, lo que implica un elevado grado de convergencia de la información a medida que fluye desde las células transductoras hasta las células de salida. Parte de esta convergencia está mediada por una serie de interneuronas (es decir, células que establecen conexiones sinápticas solamente en el interior de la retina) denominadas células **bipolares,** que conectan directamente los fotorreceptores y las células ganglionares en una dirección fundamentalmente radial (v. fig. 15-9). Los dos tipos de neuronas retinianas restantes, las células horizontales y las células amacrinas, son interneuronas que se extienden fundamentalmente en horizontal. Las **células horizontales** establecen sinapsis en el interior de la capa externa de la retina e interconectan los fotorreceptores y las células bipolares entre ellas y entre sí. Las células horizontales suelen mediar interacciones a lo largo de una zona amplia de la retina. Las **células amacrinas** establecen sinapsis en el interior de la capa interna de la retina e interconectan las células bipolares y las células ganglionares. El circuito de la retina es mucho más complejo que lo que indica este esquema. Un indicio de dicha complejidad es que sus cuatro tipos principales de neuronas se dividen a su vez en al menos 10-20 subtipos diferentes, cada uno con rasgos fisiológicos y morfológicos distintos.

La delgadez de la retina de los mamíferos tiene una consecuencia biofísica interesante. Como las distancias de señalización son tan cortas, los potenciales sinápticos suelen distribuirse eficazmente dentro de sus neuronas sin la ayuda de los potenciales de acción convencionales. Suele ser suficiente la propagación electrotónica de los potenciales a lo largo de sus dendritas. Las excepciones más importantes las constituyen las células ganglionares, que emplean potenciales de acción para acelerar la información visual a lo largo de sus axones hasta el tálamo, situado en la profundidad del cerebro.

Existen tres tipos diferentes de fotorreceptores: bastones, conos y células ganglionares intrínsecamente fotosensibles

Los dos tipos principales de fotorreceptores, los **bastones** y los **conos,** reciben su nombre por sus configuraciones características (v. fig. 15-9). La retina humana tiene solamente un tipo de bastones, responsables de nuestra visión monocromática adaptada a la oscuridad, y tres subtipos de conos, responsables de la visión sensible al color que experimentamos en los entornos más brillantes. Los bastones superan en número a los conos en una proporción de 16:1 y cada tipo de fotorreceptor se distribuye siguiendo un patrón diferente a lo largo de la retina.

La retina de los mamíferos tiene un tercer tipo de célula fotosensible, la **célula ganglionar retiniana intrínsecamente fotosensible (ipRGC).** Esta célula es un subtipo infrecuente de célula ganglionar que expresa su propio fotopigmento. A diferencia de la inmensa mayoría de las células ganglionares, las ipRGC pueden responder a la luz brillante, incluso en ausencia de entradas sinápticas desde los bastones o los conos. Las ipRGC están implicadas en varias funciones del sistema visual no relacionadas con la imagen.

La zona central de la retina de los primates es una pequeña fosa de unas 300 a 700 µm de diámetro (responsable de 1 a 2,3 grados del ángulo visual) llamada **fóvea** que recoge la luz desde el centro de nuestro campo visual (v. fig. 15-6). Diversas adaptaciones de la fóvea le permiten actuar de mediadora de la máxima agudeza visual de la retina. Las neuronas de la capa interna de la retina están desplazadas en realidad lateralmente hacia el lado de la fóvea para minimizar la dispersión de la luz en el camino hasta los receptores. Además, dentro de la fóvea, la proporción de los fotorreceptores con las células ganglionares disminuye de forma espectacular. La mayoría de los receptores de la fóvea establece sinapsis solamente con una única célula bipolar, la cual establece sinapsis solamente con una célula ganglionar (fig. 15-10*A*). Como cada célula ganglionar está dedicada a una porción sumamente pequeña del campo visual, la visión central tiene una gran resolución. En otras palabras, el **campo receptor** de una célula ganglionar de la fóvea (es decir, la región del espacio del estímulo que puede activarlo) es pequeño. En la periferia, la proporción de los receptores con respecto a las células ganglionares es alta (v. fig. 15-10*B*); de este modo, cada célula ganglionar posee un campo receptor grande. El campo receptor grande reduce la resolución espacial de la porción periférica de la retina pero aumenta su sensibilidad, ya que un mayor número de fotorreceptores recoge más luz para una única célula ganglionar. La visión de la fóvea está mediada en su totalidad por los conos y la lámina de fotorreceptores de la fóvea consta solo de conos pequeños empaquetados en su densidad máxima (unas 0,3 µm desde el centro de un cono al otro). La densidad de los conos disminuye hasta valores muy bajos fuera de la fóvea, mientras aumenta la densidad de los bastones. Tanto los bastones como los conos actúan como mediadores de la visión periférica (es decir, visión fuera de la fóvea o visión en ángulos visuales de más de 10 grados desde el centro de la fóvea, y por tanto desde el centro del campo visual).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

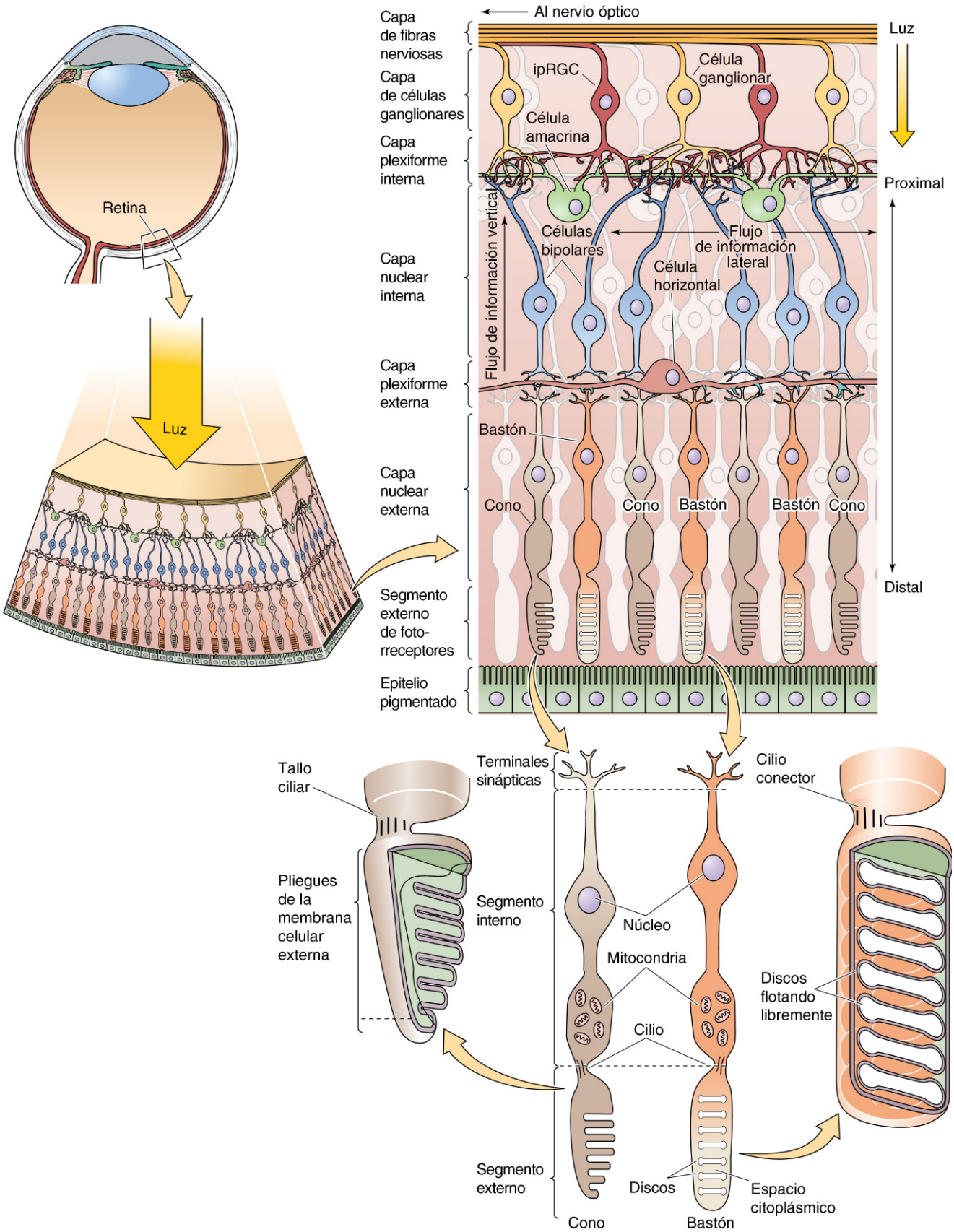


Figura 15-9 Circuitos neurales en la retina de los primates. Obsérvese que la luz entrante incide directamente sobre las células ganglionares retinianas intrínsecamente fotosensibles (ipRGC), pero solo alcanza a las células fotorreceptoras (bastones y conos) después de pasar a través de varias capas finas y transparentes de otras neuronas. El epitelio pigmentado absorbe la luz que no ha sido absorbida por las células fotorreceptoras y de este modo minimiza la reflexión de la luz no absorbida por el receptor. Las células ganglionares se comunican con el tálamo enviando potenciales de acción a sus axones. Sin embargo, las células fotorreceptoras y otras neuronas se comunican mediante potenciales sinápticos graduados que se conducen electrotónicamente.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

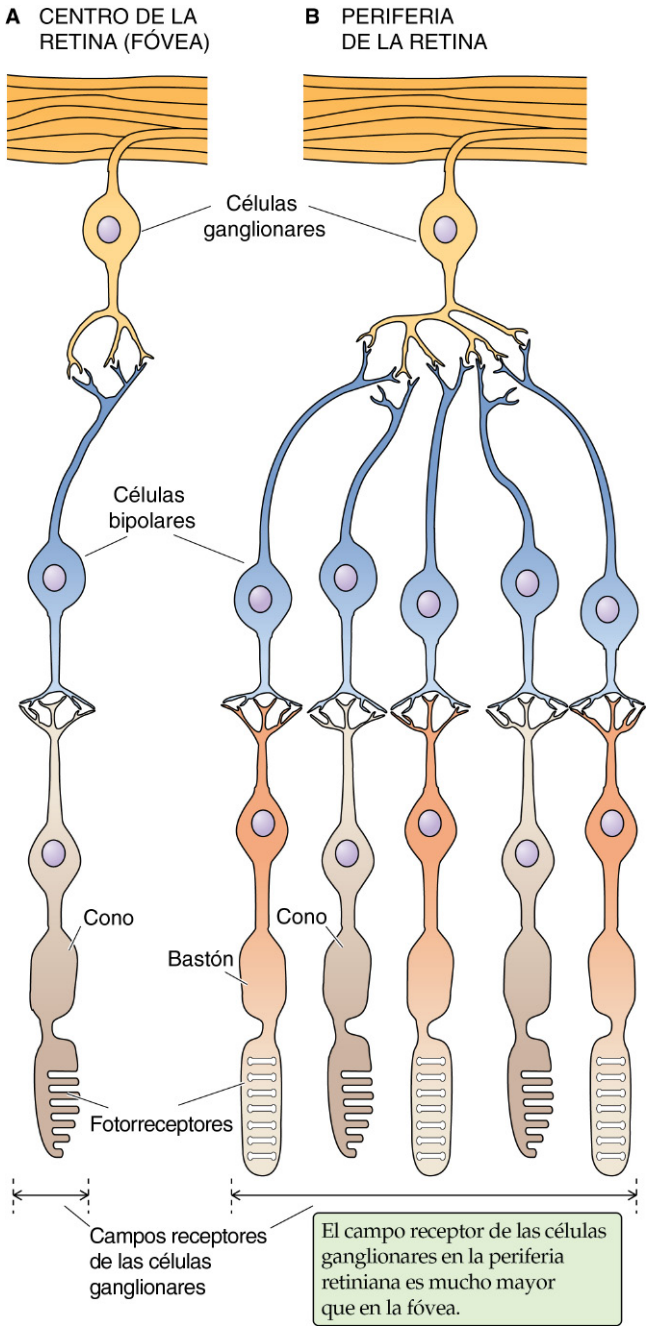


Figura 15-10 Comparación de conexiones sinápticas y campos receptores en la fóvea y la periferia de la retina.

Los bastones y los conos son células elongadas con terminales sinápticos, un segmento interno, y un segmento externo (v. fig. 15-9). Los **terminales sinápticos** conectan el segmento interno mediante un axón corto. El **segmento interno** contiene el núcleo y la maquinaria metabólica; sintetiza los fotopigmentos y posee una elevada densidad de mitocondrias. El segmento interno tiene también una función óptica, ya que su elevada densidad encauza los fotones hacia el segmento externo. Un tallo ciliar delgado conecta al segmento interno con el externo. El **segmento externo** es el lugar de la transducción, aunque es la última parte de la célula en ver la luz. Desde un punto de vista estructural, el segmento externo es un cilio sumamente modificado. Cada segmento externo del bastón tiene unas 1.000 pilas íntimamente empaquetadas de *discos membranosos,* que son orgánulos intracelulares aplanados constituidos por membrana que se ha desprendido desde la membrana externa. El segmento externo de los conos tiene también membranas apiladas parecidas a los bastones, salvo que son invaginaciones y mantienen su continuidad con la membrana externa. Los discos membranosos contienen los fotopigmentos, **rodopsina** en los bastones y moléculas relacionadas con la rodopsina en los conos. La rodopsina se desplaza desde su lugar de síntesis en el segmento interno a través del tallo, y hacia el segmento externo a través de vesículas pequeñas cuyas membranas están empaquetadas con rodopsina para ser incorporada a los discos.

Los bastones y los conos se hiperpolarizan en respuesta a la luz

Los notables experimentos psicofísicos de Hecht y colaboradores en 1942 demostraron que cinco de siete fotones, actuando cada uno de ellos sobre un solo bastón, bastan para evocar una sensación de luz en los seres humanos. De este modo, el rendimiento del bastón está en el borde de sus límites físicos, ya que no existe un nivel de luz menor de 1 fotón. Para detectar un solo fotón se necesita una gesta prodigiosa de amplificación de la señal. Como señalaba Denis Baylor, «la sensibilidad de la visión de los bastones es tan grande que si, se convirtiese en luz azul-verdosa la energía necesaria para levantar un cubo de azúcar un centímetro, sería suficiente para proporcionar una intensa sensación de resplandor a cada ser humano que hubiera existido».

La fototransducción supone una cascada de acontecimientos químicos y eléctricos para detectar, amplificar e indicar una respuesta a la luz. Al igual que otros muchos receptores sensoriales, los fotorreceptores utilizan fenómenos eléctricos (potenciales del receptor) para transportar la señal visual desde el segmento externo hasta sus sinapsis. La difusión de los mensajeros químicos a lo largo de dicha distancia sería simplemente demasiado lenta. Un hecho sorprendente acerca del potencial receptor de los bastones y los conos es que es *hiperpolarizante.* La luz provoca que el V_m de la célula se vuelva *más negativo* que el potencial de reposo que mantiene en la oscuridad (fig. 15-11*A*). A intensidades bajas de luz, el tamaño del potencial receptor aumenta linealmente con la intensidad de la luz, pero la respuesta se satura a intensidades mayores.

La hiperpolarización es un paso esencial en la transmisión de la señal visual, ya que modula directamente la tasa de liberación del transmisor desde el fotorreceptor hasta sus neuronas postsinápticas. Esta sinapsis es convencional, en el sentido de que libera más transmisor, en este caso glutamato, cuando se despolariza su terminal presináptica y menos cuando está hiperpolarizada. De este modo, un destello de luz provoca una *disminución* en la secreción de transmisor. La conclusión es que el fotorreceptor de los vertebrados es más activo en la oscuridad.

¿Cómo se genera la hiperpolarización inducida por la luz? En la figura 15-11*B* se muestra un método para medir la corriente que fluye a través de la membrana del segmento externo de un solo bastón. En la oscuridad, cada fotorreceptor produce una corriente iónica que fluye de forma mantenida hacia el segmento externo y hacia fuera del segmento interno. Esta **corriente oscura** es transportada principalmente por una corriente entrante de iones de Na^+ en el segmento externo y por una corriente saliente de iones K^+ en el segmento interno (v. fig. 15-11*C*). El Na^+ fluye a través de un canal catiónico no selectivo en el segmento externo que la luz regula indirectamente, y el K^+ fluye a través de un canal de K^+ en el segmento interno, que la luz no regula. El Na^+ es responsable aproximadamente del 90% de la corriente oscura en el segmento externo y el Ca^{2+} aproximadamente del 10%. En la oscuridad, el V_m es de unos −40 mV. Las bombas de Na-K, localizadas fundamentalmente

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

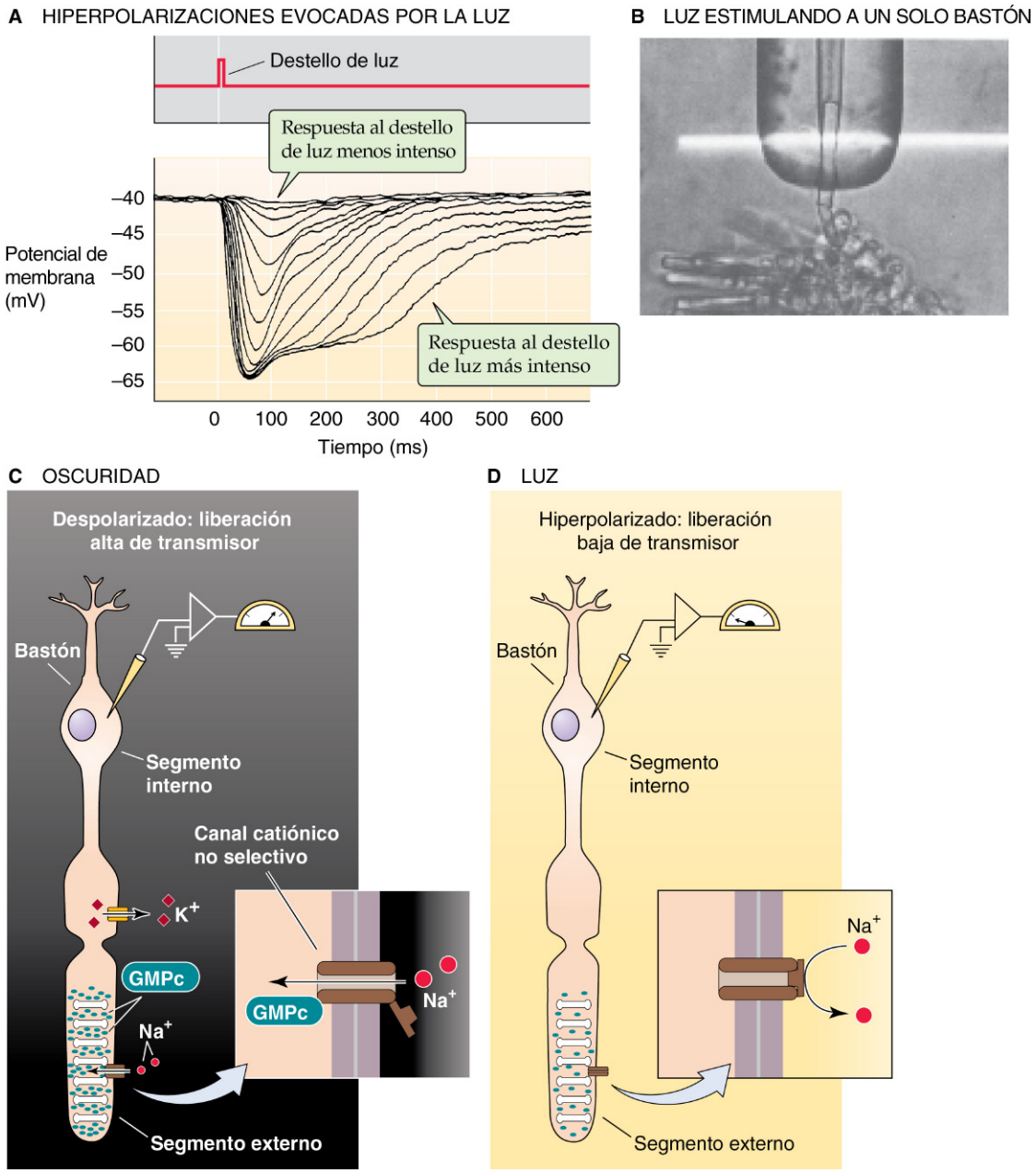


Figura 15-11 Fototransducción. **A,** El experimento cuyos resultados hemos resumido aquí se realizó en un cono sensible al rojo de una tortuga. Un destello breve de luz provoca la hiperpolarización de una célula fotorreceptora. El tamaño del pico y la duración del potencial del receptor aumentan a medida que lo hace la intensidad del destello. A intensidades luminosas bajas, la magnitud del pico aumenta linealmente con la intensidad luminosa. A intensidades altas, la respuesta máxima se satura pero la meseta dura más. **B,** Se ha succionado un solo bastón en la pipeta, lo que les permite a los investigadores monitorizar la corriente. La banda blanca horizontal es la luz usada para estimular al bastón. **C,** En ausencia de luz, el Na^+ atraviesa el segmento externo del bastón a través de canales dependientes de GMPc y despolariza la célula. El circuito eléctrico para esta corriente oscura se completa con el K^+ abandonando el segmento interno. La corriente oscura, que despolariza a la célula, da lugar a una liberación de transmisor constante. **D,** En presencia de luz, el Na^+ ya no puede penetrar en la célula porque los valores de GMPc son bajos y se cierran los canales dependientes de GMPc. La célula fotorreceptora se hiperpolariza y disminuye la liberación de transmisor. (**A,** Datos de Baylor DA, Hodgkin AL, Lamb TD: The electrical response of turtle cones to flashes and steps of light. J Physiol 242:685–727, 1974; **B,** De Baylor DA, Lamb TD, Yau K-W: Responses of retinal rods to single photons. J Physiol 288:613–634, 1979.)

booksmedicos.org

booksmedicos.org

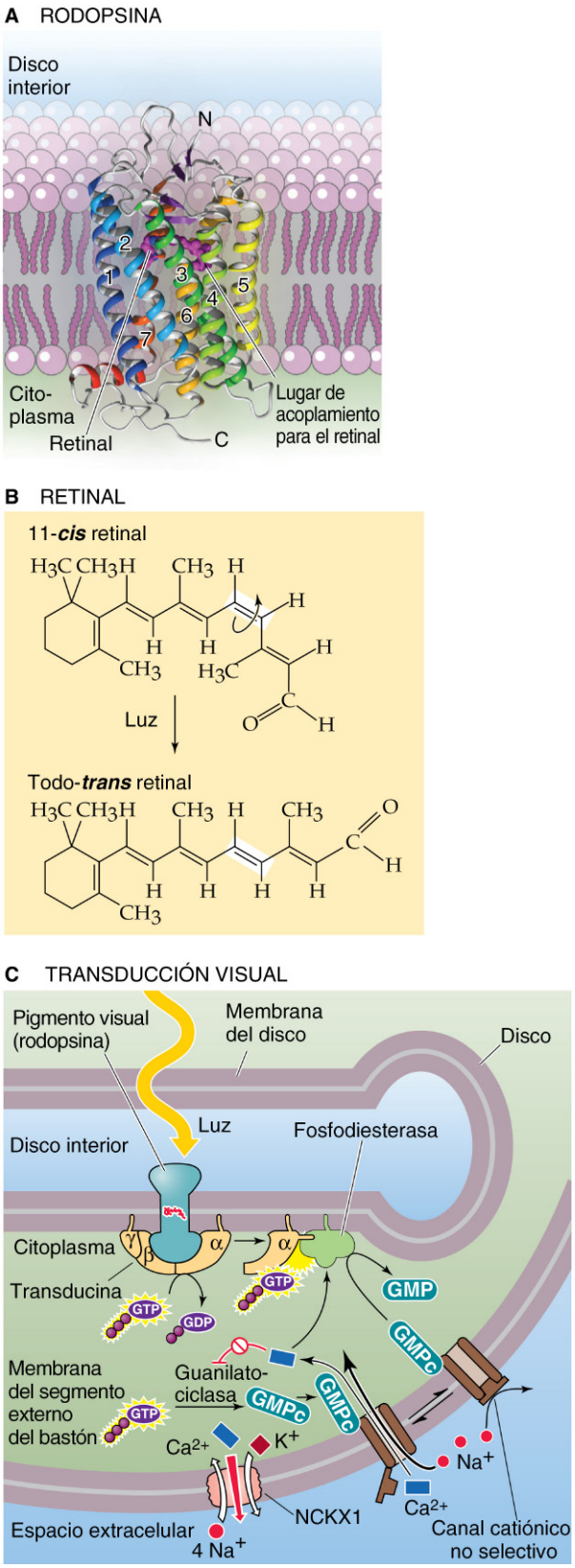


Figura 15-12 Rodopsina, transducina y transducción de la señal a nivel molecular. **A,** La molécula de opsina es un receptor clásico de siete segmentos transmembrana que se acopla a la transducina, una proteína G. Cuando la opsina se une al retinal (estructura magenta) a través del residuo aminoacídico 296 en el séptimo segmento transmembrana de la opsina, la molécula resultante se llama rodopsina. **B,** La absorción de un fotón por el 11-*cis* retinal hace que la molécula se isomerice a todo-*trans* retinal. **C,** Después de que la rodopsina absorba un fotón de luz, activa muchas transducinas. La subunidad α activada de la transducina ($G\alpha_t$) activa a su vez a la fosfodiesterasa, que hidroliza al GMPc. La disminución resultante de la $[GMPc]_i$ cierra los canales dependientes de GMPc y produce hiperpolarización (potencial de receptor). GMP, 5′-guanilato monofosfato; NCKX1, intercambiador $Na^+/(Ca^{2+}\text{-}K^+)$ (SLC24A1). (**A,** Datos de Palczewsk K, Kumasaka T, Miyano M y cols.: Crystal structure of rhodopsin: A G protein-coupled receptor. Science 289(5480):739–745, 2000. Figura reconstruida por cortesía de S. Filipek y K. Palczewski.)

en los segmentos internos, retiran el Na^+ e introducen K^+. Un intercambiador de Na-Ca retira Ca^{2+} del segmento externo.

La absorción de los fotones provoca el cierre de los canales catiónicos no selectivos en el segmento externo. La conductancia total de la membrana celular disminuye. Como los canales de K^+ del segmento interno permanecen abiertos, el K^+ sigue fluyendo hacia el exterior celular y esta corriente saliente hace que la célula se hiperpolarice (v. fig. 15-11*D*). El número de canales catiónicos que se cierran depende del número de fotones que se absorben. El rango de sensibilidad de un bastón es de 1 a unos 1.000 fotones.

Baylor y colaboradores midieron la cantidad mínima de luz necesaria para producir un cambio en la corriente de receptor (v. fig. 15-11*B*). Observaron que la absorción de 1 fotón suprime una corriente sorprendentemente grande, equivalente a la entrada de $>10^6$ iones de Na^+, y de este modo representa una amplificación enorme de la energía. Esta respuesta a un fotón también es mucho mayor que el ruido eléctrico de fondo en el bastón, como debe ser para producir la elevada sensibilidad del bastón a la luz tenue. Los conos responden de manera parecida a un solo fotón, pero muestran un ruido inherentemente mayor y su respuesta es solo de un ~1/50 del tamaño de la observada en el bastón. Las respuestas del cono no se saturan, ni siquiera a niveles de luz natural más brillantes. Los conos también responden más rápido que los bastones.

La rodopsina es un «receptor» acoplado a la proteína G para la luz

¿Cómo puede un solo fotón detener el flujo de 1 millón de iones de Na^+ a través de la membrana de un bastón? El proceso comienza cuando el fotón es absorbido por la rodopsina, la molécula receptora de la luz. La **rodopsina** es una de las proteínas más intensamente empaquetadas del cuerpo, con una densidad de unas 30.000 moléculas por micra cuadrada en los discos membranosos. Así pues, ¡el cociente de empaquetamiento es de 1 molécula de proteína por cada 60 moléculas de lípidos! Un bastón contiene aproximadamente 10^9 moléculas de rodopsina. Esta densidad asombrosa garantiza un ritmo de captura optimizado para los fotones que pasan a través de un fotorreceptor. Aun así, solamente el 10% de la luz que entra en el ojo es usada por los receptores. El resto es absorbida por los componentes ópticos del ojo o pasa entre los receptores o a través de ellos. La rodopsina posee dos componentes fundamentales: uno no proteico o retinal y otro proteico, la opsina. El componente retinal es el aldehído de la **vitamina A,** o retinol (de unos 500 Da). La **opsina** es un polipéptido único (de unos 41 kDa) con siete segmentos transmembrana (fig. 15-12*A*). Es miembro de la superfamilia de los GPCR (v. págs. 51-52) que abarca a numerosos neurotransmisores, así como los receptores de moléculas olfatorias.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Para ser transducidos, los fotones son absorbidos en realidad por el componente **retinal** responsable del color de la rodopsina. La cola del retinal puede doblarse adoptando una amplia gama de configuraciones geométricas, una de las cuales es una forma acodada e inestable llamada **11-*cis* retinal** (v. fig. 15-12*B*). Esta forma *cis* se asienta en el interior de un bolsillo de la opsina (equiparable a la zona de unión al ligando de otros GPCR) y se une covalentemente a él. Sin embargo, dada su inestabilidad, la forma *cis* puede existir solamente en la oscuridad. Si el 11-*cis* retinal absorbe un fotón, lo isomeriza en cuestión de 1 ps a una versión más recta y estable llamada **todo-*trans* retinal.** A su vez, esta isomerización desencadena una serie de cambios de configuración de la opsina que dan lugar a una forma llamada **metarrodopsina II,** que puede activar una molécula acoplada llamada transducina. La transducina continúa la transmisión de la señal en la cascada y provoca la reducción en la conductancia del Na^+. Poco después de la isomerización, el todo-*trans* retinal y la opsina se separan en un proceso llamado **blanqueo;** esta separación hace que el color cambie del rojo rosado de la rodopsina (*rhodon* es el término griego para el color «rosa») al amarillo pálido de la opsina. La célula del fotorreceptor convierte el todo-*trans* retinal a retinol (vitamina A), que transloca posteriormente al epitelio pigmentado y se convierte en 11-*cis* retinal. Este compuesto realiza su camino de vuelta al segmento externo, donde se recombina con la opsina. Este ciclo de regeneración de la rodopsina tarda unos pocos minutos.

La **transducina** recibe este nombre porque transduce la señal de la rodopsina activada por la luz en una respuesta de la membrana del fotorreceptor (v. fig. 15-12*C*). La transducina fue la primera de la gran familia de proteínas de unión al GTP (proteínas G; v. pág. 52) en identificarse y su secuencia de aminoácidos es bastante parecida a la de otras proteínas G (v. tabla 3-2). Cuando se activa por la metarrodopsina, la subunidad α de la transducina intercambia su unión a un GDP por un GTP y luego difunde en el interior del plano de la membrana para estimular a una **fosfodiesterasa** que hidroliza el GMPc a 5′-guanilato-monofosfato.

El GMPc es el segundo mensajero difusible que vincula los fenómenos activados por la luz en los discos membranosos con los fenómenos eléctricos de la membrana externa. Un descubrimiento clave realizado por Fesenko y colaboradores en 1985 demostró que el canal catiónico «fotosensible» de los bastones es en realidad un canal catiónico dependiente de GMPc (v. págs. 169-172). Este canal CNG fue el primero de esta clase en descubrirse (ya hemos descrito un canal parecido en los receptores olfatorios). En la oscuridad, una **guanilato-ciclasa constitutivamente activa** sintetiza GMPc a partir de GTP manteniendo los niveles de GMPc altos en el interior del citoplasma de los fotorreceptores. Esta alta $[GMPc]_i$ hace que los canales catiónicos dependientes de GMPc pasen gran parte del tiempo abiertos y son responsables de la corriente oscura (v. fig. 15-11*C*). Como la luz estimula la fosfodiesterasa y por tanto disminuye la $[GMPc]_i$, la luz reduce el número de canales catiónicos dependientes de GMPc abiertos y de este modo se reduce la corriente oscura. A continuación, el fotorreceptor se hiperpolariza, disminuye la liberación de transmisor y una señal visual se transmite a las neuronas retinianas.

A lo largo de la vía de fototransducción se produce una amplificación fuerte. La absorción de 1 fotón activa una molécula de metarrodopsina, la cual puede activar aproximadamente a 700 moléculas de transducina en unos 100 ms. Estas moléculas de transducina activan la fosfodiesterasa, con lo que aumenta el ritmo de hidrólisis del GMPc unas 100 veces. Un fotón da lugar a la hidrólisis de unas 1.400 moléculas de GMPc en el momento máximo de la respuesta, reduciendo de este modo la [GMPc] en aproximadamente un 8% en el citoplasma alrededor del disco activado. Este descenso en la $[GMPc]_i$ cierra unos 230 de los 11.000 canales dependientes de GMPc que están abiertos en la oscuridad. Como resultado, la corriente oscura desciende aproximadamente un 2%.

El canal dependiente de GMPc tiene una serie de propiedades adicionales. Responde en milisegundos cuando la $[GMPc]_i$ aumenta y no se desensibiliza en respuesta al GMPc. La curva concentración-respuesta es muy pronunciada a $[GMPc]_i$ bajas porque para la apertura se requiere el ligamiento simultáneo de tres moléculas de GMPc. Así pues, el canal muestra un comportamiento parecido a un interruptor a niveles fisiológicos de GMPc. La conductancia iónica a través del canal también tiene una dependencia notoria del voltaje, ya que el Ca^{2+} y el Mg^{2+} bloquean con fuerza al canal (y también lo atraviesan) dentro de su rango de voltaje fisiológico. Este bloqueo de canal abierto (v. fig. 7-20*D*) condiciona que la conductancia de canal único sea sumamente pequeña, entre las más bajas de cualquier canal iónico; ¡el canal abierto transporta normalmente una corriente de solamente 3×10^{-15} A (3 fA)! Las corrientes de los canales iónicos son inherentemente «ruidosas» a medida que titilean entre el estado abierto y el cerrado. Sin embargo, los 11.000 canales, cada uno con corrientes de 3 fA, se suman hasta generar una corriente oscura bastante libre de ruido de 11.000 canales $\times$ 3 fA por canal = 33 pA. En contraste, si 11 canales, cada uno de ellos con corrientes de 3 pA, transportasen una corriente oscura de 33 pA, un cambio de un 2% en esta señal (0,66 pA) sería más pequeño que el ruido producido por la apertura y el cierre de un solo canal (3 pA). De este modo, los canales pequeños le otorgan al fotorreceptor una relación señal/ruido alta.

La $[GMPc]_i$ en la célula del fotorreceptor resulta del balance dinámico entre la síntesis de GMPc por la guanilato-ciclasa y la degradación del GMPc por la fosfodiesterasa. El Ca^{2+}, que entra a través de los canales dependientes de GMPc relativamente no selectivos, inhibe sinérgicamente la guanilato-ciclasa y estimula la fosfodiesterasa. Estas sensibilidades del Ca^{2+} establecen un sistema de retroalimentación negativa. En la oscuridad, el Ca^{2+} entrante impide los incrementos desbocados de la $[GMPc]_i$. En la luz, el descenso resultante en la $[Ca^{2+}]_i$ libera la inhibición de la guanilato-ciclasa, inhibe la fosfodiesterasa, aumenta la $[GMPc]_i$ y equilibra de este modo el sistema para la reapertura del canal.

Cuando finaliza un estímulo luminoso deben inactivarse las formas activadas de cada uno de los componentes de la cascada de la transducción. Un mecanismo de este proceso de finalización parece implicar a los propios canales. Como hemos comentado en el párrafo precedente, el cierre de los canales dependientes de GMPc en la luz conduce a una disminución de la $[Ca^{2+}]_i$, lo cual ayuda a recuperar los niveles de GMPc y facilita la reapertura del canal. Otros dos mecanismos implican a las proteínas rodopsina cinasa y arrestina. La **rodopsina-cinasa** fosforila a la rodopsina activada por la luz y permite que sea reconocida por la arrestina. La **arrestina,** una proteína citoplásmica abundante, se une a la rodopsina fosforilada activada por la luz y detiene por completo su capacidad para activar a la transducina.

El ojo utiliza diversos mecanismos para adaptarse a un rango amplio de niveles de luz

El ojo humano puede operar de manera eficaz a lo largo de un rango de intensidades de luz de 10^{10}, lo que equivale a pasar de la más completa oscuridad a la luz solar brillante en la nieve. Sin embargo, para pasar de un entorno brillante a uno oscuro, o viceversa, se necesita un tiempo de adaptación antes de que el ojo pueda responder de forma óptima. La adaptación está mediada por varios mecanismos. Un mecanismo mencionado antes es la regulación del tamaño de la pupila por el iris, lo cual puede modificar la sensibilidad a la luz

booksmedicos.org

booksmedicos.org

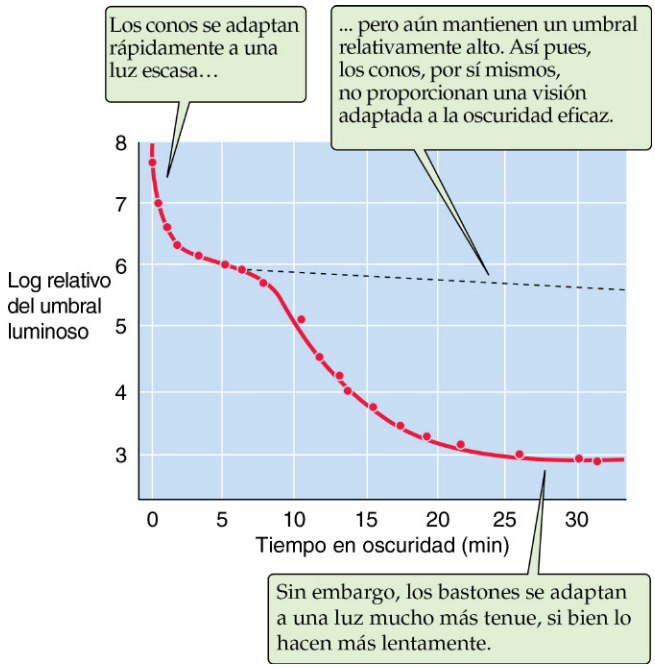


Figura 15-13 Efecto de la adaptación a la oscuridad sobre el umbral visual. El individuo se expuso a un nivel de luz de 1.600 mililúmenes y luego se cambió a la oscuridad. El gráfico es una representación de la evolución temporal del umbral relativo del individuo (en una escala logarítmica) para detectar un estímulo luminoso. (Datos de Hecht S, Shlaer S, Smith EL y cols. et al: The visual functions of the complete color blind. J Gen Physiol 31:459–472, 1948.)

unas 16 veces. Esto deja aún por justificar la mayor parte de esta adaptación. Durante la **adaptación a la oscuridad** se evidencian dos mecanismos adicionales con cronologías sumamente diferentes, como puede apreciarse mediante una prueba del umbral de detección para el ojo humano (fig. 15-13). La primera fase de la adaptación finaliza en aproximadamente 10 minutos y es una propiedad de los conos; la segunda tarda al menos 30 minutos y se atribuye a los bastones. Una retina adaptada completamente a la oscuridad, dependiente de los bastones, puede tener un umbral de luz hasta 15.000 veces menor que una retina que dependa de los conos. En esencia, el ojo humano posee dos retinas en una, una retina de bastones para los niveles de luz bajos y una retina de conos para los niveles de luz altos. Estos dos sistemas pueden operar al mismo tiempo; cuando se adaptan a la oscuridad, los bastones pueden responder a niveles de luz más bajos, pero los conos están disponibles para responder cuando aparezcan estímulos más brillantes.

Las fases rápida y lenta de la adaptación que se han comentado en el párrafo anterior se deben tanto a mecanismos neurales como del fotorreceptor. Los mecanismos *neurales* son relativamente rápidos, operan a niveles de luz ambiental relativamente bajos e implican a varios mecanismos dentro del entramado neuronal de la retina. Los mecanismos del *fotorreceptor* implican a algunos de los procesos descritos en el apartado previo. De este modo, ante una luz solar brillante, los bastones se vuelven ineficaces porque la mayor parte de su rodopsina permanece inactivada, o blanqueada. Los canales dependientes de GMPc están cerrados y de este modo se bloquea la entrada de Ca^{2+}, con lo que disminuye la $[Ca^{2+}]_i$ a unos pocos nanomoles a medida que el Ca^{2+} es eliminado por el intercambiador NCKX1 de $Na^+/(Ca^{2+}\text{-}K^+)$ (SLC24A1; v. tabla 5-4). Después de regresar a la oscuridad, los bastones regeneran lentamente la rodopsina y vuelven a ser sensibles. Sin embargo, un componente del sistema GMPc también regula la sensibilidad del fotorreceptor. En la oscuridad, cuando el valor de $[GMPc]_i$ basal es relativamente alto, entran cantidades importantes de Ca^{2+} a través de los canales dependientes de GMPc. La $[Ca^{2+}]_i$ alta resultante (varios cientos de nanomoles) inhibe la guanilato-ciclasa y estimula fosfodiesterasa, impidiendo de este modo que la $[GMPc]_i$ aumente mucho. Por el contrario, cuando los niveles de luz de fondo son altos, este mismo sistema de retroalimentación hace que la $[GMPc]_i$ de base permanezca alta, de modo que la $[GMPc]_i$ pueda disminuir en respuesta a incrementos adicionales en los niveles de luz. De lo contrario, el sistema de transducción de la señal se saturaría. En otras palabras, el fotorreceptor se adapta al aumento de la intensidad de luz de fondo y permanece sensible a cambios pequeños. Los mecanismos de adaptación adicionales regulan la sensibilidad de la rodopsina, de la guanilato-ciclasa y del canal dependiente de GMPc. Claramente, la adaptación implica a una intrincada red de interacciones moleculares.

La visión del color depende de sensibilidades espectrales diferentes de los tres tipos de conos

El ojo humano solamente responde a una región pequeña del espectro electromagnético (v. fig. 15-5), pero dentro de él, somos exquisitamente sensibles a la longitud de onda de la luz. Somos capaces de ver una paleta de colores durante el día porque los objetos absorben ciertas longitudes de onda mientras otras se reflejan, refractan o transmiten. Las diferentes fuentes de luz también pueden afectar a los colores de una escena; la luz procedente de las bombillas de tungsteno es rojiza, mientras que la de los fluorescentes es azulada.

La investigación acerca de la visión del color tiene una larga historia. En 1801, Thomas Young esbozó por primera vez la teoría tricomática de la visión del color, defendida más tarde en el siglo XIX por Hermann von Helmholtz. Estos investigadores comprobaron que podían reproducir el matiz de una muestra concreta mezclando las intensidades correctas de tres luces con los tonos primarios azul, verde y rojo. Propusieron que la visión del color, con su amplio abanico de tonos distintos percibidos, se basa solamente en tres pigmentos diferentes en el ojo, cada uno de los cuales absorbe un rango diferente de longitudes de onda. La microespectrofotometría de los conos aislados confirmó ampliamente este esquema en 1964. De este modo, aunque el análisis del color por parte del cerebro humano es sofisticado y complejo, deriva por completo de las respuestas de solamente tres tipos de fotopigmentos en los conos.

Nuestra sensibilidad a la longitud de onda de la luz depende del estado de adaptación de la retina. Cuando está adaptada a la oscuridad (en las denominadas condiciones **escotópicas**), la curva de sensibilidad espectral para la visión humana se desplaza hacia longitudes de onda más cortas, comparado con las curvas obtenidas después de la adaptación a la luz (condiciones **fotópicas;** fig. 15-14*A*). La sensibilidad absoluta a la luz puede ser también de varios órdenes de magnitud mayores en condiciones escotópicas (v. fig. 15-13). El motivo principal de la diferencia en estas curvas es que los bastones están realizando la transducción de la luz tenue en condiciones adaptadas a la oscuridad, mientras que los conos realizan la transducción con el ojo adaptado a la luz. Como cabría predecir, la curva de la sensibilidad espectral para la visión escotópica es bastante parecida al espectro de absorción de la rodopsina de los bastones, con un máximo a 500 nm.

La sensibilidad espectral del ojo adaptado a la luz depende de los fotopigmentos en los conos. Los seres humanos tienen tres clases de conos y cada uno expresa un fotopigmento con un espectro de absorción diferente. Los máximos de su curva de absorción caen en 420, 530 y 560 nm, que se corresponden con las regiones violeta, amarillo-verdoso y amarillo-rojizo del espectro (v. fig. 15-14*B*). Los tres conos y sus pigmentos se llamaron históricamente azul, verde y

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

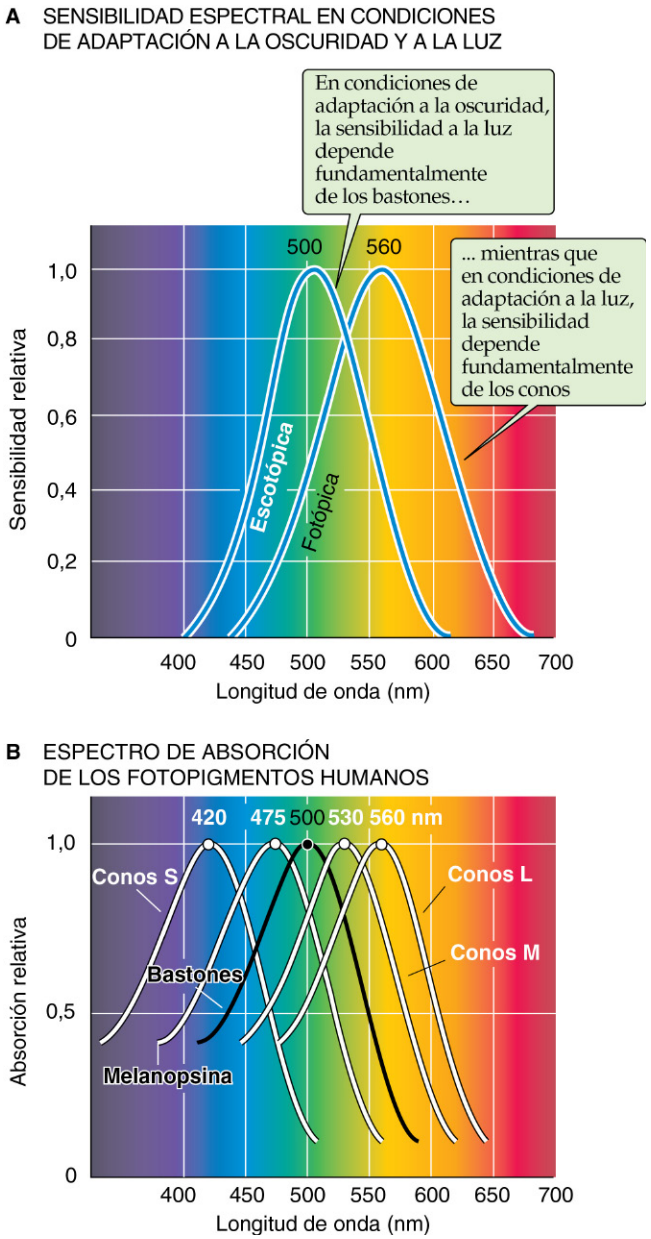


Figura 15-14 Sensibilidad de la visión y los fotorreceptores a longitudes de onda de la luz diferentes. **A,** El gráfico muestra los resultados de un experimento psicofísico. En condiciones de adaptación a la oscuridad (escotópicas), el ojo humano tiene una sensibilidad máxima a luz de ~500 nm. En condiciones de adaptación a la luz (fotópicas), el ojo humano tiene una sensibilidad máxima a luz de ~560 nm. **B,** La sensibilidad espectral de los bastones (obtenida mediante un espectrofotómetro) alcanza el máximo a ~500 nm; la de los tres tipos de conos alcanza su máximo a ~420 nm para el cono S (azul), a ~530 nm para el cono M (verde), y a ~560 nm para el cono L (rojo); y para la melanopsina alcanza el máximo a ~475 nm. Cada espectro de absorción se ha normalizado con respecto al máximo de su sensibilidad. (**A,** Datos de Knowles A: The biochemical aspects of vision. En Barlow HB, Mollon JD [eds.]: The Senses. Cambridge, Reino Unido, Cambridge University Press, 1982, págs. 82–101; **B,** Datos de rodopsina de Dartnell HJ, Bowmaker JK, Mollon JD: Microspectrophotometry of human photoreceptors. En Mollon JD, Sharpe LT [eds.]: Colour Vision. Londres, Academic Press, 1983, págs. 69–80; datos de melanopsina de Matsuyama T, Yamashita T, Imamoto Y, Shichida Y: Photochemical properties of mammalian melanopsin. Biochemistry 51:5454–5462, 2012.)

rojo, respectivamente. Actualmente se conocen vulgarmente como S, M y L (para longitudes de onda cortas, intermedias y largas); usaremos aquí esta terminología. Dado que la sensibilidad absoluta del cono de longitud de onda corta es solamente una décima parte que la de los otros dos, la sensibilidad espectral de la visión humana fotópica está dominada por los conos de longitudes de onda más largas (en la figura 15-14*A* pueden compararse las funciones de la sensibilidad espectral con el espectro de absorción de los conos en la figura 15-14*B*).

Los conos *aislados* no codifican la longitud de onda de un estímulo luminoso. Si un cono responde a un fotón, genera la misma respuesta con independencia de la longitud de onda de dicho fotón. Un vistazo a la figura 15-14*B* demuestra que cada tipo de pigmento del cono puede absorber un rango amplio de longitudes de onda. Es más probable que el pigmento en un cono absorba los fotones cuando sus longitudes de onda estén en su máximo de absorción, pero la luz que golpea al cono en el borde de su rango de absorción aún puede generar una respuesta notable si la intensidad de la luz es lo suficientemente alta. Esta propiedad de **univarianza** de la respuesta es el motivo de que la visión en un ojo en el que únicamente funcione un pigmento (p. ej., visión escotópica usando solamente los bastones) pueda ser solamente monocromática. Con un solo sistema pigmentario, la distinción entre colores diferentes se confunde con intensidades de luz diferentes. Dos conos diferentes (como sucede en la mayoría de los monos del Nuevo Mundo), cada uno con un rango de longitud de onda distinto, pero solapado, eliminan parte de la ambigüedad en la codificación de la longitud de onda de los estímulos luminosos. Con tres pigmentos solapándose (como sucede en los monos del Viejo Mundo y en los seres humanos), la luz de una longitud de onda determinada estimula cada uno de los tres conos en diferente grado, y una luz con otra longitud de onda estimula estos mismos conos con un patrón característico diferente. Como el sistema nervioso puede comparar la estimulación *relativa* de los tres tipos de conos para descodificar la longitud de onda, también puede distinguir los cambios en la intensidad (luminancia) de la luz de los cambios en la longitud de onda.

Las capacidades del color no son constantes a través de la retina. El uso de múltiples conos es incompatible con la discriminación espacial fina debido a las diferencias en la capacidad del ojo para enfocar la luz en función de la longitud de onda, lo que se conoce como **aberración cromática,** y porque los objetos muy pequeños pueden estimular solo a conos aislados. La fóvea tiene solamente conos M y L, lo cual limita su discriminación del color en comparación con las porciones periféricas de la retina, pero la deja mejor adaptada para discriminar los detalles espaciales finos (cuadro 15-1).

Los cuatro pigmentos visuales humanos diferentes tienen una estructura similar. En esencia, la presencia del retinal y de los mecanismos de su fotoisomerización son idénticos en cada uno. La principal diferencia es la estructura primaria de la proteína acoplada, la opsina. Las opsinas M y L comparten el 96% de sus aminoácidos. Sin embargo, las comparaciones por parejas entre otras opsinas muestran solamente una similitud de secuencia del 44% o menor. Aparentemente, las diferentes estructuras de los aminoácidos de las opsinas afectan a la distribución de cargas en la región del 11-*cis* retinal y desplazan el espectro de absorción para dar a los diferentes pigmentos sus sensibilidades espectrales específicas.

Los ipRGC tienen propiedades y desempeñan funciones singulares

El ipRGC, el tercer fotorreceptor retiniano, difiere de los bastones y los conos en aspectos fundamentales. En primer lugar, en vez de expresar rodopsina u opsinas del cono, los ipRGC utilizan una proteína fotosensible relacionada, pero singular, denominada

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CUADRO 15-1 Defectos hereditarios en la visión del color

Los defectos hereditarios en la visión del color son relativamente frecuentes y muchos se deben a mutaciones en genes del pigmento visual. Por ejemplo, el 8% de los hombres de raza blanca y el 1% de las mujeres de raza blanca tienen algún defecto en sus pigmentos L o M causados por mutaciones recesivas ligadas al cromosoma X. Un solo pigmento anormal puede dar lugar a una **dicromacia** (ausencia de un pigmento funcional) o a una **tricomacia anómala** (un cambio en el espectro de absorción de un pigmento respecto a lo normal), a menudo con la consiguiente incapacidad para distinguir entre ciertos colores. Jeremy Nathans y colaboradores observaron que los hombres tienen solamente una copia del gen del pigmento L; sin embargo, localizado junto a él en el cromosoma X, pueden tener tres copias del gen del pigmento M. Propusieron que una recombinación homóloga podría ser la responsable de la duplicación génica, o de la producción de genes híbridos L-M que aparecen en la ceguera para los colores rojo-verde. Los pigmentos híbridos L-M tienen propiedades espectrales intermedias entre las de los dos pigmentos normales, probablemente porque sus opsinas poseen una combinación de los rasgos de los dos pigmentos normales.

La falta de dos de los tres pigmentos de los conos funcionales da lugar a **monocromacia.** La cantidad de gente que tiene esta ceguera para el color verdadera es muy pequeña, de menos del 0,001% de la población. Por ejemplo, la monocromacia para el cono S es un trastorno infrecuente ligado al cromosoma X en el cual están ausentes los fotopigmentos L y M debido a mutaciones en el cromosoma X. El gen para el pigmento S está en el cromosoma 7.

melanopsina, que es más sensible en la parte azul del espectro (aproximadamente 475 nm; v. fig. 15-14*B*). En segundo lugar, los ipRGC se despolarizan en respuesta a la luz y si el estímulo es lo suficientemente intenso generan potenciales de acción. Los bastones y los conos se hiperpolarizan cuando se iluminan y nunca generan potenciales de acción. En tercer lugar, para alcanzar el umbral, los ipRGC necesitan una luz muy brillante, de varios órdenes de magnitud mayores que el umbral para las respuestas de los conos. En cuarto lugar, los ipRGC tardan segundos en responder y mantienen bastante fielmente sus respuestas, incluso cuando se mantienen los niveles de luz durante horas.

Se desconocen la mayoría de los componentes moleculares de la fototransducción mediada por la melanopsina en los ipRGC. Sin embargo, los ipRGC se parecen a los fotorreceptores de los invertebrados mucho más que a los bastones y los conos. Parece que la melanopsina activa a una proteína G de la familia G_q (v. tabla 3-2), que estimula a la PLC para producir IP_3 y diacilglicerol (DAG); esto provoca que se abran los canales TRP y despolariza la neurona. La $[GMPc]_i$ disminuye cuando la luz incide en los bastones y los conos, lo que condiciona el cierre de los canales CNG y la hiperpolarización del fotorreceptor (v. pág. 368). Irónicamente, aunque los ipRGC son por definición intrínsecamente fotosensibles, también reciben ciertas aferencias de los bastones y los conos a través de sinapsis de células bipolares y células amacrinas.

¿Cuáles son las funciones de los ipRGC? Con sus respuestas lentas y mantenidas a una luz relativamente brillante, parecen estar bien equipados para informar de los niveles de iluminación diurna ambiental. Debido a sus campos receptores amplios, a su número escaso y a su lentitud, no están bien adaptados para las funciones de formación de la imagen que normalmente consideramos como «visión», procesos que realizan bien los conos y los bastones. De hecho, los ipRGC facilitan la mediación de una serie de procesos no formadores de imagen que son reflejos y subconscientes. El cuerpo mantiene ritmos circadianos para la mayoría de los procesos fisiológicos; algunos ipRGC envían axones a los núcleos supraquiasmáticos del hipotálamo para garantizar que su reloj circadiano esté sincronizado con los ciclos luz-oscuridad del día y la noche. Los ipRGC actúan de mediadores del reflejo pupilar al enviar axones a los núcleos pretectales (v. fig. 15-8). La actividad en los ipRGC inhibe la producción de melatonina por la glándula pineal. También proporciona información fótica a algunos sistemas reguladores del ciclo sueño-vigilia del cerebro.

TRANSDUCCIÓN VESTIBULAR Y AUDITIVA: CÉLULAS CILIADAS

Mantenerse en equilibrio sobre un pie o escuchar música son acciones que implican dos sistemas sensoriales que comparten mecanismos de transducción similares. La sensación, tanto en el sistema vestibular como en el auditivo, comienza en el oído interno, y ambos usan una clase de receptor sumamente especializada denominado **célula ciliada (o pilosa).** Su estructura y función comunes sugieren a menudo un origen común, y, de hecho, los órganos de la audición y el equilibrio de los mamíferos han evolucionado a partir del **órgano de la línea lateral** presente en todos los vertebrados acuáticos. La línea lateral consta de una serie de hoyos o tubos a lo largo de los flancos del animal. Dentro de cada una de estas indentaciones existen grupos de células sensoriales similares a células ciliadas. Estas células tienen estructuras parecidas a microvellosidades que proyectan en una sustancia gelatinosa, que a su vez está en contacto con el agua en la que nada el animal. La línea lateral es exquisitamente sensible a las vibraciones o a cambios de presión en el agua en numerosas especies animales, aunque también es sensible a la temperatura o a campos eléctricos en algunas especies. Los reptiles abandonaron la línea lateral durante su evolución, pero conservaron las estructuras sensoriales basadas en la célula ciliada del oído interno que evolucionaron a partir de la línea lateral.

El sistema vestibular es el responsable de nuestro sentido del equilibrio y el sistema auditivo nos proporciona el sentido de la audición. La **sensación vestibular** funciona constantemente cuando estamos despiertos y le comunica al cerebro la orientación y los cambios en el movimiento de la cabeza. Dicha información es esencial para generar contracciones musculares que colocarán nuestro cuerpo en el lugar que queremos, reorientándolo cuando algo le empuja (reflejos vestibuloespinales) y moviendo nuestros ojos continuamente para que el mundo visual permanezca fijo en nuestras retinas, incluso aunque la cabeza esté inclinándose (reflejos vestibulooculares). **N15-4** La disfunción vestibular puede imposibilitar la estabilización de una imagen en movimiento en nuestras retinas y genera la sensación desconcertante de que el mundo se está moviendo de forma incontrolable, es decir, la sensación de **vértigo.** Puede resultar difícil o imposible caminar o mantenerse de pie. Con el tiempo se establecen ajustes compensadores a medida que el cerebro aprende a sustituir pistas más visuales y propioceptivas con el fin de facilitar que los movimientos sean precisos y suaves.

La **sensación auditiva** está a menudo a la vanguardia de nuestra experiencia consciente, a diferencia de la información vestibular, que rara vez apreciamos a menos que algo vaya mal. La audición es un proceso excepcionalmente versátil que nos permite detectar cosas de nuestro entorno, identificar con precisión su naturaleza, localizarlas bien a cierta distancia y a través del lenguaje comunicarnos con velocidad, complejidad, matizaciones y emoción.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

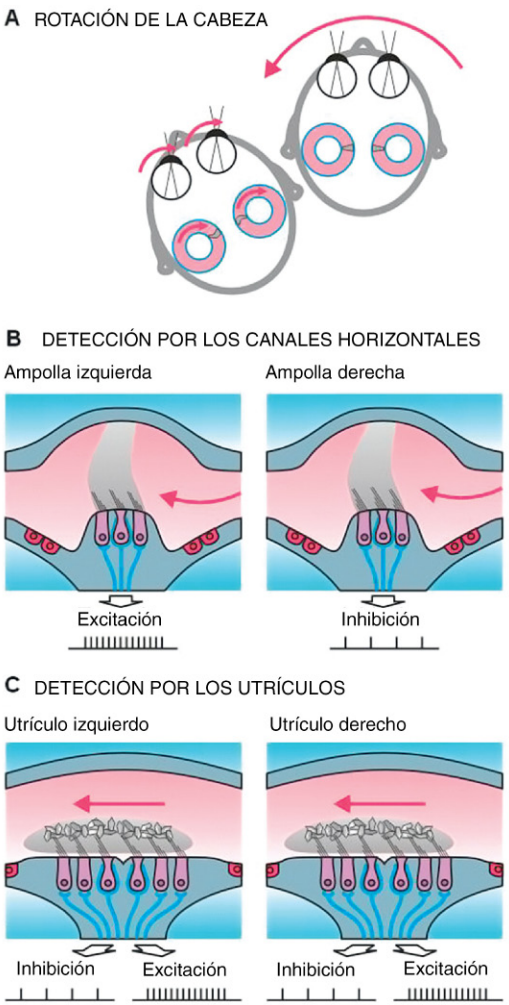
N15-4 Reflejos vestibulooculares

Colaboración de Philine Wangemann

El sistema vestibular influye a través de los **reflejos vestibuloespinales** en la postura del cuerpo, que es esencial para equilibrarlo, para evitar que nos caigamos y, cuando nos caemos, para levantar la cabeza con el fin de evitar que sufra una lesión por impacto. Además, a través de los **reflejos vestibulooculares,** el sistema vestibular influye en los movimientos oculares que estabilizan las imágenes en la retina durante los movimientos de la cabeza.

Como el procesamiento visual en la retina es relativamente lento, es preciso estabilizar las imágenes del mundo en la retina. Los reflejos estabilizadores, llamados en conjunto reflejos vestibulooculares, permiten leer este texto mientras movemos la cabeza. ¡Obsérvese que es mucho más difícil leer mientras se agita un libro! El sistema vestibular mide los movimientos de la cabeza y desencadena movimientos compensadores de los ojos (eFig. 15-1). La posición de cada ojo está controlada por tres pares de músculos que controlan los movimientos oculares horizontales, verticales y rotacionales. Los reflejos vestibulooculares están ligados a los cinco órganos vestibulares para permitir movimientos oculares compensadores en cualquier dirección. Los músculos que controlan los **movimientos oculares horizontales** están vinculados a los canales semicirculares horizontales y al utrículo. Los músculos que controlan los **movimientos oculares verticales** están relacionados con los canales semicirculares anterior y posterior y con el sáculo. Finalmente, los músculos que controlan los **movimientos oculares de rotación** están relacionados con los canales semicirculares anterior y posterior y con el utrículo. Los reflejos vestibulooculares pueden suprimirse durante la observación de dianas en movimiento, por ejemplo, al mirar a un pájaro o una pelota en vuelo.

Durante rotaciones grandes, por ejemplo al realizar giros corporales, los movimientos oculares necesarios para estabilizar una imagen en la retina superan los límites de la órbita. En estas condiciones, los reflejos vestibulooculares desencadenan movimientos rápidos de reposicionamiento ocular. La alternancia entre movimientos oculares lentos con la finalidad de estabilizar las imágenes en la retina y los movimientos rápidos de reposicionamiento se denomina **nistagmo** (del griego *nystagmos* [cansado o soñoliento, como el movimiento de cabeceo justo antes de dormirse]). El nistagmo puede ocurrir en cualquier dirección y se nombra en función de la dirección de la *fase de reposicionamiento rápida* (p. ej., nistagmo hacia la derecha). Las lesiones del sistema vestibular, como las que se producen en los traumatismos craneales o en un ictus, pueden dar lugar a un **nistagmo espontáneo** cuando la actividad neuronal alterada se interpreta falsamente como movimientos de la cabeza. El nistagmo inducido por rotaciones corporales o por una prueba calórica se aplica en la clínica para evaluar la función vestibular, ya que una lesión puede alterar o eliminar el nistagmo. La **prueba calórica** consiste en introducir en el conducto auditivo externo agua fría (30 °C) o caliente (40 °C). Los cambios de temperatura inducen movimientos de convección de la endolinfa que son interpretados como rotaciones de la cabeza. La comparación de las respuestas a la prueba calórica del oído derecho e izquierdo se puede usar para localizar las lesiones.



eFigura 15-1 Ejemplo de un reflejo vestibulooocular. **A,** La rotación de la cabeza hacia la izquierda provoca que la endolinfa empuje y traccione la cúpula de los canales horizontales izquierdo y derecho, respectivamente. **B,** El movimiento de la cúpula inclina las bandas de cilios en la ampolla del canal horizontal izquierdo provocando la excitación de las dendritas aferentes y un aumento en la frecuencia de los potenciales de acción. Por el contrario, el movimiento de la cúpula inclina las bandas de cilios en la ampolla del canal horizontal derecho en la dirección inhibidora dando lugar al cese de la estimulación aferente y a un descenso en la frecuencia de los potenciales de acción. **C,** Las rotaciones de la cabeza tienen un componente lineal que se origina a partir de fuerzas centrífugas en contra de la gravedad. Las fuerzas centrífugas desplazan la membrana otolítica del utrículo derecho e izquierdo a la izquierda. Los desplazamientos de las membranas otolíticas provocan la estimulación y la inhibición de la actividad aferente, dependiendo de la orientación de las bandas de cilios. Obsérvese que el simple movimiento de la cabeza hacia la izquierda está codificado por un patrón intrincado de aumento y descenso de la actividad neuronal. El patrón es analizado por los núcleos vestibulares y se usa para desencadenar movimientos compensadores de los ojos y asegurar que las imágenes permanezcan estables en la retina durante los movimientos de la cabeza. (Cortesía de Philine Wangemann.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

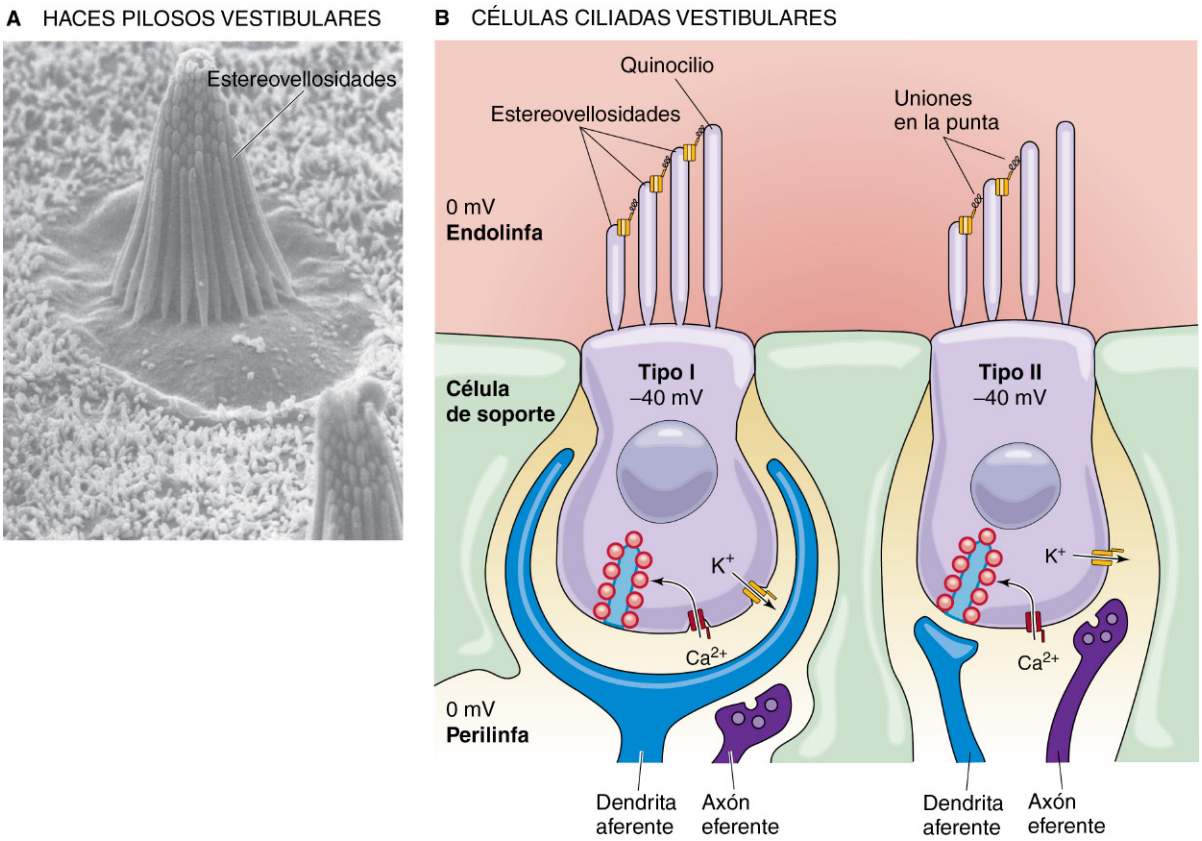


Figura 15-15 Células ciliadas vestibulares. **A,** Micrografía electrónica de barrido de una célula ciliada del epitelio sensorial del sáculo de una rana toro. **B,** Células de tipo I y II. (**A,** De Corey DP, Assad JA: En Corey DP, Roper SD [eds.]: Sensory Transduction. Nueva York, Rockefeller University Press, 1992; **B,** datos de Philine Wangemann, Kansas State University.)

La inclinación de las estereovellosidades de las células ciliadas a lo largo de un eje hace que los canales catiónicos se abran o se cierren

Las células ciliadas son mecanorreceptores especializados en detectar movimientos minúsculos a lo largo de un eje concreto. La célula ciliada es una célula epitelial (v. págs. 43-45); un haz de cilios se proyecta desde el extremo apical, mientras que en el extremo basal se establecen los contactos sinápticos. En cierto modo, las células ciliadas son diferentes en los sistemas vestibular y auditivo. En este apartado ilustramos conceptos que tienen que ver en la mayoría de los casos con la célula ciliada vestibular (fig. 15-15*A*), que se subdivide en dos subtipos. Las células vestibulares de **tipo I** tienen una zona basal bulbosa rodeada de una terminal nerviosa aferente en forma de cáliz (v. fig. 15-15*B,* izquierda). Las células vestibulares de **tipo II** son más cilíndricas y poseen varios terminales nerviosos aferentes simples con forma de botón (v. fig. 15-15*B,* derecha). Las células ciliadas auditivas pueden ser de dos variedades: **células ciliadas internas** y **células ciliadas externas** (v. págs. 378-380). No obstante, todas las células ciliadas perciben el movimiento básicamente de la misma forma.

Como parte del haz apical de cilios, las células ciliadas *vestibulares* (v. fig. 15-15*B*) tienen un **quinocilio** grande, que es un cilio verdadero con el patrón de microtúbulos 9 + 2 característico (v. fig. 2-11*C*). Se desconoce el cometido del quinocilio. En los mamíferos, las células ciliadas *auditivas* pierden su quinocilio al madurar.

Tanto las células ciliadas vestibulares como las auditivas tienen entre 50 y 150 **estereovellosidades** llenas de actina y son más parecidas a las microvellosidades. Las estereovellosidades, llamadas a menudo estereocilios, aunque carecen del patrón 9 + 2 típico de los cilios verdaderos, tienen entre 0,2 y 0,8 µm de diámetro y por lo general entre 4 y 10 µm de altura. Estos «pelos» se disponen siguiendo un patrón muy ordenado. En el sistema *vestibular,* el quinocilio conserva su altura máxima a un lado del haz, mientras que las estereovellosidades van perdiendo altura a medida que se acercan al lado opuesto del haz (v. fig. 15-15*B*). Las estereovellosidades son más estrechas en sus bases y se insertan en la membrana apical de la célula ciliada, donde establecen una especie de pequeña bisagra antes de conectar con la placa cuticular. Dentro del haz, las estereovellosidades están conectadas cada una con la siguiente, pero pueden deslizarse unas con respecto a otras a medida que el haz se inclina de un lado a otro. Los extremos de las estereovellosidades están interconectados mediante hebras muy finas llamadas **uniones en la punta,** que son apreciables al microscopio electrónico.

El epitelio del que forman parte las células ciliadas separa la perilinfa de la endolinfa. La **perilinfa** baña el lado basolateral de las células ciliadas. La composición de la perilinfa ($[K^+]$ relativamente baja, $[Na^+]$ alta) es similar a la del LCR. Su voltaje es cero, similar al de la mayoría de otros líquidos extracelulares del cuerpo. El potencial de reposo basolateral de las células ciliadas vestibulares y de las células ciliadas internas auditivas es de aproximadamente −40 mV (v. fig. 15-15*B*). La **endolinfa** que baña las estereovellosidades tiene una composición singular. Tiene una $[K^+]$ muy alta (150 mM) y una $[Na^+]$ muy baja (1 mM), más parecida al citoplasma que al líquido extracelular. También tiene una $[HCO_3^-]$ relativamente alta (30 mM). El voltaje de la endolinfa vestibular es de unos 0 mV con respecto a la perilinfa. El gradiente *químico*

booksmedicos.org

booksmedicos.org

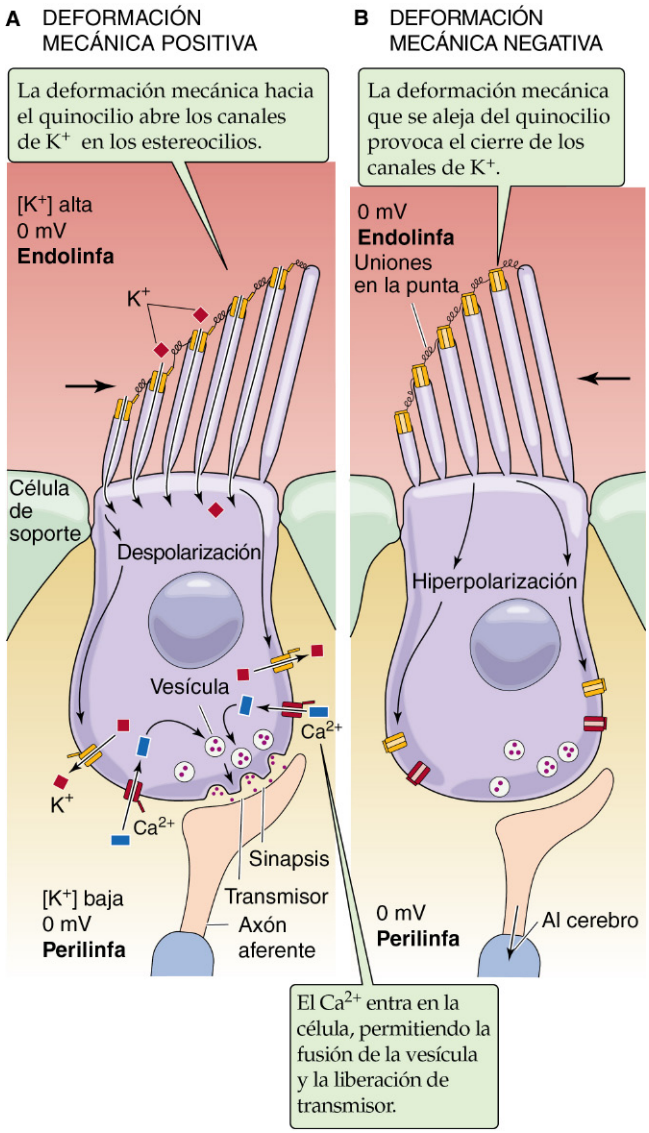


Figura 15-16 Mecanotransducción en la célula ciliada. Ambos paneles muestran una célula ciliada vestibular con un voltaje de la endolinfa de 0 mV. **A,** En reposo, una pequeña cantidad de K^+ se fuga al interior celular, impulsada por un potencial de membrana negativo y por una [K^+] apical alta. La deformación mecánica de la banda de vellosidades *hacia* las estereovellosidades más largas aumenta la apertura de canales catiónicos no selectivos en las puntas de las estereovellosidades, lo que permite un mayor flujo de entrada de K^+ y la consiguiente despolarización de la célula. En todas las células ciliadas salvo en las auditivas externas, la despolarización activa a los canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje en la membrana basal, provocando la liberación de vesículas sinápticas y estimulando la membrana postsináptica de la neurona sensorial acompañante. **B,** La deformación mecánica de la banda de vellosidades *alejándose* de las estereovellosidades más largas provoca que se cierren los canales catiónicos no selectivos, provocando una hiperpolarización.

para el K^+ a través de la membrana apical de las células ciliadas es pequeño. Sin embargo, el gradiente *eléctrico* es bastante grande, de unos 40 mV. Así pues, una fuerza sustancial tiende a impulsar al K^+ hacia el interior de la célula ciliada vestibular a través de la membrana apical. Veremos que la fuerza que impulsa al flujo de entrada de K^+ es incluso mayor en el sistema auditivo (v. pág. 378).

El estímulo adecuado para una célula ciliada es la inclinación de sus cilios, pero no como lo haría cualquier deflexión. La inclinación del haz de cilios *hacia* las estereovellosidades más largas (fig. 15-16*A*) excita a la célula y provoca un **potencial de receptor** despolarizante (v. págs. 353-354). La inclinación del haz de cilios *alejándose* de las estereovellosidades más largas (v. fig. 15-16*B*) hiperpolariza a la célula. Únicamente se requieren movimientos diminutos. En las células ciliadas auditivas, ¡un movimiento tan pequeño como 0,5 nm (que es el diámetro de un átomo grande) genera una respuesta detectable, y la respuesta se satura a unas 150 nm, aproximadamente el diámetro de una estereovellosidad o 1 grado de desviación angular! De hecho, la sensibilidad de las células ciliadas solo está limitada por el ruido procedente del movimiento browniano de las moléculas circundantes. La célula también es exquisitamente selectiva a la dirección. Si los cilios se inclinan 90° a lo largo del eje con respecto a su dirección preferida, su respuesta es menor de un décimo de la normal.

Parece que la mecanotransducción en las células ciliadas se consigue uniendo directamente el movimiento de las estereovellosidades a la apertura de los canales catiónicos mecanosensibles apicales. Los registros eléctricos, así como las imágenes del Ca^{2+} intracelular, implican que los canales de transducción están localizados cerca de las puntas de las estereovellosidades. ¿Cómo se conecta la apertura del canal con el movimiento de los cilios? La latencia de la apertura del canal es extremadamente corta, menor de 40 µs. Si los cilios se desvían más rápido, los canales se activan con mayor celeridad. Esta observación sugiere un acoplamiento físico directo, puesto que la difusión de un segundo mensajero tardaría mucho más tiempo. Corey y Hudspeth han sugerido un nexo molecular parecido a un muelle entre el movimiento de las estereovellosidades y la apertura del canal. Las uniones en la punta pueden ser las correas entre las estereovellosidades y los canales, y los canales se sitúan en los extremos inferiores de dichas uniones. Estas uniones propiamente dichas están formadas por dos tipos de cadherinas, la cadherina 23 y la protocadherina 15, que forman hebras de gran rigidez. Una exposición breve a soluciones pobres en Ca^{2+} destruye las uniones en la punta sin causar más efectos nocivos a las células, aboliendo de este modo la transducción.

Los canales mecanosensibles en las puntas de las estereovellosidades son canales catiónicos no selectivos con conductancias unitarias relativamente grandes (150 a 300 picosiemens, dependiendo del tipo de célula ciliada), que permiten que pasen con facilidad los cationes monovalentes y algunos divalentes como el Ca^{2+}. Cada estereovellosidad no posee más de dos canales, lo que dificulta su identificación. En condiciones fisiológicas, el K^+ transporta la mayor parte de la corriente que atraviesa los canales de transducción. Cuando la célula está en reposo, con los cilios rectos, una pequeña pero mantenida corriente de fuga despolarizante de K^+ fluye a través de la célula. Esta fuga permite que la célula ciliada responda a deflexiones tanto positivas como negativas de sus estereovellosidades. Una deflexión positiva, hacia las estereovellosidades más altas, abre aún más los canales apicales dando lugar a un *flujo entrante* de K^+ y por tanto a *despolarización*. El K^+ abandona la célula a través de canales de K^+ mecano*in*sensibles en el lado basolateral (v. fig. 15-16*A*) junto con un gradiente electroquímico favorable. Una deflexión negativa cierra los canales apicales y de este modo provoca *hiperpolarización* (v. fig. 15-16*B*).

Una célula ciliada no es una neurona. No proyecta axones desde sus cuerpos celulares y la mayoría no generan potenciales de acción. En lugar de esto, en el caso de las células ciliadas vestibulares y auditivas internas, la membrana situada cerca de la cara presináptica (es decir, basolateral) de la célula posee canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje que están en cierto modo activos en reposo, pero más activos durante la despolarización inducida mecánicamente (es decir, el potencial de receptor) de la célula ciliada. El Ca^{2+} que entra en la célula ciliada a través de estos canales desencadena la liberación gradual de glutamato y también de aspartato en el caso

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

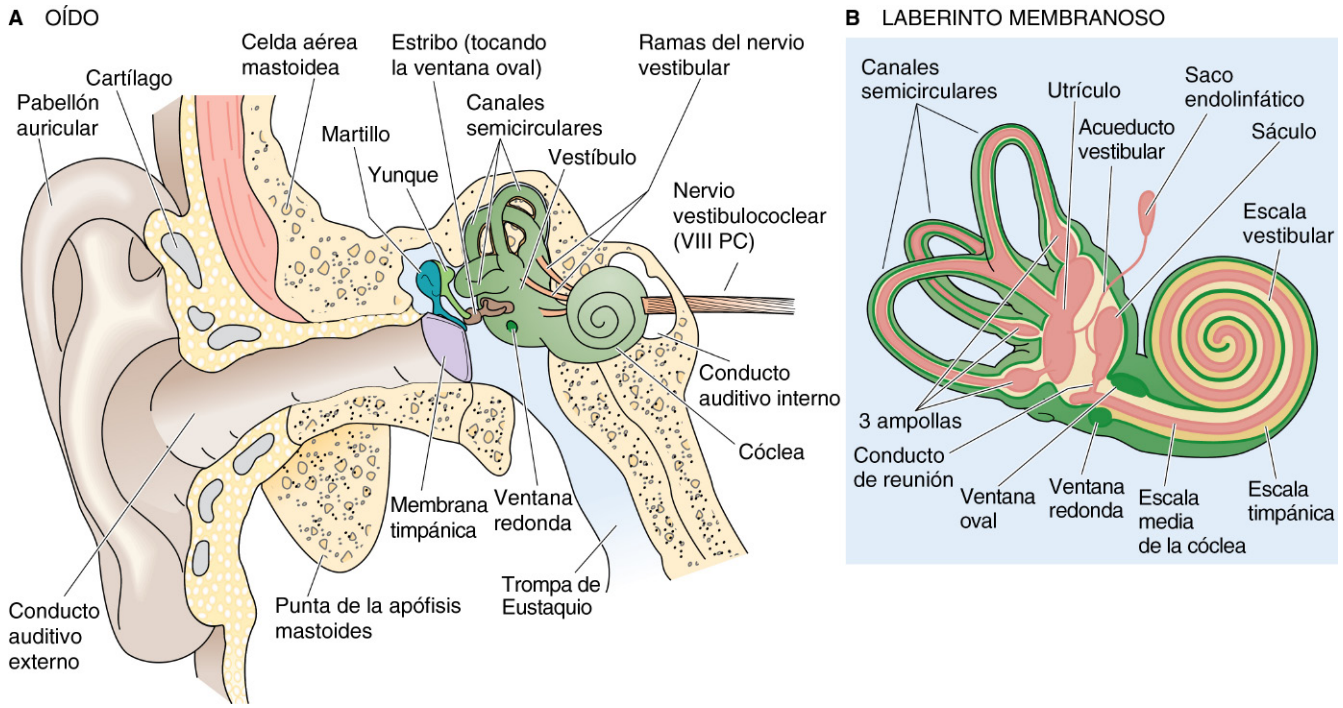


Figura 15-17 Oído, cóclea y canales semicirculares. **A,** Este corte a través del oído derecho de un ser humano muestra el oído externo, medio e interno. **B,** El laberinto consta de una porción auditiva y una vestibular. La porción auditiva es la cóclea. La porción vestibular incluye dos órganos otolíticos (el utrículo y el sáculo) y tres canales semicirculares.

de las células ciliadas vestibulares. Estos transmisores excitadores estimulan a la terminal postsináptica de las neuronas sensoriales que transmiten información al cerebro. Cuanto mayor sea la liberación de transmisor, mayor será la frecuencia de descarga de potenciales de acción en el axón postsináptico.

En los mamíferos, todas las células ciliadas, ya formen parte del sistema vestibular o del sistema auditivo, están contenidas entre dos series bilaterales de tubos y cámaras interconectadas llamados de un modo bastante apropiado, **laberinto membranoso** (fig. 15-17). La porción **vestibular** posee cinco estructuras sensoriales: dos **órganos otolíticos** que detectan la fuerza de la gravedad (es decir, la posición de la cabeza) y los movimientos lineales de la cabeza, y tres **canales semicirculares** que detectan la rotación de la cabeza. Los propioceptores (v. págs. 382-389) y el sistema visual (v. págs. 359-371) también contribuyen a nuestro sentido de la orientación espacial y del movimiento. N15-5 La porción **auditiva** del laberinto es una estructura en espiral llamada **cóclea,** que detecta vibraciones rápidas (sonidos) transmitidas a ella desde el aire circundante.

La función suprema de cada una de estas estructuras sensoriales es transmitir la energía mecánica a sus células ciliadas. En cada caso, la transducción ocurre de la manera que ya hemos descrito. La especificidad del proceso de la transducción depende mucho menos de las células ciliadas que de la estructura de los órganos del laberinto situados a su alrededor.

Los órganos otolíticos (sáculo y utrículo) detectan la orientación y la aceleración lineal de la cabeza

Los **órganos otolíticos** son una pareja de cámaras relativamente grandes, el **sáculo** y el **utrículo,** cerca del centro del laberinto (v. fig. 15-17*B*). Estos órganos otolíticos, así como los canales semicirculares, están 1) revestidos con células epiteliales, 2) rellenos de endolinfa, 3) rodeados por perilinfa y 4) encajonados en el hueso temporal. Dentro del epitelio, las **células oscuras vestibulares** secretan K^+ y son responsables de la elevada $[K^+]$ de la endolinfa. El mecanismo de secreción del K^+ es similar al de la estría vascular en el sistema auditivo (v. pág. 378).

El sáculo y el utrículo tienen cada uno un epitelio sensorial denominado **mácula** que contiene células ciliadas situadas entre un lecho de células de soporte. Las estereovellosidades se proyectan hacia la **membrana otolítica** gelatinosa, una masa de mucopolisacáridos que está adornada con otolitos u otoconias (fig. 15-18*A, B*). Las **otoconias** son cristales de carbonato cálcico de 1 a 5 µm de diámetro que le dan a la membrana otolítica una densidad mayor que la endolinfa circundante. Con un cambio en el ángulo de la cabeza o de la aceleración lineal, la inercia de las otoconias provoca que la membrana otolítica se mueva ligeramente desviando las estereovellosidades.

La mácula está orientada verticalmente (en el plano sagital) dentro del **sáculo** y orientada horizontalmente dentro del **utrículo** cuando la cabeza está inclinada hacia abajo unos 25°, como sucede al caminar. Debe recordarse que las células ciliadas están despolarizadas o hiperpolarizadas cuando las estereovellosidades se inclinan hacia el quinocilio o se alejan de él, respectivamente (v. fig. 15-16). En el sáculo, los quinocilios apuntan *hacia fuera* desde una **línea curva o estriola** que divide a la mácula en dos regiones (v. fig. 15-18*D*). En el utrículo, los quinocilios apuntan *hacia* la estriola. Las células ciliadas del sáculo y el utrículo responden bien a los cambios en el ángulo de la cabeza y de la aceleración, de forma parecida a lo que se experimenta cuando un coche o un ascensor se ponen en marcha o se detienen. Por supuesto, la cabeza puede inclinarse o experimentar aceleración en muchas direcciones. De hecho, las orientaciones de las células ciliadas del sáculo y el utrículo cubren el rango completo de direcciones. Cualquier inclinación o aceleración lineal de la cabeza potenciará la estimulación de algunas células ciliadas, reducirá la estimulación de otras y carecerá de efectos en el resto.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N15-5 Orientación espacial

Colaboración de Philine Wangemann

Los propioceptores en la piel, en los tendones y en los músculos, y en las articulaciones proporcionan información acerca de la postura, y el sistema visual aporta pistas de nuestro entorno. Aunque el sistema vestibular contribuye a nuestra percepción consciente del movimiento y de la posición corporal, la información vestibular se procesa en su mayor parte subconscientemente. A través de los **reflejos vestibuloespinales,** el sistema vestibular influye en la postura corporal, que es esencial para equilibrar nuestro cuerpo, para evitar que nos caigamos y, cuando nos caemos, para elevar nuestra cabeza con el fin de evitar lesiones por impacto. Además, a través de los **reflejos vestibulooculares,** N15-4 el sistema vestibular influye en los movimientos de los ojos, que estabilizan las imágenes de nuestras retinas durante los movimientos de la cabeza.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

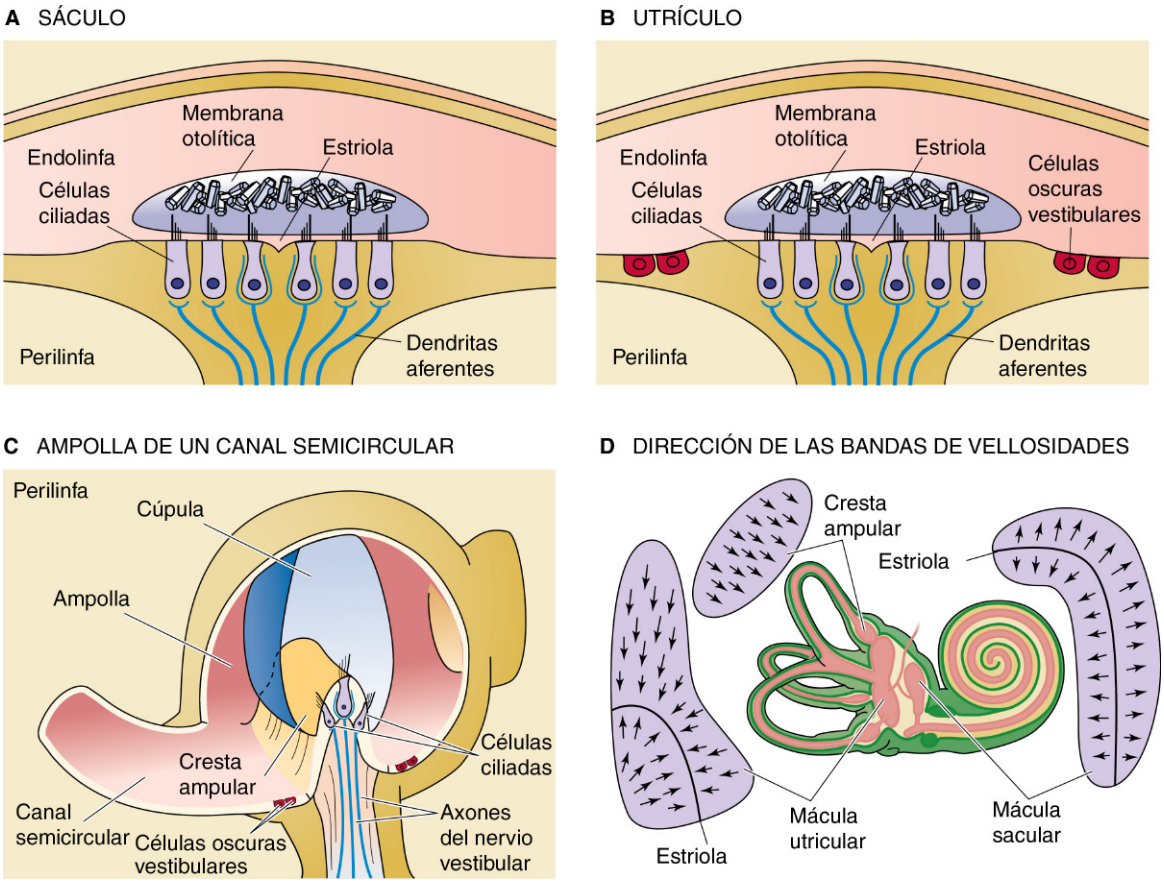


Figura 15-18 Órganos sensoriales vestibulares. **A,** En el sáculo, las estereovellosidades más largas apuntan *hacia* la estriola. **B,** En el utrículo, las estereovellosidades más largas apuntan *alejándose* de la estriola. **C,** En la ampolla, todas las estereovellosidades apuntan en la misma dirección. **D,** Las flechas apuntan hacia las estereovellosidades más largas (y los quinocilios) y por tanto indican las direcciones de máxima sensibilidad para la apertura de los canales de transducción. (Datos de Philine Wangemann, Kansas State University.)

Cada célula ciliada establece sinapsis en la terminación de un axón sensorial primario que forma parte del **nervio vestibular,** el cual a su vez es una rama del nervio vestibulococlear (VIII PC). Los cuerpos celulares de estas neuronas sensoriales se localizan en el ganglio de Scarpa dentro del hueso temporal. Las dendritas se proyectan a múltiples células ciliadas, lo que aumenta la relación señal-ruido. Los axones proyectan al núcleo vestibular homolateral en el tronco encefálico. N15-6 Como el sáculo y el utrículo son estructuras pares (una a cada lado de la cabeza), el SNC puede usar simultáneamente la información codificada por la totalidad de la población de células ciliadas otolíticas e interpretar con precisión cualquier ángulo de inclinación o de aceleración lineal. La disposición de tracción-empuje, codificada como una mayor o menor actividad dentro de cada mácula (para las células ciliadas con orientaciones opuestas) y entre las máculas de cada lado aumenta la fidelidad de la señal.

Los canales semicirculares detectan la aceleración angular de la cabeza

Los canales semicirculares (v. fig. 15-17*B*) también perciben la aceleración, pero no la aceleración lineal que prefieren los órganos otolíticos. La *aceleración angular,* generada por las rotaciones súbitas de la cabeza, constituye el principal estímulo para los canales semicirculares. Al mover la cabeza de un lado a otro o de arriba abajo, cada rotación de la cabeza excitará parte de los canales e inhibirá otros.

Los canales semicirculares estimulan sus células ciliadas de manera diferente a los órganos otolíticos. En cada canal, las células ciliadas están agrupadas dentro de un epitelio sensorial (la **cresta ampular**) situada en un abultamiento a lo largo del canal llamado **ampolla** (v. fig. 15-18*C*). Los haces ciliados, todos ellos con la misma orientación, se proyectan hacia una estructura gelatinosa en forma de bóveda denominada **cúpula,** que abarca toda la luz de la ampolla. La cúpula no contiene otoconias y sus mucopolisacáridos tienen la misma densidad que la endolinfa circundante. Así pues, la cúpula no es sensible a la aceleración *lineal.* Sin embargo, con una rotación brusca del canal, la endolinfa tiende a permanecer por detrás debido a su inercia. N15-4 La endolinfa ejerce una fuerza sobre la cúpula móvil, como el viento sobre una vela. Esta fuerza abomba la cúpula, que a su vez inclina los cilios y (dependiendo de la dirección de la rotación) excita o suprime la liberación de transmisor desde las células ciliadas hacia los axones sensoriales del nervio vestibular. Esta disposición condiciona que los canales semicirculares sean sumamente sensibles a la aceleración angular de la cabeza. N15-7

Cada lado de la cabeza posee tres canales semicirculares que descansan en planos aproximadamente ortogonales. El canal **anterior** está inclinado unos 41° en sentido anterolateral en el plano sagital, el canal **posterior** está inclinado unos 56° en sentido posterolateral en el plano sagital, y el canal **lateral** está ladeado unos 25° hacia atrás en el plano horizontal. Como cada canal percibe mejor la rotación en un eje espacial particular, los tres en conjunto proporcionan una buena representación de todos los posibles ángulos de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N15-6 Inervación vestibular

Colaboración de Philine Wangemann

El sistema vestibular está inervado por el **nervio vestibular,** que es una rama del VIII PC. El nervio vestibular consta de fibras aferentes y eferentes.

Las *fibras aferentes* son dendritas de células nerviosas dispuestas en el ganglio de Escarpa, que está alojado dentro del hueso temporal. Las dendritas aferentes contactan con múltiples células ciliadas en pequeñas regiones de la mácula o cresta. La integración de la información procedente de varias células sensoriales aumenta la relación señal-ruido de la información sensorial. Los axones de las células del ganglio de Escarpa contactan con los núcleos vestibulares homolaterales en el tronco encefálico. Los núcleos vestibulares analizan la información procedente de los laberintos a ambos lados de la cabeza y controlan los reflejos oculomotor y postural.

La *inervación eferente* del laberinto vestibular se origina a partir de cuerpos celulares que se localizan laterales al geno facial en el tronco encefálico. Los axones bilaterales del sistema vestibular izquierdo y derecho establecen sinapsis en los cálices aferentes de células ciliadas de tipo I y de células ciliadas vestibulares de tipo II. Se ha planteado la hipótesis de una inervación vestibular eferente para mantener la calibración a largo plazo de la actividad aferente de los dos laberintos vestibulares.

N15-7 Sensibilidad de los canales semicirculares a la rotación de la cabeza

Colaboración de Barry Connors

Si se mantiene la rotación de la cabeza a una velocidad constante, la fricción entre la endolinfa y las paredes del canal determinan que a la larga ambas se muevan conjuntamente, de modo que la inclinación de la cúpula se extingue gradualmente después de unos 15 segundos. Cuando posteriormente se detiene la rotación, la inercia de la endolinfa provoca la inclinación de la cúpula en la otra dirección y da lugar así a una sensación transitoria de contrarrotación.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

rotación de la cabeza. Esta representación completa se asegura aún más porque cada canal está emparejado con otro en el lado opuesto de la cabeza. Cada miembro de una pareja se asienta en el mismo plano y responde a la rotación sobre el mismo eje. Sin embargo, mientras que la rotación excita a las células ciliadas de un canal, inhibe las del canal contralateral con su mismo eje espacial. Esta disposición de parejas contrapuestas aumenta presumiblemente la sensibilidad de detección.

El oído externo y medio recogen y acondicionan las ondas de presión aéreas para la transducción dentro del oído interno

El sonido es un fenómeno perceptivo que es producido por ondas longitudinales periódicas de presión baja (rarefacciones) y presión alta (compresiones) que se propagan a través del aire a una velocidad de 330 a 340 m/s. El sonido absoluto depende de la amplitud de la onda longitudinal medida en pascales (Pa). Las intensidades de los sonidos audibles se expresan a menudo en forma de **nivel de presión sonora en decibelios** (dB SPL), que relaciona la intensidad del sonido absoluta (P_T) con una presión de referencia (P_{ref}) de 20 µPa, próxima al umbral medio para el ser humano a 2.000 Hz.

$$\text{dB SPL} = 10 \times 1\log_{10} \frac{(P_T)^2}{(P_{ref})^2} = 20 \times 1\log_{10} \frac{P_T}{P_{ref}} \qquad \textbf{(15-2)}$$

La escala logarítmica comprime la magnitud de las presiones sonoras dentro de un rango conveniente. Un aumento de 6 dB SPL se corresponde con el doble del nivel de presión sonora absoluta; un aumento de 20 dB SPL se corresponde con un incremento 10 veces mayor.

El sonido puede ser un **tono puro** compuesto por una sola frecuencia, medida en hertzios (Hz). Los sonidos producidos por instrumentos musicales o por la voz humana constan de una frecuencia fundamental percibida (tono) y de sobretonos. El sonido que es **ruido** no contiene elementos periódicos reconocibles. N15-8 Los tonos puros se usan en la clínica para establecer los umbrales auditivos **(audiograma de tonos puros).** Los seres humanos no perciben sonidos que tengan el mismo nivel de presión sonora pero frecuencias diferentes como sonidos de igual intensidad (volumen). La **escala de intensidad** psicoacústica justifica estas diferencias de percepción. N15-9

Las ondas sonoras varían en su frecuencia, amplitud y dirección; nuestro sistema auditivo está especializado para discriminar las tres. También podemos interpretar los patrones temporales rápidos e intrincados de la frecuencia y amplitud del sonido que constituyen las palabras y la música. La codificación de la frecuencia y amplitud del sonido comienza con mecanismos en la cóclea, seguidos de un análisis posterior en el SNC. Para distinguir la dirección de un sonido a lo largo de un plano horizontal, el cerebro compara las señales procedentes de ambos oídos.

Todos los oídos de los mamíferos tienen una estructura sorprendentemente parecida. Tradicionalmente se divide en los componentes externo, medio e interno (v. fig. 15-17*A*). Aquí comentaremos el oído externo y el medio. El oído interno consta del laberinto membranoso, con sus componentes vestibular y auditivo.

Oído externo Desde el exterior hacia el interior, la porción más visible del oído es el **pabellón auricular,** un colgajo de cartílago recubierto de piel, y su pequeña extensión, el **trago.** Canalizan conjuntamente las ondas sonoras hacia el **conducto auditivo externo.** Estas estructuras, que componen el oído externo, enfocan las ondas sonoras sobre la membrana timpánica. Muchos animales (p. ej., los gatos) pueden girar cada pabellón auricular de forma independiente para facilitar la audición sin cambiar la posición de la cabeza. Las formas del pabellón auricular y del trago tienden a enfatizar ciertas frecuencias sonoras sobre otras dependiendo de su ángulo de incidencia. Las porciones del oído externo en los seres humanos son esenciales para localizar los sonidos en el plano vertical. El sonido entra en el conducto auditivo tanto directamente como después de ser reflejado; el sonido que oímos es una combinación de los dos. Dependiendo del ángulo de elevación del sonido, se refleja de modo diferente en el pabellón auricular y en el trago. De este modo, oímos un sonido que procede de la parte superior de nuestra cabeza ligeramente diferente que uno que proviene directamente desde el frente.

El conducto auditivo externo está revestido de piel y penetra unos 2,5 cm en el hueso temporal, donde finaliza en el tímpano (o **membrana timpánica**). El sonido provoca que la membrana timpánica vibre, de forma parecida al parche de un tambor.

Oído medio La cámara llena de aire entre la membrana timpánica a un lado y la **ventana oval** en el otro es el oído medio (v. fig. 15-17*A*). La **trompa de Eustaquio** conecta el oído medio con la nasofaringe y permite que la presión del aire se iguale a ambos lados de la membrana timpánica. La trompa de Eustaquio es la ruta para las infecciones de garganta y para la inflamación epitelial que invaden el oído medio y dan lugar a una otitis media. La función primordial del oído medio es transferir las vibraciones de la membrana timpánica a la ventana oval (fig. 15-19). La clave para lograr dicha tarea la constituye una cadena de huesecillos llamados **osículos:** el **martillo, yunque** y **estribo.** Los osículos son los huesos más pequeños del cuerpo.

La transferencia de la vibración no es tan simple como cabría esperar, ya que el sonido comienza como una serie de ondas de presión en el aire (dentro del conducto auditivo) y finaliza en forma de ondas de presión en un líquido coclear acuoso dentro del oído interno. El aire y el agua tienen una **impedancia acústica** muy diferente, que es la tendencia de cada medio para oponerse al movimiento desencadenado por una onda de presión. N15-10 Esta diferencia de impedancias significa que el sonido que viaja directamente desde el aire hasta el agua tiene una presión insuficiente para mover las densas moléculas de agua. En vez de ello, sin algún sistema de compensación, más del 97% de la energía sonora se reflejaría al chocar con una superficie de agua. El oído medio actúa como un *dispositivo equilibrador de la impedancia* que conserva gran parte de la energía anteriormente mencionada principalmente a través de dos métodos. En primer lugar, la membrana timpánica tiene un área unas 20 veces mayor que la de la ventana oval, de manera que una presión concreta ejercida en el lado aéreo (membrana timpánica) es amplificada a medida que se transfiere al lado acuoso (el pie del estribo). En segundo lugar, el martillo y el yunque actúan como un sistema de palanca que amplifica la presión de la onda de nuevo. En lugar de reflejarse, la mayor parte de la energía se transfiere satisfactoriamente a los líquidos del oído interno.

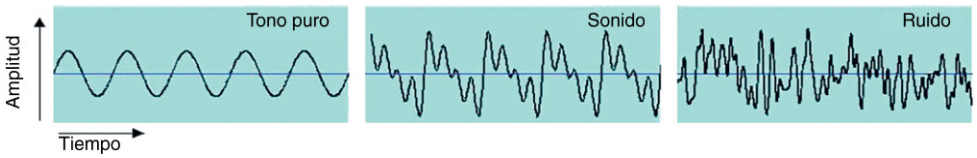
Dos músculos diminutos del oído medio, el **tensor del tímpano** y el **estapedio,** se insertan en el martillo y en el estribo, respectivamente. Estos músculos ejercen cierto control sobre la rigidez de la cadena de huesecillos y su contracción sirve para amortiguar la transferencia del sonido al oído interno. Se activan de forma refleja cuando aumenta el sonido ambiental. Estos reflejos probablemente sean protectores y pueden resultar particularmente importantes para suprimir los sonidos autoproducidos, como el retumbar que se produce dentro de la cabeza al hablar o al masticar.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N15-8 Formas de las ondas sonoras

Colaboración de Philine Wangemann

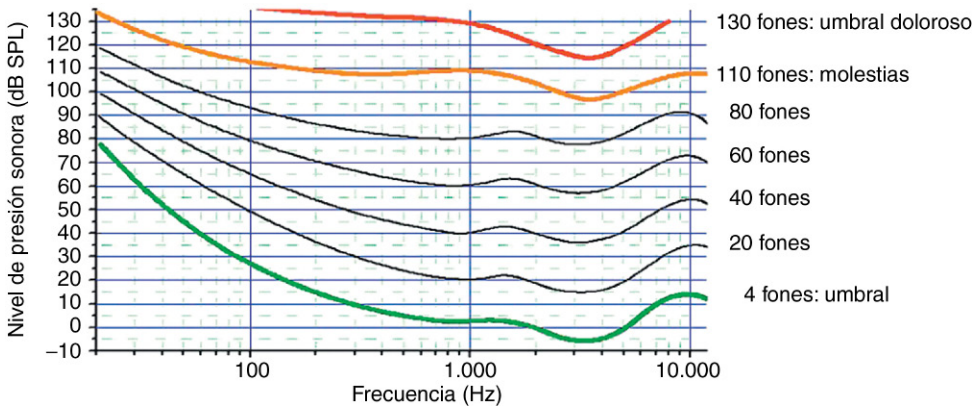


eFigura 15-2 Formas de las ondas de un tono puro, un sonido y un ruido. Un tono puro *(panel izquierdo)* consta de una onda sinusal de una sola frecuencia. El ruido *(panel derecho)* no contiene ningún elemento periódico reconocible. Otros sonidos *(panel intermedio)* tienen un patrón periódico notable y constan de múltiples ondas superpuestas. (Cortesía de Philine Wangemann.)

N15-9 Escala de intensidad de sonido

Colaboración de Philine Wangemann

Los sonidos que tienen **niveles de presión sonora en decibelios (dB SPL)** idénticos no se perciben como si tuviesen el mismo volumen en todas las frecuencias. La **escala de intensidad de sonido,** que clasifica estas diferencias en la percepción, se ha diseñado a partir de pedir a una serie de individuos que ajusten las intensidades de los tonos de prueba igualándolos en volumen con respecto a tonos de referencia de 1.000 Hz (eFig. 15-3). El umbral auditivo normal es de unos 4 fones, las molestias se perciben a 110 fones y el umbral doloroso se sitúa a 130 fones. Los niveles de ruido industrial suelen referirse a menudo en decibelios ponderados en A o dB(A). En la escala dB(A) se pondera la intensidad con la percepción humana aproximada del volumen de sonido.



eFigura 15-3 Relación entre el nivel de presión sonora (dB SPL) y la frecuencia (Hz) de tonos puros continuos de la misma intensidad. Las combinaciones de niveles de presión sonora y de frecuencias que se perciben con la misma intensidad se representan como contornos del mismo nivel de intensidad sonora. El oído humano es más sensible entre 1.000 y 5.000 Hz. Los contornos con el mismo nivel de sonoridad para 4 a 80 fones se basan en el ISO 226:2003 y para los de 110 y 130 fones se basan en el ISO 226:1987. (Cortesía de Philine Wangemann.)

N15-10 Impedancia acústica

Colaboración de Barry Connors

La **impedancia acústica** se define como el cociente entre la presión sonora y la velocidad del volumen. El **aire** tiene una impedancia acústica baja. Consideremos lo que sucede cuando la membrana de un altavoz desplaza el aire. Como el aire es sumamente compresible, el desplazamiento de la membrana del altavoz no aumenta mucho la presión en el aire, pero sí imparte una velocidad de volumen alta al aire. Por otra parte, la impedancia acústica del **agua** es unas 10.000 veces mayor que la del aire, ya que el agua es muy poco compresible y es sumamente densa. Consideremos lo que sucede cuando sumergimos un altavoz hermético en el agua. Si fuésemos capaces de desplazar la membrana del altavoz con la misma rapidez y magnitud que hacíamos con el altavoz en el aire veríamos que la onda de presión resultante sería bastante mayor. (De la manera que hemos fijado este experimento, las velocidades del volumen serían idénticas en ambos casos.)

En el caso del oído, que se aprovecha de 1) la diferencia de área entre la membrana timpánica y la ventana oval, y 2) de la acción de palanca de los osículos, la amplificación de la presión ocurre a expensas de la velocidad del volumen, conservando de este modo energía.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

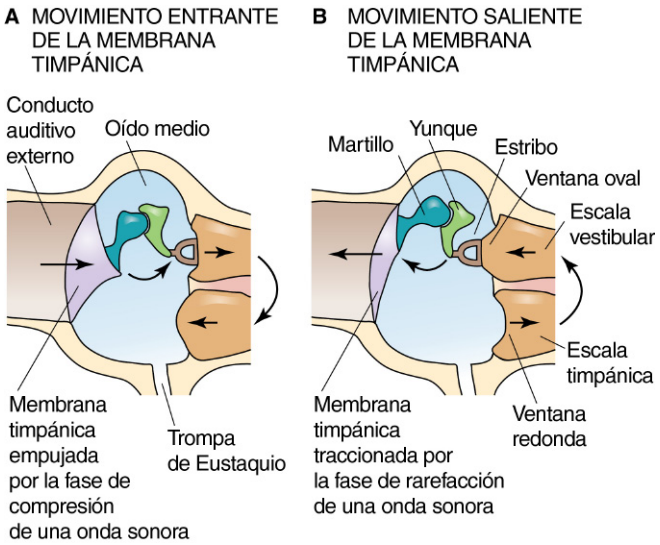


Figura 15-19 El oído medio. El desplazamiento del estribo y la ventana oval mueve el líquido de la escala vestibular, causando el movimiento en sentido contrario del líquido de la escala timpánica y de este modo el desplazamiento opuesto de la ventana redonda. (Datos de Philine Wangemann, Kansas State University.)

La cóclea es una espiral de tres tubos paralelos rellenos de líquido

La porción auditiva del oído interno es fundamentalmente la **cóclea,** una estructura tubular de unos 35 mm de largo y enrollada unas 2,5 veces con forma de caracol y del tamaño de un guisante grande (fig. 15-20). Contando sus estereovellosidades, la cóclea tiene un millón de elementos móviles, lo que la convierte en el aparato de mayor complejidad mecánica del cuerpo.

Un corte a través de la cóclea en la representación inferior izquierda de la figura 15-20 revela la existencia de cinco secciones transversales de la espiral. Comprobamos que en cada corte transversal, dos membranas dividen la cóclea en tres compartimentos llenos de líquido. A un lado está el compartimento llamado **escala vestibular** (v. fig. 15-20, lado derecho), que comienza en su extremo ancho cerca de la ventana oval, donde las vibraciones entran en el oído interno. La **membrana de Reissner** separa la escala vestibular del compartimento medio, la **escala media.** El otro límite de la escala media es la **membrana basilar,** sobre la cual se dispone el **órgano de Corti** y sus células ciliadas. Debajo de la membrana basilar está la **escala timpánica,** que finaliza en su extremo basal o ancho en la ventana redonda. Tanto la ventana oval como la redonda miran hacia el oído interno (v. fig. 15-19*B*).

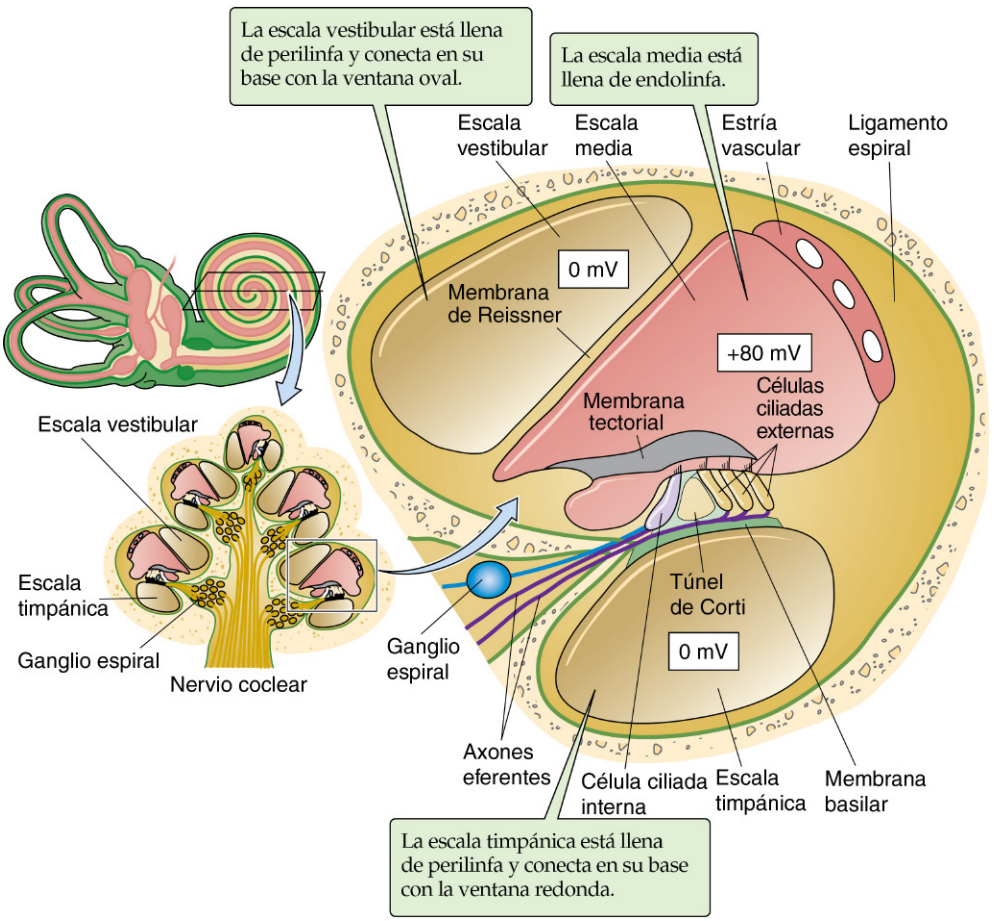


Figura 15-20 La cóclea. La membrana de Reissner y la membrana basilar dividen la cóclea en tres compartimentos en espiral llenos de líquido: la escala vestibular, la escala media y la escala timpánica. (Datos de Philine Wangemann, Kansas State University.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

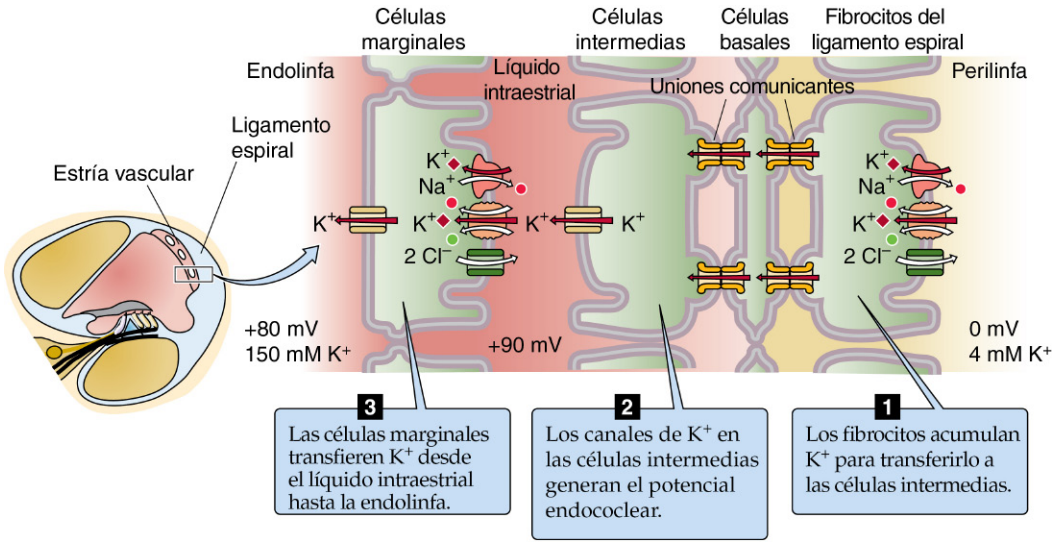


Figura 15-21 Secreción de K^+ en la endolinfa por la estría vascular. (Datos de Philine Wangemann, Kansas State University.)

Tanto la escala vestibular como la escala timpánica están revestidas de un entramado de **fibrocitos** y están rellenas de **perilinfa** (v. págs. 372-373). Al igual que su equivalente en el sistema vestibular, esta perilinfa es parecida al LCR (es decir, $[K^+]$ baja y $[Na^+]$ alta). A lo largo de la longitud de la escala vestibular y la escala timpánica, las dos perilinfas se comunican a través de espacios permeables con el líquido intersticial entre los fibrocitos. En el vértice de la cóclea, las dos perilinfas se comunican a través de una pequeña abertura llamada **helicotrema.** La perilinfa coclear se comunica con la perilinfa vestibular a través de un paso ancho en la base de la escala vestibular (v. fig. 15-17*B*) y se comunica con el LCR a través del acueducto coclear.

La escala media está llena de **endolinfa.** Al igual que su equivalente vestibular, con el cual se comunica a través del conducto de reunión (ductus reuniens; v. fig. 15-17*B*), la endolinfa auditiva es extremadamente rica en K^+. A diferencia de la endolinfa vestibular, que posee el mismo voltaje que la perilinfa, la endolinfa auditiva posee un voltaje de +80 mV con respecto a la perilinfa (v. fig. 15-20, lado derecho). Este **potencial endococlear,** que es el voltaje transepitelial más alto en el cuerpo, es la principal fuerza impulsora para la transducción sensorial tanto en las células ciliadas internas como en las externas. Además, la pérdida del potencial endococlear es una causa frecuente de sordera. Un tejido sumamente vascularizado, denominado estría vascular, secreta K^+ hacia la escala media y el gradiente de K^+ resultante entre la endolinfa y la perilinfa genera el fuerte potencial endococlear.

Desde el punto de vista funcional, la **estría vascular** es un epitelio de dos capas (fig. 15-21). Las células marginales separan la endolinfa de un compartimento intraestrial sumamente pequeño en el interior de la estría vascular y las células basales separan al compartimento intraestrial del líquido intersticial del ligamento espiral, situado contiguamente a la perilinfa. Una serie de uniones comunicantes conectan un lado de las células basales con células intermedias y el otro lado de las células basales con fibrocitos del ligamento espiral. Esta arquitectura es esencial para generar el potencial endococlear.

Los fibrocitos están dotados de mecanismos de captación de K^+ que mantienen $[K^+]_i$ altas en las células intermedias. El canal KCNJ10 K^+ de las células intermedias genera el potencial endococlear. El potencial de equilibrio del K^+ de estas células es extremadamente negativo, debido a la combinación de su $[K^+]_i$ muy alta y a la $[K^+]$ muy baja del líquido intraestrial. Finalmente, las células marginales apoyan al potencial endococlear limpiando K^+ desde el líquido intraestrial, manteniendo la $[K^+]$ muy baja y depositando K^+ en la endolinfa a través de un canal KCNQ1 de K^+.

Las células ciliadas internas transducen el sonido, mientras que los movimientos activos de las células ciliadas externas amplifican la señal

La entidad principal de la cóclea es el **órgano de Corti,** N15-11 la porción de la membrana basilar que contiene a las células ciliadas. El órgano de Corti amplía la longitud de la membrana basilar y presenta cuatro filas de células ciliadas: una fila de unas 3.500 **células ciliadas internas** y tres filas con un total de cerca de 16.000 **células ciliadas externas** (fig. 15-22). En el sistema *auditivo,* la disposición de las estereovellosidades también es bastante ordenada. Las células ciliadas descansan en el interior de una matriz de células de soporte, con sus extremos apicales de cara a la endolinfa de la escala media (fig. 15-23*A*). Las estereovellosidades de las células ciliadas *internas* (v. fig. 15-23*B*) son singulares por el hecho de que flotan libremente en la endolinfa. Las estereovellosidades de las células ciliadas *externas* (v. fig. 15-23*C*) se proyectan hacia el interior de la **membrana tectorial** gelatinosa que contiene colágeno. La membrana tectorial está firmemente anclada solamente por un extremo formando una especie de bisagra, de modo que es libre para inclinarse hacia arriba y hacia abajo.

¿Cómo estimulan en realidad las ondas de presión aérea a las células ciliadas auditivas? Los movimientos del estribo contra la ventana oval crean ondas de presión que viajan a través de los líquidos cocleares. Considérese, por ejemplo, lo que sucede cuando la onda sonora alcanza el oído externo.

Paso 1: **el estribo se mueve hacia fuera.** Como resultado, la ventana oval se mueve *hacia fuera* provocando que disminuya la presión en la escala vestibular. Como la perilinfa que rellena las escalas vestibular y timpánica es incompresible y la cóclea está encajonada en un hueso rígido, la ventana redonda se mueve *hacia dentro* (v. fig. 15-19*B*).

Paso 2: **la presión de la escala vestibular desciende por debajo de la presión de la escala timpánica.**

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N15-11 Alfonso Giacomo Gaspare Corti

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

Mientras trabajaba en el laboratorio de Albert von Kölliker en Würzburg (Alemania), Corti (1822–1876) diseñó técnicas de tinción histológica novedosas que le permitieron distinguir elementos individuales, previamente no identificados, dentro de la cóclea. Fue el primero en describir el órgano sensorial que ahora lleva su nombre, el **órgano de Corti.**

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

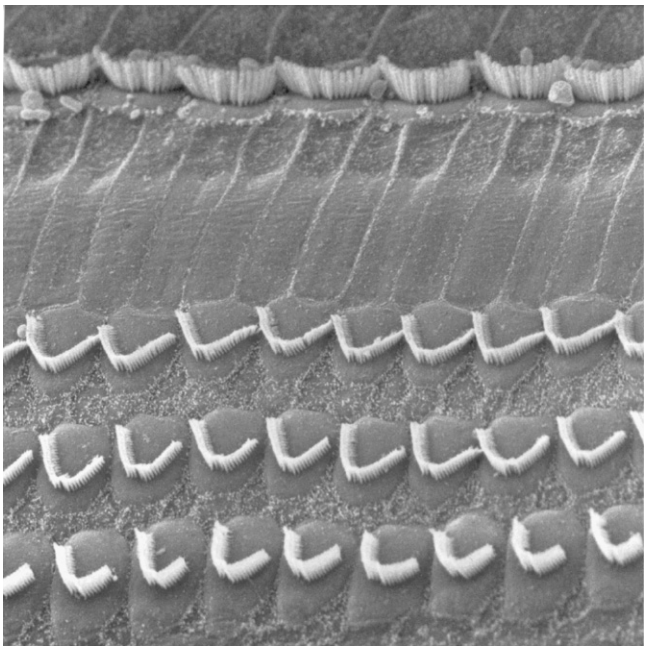


Figura 15-22 Células ciliadas de la cóclea. Esta imagen de microscopio electrónico de barrido muestra las células ciliadas internas y externas del órgano de Corti de una chinchilla después de retirar la membrana tectorial. Las tres filas de células ciliadas externas están en la parte inferior y la fila aislada de células ciliadas interna está en la parte superior. (Cortesía de I. Hunter-Duvar, MD, y R. Harrison, PhD, the Hospital for Sick Children, Toronto, Canadá.)

Paso 3: **la membrana basilar se abomba hacia arriba.** Como la membrana de Reissner es muy fina y flexible, la presión baja de la escala vestibular tracciona hacia arriba de la incompresible escala media, lo que condiciona a su vez que la **membrana basilar** (y el órgano de Corti) se abombe hacia arriba.

Paso 4: **el órgano de Corti genera una fuerza de cizalla en la bisagra de la membrana tectorial.** El abombamiento hacia arriba de la membrana basilar genera una fuerza de cizallamiento entre el haz de estereovellosidades de las células ciliadas externas y la membrana tectorial acoplada.

Paso 5: **los haces de estereovellosidades de las células ciliadas *externas* se inclinan hacia sus estereovellosidades más largas.**

Paso 6: **los canales de transducción se abren en las células ciliadas *externas*.** Como el K^+ es el ion principal, el resultado es la *despolarización* de las células ciliadas externas (v. fig. 15-16*A*), es decir, la **transducción mecánica a eléctrica.** Los cambios en el potencial de membrana inducidos por la transducción se denominan **potencial de receptor.** Los mecanismos moleculares de estos cambios en el V_m (v. pág. 373) son básicamente los mismos que en las células ciliadas vestibulares.

Paso 7: **la despolarización contrae a la proteína motora prestina.** Las células ciliadas externas de los mamíferos expresan valores altos de **prestina** (de la notación musical *presto,* o rápido). La contracción de la miríada de moléculas de prestina, cada una de ellas unida a sus vecinas, determina la contracción de la célula ciliada externa; este fenómeno es exclusivo de las células ciliadas externas y se denomina **transducción eléctrica a mecánica** o **electromotilidad.** Por el contrario, la hiperpolarización (durante los movimientos *hacia abajo* de la membrana basilar) provoca la elongación de las células ciliadas externas. De hecho, la imposición de cambios en el V_m hace que la longitud celular cambie hasta un 5%. El cambio de la forma es rápido, comienza en cuestión de 100 µs. La respuesta mecánica de las células ciliadas externas no depende de los sistemas de ATP,

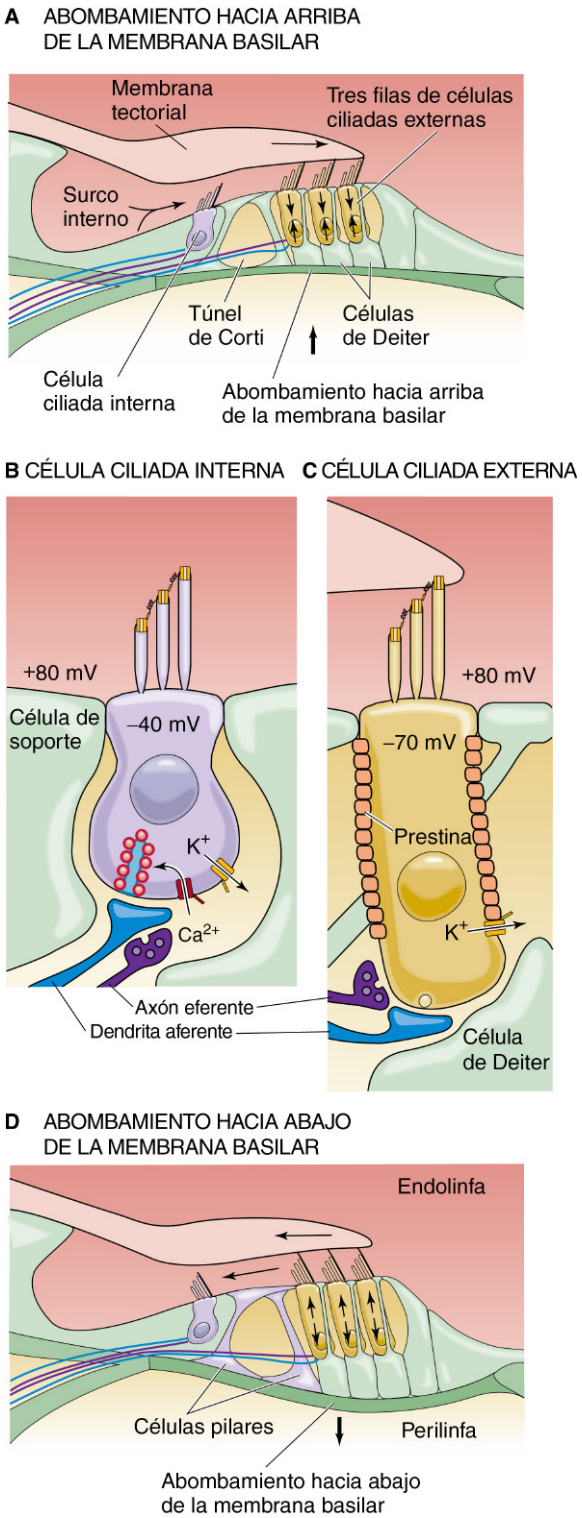


Figura 15-23 Órgano de Corti. **A,** El movimiento de elevación de la membrana basilar inclina las bandas de cilios *hacia* las estereovellosidades más largas, *abriendo* los canales de transducción. **B,** En las células ciliadas internas, la despolarización potencia la liberación del transmisor. **C,** En las células ciliadas externas, la despolarización hace que se contraiga la prestina. **D,** El movimiento de caída de la membrana basilar inclina las bandas de cilios *alejándolos* de las estereovellosidades, *cerrando* los canales de transducción. (Datos de Philine Wangemann, Kansas State University.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

de microtúbulos o de actina, del Ca^{2+} extracelular o de cambios en el volumen celular. La prestina es un miembro de la familia SLC26 de transportadores aniónicos (v. pág. 125), aunque no está claro si funciona como transportador aniónico.

Paso 8: **la contracción de las células ciliadas externas acentúa el movimiento *hacia arriba* de la membrana basilar.** A la inversa, la *elongación* de las células ciliadas externas (durante los movimientos *hacia abajo* de la membrana basilar) acentúa el movimiento *hacia abajo* de la membrana basilar. De este modo, las células ciliadas externas actúan como un **amplificador coclear,** percibiendo y acentuando a continuación rápidamente los movimientos de la membrana basilar. La electromotilidad de las células ciliadas externas es un requisito para la audición sensorial, debido como veremos (v. págs. 380-383) a la capacidad para discriminar tajantemente las frecuencias. En ausencia de prestina, el amplificador coclear deja de funcionar y los animales se vuelven sordos.

Paso 9: **la endolinfa se mueve por debajo de la membrana tectorial.** El movimiento hacia arriba de la membrana basilar, acentuado por el amplificador coclear, fuerza a la endolinfa a fluir hacia fuera desde debajo de la membrana tectorial hacia su punta.

Paso 10: **los haces de células ciliadas *internas* se inclinan hacia las estereovellosidades más largas.** El flujo de la endolinfa ocasiona entonces la inclinación de los haces de estereovellosidades de las células ciliadas internas que flotan libremente.

Paso 11: **los canales de transducción se abren en las células ciliadas internas.** Al igual que en las células ciliadas externas, el resultado es una *despolarización.*

Paso 12: **la despolarización abre los canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje.** La $[Ca^{2+}]_i$ aumenta en las células ciliadas internas.

Paso 13: **las vesículas sinápticas se fusionan liberando glutamato.** El neurotransmisor desencadena potenciales de acción en las neuronas aferentes, retransmitiendo las señales auditivas al tronco encefálico. Obsérvese que la respuesta principal a la despolarización es muy distinta en los dos tipos de células ciliadas. La célula ciliada externa se contrae y por tanto amplifica el movimiento de la membrana basilar. La célula ciliada interna libera neurotransmisor.

Cuando el estribo invierte la dirección y se mueve hacia dentro, también se invierten todos estos procesos. La membrana basilar se abomba hacia abajo. Los canales de transducción se cierran en las células ciliadas externas provocando *hiperpolarización* y elongación celular. El movimiento acentuado hacia abajo de la membrana basilar determina que la endolinfa bajo la membrana tectorial retorne en su movimiento. Los canales de transducción se cierran en las células ciliadas internas causando hiperpolarización y disminución de la liberación de neurotransmisor.

Una pista fascinante de la existencia del amplificador coclear fue la observación inicial de que ¡el oído no solo detecta sonidos, sino que también los genera! Los sonidos de chasquidos cortos desencadenan un «eco», es decir, una vibración breve de la membrana timpánica que dura más que el propio chasquido. Un micrófono en el conducto auditivo puede detectar el eco, que se denomina **emisión otoacústica** evocada. En ocasiones, los oídos dañados pueden producir emisiones otoacústicas espontáneas que pueden ser lo suficientemente ruidosas para ser oídas por alguien situado en la proximidad. **N15-12** La fuente de las emisiones otoacústicas evocadas es el amplificador coclear mediado por prestina: el sonido fuera del oído da lugar a vibraciones de la membrana basilar, las cuales desencadenan cambios activos de longitud de las células ciliadas externas, y estas acentúan a su vez las vibraciones de la membrana basilar (paso 8). En la emisión otoacústica, el sistema funciona entonces en sentido inverso, ya que la membrana basilar ocasiona ondas de presión en los líquidos cocleares, los cuales hacen vibrar a la ventana oval, los osículos y la membrana timpánica, y finalmente generan nuevas ondas de presión en el aire del conducto auditivo.

La cóclea recibe inervación sensorial y motora del **nervio auditivo o coclear,** rama del VIII PC. Más adelante comentaremos la inervación motora (v. pág. 382). Los cuerpos celulares de las neuronas sensoriales o *aferentes* del nervio coclear están en el interior del ganglio espiral, que gira en espiral hacia arriba alrededor del eje de la cóclea (v. fig. 15-20, inferior izquierda). Las dendritas de estas neuronas contactan con células ciliadas vecinas, mientras que los axones se proyectan hasta el núcleo coclear en el tronco encefálico (v. fig. 16-15). Cerca del 95% de las aproximadamente 30.000 neuronas sensoriales (es decir, células de tipo I) de cada nervio coclear inervan al número relativamente escaso de células ciliadas internas, las células sensoriales auditivas verdaderas. El 5% restante de las neuronas del ganglio espiral (es decir, células de tipo II) inervan las abundantes células ciliadas externas, que están tan pobremente inervadas que deben contribuir con muy poca información *directa* acerca del sonido al cerebro.

La sensibilidad a la frecuencia de las células ciliadas auditivas depende de su posición a lo largo de la membrana basilar de la cóclea

La experiencia subjetiva de la discriminación de frecuencias se denomina **tonalidad.** Los seres humanos jóvenes pueden escuchar sonidos con frecuencias que van de 20 a 20.000 Hz. **N15-13** Este rango es modesto para los estándares de la mayoría de los mamíferos, ya que muchos pueden oír hasta 50.000 Hz, y algunos, como las ballenas y los murciélagos, pueden oír sonidos con frecuencias mayores de 100.000 Hz.

Un tono puro continuo (v. pág. 376) produce una onda que viaja a lo largo de la membrana basilar y posee amplitudes distintas en puntos diferentes a lo largo del eje que va desde la base hasta el vértice coclear (fig. 15-24*A*). Los incrementos en la *amplitud* del sonido causan un aumento en la *frecuencia* de potenciales de acción en los axones del nervio auditivo, lo que se conoce como **codificación de frecuencia.** **N15-14** La *frecuencia* del sonido determina *dónde* vibra más la membrana coclear a lo largo de la cóclea, altas frecuencias en un extremo y bajas frecuencias en el otro, y de este modo determina qué células ciliadas se estimulan. Esta selectividad es la base para la **codificación de lugar** en el sistema auditivo; es decir, la selectividad de la frecuencia de una célula ciliada depende fundamentalmente de su posición longitudinal a lo largo de las membranas cocleares. La cóclea es, en esencia, un analizador espectral que evalúa un sonido complejo en función de sus componentes tonales puros, de modo que cada tono puro estimula a una región específica de la cóclea.

Usando métodos ópticos para estudiar oídos de cadáver, Georg von Békésy observó que los sonidos de una frecuencia concreta generan ondas relativamente localizadas en la membrana basilar y que la envoltura de estas ondas cambia de posición en función de la frecuencia del sonido (v. fig. 15-24*B*). Las frecuencias bajas generan sus amplitudes máximas cerca del vértice. A medida que aumenta la frecuencia sonora, la envoltura cambia progresivamente hacia el extremo basal (es decir, cerca de las ventanas oval y redonda). von Békésy **N15-15** recibió el Premio Nobel en Fisiología o Medicina por su trabajo en 1961.

Dos propiedades de la membrana basilar subyacen al gradiente de resonancia apical bajo y basal alto: estrechamiento y rigidez

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N15-12 Emisiones otoacústicas

Colaboración de Philine Wangemann

La amplificación por parte de las células ciliadas externas genera vibraciones de la membrana basilar que viajan a través del oído medio, ponen la membrana timpánica en movimiento y producen un sonido que sale a través del conducto auditivo. Clínicamente más relevantes son las **emisiones otoacústicas transitorias** y las **emisiones otoacústicas producto de la distorsión.** Las emisiones otoacústicas transitorias son sonidos que se detectan en el conducto auditivo milisegundos después de un estímulo breve. La amplificación por parte de las células ciliadas externas no es lineal, lo que significa que la cóclea produce y emite **productos de la distorsión.** Los productos de la distorsión en respuesta a dos tonos puros de frecuencias próximas (f_1 y f_2) guardan relación con estos estímulos mediante una simple fórmula matemática, como por ejemplo, $2f_1 - f_2$ o $2f_2 - f_1$. Las emisiones otoacústicas transitorias y las emisiones otoacústicas producto de la distorsión proporcionan pistas útiles para evaluar la función de las células ciliadas externas.

N15-13 Rango auditivo

Colaboración de Philine Wangemann

El rango de frecuencia auditiva del oído humano está bien adaptado para la percepción del habla, que abarca frecuencias entre 60 y 12.000 Hz. Podemos oír cómodamente sonidos con intensidades desde 0 hasta 120 dB SPL. Los niveles de presión sonora mayores causan dolor o destruyen el oído **N15-9**. Los niveles de presión sonora normales son 20 dB SPL para los susurros, 60 dB SPL para una conversación normal, 80 dB SPL para el tráfico ruidoso y 120 dB SPL para una sirena de tren cercana.

N15-14 Codificación de la frecuencia

Colaboración de Philine Wangemann

La información de la intensidad del sonido se transmite por un **código de frecuencia.** Esto hace referencia al principio de que los aumentos en la *amplitud (intensidad/volumen)* del sonido dan lugar a aumentos en la *frecuencia* de potenciales de acción. Para codificar el rango completo de niveles de presión sonora de 0 a 120 dB SPL es necesaria la cooperación entre las neuronas.

N15-15 Georg von Békésy

En http://www.nobel.se/medicine/laureates/1961/index.html (consultado en diciembre de 2014) puede consultarse más información acerca de Georg von Békésy y del trabajo que le llevó a ganar el Premio Nobel.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

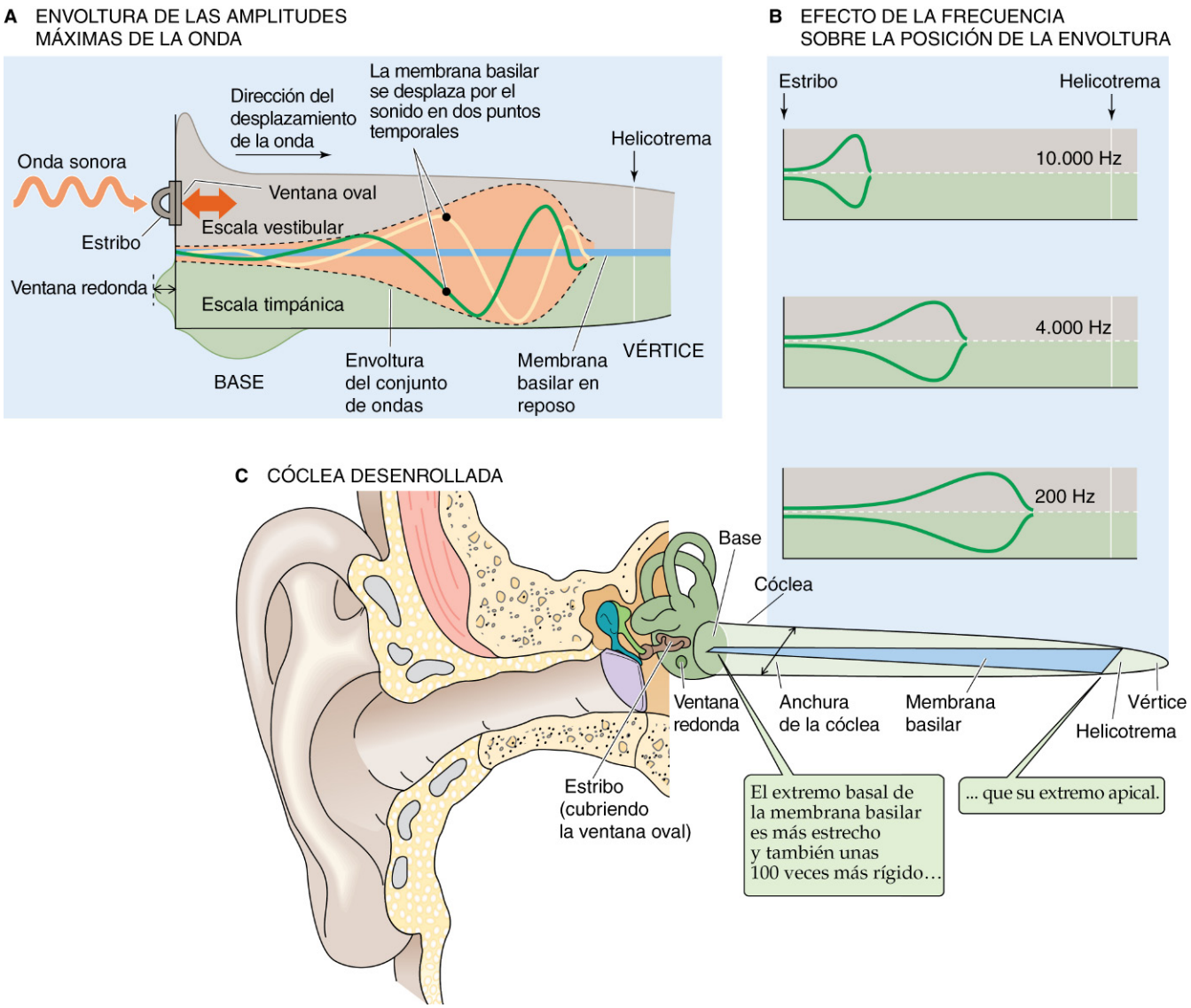


Figura 15-24 Ondas a lo largo de la membrana basilar de la cóclea. **A,** La amplitud de una onda generada por un sonido de una sola frecuencia varía a medida que viaja a lo largo de la membrana basilar. Las curvas verde y amarilla representan una onda en dos momentos diferentes. Las líneas de puntos superior e inferior (es decir, la envoltura) abarcan todas las amplitudes de ondas máximas en todos los puntos en el tiempo. Así pues, una onda no puede escapar nunca de la envoltura. La figura exagera las amplitudes de las ondas viajeras aproximadamente 1 millón de veces. **B,** Para un tono puro de unos 10.000 Hz, la envoltura está confinada a una pequeña región de la membrana basilar cerca del estribo. Para tonos puros de 4.000 Hz y 200 Hz, la parte más ancha de la envoltura se mueve más cerca del helicotrema. **C,** El diámetro de la cóclea se estrecha desde la base hasta el vértice, mientras que la membrana basilar se estrecha en la dirección opuesta.

(v. fig. 15-24*C*). Si pudiéramos desenrollar la *cóclea* y estirarla, veríamos que se estrecha desde la base hasta el vértice. La *membrana basilar* se estrecha en la dirección contraria, más ancha en el vértice y más estrecha en la base, y lo que es más importante, el extremo basal estrecho es 100 veces más rígido que su extremo apical ancho y blando. De este modo, la membrana basilar se asemeja a un arpa. En un extremo (la base, cercana a las ventanas oval y redonda) tiene cuerdas cortas y tensas que vibran a frecuencias altas. En el otro extremo (el vértice) tiene cuerdas más largas y holgadas que vibran a frecuencias bajas.

Aunque los experimentos de von Békésy fueron reveladores, también resultaron paradójicos. Una variedad de datos experimentales sugerían que la sintonización de las células ciliadas vivas es considerablemente más definida que la que podrían producir las envolturas de las ondas viajeras de von Békésy en la membrana basilar. N15-16 Los registros desde las células nerviosas auditivas primarias también están muy definidos, lo que implica que esta sintonización debe ocurrir dentro de la cóclea, no en el SNC. Parte de esta sintonización procede de la estructura de las propias células ciliadas internas. Las situadas cerca de la base tienen estereovellosidades más cortas y rígidas, lo que condiciona que resuenen a frecuencias mayores que las posibles con las estereovellosidades más largas y blandas en las células cerca del vértice.

La curva azul en la figura 15-25 se aproxima a la envoltura de las ondas viajeras de von Békésy para una membrana basilar pasiva procedente de cadáveres. Con niveles sonoros razonables, el desplazamiento *pasivo* máximo de la membrana basilar sería ligeramente de más de 0,1 nm. Esta distancia es menor que la del diámetro de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N15-16 Afinamiento de la sintonización coclear

Colaboración de Philine Wangemann

Las células ciliadas externas expresan la proteína motora prestina a lo largo de la pared celular lateral, que es responsable de la electromotilidad. La despolarización de las células ciliadas externas mediada por la transducción durante la elevación de la membrana basilar hace que la prestina se contraiga; esto acorta el cuerpo de la célula ciliada y aumenta la elevación de la membrana basilar (v. fig. 15-23). Por el contrario, la hiperpolarización durante la bajada de la membrana basilar expande la prestina, elonga las células ciliadas externas y aumenta la bajada de la membrana basilar. Esta electromotilidad, que amplifica y afila el pico de la onda viajera inducida por el sonido, es un requisito para la sensibilidad de la audición y para la capacidad de discriminar con precisión las frecuencias (v. fig. 15-25).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

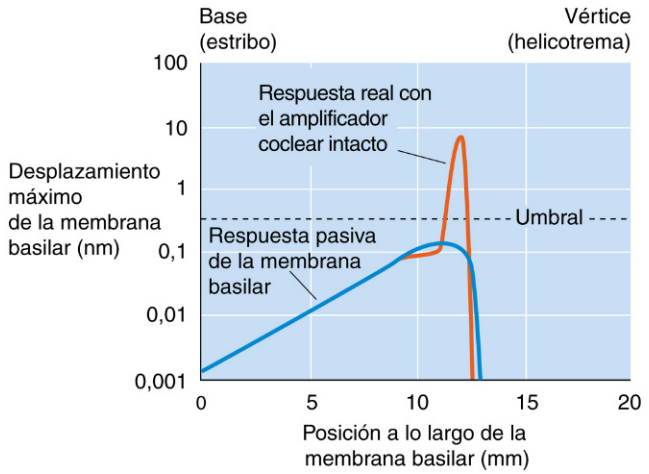


Figura 15-25 Desplazamiento máximo de la membrana basilar. El gráfico muestra el desplazamiento de la membrana basilar en respuesta a un tono puro en función de la distancia a lo largo del eje desde la base hasta el vértice. La línea de puntos indica el umbral del desplazamiento para que se desencadene una respuesta eléctrica. (Datos de Ashmore JF: Mammalian hearing and the cellular mechanisms of the cochlear amplifier. En Corey DP, Roper SD [eds.]: Sensory Transduction. Nueva York, Rockefeller University Press, 1992, págs. 396–412.)

un poro de un canal iónico y también menor que la del umbral (0,3 a 0,4 nm) para una respuesta eléctrica de una célula ciliada. Sin embargo, las mediciones desde la membrana basilar en animales *vivos* (la curva naranja en la figura 15-25) mediante métodos muy sensibles demuestra que los movimientos de la membrana basilar están mucho más localizados y son más grandes que los previstos por von Békésy. El desplazamiento fisiológico máximo es unas 20 veces mayor que el umbral y unas 40 veces mayor que lo previsto por el modelo pasivo de von Békésy. Además, el desplazamiento fisiológico decae bruscamente a cualquiera de los lados del máximo más de 100 veces en cuestión de unos 0,5 mm (hay que recordar que la membrana basilar humana tiene una longitud total de más de 30 mm).

Tanto los desplazamientos fisiológicos extremadamente grandes de la membrana basilar como la sintonización exquisitamente definida de la cóclea dependen del **amplificador coclear** (v. pág. 380). De hecho, un daño selectivo de las células ciliadas externas, por ejemplo, con dosis altas de ciertos antibióticos, reduce considerablemente la definición de la sintonización coclear y disminuye de manera espectacular la amplificación.

El cerebro puede controlar la sintonización de las células ciliadas. Los axones que se originan en el complejo olivar superior en el tronco encefálico establecen sinapsis principalmente sobre las células ciliadas externas y escasamente en los axones aferentes que inervan a las células ciliadas internas. **N15-17** La estimulación de estas fibras eferentes olivococleares suprime la capacidad de respuesta de la cóclea al sonido y parece proporcionar el **enfoque auditivo** al suprimir la capacidad de respuesta ante sonidos indeseables, lo cual nos permite oír mejor en ambientes ruidosos (cuadro 15-2). El principal neurotransmisor eferente es la acetilcolina (ACh), que activa a los receptores ionotrópicos de ACh (v. págs. 206-207), canales catiónicos no selectivos, y provoca la entrada de Ca^{2+}. El flujo entrante de Ca^{2+} activa los canales de K^+ activados por Ca^{2+}, causando una hiperpolarización, es decir, un potencial postsináptico inhibidor, que suprime la electromotilidad de las células ciliadas externas y los potenciales de acción en las dendritas aferentes. De este modo, los axones eferentes permiten que el cerebro controle la ganancia del oído interno.

CUADRO 15-2 Implantes cocleares

La causa más frecuente de sordera humana es una lesión de las células ciliadas de la cóclea. **N15-18** Este daño puede deberse a factores genéticos, a diversos fármacos (p. ej., algunos antibióticos como la quinina), a la exposición crónica a sonidos fuertes y a otros tipos de enfermedad. Incluso en el caso de que se hayan destruido todas las células ciliadas, si el nervio auditivo está intacto, a menudo es posible restablecer una audición sustancial con un implante coclear.

En esencia, un implante coclear **N15-19** es una cóclea electrónica. La mayor parte del sistema se coloca fuera del cuerpo. El usuario lleva un cabezal con un micrófono que se conecta a un procesador del habla digital impulsado por una pequeña pila. Este procesador envía señales a un transmisor de radio en miniatura dispuesto cerca del cuero cabelludo que transmite señales codificadas digitalmente, sin cables que penetran la piel, hasta un receptor/descodificador implantado quirúrgicamente en el hueso mastoideo cerca del oído. Una serie muy fina y flexible de cables transporta la señal a través de un orificio diminuto hacia el extremo basal de la cóclea, donde una serie de 8 a 22 electrodos descansan cerca de las terminaciones nerviosas auditivas (donde estarían las células ciliadas sanas normalmente) a lo largo de la cóclea. Cada electrodo activa a una pequeña porción de axones del nervio auditivo.

El implante coclear aprovecha la disposición tonotópica de las fibras nerviosas auditivas. Mediante una estimulación cerca de la base de la cóclea, es posible desencadenar una percepción de sonidos de alta frecuencia; la estimulación hacia el vértice suscita sonidos de frecuencias bajas. La eficacia del implante puede ser extraordinaria. Los usuarios necesitan un entrenamiento de unos pocos meses o algo más, y en muchos casos, logran una comprensión sumamente buena de las palabras habladas, incluso a través de un teléfono.

La popularidad de los implantes ha mejorado en paralelo a los avances tecnológicos y de seguridad. En 2010, más de 200.000 personas estaban usando implantes en todo el mundo, y 80.000 de ellos eran lactantes y niños. Los mejores candidatos para los implantes cocleares son los niños pequeños (los más óptimos hasta de 1 año) y los niños mayores o los adultos cuya sordera se adquirió después de que aprendieran a hablar. Los niños mayores de 7 años y los adultos cuya sordera precedió a cualquier experiencia con el habla por lo general no consiguen tan buenos resultados con los implantes cocleares. Los sistemas de neuronas sensoriales en el cerebro, incluyendo el sistema auditivo, deben experimentar actividad sensorial entrante a una edad temprana para poder desarrollarse convenientemente. Cuando se priva al sistema auditivo de sonidos en las primeras etapas de la vida, puede que nunca se desarrolle una función normal por completo, incluso aunque se restablezcan las entradas sensoriales durante la edad adulta.

RECEPTORES SENSORIALES SOMÁTICOS, PROPIOCEPCIÓN Y DOLOR

La sensación somática es el más generalizado y diverso de los sistemas sensoriales corporales (*soma* significa «cuerpo» en griego). Sus receptores se distribuyen por todo el cuerpo en lugar de estar condensados en superficies sensoriales pequeñas y especializadas como en la mayoría de los otros sistemas sensoriales. Los receptores somatosensoriales cubren la piel, el tejido subcutáneo, los músculos esqueléticos, los huesos y las articulaciones, los principales órganos internos, los epitelios y el sistema cardiovascular. Estos receptores también varían mucho en su especificidad. El cuerpo posee mecanorreceptores para transducir la presión, el estiramiento,

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N15-17 Procesamiento central de los patrones auditivos

Colaboración de Philine Wangemann

Los patrones auditivos son analizados en el geniculado medial y en la corteza auditiva. Las neuronas en dichas zonas suelen estar sumamente especializadas y solamente responden a patrones específicos en sus frecuencias e intensidades. La interpretación de los elementos del sonido exige la presencia de entradas corticales más allá de la corteza auditiva.

El procesamiento central se evalúa clínicamente mediante los **registros auditivos del tronco encefálico.** La descarga coordinada de las neuronas en respuesta a estímulos breves (chasquidos o pitidos tonales) produce fluctuaciones transitorias que pueden detectarse mediante electrodos de superficie. Las fluctuaciones del voltaje características ocurren entre 2 y 12 milisegundos después del estímulo y pueden asociarse con la actividad de grupos neuronales de la vía auditiva, incluyendo el nervio coclear, el núcleo coclear y el complejo olivar superior.

N15-18 Hipoacusia conductiva

Colaboración de Philine Wangemann

Las hipoacusias conductivas son trastornos que comprometen la conducción del sonido a través del oído externo, la membrana timpánica o el oído medio. Las diferencias de presión a uno y otro lado de la membrana timpánica (tímpano) pueden romperla. La acumulación de líquido en el oído medio puede dar lugar a una hipoacusia conductiva que se observa con particular frecuencia en niños con **infecciones del oído medio (otitis media).** Con un tratamiento adecuado, la hipoacusia secundaria a una otitis media suele ser autolimitada. La **otoesclerosis,** que aumenta la rigidez de la cadena de huesecillos, es otra causa frecuente de hipoacusia conductiva.

Los tratamientos para la hipoacusia conductiva abarcan a una paleta de dispositivos que van desde audífonos hasta implantes en el oído medio. Los **audífonos** amplifican el sonido en el conducto auditivo externo. Los dispositivos protésicos pueden reemplazar a la membrana timpánica y a la cadena de osículos. Los **implantes del oído medio** se sujetan al yunque y potencian las vibraciones de la cadena de osículos.

N15-19 Implantes cocleares

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

En las páginas de Internet siguientes puede consultarse más información sobre los implantes cocleares:
http://www.nidcd.nih.gov/health/hearing/pages/coch.aspx
http://ecs.utdallas.edu/loizou/cimplants/tutorial/

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

la vibración y el daño tisular; termorreceptores para calibrar la temperatura; y quimiorreceptores para percibir una amplia gama de sustancias. La sensación somática (o **somestesia**) suele considerarse una combinación de al menos cuatro modalidades sensoriales: los sentidos del tacto, temperatura, posición corporal (propiocepción) y dolor (nocicepción).

Una gama de terminaciones sensoriales en la piel transduce los estímulos mecánicos, térmicos y químicos

Se necesitan muchas clases de receptores especializados para satisfacer la amplia gama de demandas sensoriales. Los receptores sensoriales somáticos van desde simples terminaciones nerviosas desnudas hasta combinaciones complejas de nervios, músculos, tejido conjuntivo y células de soporte. Como hemos visto, los otros principales sistemas sensoriales tienen solo un tipo de receptor sensorial o una serie de subtipos muy similares.

Los **mecanorreceptores,** que son sensibles a la distorsión física como la inclinación o el estiramiento, representan a un gran número de receptores sensoriales somáticos. Existen por todo el cuerpo y monitorizan lo siguiente: contacto físico con la piel, presión sanguínea en el corazón y los vasos, estiramiento del intestino y la vejiga, y presión sobre los dientes. La zona de transducción de estos mecanorreceptores es una o más ramificaciones axonales amielínicas. Nuestros avances en los conocimientos de la naturaleza molecular de la transducción mecanosensorial han sido relativamente lentos. De forma parecida al proceso de transducción en las células ciliadas, la de las terminaciones nerviosas mecanorreceptoras implica probablemente la apertura de canales iónicos. Algunos de estos canales pertenecen a la superfamilia TRP (v. tabla 6-2, familia n.° 5).

Los **termorreceptores** responden mejor a cambios en la temperatura, mientras que los **quimiorreceptores** son sensibles a diversas clases de alteraciones químicas. En los tres apartados siguientes describiremos los mecanorreceptores, los termorreceptores y los quimiorreceptores localizados en la piel.

Los mecanorreceptores de la piel proporcionan la sensibilidad ante estímulos específicos como la vibración y una presión constante

La piel nos protege del entorno impidiendo la evaporación de los líquidos corporales, la invasión de microbios, la abrasión y los daños ocasionados por la luz solar. Sin embargo, también nos proporciona nuestro contacto más directo con el mundo. Los dos tipos principales de piel de los mamíferos son *con pelo* y *glabra (lampiña)*. La **piel glabra** (o lampiña) está en las palmas de nuestras manos y en las yemas de los dedos de la mano y en las plantas de nuestros pies, y en las almohadillas de nuestros dedos de los pies (fig. 15-26*A*). La **piel con pelo** constituye la mayor parte del resto y difiere ampliamente en cuanto a su abundancia de vello. Los dos tipos de piel tienen una capa externa, la **epidermis,** y una capa interna, la **dermis,** y ambas están inervadas por receptores sensoriales. Los receptores de la piel son sensibles a numerosos tipos de estímulos y responden cuando la piel vibra, cuando se presiona, cuando se pellizca o cuando se golpea, o bien cuando su vello se inclina o sufre tracción. Estas clases de energía mecánica son bastante diferentes, si bien podemos percibirlas y diferenciarlas todas. La piel posee también una sensibilidad exquisita; por ejemplo, podemos percibir de forma fiable un punto de solamente 0,006 mm de alto y 0,04 mm de ancho cuando se golpea en una yema de los dedos de la mano. ¡El punto estándar del sistema Braille es 167 veces mayor!

Las terminaciones sensoriales en la piel adoptan muchas formas y la mayoría de ellas reciben sus nombres en honor a los histólogos europeos del siglo XIX que las observaron y las popularizaron. El

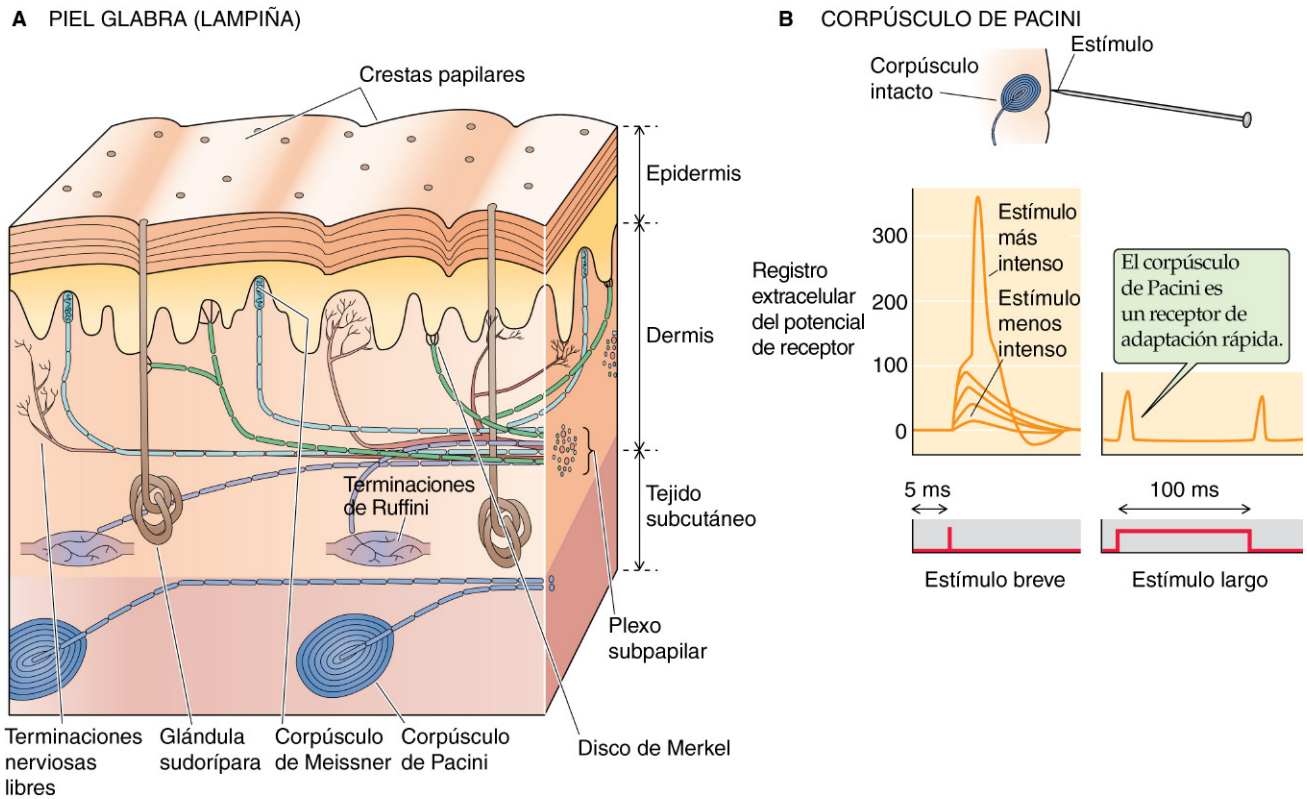


Figura 15-26 Sensores en la piel. (Datos de Mendelson M, Loewenstein WR: Mechanisms of receptor adaptation. Science 144:554–555, 1964.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

mecanorreceptor más grande y mejor estudiado es el **corpúsculo de Pacini,** que mide hasta 2 mm de largo y casi 1 mm de diámetro (v. fig. 15-26*B*). El corpúsculo de Pacini se localiza en el tejido subcutáneo de la piel glabra y con pelo. Tiene una cápsula ovoide con 20 a 70 capas concéntricas de tejido conjuntivo a modo de cebolla y una terminal nerviosa en el medio. La cápsula es responsable de la respuesta de adaptación rápida del corpúsculo de Pacini. Cuando la cápsula se comprime, se transfiere energía a la terminal nerviosa, se deforma su membrana y se abren los canales mecanosensitivos. La corriente que fluye a través de los canales genera un potencial de receptor despolarizante que, si es lo suficientemente grande, provoca que el axón descargue un potencial de acción (v. fig. 15-26*B,* panel izquierdo). Sin embargo, las capas de la cápsula son resbaladizas debido a la presencia de un líquido viscoso entre ellas. Si se mantiene la presión del estímulo, las capas se deslizan unas sobre las otras y la transferencia de la energía del estímulo desaparece, de modo que los terminales axonales subyacentes dejan de deformarse y se disipa el potencial de receptor (v. fig. 15-26*B,* panel derecho). Cuando se libera la presión, los fenómenos se invierten por sí mismos y la terminal se despolariza de nuevo. De esta manera, la cobertura no neural del corpúsculo de Pacini especializa al corpúsculo para percibir vibraciones y hace que se vuelva casi insensible a una presión constante. El corpúsculo de Pacini es más sensible a vibraciones de 200 a 300 Hz y su umbral aumenta espectacularmente por debajo de 50 Hz y por encima de 500 Hz. La sensación evocada por la estimulación del corpúsculo de Pacini es una sensación de un zumbido escasamente localizada.

Werner Loewenstein y colaboradores demostraron en la década de 1960 la importancia de la cápsula del corpúsculo de Pacini respecto a su sensibilidad a la frecuencia de estimulación. Mediante una disección fina, fueron capaces de retirar la cápsula de corpúsculos aislados. Observaron que la terminal nerviosa desnuda resultante es mucho menos sensible a los estímulos vibratorios y mucho más sensible a una presión constante. Claramente, la cápsula modifica la sensibilidad del mecanorreceptor axónico desnudo. El corpúsculo de Pacini encapsulado es un ejemplo de un sensor de **adaptación rápida,** mientras que la terminación nerviosa descapsulada se comporta como un sensor de **adaptación lenta.**

En la dermis existen otros tipos de mecanorreceptores encapsulados, pero ninguno se ha estudiado tan bien como los corpúsculos de Pacini. Los **corpúsculos de Meissner** (v. fig. 15-26*A*) se localizan en las crestas de la piel lampiña y su tamaño es una décima parte de la de los corpúsculos de Pacini. Son sensores de adaptación rápida, aunque menos que los de Pacini. Los **corpúsculos de Ruffini** se parecen a corpúsculos de Pacini diminutos, y al igual que estos últimos, están en el tejido subcutáneo de la piel glabra y con pelo. Sus estímulos preferidos podrían denominarse vibraciones «aleteantes». Al ser receptores de adaptación relativamente *lenta,* responden mejor a frecuencias bajas. Los **discos de Merkel** también son receptores de adaptación lenta constituidos a partir de una célula epitelial no neural aplanada que establece sinapsis en una terminal nerviosa. Están en el borde de la dermis y la epidermis de la piel glabra. No está claro si es un terminal nervioso o una célula epitelial mecanosensible. Los terminales nerviosos de los **bulbos terminales (corpúsculos) de Krause** parecen anudados. Inervan áreas limítrofes de piel seca y membranas mucosas (p. ej., alrededor de los labios y los genitales externos) y probablemente sean mecanorreceptores de adaptación rápida.

Los **campos receptores** de los diferentes tipos de receptores cutáneos varían notablemente de tamaño. Los corpúsculos de Pacini tienen campos receptores extremadamente amplios (fig. 15-27*A*), mientras que los de los corpúsculos de Meissner (v. fig. 15-27*B*) y los de los discos de Merkel son muy pequeños. Parece que los dos últimos son responsables de la capacidad de las yemas de los dedos de la mano para realizar discriminación táctil muy fina. Los campos receptores pequeños constituyen un factor importante para lograr una elevada resolución espacial. La resolución es sumamente variable, un hecho que puede demostrarse fácilmente midiendo la discriminación cutánea de dos puntos. Tras doblar un clip sujetapapeles para darle forma de U, se va variando la distancia entre las puntas y se va comprobando con qué facilidad puede distinguirse el contacto de una de las puntas frente a las dos sobre la palma de la mano, sobre las yemas de los dedos de la mano, en los labios, en la espalda y en el pie. Para evitar sesgos, un colaborador, y no el propio paciente, debe ser el que aplique el estímulo. Los resultados se comparan con los datos estandarizados (v. fig. 15-27*C*).

Sigue siendo difícil identificar a las moléculas responsables de la transducción somatosensitiva. Una amplia gama de subtipos del canal TRP transducen los estímulos mecánicos en especies de invertebrados (p. ej., *Drosophila, Caenorhabditis elegans*). En los mamíferos, los canales iónicos de adaptación rápida se asocian a receptores para el tacto superficial y varios de los canales TRPC parecen estar implicados en la sensibilidad al tacto superficial en los ratones. Una proteína no TRP denominada Piezo2 se asocia a las corrientes mecanosensitivas de adaptación rápida en neuronas sensoriales de ratón, y, al suprimir la expresión de la Piezo2, se provocan defectos en el tacto. Otros canales mecanosensitivos se expresan en algunas neuronas sensoriales, como el TRPA1 y el TRPV4, canales de potasio con dos poros (KCNK), y canales de sodio epiteliales/degenerina (especialmente ASIC1 a ASIC3 y sus proteínas accesorias), pero sus cometidos en la mecanosensibilidad de los mamíferos siguen siendo contradictorios.

Uno de los motivos por los que es difícil identificar a los canales mecanosensitivos es que a menudo necesitan asociarse a otros componentes celulares para ser sensibles a los estímulos mecánicos. Los mecanismos a través de los cuales se transfiere la fuerza mecánica desde las células a sus membranas y a los canales mecanosensibles son poco claros. Los canales iónicos pueden estar físicamente acoplados a estructuras extracelulares (p. ej., fibras de colágeno) o a componentes del citoesqueleto (p. ej., actina, microtúbulos) que transfieren energía a partir de la deformación de la célula al mecanismo de apertura del canal. Los canales iónicos de neuronas sensoriales con apertura mecánica, como los que necesitan Piezo2, dependen de la actina del citoesqueleto. Algunos canales pueden ser sensibles a la fuerza, al desplazamiento o a la curvatura de la bicapa lipídica propiamente dicha y no necesitan otros tipos de proteínas de anclaje. Otros canales pueden responder a segundos mensajeros desencadenados mecánicamente como el DAG (que actúa directamente sobre el canal) o el IP_3 (que actúa indirectamente vía un receptor para el IP_3).

Dos cosas determinan la sensibilidad de la discriminación espacial en una zona de la piel. La primera es el tamaño de los campos receptores de los receptores; si son pequeños, es más probable que las dos puntas del clip sujetapapeles estimulen diferentes grupos de receptores. El segundo parámetro que determina la discriminación espacial es la densidad de los receptores en la piel. De hecho, la discriminación de dos puntos en las yemas de los dedos de la mano es mejor que la de la palma, aunque sus campos receptores son del mismo tamaño. La clave para una discriminación más fina en las yemas de los dedos es la mayor *densidad* de receptores. El hacinamiento de receptores por cada milímetro cuadrado de la yema de los dedos de la mano ofrece una segunda ventaja: como el SNC recibe más información por estímulo, tiene más probabilidades de detectar estímulos muy pequeños.

Aunque rara vez pensamos en ello, los **pelos** son una parte sensible del sistema somatosensorial. Para algunos animales, el

booksmedicos.org

booksmedicos.org

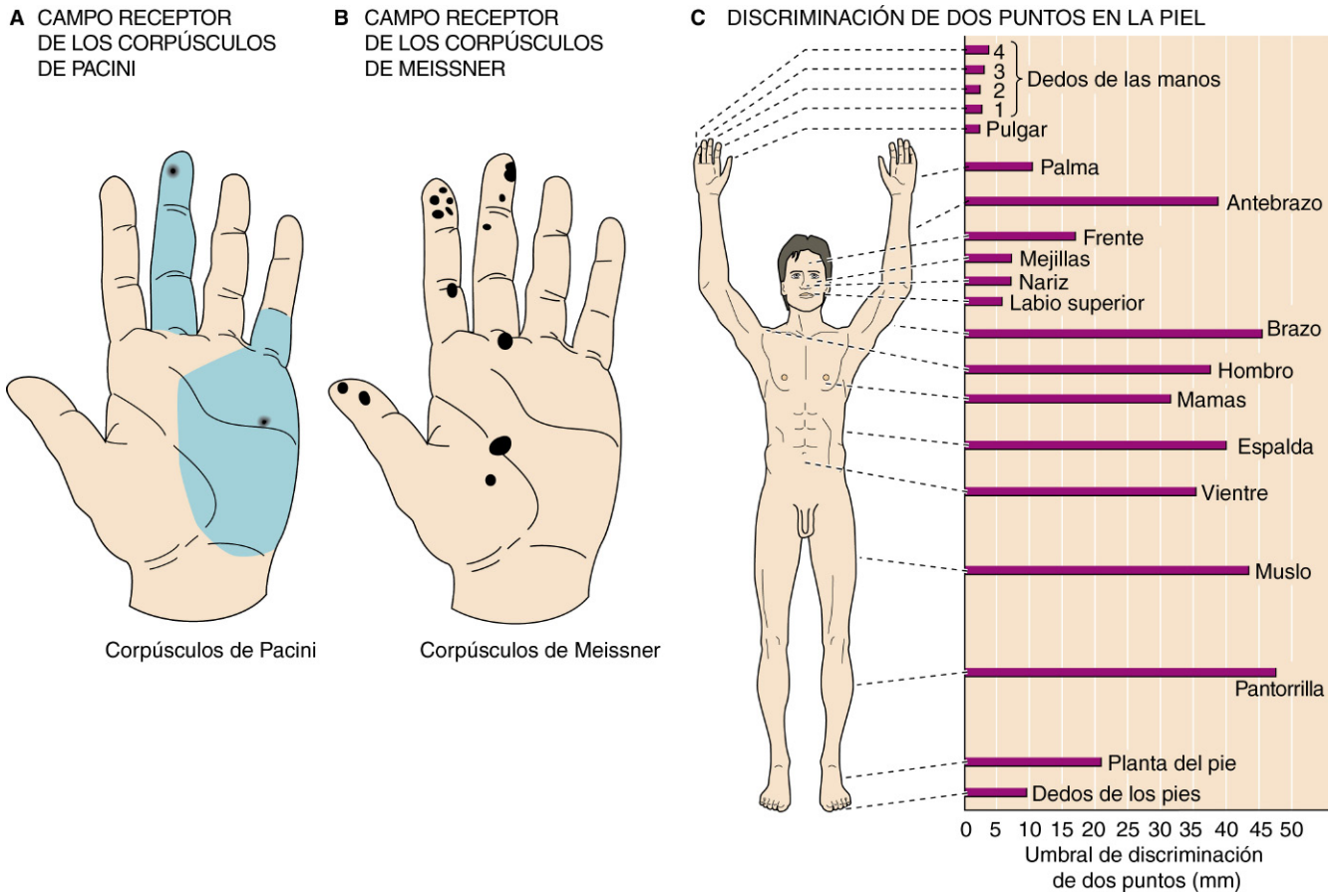


Figura 15-27 Campos receptores y discriminación espacial de los mecanorreceptores cutáneos. **A,** Cada uno de los dos puntos negros indica un área de *sensibilidad máxima* de un solo corpúsculo de Pacini. Cada zona azul-verdosa es el campo receptor de un corpúsculo (es decir, el corpúsculo responde cuando la fuerza del estímulo aumenta lo suficiente en cualquier lugar dentro de la zona). **B,** Cada punto representa la totalidad del campo receptor de un solo corpúsculo de Meissner. Obsérvese que los campos son mucho menores que en **A. C,** Las barras horizontales representan la distancia mínima a la que pueden percibirse dos puntos en localizaciones diferentes del cuerpo. La discriminación espacial depende de la densidad de receptores y del tamaño del campo receptor. (**A** y **B,** Datos de Vallbo AB, Johansson RS: Properties of cutaneous mechanoreceptors in the human hand related to touch sensation. Hum Neurobiol 3:3–14, 1984; **C,** datos de Weinstein S: Intensive and extensive aspects of tactile sensitivity as a function of body part, sex and laterality. En Kenshalo DR [ed.]: The Skin Senses. Springfield, IL, Charles C Thomas, 1968.)

pelo constituye uno de los principales sistemas sensoriales. Los roedores baten sus largas vibrisas faciales (pelos) y perciben la textura, la distancia y la forma de su entorno próximo. Los pelos crecen a partir de **folículos** incrustados en la piel y cada uno de estos presenta una inervación rica constituida por terminaciones nerviosas libres mecanorreceptoras que se enrollan a su alrededor o que discurren en paralelo. La inclinación del pelo determina la deformación del folículo y del tejido circundante, lo que produce el estiramiento, la inclinación o el aplanamiento de las terminaciones nerviosas y aumenta o disminuye su frecuencia de descarga. Varios mecanorreceptores inervan los folículos pilosos y pueden ser de adaptación lenta o rápida.

Termorreceptores independientes detectan el calor y el frío

Las neuronas son sensibles a los cambios de temperatura, de forma parecida a como lo son todas las reacciones químicas de la vida. La sensibilidad neuronal a la temperatura tiene dos consecuencias: en primer lugar, las neuronas pueden medir la temperatura; pero en segundo lugar, para que funcionen correctamente, la mayoría de los circuitos neurales deben mantenerse a una temperatura relativamente estable. Las neuronas del SNC de los mamíferos son especialmente vulnerables a los cambios de temperatura. Mientras que las temperaturas tisulares de la piel pueden variar entre 20 °C y 40 °C sin generar daños ni molestias, la temperatura cerebral debe estar próxima a 37 °C para que no se produzca una grave disfunción. El cuerpo dispone de sistemas complejos para controlar estrechamente la temperatura cerebral (es decir, la temperatura central) (v. págs. 1198-1201). Aunque todas las neuronas son sensibles a la temperatura, no todas son termorreceptoras. Gracias a mecanismos de membrana específicos, algunas neuronas son extremadamente sensibles a la temperatura y parecen estar adaptadas al cometido de sentirla. Aunque en la piel existen infinidad de neuronas sensibles a la temperatura, también se agrupan en el hipotálamo y en la médula espinal (v. págs. 1198-1199). Los sensores de temperatura hipotalámicos, al igual que sus homólogos cutáneos, son importantes para la regulación de las respuestas fisiológicas que mantiene estable la temperatura del cuerpo.

Las percepciones de la temperatura reflejan aparentemente la actividad de los receptores para el calor y el frío localizados en la piel. Los termorreceptores, al igual que los mecanorreceptores,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

no muestran una distribución uniforme por la piel. Cuando se realiza un mapa de la sensibilidad de la piel a la temperatura con una pequeña sonda de calor o frío, podemos observar puntos de aproximadamente 1 mm de diámetro que son especialmente sensibles al calor o al frío, pero no a ambos. Además, algunas zonas cutáneas son relativamente insensibles. La disociación espacial de los mapas de calor y frío muestra que son submodalidades independientes, con receptores separados para codificar a cada uno. Los registros de fibras sensoriales aisladas han confirmado dicha conclusión. Las respuestas de los termorreceptores para el calor o el frío se adaptan durante los estímulos prolongados, al igual que hacen normalmente numerosos receptores sensoriales. La mayor parte de los termorreceptores cutáneos probablemente sean terminaciones nerviosas libres sin una especialización obvia. Sus axones son pequeños, ya sean *fibras C* amielínicas o *fibras Aδ* mielínicas del diámetro más pequeño (v. tabla 12-1).

Somos capaces de percibir cambios en la temperatura media de la piel de hasta 0,01 °C. Dentro de la piel existen tipos de termorreceptores independientes que son sensibles a un rango de temperaturas relativamente calientes o frías. En la figura 15-28*A* se muestra cómo una frecuencia de descarga estable de los dos tipos de receptores varía con la temperatura. Los **receptores de calor** comienzan a descargar por encima de unos 30 °C y aumentan su frecuencia de descarga estable hasta los 44 a 46 °C, más allá de la cual la frecuencia disminuye abruptamente y empieza una sensación de dolor, mediada presumiblemente por terminaciones nociceptivas (v. apartado siguiente). Los **receptores de frío** muestran una respuesta térmica mucho más amplia. Están relativamente silentes a temperaturas cutáneas de unos 40 °C, pero su frecuencia de descarga estable aumenta a medida que disminuye la temperatura entre 24 y 28 °C. Los descensos adicionales en la temperatura provocan que disminuya la frecuencia de descarga estable de los receptores al frío hasta que la temperatura alcanza unos 10 °C. Por debajo de dicha temperatura, la descarga cesa y el frío pasa a convertirse en un eficaz anestésico local.

Aparte de la respuesta *tónica* que acabamos de describir (es decir, la frecuencia de descarga estable) los receptores para el frío tienen también una respuesta *fásica* que les permite transmitir *cambios* en la temperatura. Como se muestra en la figura 15-28*B,* cuando la temperatura cambia bruscamente desde 20,5 hasta 15,2 °C (ambos puntos están a la izquierda del máximo en la figura 15-28*A*), la frecuencia de descarga aumenta de forma transitoria (es decir, respuesta fásica). Sin embargo, el nuevo estado estable es más bajo, como sugeriría el par de puntos de la izquierda en la figura 15-28*A*. Cuando la temperatura cambia bruscamente desde 35 hasta 31,5 °C (ambos puntos están a la derecha del máximo en la figura 15-28*A*), la frecuencia de descarga aumenta de forma transitoria y el nuevo estado estable es más alto, como lo sugiere el par de puntos de la derecha en la figura 15-28*A*.

La transducción de las temperaturas relativamente cálidas es llevada a cabo por varios tipos de canales TRPV (específicamente TRPV1 a TRPV4; v. tabla 6-2, familia n.° 5) expresados en los termorreceptores. El TRPV1 es un receptor vanilloide, es decir, que se activa por la clase de compuestos vanilloide que abarca a la capsaicina, el ingrediente pungente que da a los alimentos picantes su calidad quemante. Atinadamente, ¡el chile sabe «caliente» porque activa a algunos de los mismos canales iónicos que activa también el calor! Los canales TRPV1 y TRPV2 tienen umbrales de temperatura dolorosamente altos (~43 °C y ~50 °C, respectivamente) y de este modo facilitan la mediación de los aspectos nocivos de la termorrecepción (v. pág. 387). Otros canales TRPV (TRPV3 y TRPV4) se activan a temperaturas más moderadas y son los que presumiblemente nos proporcionan las sensaciones cálidas.

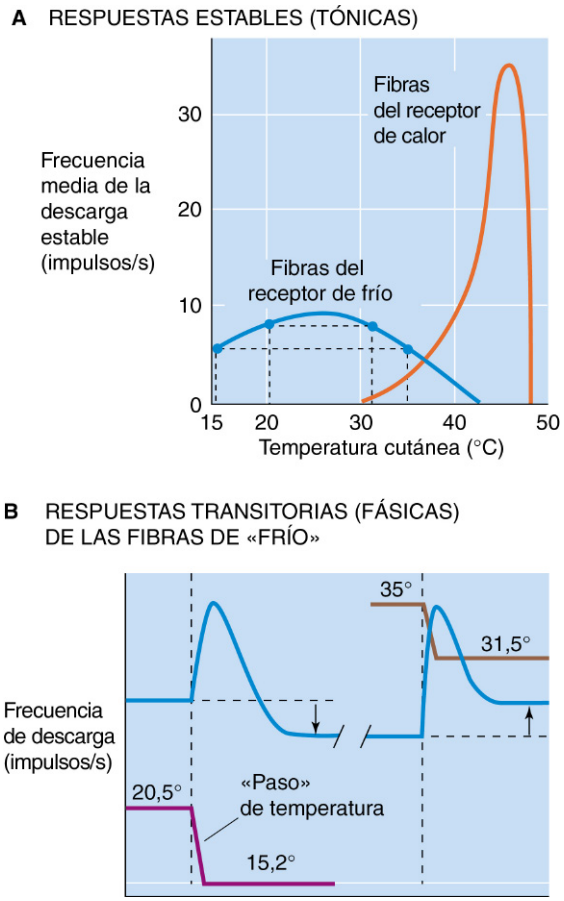


Figura 15-28 Sensibilidad térmica de los termorreceptores cutáneos. **A,** Las curvas representan la media de las frecuencias de descarga de las neuronas de los receptores de calor y los receptores de frío. **B,** Estos datos de dos experimentos sobre receptores de frío muestran los efectos del enfriamiento en dos pasos de similar magnitud pero empezando a temperaturas diferentes (20,5 y 35 °C). En ambos casos, las respuestas transitorias (fásicas) son similares: un aumento en la frecuencia de descarga. Cuando la temperatura inicial es de 20,5 °C, la frecuencia de descarga final es menor que la inicial. Sin embargo, cuando la temperatura inicial es de 35 °C, la frecuencia final es mayor que la inicial. (Datos de Somjen GG: Sensory Coding in the Mammalian Nervous System. Nueva York, Appleton-Century-Crofts, 1972.)

Otro canal TRP, el TRPM8, actúa como mediador de las sensaciones de frío moderado. Los canales TRPM8 empiezan a abrirse a temperaturas menores de unos 27 °C y se activan al máximo a 8 °C. En una analogía notable con el canal TRPV1 sensible al calor (el receptor de la capsaicina), el canal TRPM8 sensible al frío es un receptor de mentol. El mentol evoca sensaciones de frío porque activa al mismo canal iónico que se abre con las temperaturas frías.

Los nociceptores son terminaciones sensoriales especializadas que transducen estímulos dolorosos

La energía física que es informativa a niveles bajos y moderados puede ser destructiva a una intensidad mayor. Las sensaciones de dolor nos motivan a evitar dichas situaciones. Los **nociceptores** son los receptores que facilitan la mediación de las sensaciones dolorosas agudas para advertirnos de que el tejido corporal está siendo dañado o que está en riesgo de verse dañado (como implica su raíz latina: *nocere* [herir] + *recipere* [recibir]). El sistema que percibe el dolor es enteramente independiente de las otras modalidades que ya hemos comentado; dispone de sus propios receptores periféricos y de una serie de circuitos centrales complejos, dispersos

booksmedicos.org

booksmedicos.org

y singulares desde el punto de vista químico. Los nociceptores son terminaciones nerviosas libres ampliamente distribuidas por todo el cuerpo. Inervan la piel, el hueso, el músculo, la mayoría de los órganos internos, los vasos sanguíneos y el corazón. Irónicamente, los nociceptores suelen estar ausentes en la sustancia cerebral propiamente dicha, si bien sí se encuentran en las meninges.

La selectividad de los nociceptores es variable. Los **nociceptores mecánicos,** algunos de los cuales son bastante selectivos, responden a una presión fuerte, y en particular a la presión por objetos afilados. Un subgrupo de nociceptores expresan el **receptor D acoplado a proteína G relacionada con Mas (MrgprD);** la ablación genética de estas neuronas determina que los ratones se vuelvan insensibles a estímulos mecánicos nocivos sin afectar a sus respuestas al calor o al frío dolorosos. Los canales TRPA1 están implicados en algunas formas de mecanosensibilidad relacionada con el dolor y pueden transducir estímulos que desencadenan dolor originado en vísceras como el colon y la vejiga.

Los **nociceptores térmicos** señalan un calor quemante (por encima de los 45 °C, cuando los tejidos empiezan a destruirse) o un frío insano; las neuronas nociceptivas sensibles al calor expresan los canales TRPV1 y TRPV2, mientras que los nociceptores sensibles al frío expresan los canales TRPA1 y TRPM8. Una canal de Na^+ singularmente resistente al frío, el Nav1.8, permite que los nociceptores sensibles al frío sigan descargando potenciales de acción, incluso a temperaturas lo suficientemente bajas como para silenciar a otras neuronas.

Los **nociceptores químicos,** mecánicamente insensibles, responden ante una gama de sustancias, como el K^+, los valores extremos de pH, sustancias neuroactivas como la histamina y la bradicinina procedentes del propio cuerpo, y diversos irritantes procedentes del entorno. Algunos nociceptores quimiosensibles pueden expresar canales TRP que responden, entre otras cosas, a irritantes derivados de plantas como la capsaicina (TRPV1), el mentol (TRPM8) y los derivados picantes de la mostaza y el ajo (TRPA1).

Por último, los **nociceptores multimodales** son terminaciones nerviosas aisladas que son sensibles a combinaciones de estímulos mecánicos, térmicos y químicos. Los axones nociceptivos abarcan las fibras Aδ rápidas y a las fibras C amielínicas lentas. Los axones Aδ facilitan la mediación de las sensaciones de dolor intenso y brusco; las fibras C desencadenan sensaciones de dolor sordo y quemante más persistentes. El canal del Na^+ Nav1.7 muestra una relación con el dolor particularmente interesante. Los pacientes con mutaciones de pérdida de función del Nav1.7 son insensibles a los estímulos nocivos y experimentan numerosas lesiones relacionadas con la carencia de reflejos protectores. Varias mutaciones de ganancia de función del Nav1.7 generan una hiperexcitabilidad del canal y síndromes de intenso dolor crónico.

Las sensaciones dolorosas pueden modularse de varias formas. La piel, las articulaciones o los músculos que se han dañado o inflamado suelen ser inusualmente sensibles a estímulos adicionales. Este fenómeno se denomina **hiperalgesia** y puede manifestarse como un umbral disminuido para el dolor, un aumento en la intensidad percibida de los estímulos dolorosos o un dolor espontáneo. La **hiperalgesia primaria** ocurre en la zona de tejido dañado, pero en los 20 minutos siguientes a la lesión, los tejidos que rodean la zona dañada pueden volverse supersensibles mediante un proceso llamado **hiperalgesia secundaria.** Parece que la hiperalgesia implica a procesos cercanos a los receptores periféricos (fig. 15-29) así como a mecanismos en el SNC.

La piel dañada libera una gama de sustancias químicas desde numerosos tipos celulares, los vasos sanguíneos y las terminaciones nerviosas. Dichas sustancias, llamadas en ocasiones *sopa inflamatoria,* abarcan neurotransmisores (p. ej., glutamato, serotonina, adenosina, ATP), péptidos (p. ej., sustancia P, bradicinina), diversos lípidos (p. ej., prostaglandinas, endocannabinoides), proteasas, neurotrofinas y quimiocinas, K^+, H^+ y otros; desencadenan una serie de respuestas locales que se conocen como **inflamación.** Como resultado, los vasos sanguíneos aumentan su permeabilidad y causan más tumefacción tisular (o edema) y enrojecimiento (v. cuadro 20-1). Los mastocitos cercanos liberan histamina, que excita directamente a los nociceptores.

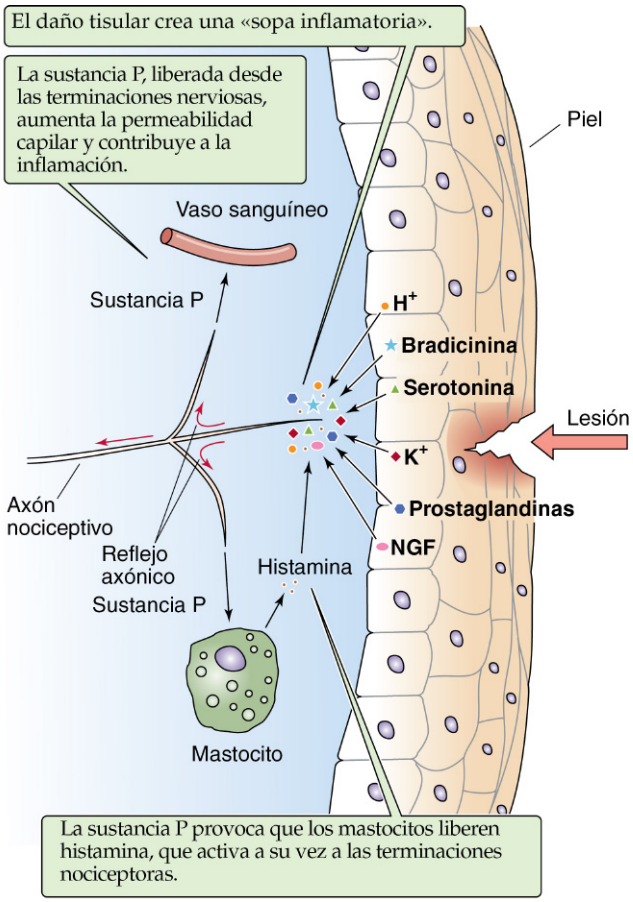


Figura 15-29 Hiperalgesia de la inflamación.

Mediante un mecanismo llamado **reflejo axónico,** los potenciales de acción pueden propagarse a lo largo de los axones nociceptivos desde el lugar de la lesión hacia ramas laterales del mismo axón que inerva a regiones vecinas de la piel. La expansión de las ramas axonales de los nociceptores puede liberar sustancias que sensibilizan a los terminales nociceptivos y los vuelven sensibles a estímulos previamente indoloros. Estos nociceptores «silentes» que son fibras Aδ pequeñas y fibras C normalmente no responden a los estímulos, ni siquiera ante los destructivos. Solamente tras la sensibilización, empiezan a responder a estímulos mecánicos o químicos y contribuyen notablemente a la hiperalgesia. Por ejemplo, el factor de crecimiento nervioso neurotrofina (NGF), que forma parte de la sopa inflamatoria, desencadena una hipersensibilidad fuerte al calor y a estímulos químicos mediante la modulación de canales TRPV1. La activación del TRPA1 y los ASIC también es importante en la hiperalgesia. La citocina, factor alfa de necrosis tumoral (TNF-α), potencia la respuesta inflamatoria directamente y aumenta la liberación de sustancias que sensibilizan a los nociceptores. Los fármacos que interfieren con las acciones de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

la neurotrofina y la citocina pueden ser tratamientos eficaces para el dolor de las enfermedades inflamatorias.

Las sensaciones cognitivas del dolor están bajo el control potente y notable del cerebro, más que cualquier otro sistema sensorial. En algunos casos, los nociceptores pueden descargar de un modo salvaje aunque las percepciones del dolor estén ausentes; por otra parte, el dolor puede ser invalidante aunque los nociceptores estén silentes. La activación crónica de los nociceptores puede dar lugar a una sensibilización central, un aumento crónico de la actividad de los circuitos centrales de procesamiento del dolor. La actividad prolongada de los axones nociceptivos y sus sinapsis medulares causan un aumento de la liberación de glutamato, una fuerte activación de los receptores de glutamato de tipo AMPA (ácido α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propiónico) y NMDA (*N*-metil-D-aspartato), y a la larga, es una forma de potenciación a largo plazo (v. págs. 329-337).

Las aferencias sensoriales indoloras y la actividad neural procedente de varios núcleos cerebrales pueden modificar el dolor. Por ejemplo, el dolor evocado por la actividad de los nociceptores (fibras Aδ y C) puede reducirse por la actividad simultánea en mecanorreceptores de bajo umbral (fibras Aα y Aβ). Este fenómeno es una experiencia familiar, ya que parte de las molestias de una quemadura, un corte o un hematoma puede aliviarse mediante un masaje suave o frotando (estimulando a los mecanorreceptores) alrededor de la zona lesionada. En 1965, Melzack y Wall propusieron que este fenómeno implicaba a un circuito en la médula espinal que «abría o cerraba la puerta» de la transmisión de la información nociceptiva al cerebro; el control de la puerta podría venir de otra información sensorial (p. ej., estimulación táctil) o mediante el control descendente desde el propio cerebro. La regulación del dolor mediante el cierre o la apertura de estas puertas puede surgir de la modulación de circuitos inhibidores mediados por el ácido gammaaminobutírico (GABA) o por glicina en la médula espinal.

Un segundo mecanismo para modificar la sensación dolorosa implica a una serie de péptidos relativamente pequeños llamados endorfinas. En la década de 1970 se descubrió que una clase de fármacos llamados opiáceos (como la morfina, la heroína y la codeína) actuaban mediante su ligamiento específico a **receptores opiáceos** en el cerebro y, además, que el propio cerebro fabricaba «sustancias de tipo morfina», llamadas en conjunto endorfinas (v. pág. 315).

Los husos musculares perciben cambios en la longitud de las fibras musculares esqueléticas, mientras que los órganos tendinosos de Golgi miden la fuerza muscular

Los receptores sensoriales somáticos descritos hasta ahora proporcionan información acerca del medio *externo*. Sin embargo, el cuerpo necesita también información detallada acerca de sí mismo para saber dónde se encuentra cada una de sus partes en el espacio, si están moviéndose, y en caso afirmativo, en qué dirección y con qué rapidez. La **propiocepción** proporciona esta información y tiene dos cometidos fundamentales. En primer lugar, conocer las posiciones de nuestras extremidades mientras se mueven nos facilita la discriminación de la identidad de los objetos externos. Es más sencillo reconocer un objeto si podemos palparlo de forma activa que si se coloca pasivamente en la mano para que estimule la piel pero sin permitir que los dedos lo exploren. En segundo lugar, la información propioceptiva es esencial para guiar con precisión muchos movimientos, y en especial mientras se están aprendiendo.

Los músculos esqueléticos, que facilitan el movimiento voluntario, poseen dos propioceptores mecanosensitivos: los husos musculares (o receptores de estiramiento) y los órganos tendinosos de Golgi (fig. 15-30). Los husos musculares miden la longitud y la velocidad de estiramiento de los músculos, mientras que los órganos tendinosos de Golgi determinan la fuerza generada por un músculo midiendo la tensión en su tendón. En conjunto, proporcionan una descripción completa del estado dinámico de cada músculo. Las diferentes sensibilidades del huso y el órgano tendinoso se deben, al menos en parte, a sus estructuras, pero también a su colocación: los husos están situados en las fibras musculares modificadas llamadas fibras musculares *intrafusales,* que se alinean en *paralelo* con fibras musculares esqueléticas «ordinarias» generadoras de la fuerza o *extrafusales*. Por otra parte, los órganos tendinosos de Golgi se alinean en *serie* con las fibras extrafusales.

El **órgano tendinoso de Golgi** consta de terminaciones nerviosas desnudas de axones del grupo Ib (v. tabla 12-1). Dichas terminaciones están encapsuladas en una matriz de colágeno y suelen asentarse en la zona de unión entre las fibras musculares esqueléticas y el tendón. Cuando se desarrolla tensión en el músculo como consecuencia de un estiramiento o de una contracción activa, las fibras de colágeno suelen estrujarse y distorsionar las terminaciones nerviosas mecanosensibles, haciendo que descarguen potenciales de acción.

El **huso muscular** de los mamíferos es un complejo de fibras musculares esqueléticas modificadas **(fibras intrafusales)** combinado con una inervación aferente y eferente. El huso no contribuye significativamente a la generación de la fuerza muscular, sino que desempeña una función meramente sensorial. Un resumen simplificado del huso muscular es que contiene dos clases de fibras intrafusales (en bolsa y en cadena nuclear) con dos tipos de terminaciones sensoriales entrelazadas entre ellas (las terminaciones primarias y secundarias). Las diferentes propiedades viscoelásticas de las fibras musculares hacen que muestren una sensibilidad diferencial a las consecuencias del estiramiento del músculo. Como las terminaciones sensoriales primarias de los axones del grupo Ia se enroscan individualmente alrededor e inervan con fuerza a las fibras musculares en bolsa nuclear (además de a las fibras de cadena nuclear), son sumamente sensibles a la dinámica de la longitud muscular (es decir, a *cambios* en su longitud). Las terminaciones nerviosas secundarias de los axones del grupo II inervan fundamentalmente las fibras en cadena nuclear y transducen con más precisión la longitud estática del músculo; en otras palabras, son receptores de adaptación lenta. La frecuencia de descarga de las neuronas aferentes aumenta cuando se estira todo el músculo, y por tanto el huso. Los canales ENaC y ASIC2 pueden contribuir a la sensibilidad al estiramiento de los terminales nerviosos sensoriales en los husos musculares.

¿Cuál es la función de la inervación motora del huso muscular? Consideremos lo que sucede cuando una motoneurona α estimula las fibras extrafusales generadoras de la fuerza y el músculo se contrae. El huso, conectado en paralelo a las fibras extrafusales, suele tender a aflojarse con rapidez, lo que hace que se vuelva insensible a cambios adicionales en la longitud. Para evitar esta situación y continuar manteniendo el control sobre la sensibilidad del huso, las motoneuronas γ hacen que las fibras musculares intrafusales se contraigan en paralelo con las fibras extrafusales. Esta capacidad de las fibras intrafusales del huso para variar su longitud lo que sea necesario aumenta notablemente el rango de longitudes sobre las cuales puede funcionar el huso. También significa que las respuestas sensoriales del huso no solo dependen de la *longitud* de la totalidad del músculo en el que está asentado, sino también del *estado contráctil* de sus propias fibras intrafusales. Presumiblemente, la ambigüedad de este código se organiza en circuitos centrales que siguen simultáneamente el rastro de las salidas sensoriales del huso y la actividad de su inervación motora.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

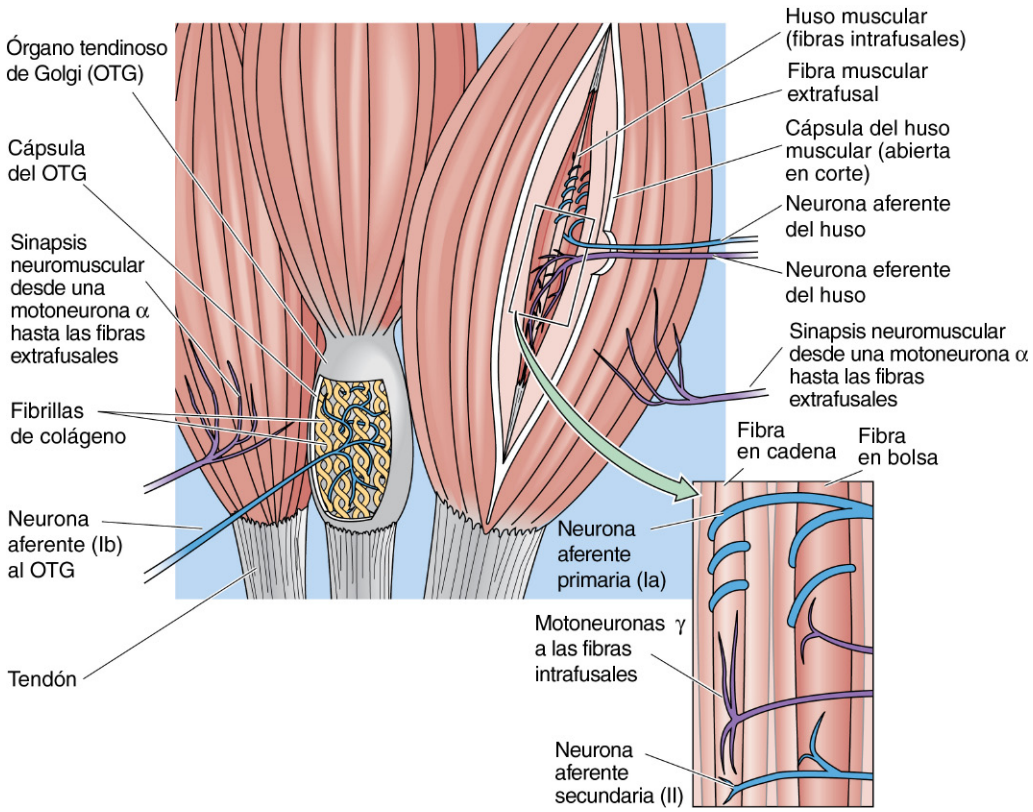


Figura 15-30 Órgano tendinoso de Golgi y fibras del huso muscular. Un músculo contiene dos tipos de fibras musculares, las fibras extrafusales (fibras musculares ordinarias que causan contracción) y fibras intrafusales (alineadas en paralelo con las fibras extrafusales). Algunas de las fibras extrafusales tienen órganos de Golgi localizados en serie entre el extremo de la fibra muscular y el tendón. Los husos musculares contienen fibras intrafusales que reciben inervación aferente (sensorial) y eferente (motora). El huso *(recuadro)* contiene fibras en bolsa, con núcleos apilados, y fibras en cadena, con núcleos en una fila.

Aparte de los receptores musculares, existen varios mecanorreceptores en los tejidos conjuntivos de las **articulaciones,** especialmente dentro de las cápsulas y los ligamentos. Muchos se parecen a los órganos terminales de Ruffini, Golgi y Pacini; otros son terminaciones nerviosas libres. Responden a cambios en el ángulo, la dirección y la velocidad del movimiento de una articulación. La mayoría son de adaptación rápida, lo que significa que la información sensorial de una articulación *en movimiento* es rica. Los nervios que codifican la *posición* de una articulación en reposo son escasos. No obstante, somos bastante buenos discriminando la posición de una articulación, incluso con los ojos cerrados. Parece que la información procedente de los receptores articulares se combina con la de los husos musculares y la de los órganos tendinosos de Golgi y probablemente también con la de los receptores cutáneos para estimar el ángulo de la articulación. La eliminación de una fuente de información puede compensarse usando otras. Cuando una cadera artrósica es sustituida por una de plástico y acero, los pacientes aún son capaces de decir el ángulo entre su muslo y su pelvis, aunque hayan desaparecido todos los mecanorreceptores de la articulación de la cadera.

BIBLIOGRAFÍA

La lista de referencias está disponible en www.StudentConsult.com.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

BIBLIOGRAFÍA

Libros y revisiones

Alper SL, Sharma AK. The SLC26 gene family of anion transporters and channels. Mol Aspects Med 2013;34:494-515.

Bowmaker JK. Visual pigments and molecular genetics of color blindness. News Physiol Sci 1998;13:63-9.

Copeland BJ, Pillsbury HC 3rd. Cochlear implantation for the treatment of deafness. Annu Rev Med 2004;55:157-67.

Corey DP. New TRP channels in hearing and mechanosensation. Neuron 2003;39:585-8.

Eatock RA, Songer JE. Vestibular hair cells and afferents: Two channels for head motion signals. Annu Rev Neurosci 2011;34:501-34.

Eijkelkamp N, Quick K, Wood JN. Transient receptor potential channels and mechanosensation. Annu Rev Neurosci 2013;36:519-46.

Fain GL. Sensory Transduction. Sunderland, MA: Sinauer; 2003.

Guinan JJ, Salt A, Cheatham MA. Progress in cochlear physiology after Békésy. Hearing Res 2012;293:12-20.

Hudspeth AJ. How hearing happens. Neuron 1997;19:947-50.

Hunt CC. Mammalian muscle spindle: Peripheral mechanisms. Physiol Rev 1990;70:643-63.

Jordt SE, McKemy DD, Julius D. Lessons from peppers and peppermint: The molecular logic of thermosensation. Curr Opin Neurobiol 2003;13:487-92.

Kazmierczak P, Müller U. Sensing sound: Molecules that orchestrate mechanotransduction by hair cells. Trends Neurosci 2011;35:220-9.

Kinnamon SC, Margolskee RF. Mechanisms of taste transduction. Curr Opin Neurobiol 1996;6:506-13.

Kral A, Sharma A. Developmental neuroplasticity after cochlear implantation. Trends Neurosci 2012;35:111-22.

Kung C. A possible unifying principle for mechanosensation. Nature 2005;436:647-54.

Lin SY, Corey DP. TRP channels in mechanosensation. Curr Opin Neurobiol 2005;15:350-7.

Lucas RJ. Mammalian inner retinal photoreception. Curr Biol 2013;23:R125-33.

Mattes RD. Accumulating evidence supports a taste component for free fatty acids in humans. Physiol Behav 2011;104:624-31.

Mombaerts P. Genes and ligands for odorant, vomeronasal and taste receptors. Nat Rev Neurosci 2004;5:263-78.

Nathans J. In the eye of the beholder: Visual pigments and inherited variation in human vision. Cell 1994;78:357-60.

Nobili R, Mammano F, Ashmore J. How well do we understand the cochlea? Trends Neurosci 1998;21:159-67.

Peng AW, Salles FT, Pan B, Ricci AJ. Integrating the biophysical and molecular mechanisms of auditory hair cell mechanotransduction. Nat Commun 2011;2:523.

Santos-Sacchi J. New tunes from Corti's organ: The outer hair cell boogie rules. Curr Opin Neurobiol 2003;13:459-68.

Schnetkamp PPM. The SLC24 gene family of Na^+/Ca^{2+}–K^+ exchangers: From sight and smell to memory consolidation and skin pigmentation. Mol Aspects Med 2013;34:455-64.

Shepherd GM. Neurogastronomy: How the Brain Creates Flavor and Why It Matters. New York: Columbia University Press; 2011. p 288.

Tsunozaki M, Bautista DM. Mammalian somatosensory mechanotransduction. Curr Opin Neurobiol 2009;19:1-8.

Artículos de revista

Buck L, Axel R. A novel multigene family may encode odorant receptors: A molecular basis for odor recognition. Cell 1991;65:175-87.

Chandrashekar J, Kuhn C, Oka Y, et al. The cells and peripheral representation of sodium taste in mice. Nature 2010;464:297-301.

Coste B, Mathur J, Schmidt M, et al. Piezo1 and Piezo2 are essential components of distinct mechanically activated cation channels. Science 2010;330:55-60.

Crawford AC, Fettiplace R. Auditory nerve responses to imposed displacements of the turtle basilar membrane. Hear Res 1983;12:199-208.

Eijkelkamp N, Linley JE, Torres JM, et al. A role for Piezo2 in EPAC1-dependent mechanical allodynia. Nat Commun 2013;4:1682.

Hecht S, Shlaer S, Pirenne MH. Energy, quanta, and vision. J Gen Physiol 1942;25:819-40.

Hudspeth AJ. How hearing happens. Neuron 1997;19:947-50.

Ishimaru Y, Inada H, Kubota M, et al. Transient receptor potential family members PKD1L3 and PKD2L1 form a candidate sour taste receptor. Proc Natl Acad Sci U S A 2006;103:12569-74.

Jianga P, Josuea J, Lia X, et al. Major taste loss in carnivorous mammals. Proc Natl Acad Sci U S A 2012;109:4956-61.

Kawaguchi H, Yamanaka A, Uchida K, et al. Activation of polycystic kidney disease-2-like 1 (PKD2L1)-PKD1L3 complex by acid in mouse taste cells. J Biol Chem 2010;285:17277-81.

Liberman MC, Gao J, He DZ, et al. Prestin is required for electromotility of the outer hair cell and for the cochlear amplifier. Nature 2002;419:300-4.

Nakamura T, Gold GH. A cyclic nucleotide–gated conductance in olfactory receptor cilia. Nature 1987;325:442-4.

Nelson G, Hoon MA, Chandrashekar J, et al. Mammalian sweet taste receptors. Cell 2001;106:381-90.

Oka Y, Butnaru M, von Buchholtz L, et al. High salt recruits aversive taste pathways. Nature 2013;494:472-5.

Taruno A, Vingtdeux V, Ohmoto M, et al. CALHM1 ion channel mediates purinergic neurotransmission of sweet, bitter and umami tastes. Nature 2013;495:223-6.

Yu Y, Ulbrich MH, Li M-H, et al. Molecular mechanism of the assembly of an acid-sensing receptor ion channel complex. Nat Commun 2012;3:1252.

Zimmerman K, Leffler A, Babes A, et al. Sensory neuron sodium channel Nav1.8 is essential for pain at low temperatures. Nature 2007;447:855-8.

Zhao H, Ivic L, Otaki JM, et al. Functional expression of a mammalian odorant receptor. Science 1998;279:237-42.

Zhao GQ, Zhang Y, Hoon MA, et al. The receptors for mammalian sweet and umami taste. Cell 2003;115:255-66.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CAPÍTULO 16

CIRCUITOS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Barry W. Connors

ELEMENTOS DE LOS CIRCUITOS NEURALES

Los circuitos neurales procesan información sensorial, generan respuestas de salida motoras y crean una actividad espontánea

Una neurona nunca trabaja sola. Incluso en los sistemas nerviosos más primitivos, todas las neuronas participan en redes interconectadas sinápticamente llamadas **circuitos.** En algunos hidrozoos (medusas pequeñas), la mayoría de las neuronas carecen de especialización y son multifuncionales. Pueden actuar simultáneamente como fotodetectores, como generadores de patrones de ritmos natatorios y como motoneuronas. Los grupos de estas células están interconectados repetitivamente mediante sinapsis eléctricas bidireccionales que se disponen en estructuras simples seudoanulares y estas redes coordinan la contracción rítmica de los músculos del animal al nadar. Esta red neural simple también posee flexibilidad para ordenar cambios defensivos en los patrones natatorios cuando una sombra pasa sobre el animal. De este modo, los circuitos neuronales ofrecen numerosas ventajas sobre las neuronas no conectadas.

En los animales más complejos, cada neurona dentro de un circuito puede tener propiedades especializadas. Gracias a la interconexión de varias neuronas especializadas, incluso un circuito neuronal simple puede realizar funciones sorprendentemente intrincadas. Algunos circuitos neurales pueden ser fundamentalmente sensoriales (p. ej., la retina) o motores (p. ej., las astas ventrales de la médula espinal). Muchos circuitos combinan características de ambos, de manera que algunas neuronas se dedican a proporcionar y procesar **la información sensorial entrante,** otras a ordenar **respuestas motoras salientes,** y muchas neuronas (quizás la mayoría) hacen ambas cosas. Los circuitos neurales también pueden generar sus propias señales intrínsecas sin necesidad de ninguna entrada sensorial o central para activarlas. El cerebro hace algo más que responder de manera refleja a la entrada de información sensorial, tal y como un momento de introspección demuestra ampliamente. Algunas funciones neurales, como caminar, correr, respirar, masticar, hablar y tocar el piano, requieren una cronología precisa, coordinando una serie de patrones temporales rítmicos a través de cientos de salidas. Estos ritmos básicos pueden ser generados por neuronas y circuitos neurales llamados **marcapasos** por sus aptitudes parecidas a los mecanismos de relojería. Los patrones y los ritmos generados por un circuito de marcapasos siempre pueden modularse, detenerse, iniciarse o modificarse mediante entradas sinápticas procedentes de vías sensoriales o centrales. Los circuitos neuronales que producen salidas motoras rítmicas se llaman a veces **generadores centrales de patrones;** comentaremos este punto en el apartado siguiente.

En este capítulo introducimos los principios básicos de los circuitos neurales en el sistema nervioso central (SNC) de los mamíferos. Describiremos algunos ejemplos de sistemas concretos con más detalle para iluminar los principios generales, así como la diversidad de soluciones neurales a problemas complejos de la vida. Sin embargo, este tema es amplísimo y necesariamente debemos ser selectivos y en cierto sentido arbitrarios en nuestra presentación.

Los sistemas nerviosos muestran varios niveles de organización

La función de un sistema nervioso es generar conductas adaptativas. Como cada especie se enfrenta a problemas peculiares, es de prever que cada cerebro difiera en su organización y sus mecanismos. No obstante, ciertos principios pueden aplicarse a la mayoría de los sistemas nerviosos. Es útil definir los diferentes niveles de organización. N16-1 Podemos analizar una **conducta** compleja, como leer las palabras de esta página, de una manera simple pero con un detalle progresivamente mayor hasta llegar al nivel de los canales iónicos, los receptores, los mensajeros y los genes que lo controlan. Al nivel más alto reconocemos **subsistemas y vías** neurales (v. cap. 10), que en este caso incluyen la entrada de información sensorial procedente de la retina (v. cap. 15) que llevan a la corteza visual, las regiones de procesamiento centrales que dan sentido a la información visual y los sistemas motores que coordinan el movimiento de los ojos y de la cabeza. Muchos de estos sistemas pueden reconocerse en la anatomía macroscópica del cerebro. Cada región cerebral específica está intensamente interconectada con otras regiones que realizan funciones primarias distintas. Estas regiones suelen tener profusas conexiones que envían información en *ambas direcciones* a lo largo de la mayoría de las vías sensoriales y motoras centrales. Las ventajas de dicha complejidad son obvias; por ejemplo, mientras se interpreta una información visual, puede ser sumamente útil analizar simultáneamente el sonido y saber adónde están apuntando los ojos y cómo está orientado el cuerpo.

Los sistemas del cerebro pueden entenderse con mayor profundidad estudiando su organización a nivel celular. Dentro de una región cerebral local, la organización de las neuronas y sus conexiones sinápticas se denomina **circuito local.** Un circuito local incluye normalmente una serie de entradas sinápticas, salidas sinápticas y a todas las neuronas interconectadas que son esenciales para las funciones de dicha región. Muchas regiones del cerebro están compuestas de un gran número de circuitos locales estereotipados, casi modulares en cuanto a su conmutabilidad, que les hacen estar interconectados. Dentro de los circuitos locales hay organizaciones más finas de neuronas y sinapsis llamadas en ocasiones

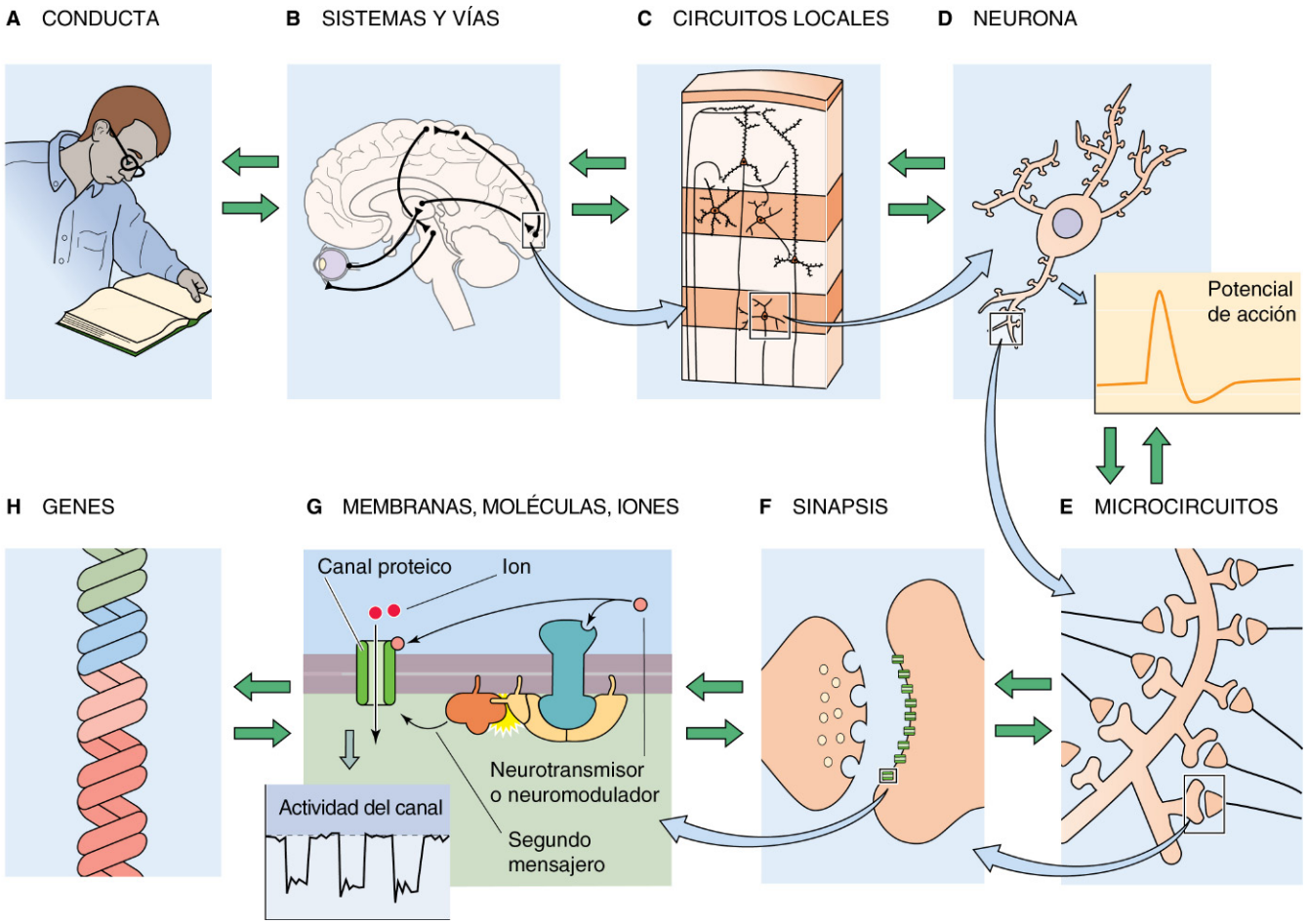
© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N16-1 Niveles de organización del sistema nervioso

Colaboración de Barry Connors



eFigura 16-1 (Datos de Shepherd GM: Neurobiology, 3.ª ed. Nueva York, Oxford University Press, 1994.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

microcircuitos. Los microcircuitos pueden repetirse varias veces dentro de un circuito local y determinan las transformaciones de la información que ocurren dentro de áreas pequeñas de dendritas y la colección de sinapsis en las que se implican. A un nivel de resolución aún mucho más fino, los sistemas neurales pueden comprenderse por las propiedades de sus neuronas individuales (v. cap. 12), sus **sinapsis,** sus membranas, sus **moléculas** (p. ej., neurotransmisores y neuromoduladores) y sus iones, así como por los **genes** que codifican y controlan la biología molecular del sistema.

La mayoría de los circuitos locales tienen tres elementos: axones de entrada, interneuronas y neuronas de proyección (de salida)

Una de las cosas más fascinantes del sistema nervioso es la amplia gama de circuitos locales diferentes que han evolucionado para llevar a cabo conductas distintas. A pesar de esta diversidad, podemos definir unos pocos componentes generales de los circuitos locales que ilustraremos con dos ejemplos de diferentes partes del SNC: el asta ventral de la médula espinal y la neocorteza cerebral. Algunas de las funciones de estos circuitos se comentan en los apartados siguientes; en este apartado examinaremos su anatomía celular.

Todos los circuitos locales tienen una cierta forma de **entrada de información,** que suele ser una serie de axones que se originan en algún lugar y que finalizan en sinapsis dentro del circuito local. Una entrada fundamental a la médula espinal (fig. 16-1) la constituyen los axones sensoriales aferentes a través de las raíces dorsales. Estos axones transportan información desde receptores sensoriales somáticos en la piel, el tejido conjuntivo y los músculos (v. págs. 382-389). Sin embargo, los circuitos locales en la médula espinal pueden tener también otras fuentes de entrada, como las proyecciones descendentes desde el cerebro y la procedente de la médula espinal propiamente dicha, ambas desde el lado contralateral y desde segmentos espinales situados por encima y por debajo. La entrada de información a los circuitos locales de la neocorteza (fig. 16-2) también se identifica con facilidad; las neuronas de relevo del tálamo envían axones a capas concretas de la corteza para transportar una gama de información sensorial, de los sistemas motores y del estado interno del cuerpo. El tipo de entradas sinápticas más numeroso hacia los circuitos locales procede, con un gran margen, de la propia neocorteza, desde los circuitos locales adyacentes, desde áreas distantes de la corteza y desde el hemisferio contralateral. Estos dos sistemas ilustran un principio básico: los circuitos locales reciben múltiples tipos de entradas.

La **salida (respuesta)** suele lograrse mediante una serie de células conocidas como *neuronas de proyección* o *neuronas principales,* que envían sus axones a una o más dianas. La respuesta de salida en la médula espinal más obvia procede de las motoneuronas α, que envían sus axones a través de las raíces ventrales para inervar las fibras musculares esqueléticas. Los axones que parten de la neocorteza proceden fundamentalmente de neuronas piramidales grandes en la capa V que inervan numerosas dianas en el tronco encefálico, la médula espinal y otras estructuras, así como de neuronas en la capa VI que establecen sus sinapsis de vuelta en las células talámicas. Sin embargo, al igual que sucedía con las entradas, la mayoría de los circuitos locales tienen múltiples tipos de respuestas salientes. Así pues, las neuronas espinales inervan otras regiones de la médula espinal y del cerebro, mientras que los circuitos neocorticales establecen la mayoría de sus conexiones con otros circuitos neocorticales.

De hecho, es raro el circuito neural que tenga solamente células de entrada de información y salida de la respuesta. El **procesamiento local** se consigue mediante neuronas adicionales cuyas conexiones axonales permanecen dentro del circuito local. Estas neuronas suelen denominarse *interneuronas* o *neuronas intrínsecas.* La estructura y función de las interneuronas es sumamente variable y un circuito local puede tener muchos tipos diferentes.

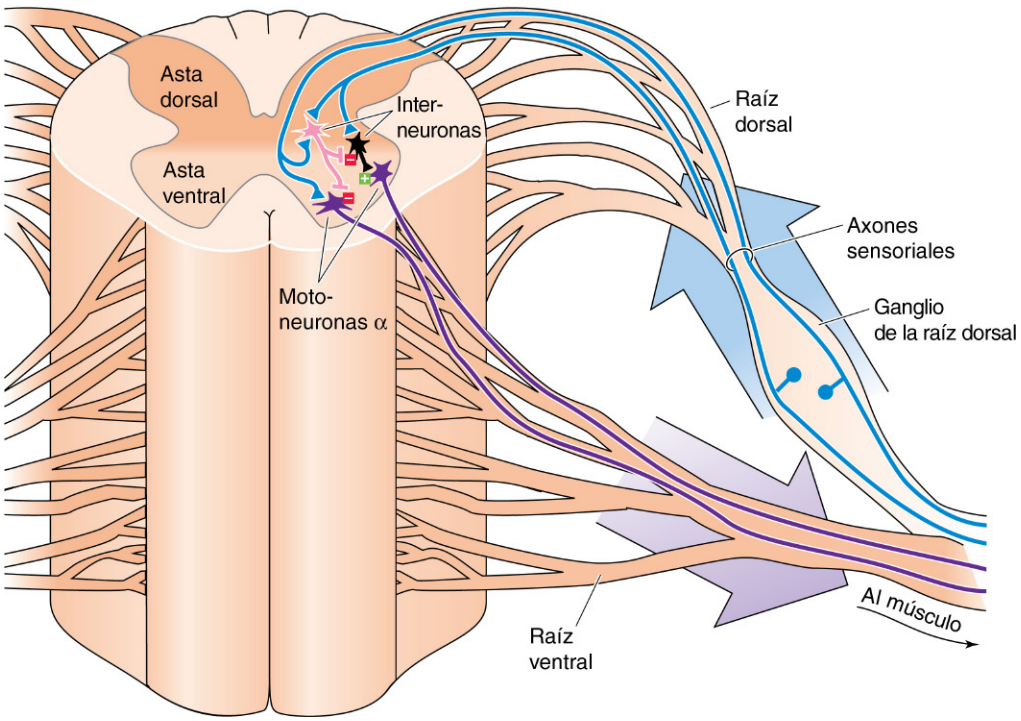


Figura 16-1 Circuitos locales en la médula espinal. Un circuito básico en la médula espinal consta de entradas (p. ej., axones sensoriales de las raíces dorsales), interneuronas (tanto excitadoras como inhibidoras) y neuronas de salida (p. ej., motoneuronas α que envían sus axones a través de las raíces ventrales).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

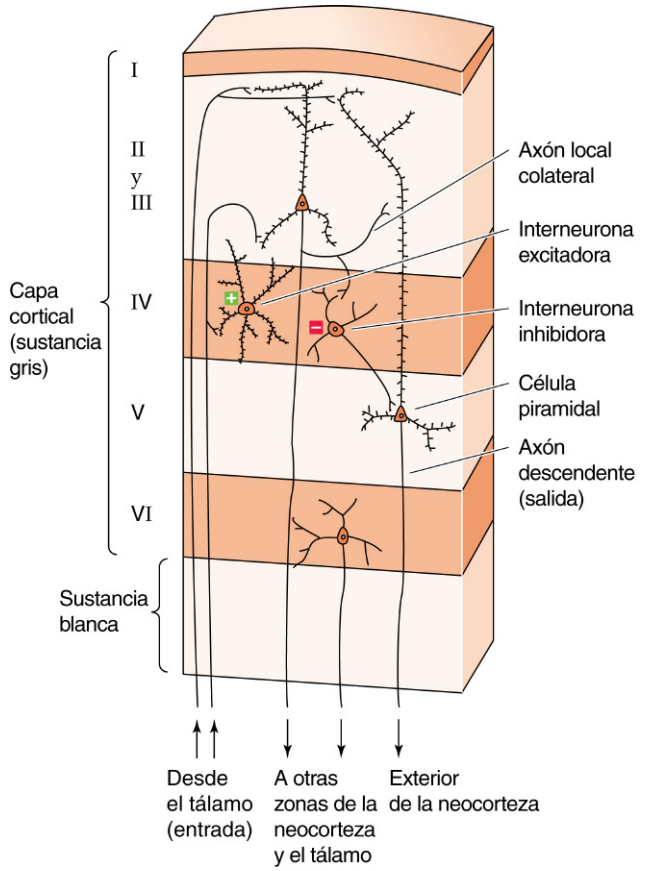


Figura 16-2 Circuitos locales en la neocorteza. Un circuito local básico en la neocorteza consta de entradas de información (p. ej., axones aferentes procedentes del tálamo), interneuronas excitadoras e inhibidoras, y neuronas de salida (p. ej., células piramidales).

Tanto la médula espinal como la neocorteza tienen interneuronas excitadoras e inhibidoras que establecen conexiones específicas o ampliamente divergentes, e interneuronas que o bien reciben un contacto directo desde entradas axonales o bien procesan información procedente de otras interneuronas. En muchas partes del cerebro, las interneuronas superan ampliamente en número a las neuronas de proyección. Como ejemplo extremo, ¡el cerebelo tiene unas 10^{11} células granulares, un tipo de interneurona excitadora, lo cual supone más que el número total del resto de tipos de neuronas en todo el cerebro!

Los «principios» de los circuitos locales que acabamos de delinear aquí tienen numerosas variaciones. Por ejemplo, una célula de proyección puede tener algunas de las características de las interneuronas, como cuando una colateral de su axón de salida permanece en el circuito local y establece conexiones sinápticas. Este tipo de ramificación es lo que sucede con las proyecciones celulares de la neocorteza (células piramidales) y de la médula espinal (motoneuronas α). Por otra parte, algunas interneuronas pueden carecer por completo de axón y establecer en lugar de ello conexiones sinápticas a través de procesos neuronales muy cortos o incluso de dendritas. En algunos casos inusuales, la fuente de entrada a un circuito local puede que no sea puramente sináptica sino química (como ocurre en las neuronas sensibles al CO_2 del bulbo raquídeo; v. pág. 714) o física (como sucede con las neuronas termosensibles en el hipotálamo; v. pág. 1199). Aunque las principales neuronas dentro de un circuito local genérico están engarzadas en *serie* (v. figs. 16-1 y 16-2), los circuitos locales operan en *paralelo* entre sí, a menudo en cifras masivas. Además, estos circuitos suelen mostrar una cantidad enorme de *comunicaciones cruzadas;* la información procedente de cada circuito se comparte mutuamente y cada circuito influye continuamente sobre los circuitos vecinos. De hecho, una de las cosas que condiciona que el análisis de los circuitos neurales locales sea tan excepcionalmente difícil es que operan en redes sumamente interactivas, simultáneamente interdependientes y expansivas.

RESPUESTAS SIMPLES ESTEREOTIPADAS: CIRCUITOS REFLEJOS ESPINALES

El estiramiento pasivo de un músculo esquelético provoca una contracción refleja del mismo músculo y la relajación de los músculos antagonistas

Los reflejos están entre las funciones neurales más básicas e implican a algunos de los circuitos neuronales más simples. Un *reflejo* motor es una respuesta motora estereotipada rápida frente a un estímulo sensorial concreto. Aunque la existencia de los reflejos se había detectado desde hacía mucho tiempo, fue Sir Charles Sherrington N10-2 quien, a comienzos de la década de 1890, definió por primera vez las bases anatómicas y fisiológicas para algunos de los reflejos espinales más simples. Tan meticulosas fueron las observaciones de los reflejos y su cronología por parte de Sherrington que le aportaron pruebas convincentes sobre la existencia de la sinapsis, término que él acuñó.

Los reflejos son elementos esenciales de la conducta, aunque sean rudimentarios. Dada su relativa simplicidad, más de un siglo de investigaciones nos ha enseñado mucho acerca de su base biológica. Sin embargo, los reflejos también son importantes para comprender conductas más complejas. Las conductas intrincadas pueden cimentarse a veces sobre secuencias de respuestas reflejas más sencillas. Además, los circuitos neurales que generan los reflejos casi siempre actúan como mediadores o participan en conductas mucho más complejas. En este apartado examinaremos un ejemplo de un circuito mediado por reflejos relativamente bien comprendido.

El SNC le ordena al cuerpo que se mueva activando a una serie de motoneuronas, las cuales excitan a los músculos esqueléticos (Sherrington denominó a las motoneuronas como la vía final común). Las motoneuronas reciben entradas sinápticas desde numerosas partes del cerebro y la médula espinal, y la actividad de salida de gran número de motoneuronas debe coordinarse minuciosamente para realizar determinadas acciones, incluso aunque no sean complicadas, como caminar. Sin embargo, en algunas circunstancias, las motoneuronas pueden recibir órdenes directas a través de un estímulo sensorial simple, como el estiramiento muscular, con solamente un mínimo de maquinaria neural interpuesta entre la célula sensorial y la motoneurona: una sinapsis. Para comprender el más simple de estos reflejos, el **reflejo miotático** o **de estiramiento,** se necesita en primer lugar conocer algo de anatomía.

Cada motoneurona, con su soma en la médula espinal o en el tronco encefálico, envía órdenes a las células musculares esqueléticas; una sola motoneurona y las células musculares con las que establece sinapsis reciben en conjunto el nombre de **unidad motora** (v. págs. 241-242). Cada célula muscular pertenece a una sola unidad motora. El tamaño de las unidades motoras varía de forma espectacular y depende de la función que lleve a cabo el músculo inervado. En los músculos pequeños que generan movimientos de control fino, como los músculos extraoculares del ojo, las unidades motoras suelen ser pequeñas y pueden constar de unas pocas fibras musculares. Los músculos grandes que generan grandes fuerzas,

booksmedicos.org

booksmedicos.org

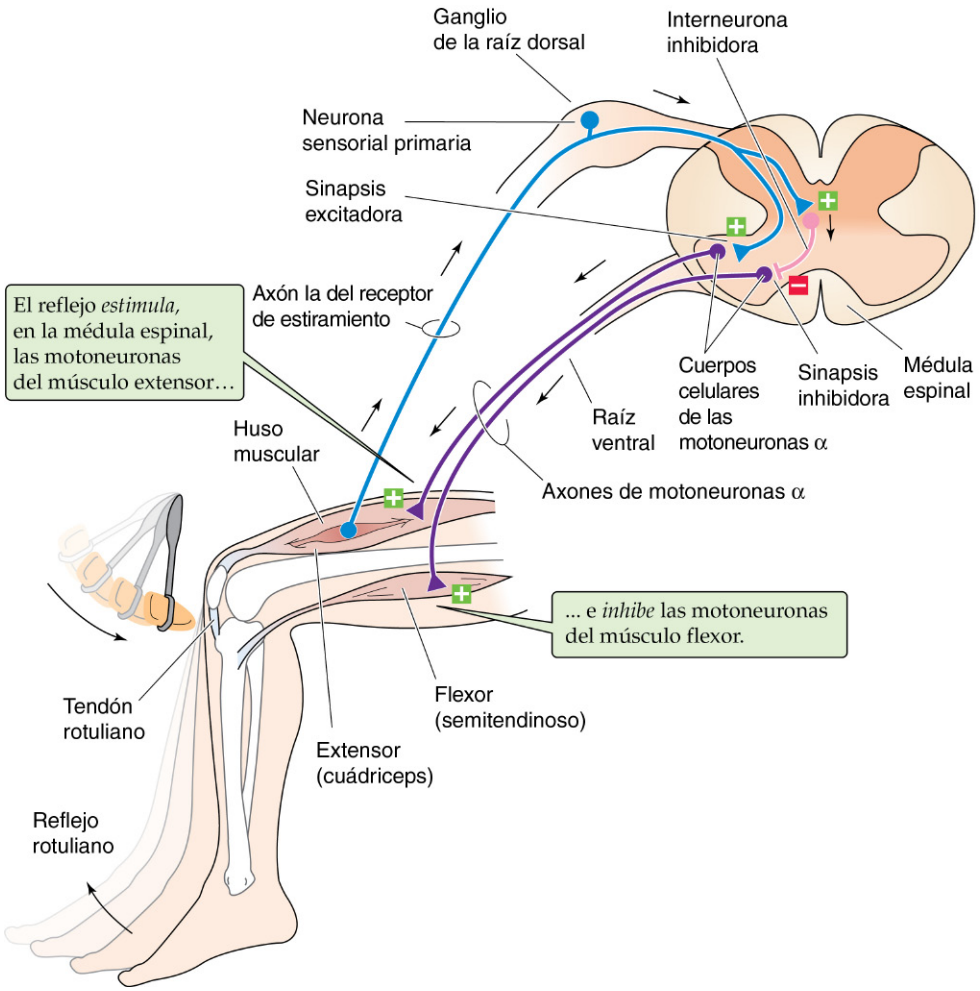


Figura 16-3 Reflejo rotuliano (miotático). Al golpear el tendón rotuliano con el martillo de reflejos se desencadena un reflejo rotuliano causado por la contracción del músculo cuádriceps: *reflejo de estiramiento*. El estiramiento del tendón tracciona del huso muscular, excitando las aferencias sensoriales primarias que transmiten su información a través de axones del grupo Ia. Estos axones establecen conexiones monosinápticas con motoneuronas α que inervan el cuádriceps, provocando la contracción del músculo. Los axones Ia también excitan interneuronas inhibidoras que inervan recíprocamente motoneuronas del músculo antagonista del cuádriceps (el flexor), dando lugar a la relajación del músculo semitendinoso. De este modo, el reflejo de relajación del músculo antagonista es polisináptico.

como el músculo gastrocnemio de la pierna, suelen constar de grandes unidades motoras de hasta varios miles de fibras musculares. Hay dos tipos de motoneuronas (v. tabla 12-1 tabla 12-1): las **motoneuronas α** inervan las fibras musculares principales generadoras de fuerza (las fibras extrafusales), mientras que las **motoneuronas γ** inervan solo las fibras de los husos musculares. El grupo de todas las motoneuronas que inervan un solo músculo se denomina **conjunto de motoneuronas** (v. págs. 241-242).

Cuando un músculo esquelético se estira de forma brusca, a menudo se produce una contracción refleja rápida del mismo músculo. La contracción aumenta la tensión muscular y se opone al estiramiento. Este reflejo de estiramiento es particularmente fuerte en los músculos extensores fisiológicos, es decir, los que se resisten a la fuerza de la gravedad, y en ocasiones se denomina reflejo miotático porque es específico para el mismo músculo que está estirándose. La versión más familiar es el reflejo rotuliano que se desencadena dando un golpecito sobre el tendón rotuliano. El golpe deforma al tendón, el cual se tensa y estira brevemente el músculo cuádriceps femoral. A continuación se produce rápidamente una contracción del cuádriceps (fig. 16-3). Los reflejos de estiramiento también se demuestran fácilmente en el bíceps del brazo y en los músculos que cierran la mandíbula. Sherrington demostró que el reflejo de estiramiento depende del sistema nervioso y precisa de una retroalimentación sensorial procedente del músculo. Por ejemplo, al cortar las raíces dorsales (sensoriales) de la médula lumbar se abole el reflejo de estiramiento del músculo cuádriceps. El circuito básico para el reflejo de estiramiento comienza con los axones sensoriales primarios procedentes de los **husos musculares** (v. pág. 388) en el músculo propiamente dicho. El aumento de longitud del músculo estimula a las aferencias del huso, y en particular a un grupo grande de axones Ia de las terminaciones sensoriales primarias. En la médula espinal, estos grupos de axones sensoriales Ia terminan monosinápticamente en las motoneuronas α que inervan al mismo músculo (es decir, el homónimo) a partir del cual se originaron los axones Ia. De este modo, el estiramiento de un músculo provoca una retroalimentación rápida que excita al mismo músculo a través del mínimo circuito posible: una neurona sensorial, una sinapsis central y una motoneurona (cuadro 16-1).

Las conexiones monosinápticas son responsables de gran parte del componente rápido del reflejo de estiramiento, pero solo son el comienzo de la historia. Al mismo tiempo que el músculo estirado está siendo estimulado para contraerse, los circuitos paralelos están inhibiendo a las motoneuronas α de sus músculos *antagonistas* (es decir, aquellos músculos que mueven una articulación en

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CUADRO 16-1 Lesión del sistema motor

Los sistemas de control motor, dada su extensa anatomía, son especialmente propensos a lesionarse por traumatismos o enfermedades. La naturaleza del déficit motor de un paciente permite a veces a los neurólogos diagnosticar la localización de la afectación nerviosa con gran precisión. Cuando la lesión se produce en porciones inferiores del sistema motor, como las motoneuronas y sus axones, los déficits pueden estar bastante localizados. Si se daña el nervio motor a un músculo, dicho músculo puede desarrollar **paresia** (debilidad) o **parálisis** completa (pérdida de la función motora). Cuando los axones motores no pueden provocar contracciones, no pueden existir reflejos **(arreflexia).** Los músculos normalmente están ligeramente contraídos, incluso en reposo, es decir, tienen cierto *tono.* Si se seccionan sus nervios motores, los músculos se vuelven flácidos **(atonía)** y a la larga desarrollan una intensa **atrofia** (pérdida de masa muscular) debido a la ausencia de influencias tróficas desde los nervios.

Las motoneuronas reciben normalmente influencias excitadoras intensas desde porciones superiores del sistema motor, como regiones de la médula espinal, el tronco encefálico y la corteza cerebral. Por ejemplo, cuando se lesionan regiones superiores del sistema motor por ictus, traumatismos o una enfermedad desmielinizante, los signos y los síntomas son bastante diferentes de los causados por una lesión más baja. La sección completa de la médula espinal conduce a una parálisis intensa por debajo de la altura de la lesión. Esto se denomina **paraplejía** cuando únicamente afecta selectivamente a ambas piernas, **hemiplejía** cuando afecta a un lado del cuerpo y **tetraplejía** cuando afecta a las piernas, el tronco y los brazos. Durante los primeros días tras una lesión aguda, también hay arreflexia y disminución del tono muscular **(hipotonía),** constituyendo el cuadro llamado **shock medular.** Los músculos están blandos y no pueden ser controlados por el cerebro o por los restantes circuitos de la médula espinal. El shock medular es transitorio; al cabo de días a meses es reemplazado por un tono muscular exagerado **(hipertonía)** y por reflejos de estiramiento acentuados **(hiperreflexia)** con sus signos relacionados: a esta combinación se la denomina **espasticidad.** No se conocen con detalle los mecanismos biológicos de la espasticidad, aunque la hipertonía es la consecuencia de un reflejo de estiramiento tónicamente hiperactivo impulsado por neuronas medulares que se han vuelto crónicamente hiperexcitables.

la dirección opuesta). Así pues, al igual que el reflejo rotuliano provoca la contracción del cuádriceps, simultáneamente causa la relajación de los músculos antagonistas, como el músculo semitendinoso (v. fig. 16-3). Para lograr la inhibición, las ramas del grupo de axones sensoriales Ia excitan a interneuronas específicas que *inhiben* a las motoneuronas α de los músculos antagonistas. Esta **inervación recíproca** aumenta la eficacia del reflejo de estiramiento al minimizar las fuerzas antagónicas desarrolladas por los músculos antagonistas.

La fuerza aplicada sobre el órgano tendinoso de Golgi regula la fuerza de contracción muscular

El músculo esquelético contiene otro transductor mecanosensorial aparte del receptor de estiramiento: el **órgano tendinoso de Golgi** (v. pág. 388). Los órganos tendinosos están alineados en serie con el músculo; son exquisitamente sensibles a la *tensión* en el interior del tendón y por tanto responden a la fuerza generada por el músculo, en lugar de a la longitud muscular. Los órganos tendinosos pueden responder durante el estiramiento pasivo del músculo, pero se estimulan particularmente bien durante las contracciones activas del músculo. El grupo de axones sensoriales Ib de los órganos tendinosos excitan a interneuronas excitadoras e inhibidoras de la médula espinal (fig. 16-4). En algunos casos, este circuito interneuronal *inhibe* al músculo en el que se ha aumentado la tensión y *excita* al músculo antagonista; por tanto, la actividad en los órganos tendinosos puede dar lugar a efectos que son casi lo opuesto a lo observado en el reflejo de estiramiento. En otras circunstancias, y en particular durante los movimientos rápidos como la locomoción, las aferencias sensoriales procedentes de los órganos tendinosos de Golgi excitan a motoneuronas que activan al mismo músculo. Los efectos reflejos de la actividad del órgano tendinoso de Golgi son variados, ya que las interneuronas que reciben aferencias de axones Ib también reciben aferencias de otras terminaciones sensoriales del músculo y la piel y de axones que descienden desde el cerebro. En general, los reflejos mediados por los órganos tendinosos de Golgi sirven para controlar la fuerza dentro del músculo y la estabilidad de determinadas articulaciones.

Los estímulos nocivos pueden causar movimientos reflejos complejos

Las sensaciones procedentes de la piel y del tejido conjuntivo también pueden evocar fuertes reflejos espinales. Imagínese caminando por la playa y pisar un trozo cortante de concha. Su respuesta será veloz y coordinada y no precisará de una meditada reflexión: retirará con celeridad el pie herido activando los flexores de la pierna e inhibiendo a los extensores. Para no caerse, también extenderá la pierna contraria activando sus extensores e inhibiendo sus flexores (fig. 16-5). Esta respuesta es un ejemplo del **reflejo flexor de retirada.** El estímulo original para el reflejo procede de las rápidas neuronas aferentes del dolor de la piel, y principalmente del grupo de axones Aδ.

Esta respuesta refleja flexora bilateral está coordinada por series de interneuronas inhibidoras y excitadoras en la sustancia gris medular. Obsérvese que esta coordinación no solo necesita un circuito en el lado de la médula homolateral al lado lesionado, sino también en el lado contralateral. Es decir, a la vez que se retira el pie que duele, debe extenderse la pierna contraria para apoyar el peso del cuerpo. Los reflejos flexores pueden activarse por la mayoría de las diversas aferencias sensoriales que detectan estímulos nocivos. La respuesta de salida motora se distribuye ampliamente hacia arriba y hacia abajo en la médula espinal, ya que debe orquestar mucha de la musculatura corporal para obtener una respuesta eficaz. Una característica reseñable de los reflejos flexores es su especificidad. Por ejemplo, cuando se toca una superficie caliente se desencadena una retirada refleja de la mano en la dirección opuesta al estímulo, y la fuerza del reflejo guarda relación con la intensidad del estímulo. A diferencia de los reflejos de estiramiento simples, los reflejos flexores coordinan el movimiento de la totalidad de la extremidad e incluso de parejas de extremidades. Para dicha coordinación se necesita un cableado preciso y generalizado de las interneuronas medulares.

Los reflejos espinales están fuertemente influenciados por los centros de control del cerebro

Los axones descienden desde numerosos centros situados en el tronco encefálico y la corteza cerebral y establecen sinapsis fundamentalmente sobre interneuronas de la médula espinal, con algunas entradas sinápticas directas en las motoneuronas. Este control descendente es esencial para todas las órdenes conscientes (y muchas inconscientes) del movimiento, un tema que escapa al propósito

booksmedicos.org

booksmedicos.org

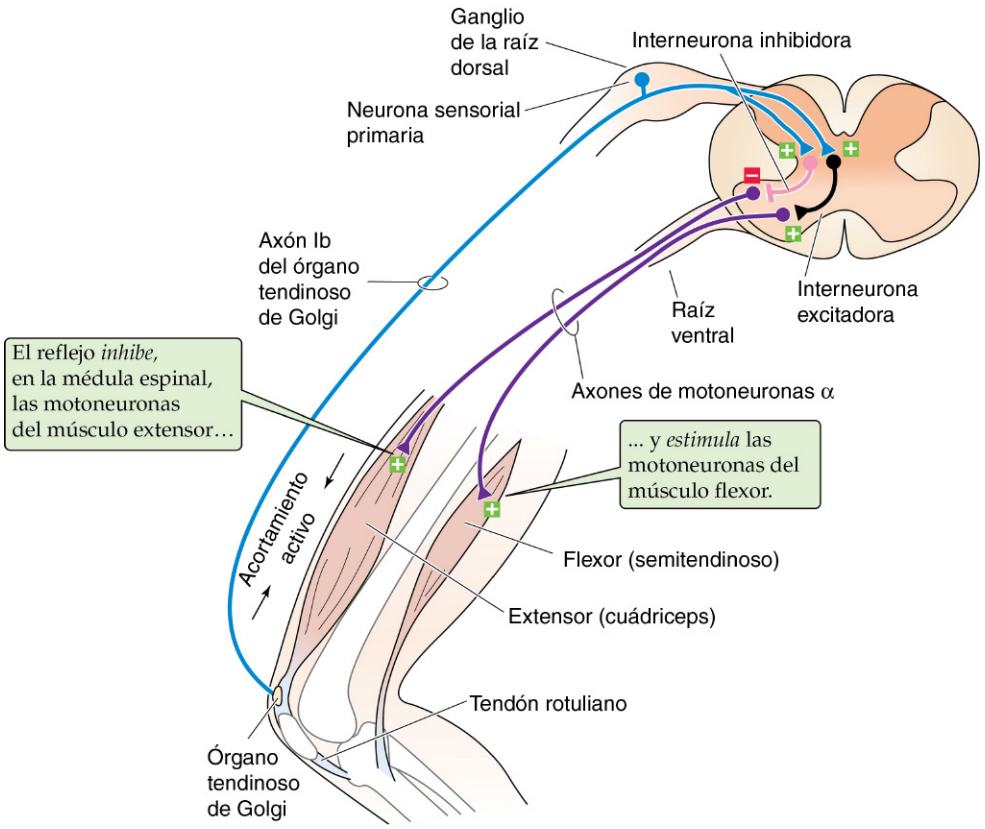


Figura 16-4 Reflejo del órgano tendinoso de Golgi. La contracción del músculo cuádriceps puede desencadenar una relajación refleja de este músculo y la contracción del músculo semitendinoso antagonista. La contracción del músculo tira del tendón; esta contracción estruja y excita las terminaciones sensoriales del órgano tendinoso de Golgi que transmite información a través de axones del grupo Ib. Estos axones establecen sinapsis tanto en las interneuronas inhibidoras como en las excitadoras en la médula espinal. Las interneuronas inhibidoras inervan las motoneuronas α del cuádriceps, relajando este músculo. Las interneuronas excitadoras inervan las motoneuronas α del músculo semitendinoso antagonista, contrayéndolo. De este modo, ambas ramas del reflejo son polisinápticas.

de este capítulo. Menos obvio es que las vías descendentes pueden alterar la fuerza de los reflejos. Por ejemplo, para intensificar los reflejos de estiramiento de un paciente ansioso, un neurólogo le pedirá a veces que realice la **maniobra de Jendrassik.** El paciente entrelaza sus manos y tira hacia atrás de ellas; mientras el paciente está distraído con esta tarea, el examinador comprueba los reflejos de estiramiento de la pierna. Otro ejemplo de la modulación cerebral de un reflejo de estiramiento ocurre al recoger una pelota que está cayendo. Si la pelota fuese a caer inesperadamente del cielo y a golpear su mano extendida, la fuerza aplicada al brazo causaría un *reflejo de estiramiento* rápido, con contracción de los músculos *estirados* e inhibición recíproca de los músculos *antagonistas*. El resultado sería que su mano daría un manotazo a la pelota devolviéndola al aire. Sin embargo, si se *anticipa* para recoger la pelota que está cayendo, durante un breve período de tiempo alrededor del momento del impacto (aproximadamente ±60 ms), se contraerán tanto los músculos estirados como los músculos antagonistas. Esta maniobra endurece el brazo justo en el momento en el que debe estrujar la pelota para evitar que se caiga. Los reflejos de estiramiento de la pierna también varían de forma espectacular durante cada paso al caminar, facilitando de este modo el movimiento de las piernas.

Al igual que los reflejos de estiramiento, los reflejos flexores también pueden verse intensamente afectados por las vías descendentes. Los estímulos dolorosos pueden tolerarse con gran esfuerzo mental suprimiendo los reflejos de retirada. Por otro lado, la anticipación de un estímulo doloroso puede intensificar el vigor de un reflejo de retirada cuando realmente llega el estímulo. La mayor parte de la influencia cerebral sobre el circuito de la médula espinal se logra mediante el control de las numerosas interneuronas espinales.

Los reflejos espinales se estudian con frecuencia aislados unos de los otros y en los libros de texto suelen describirse a menudo de esta forma. Sin embargo, en condiciones realistas, muchos sistemas reflejos funcionan simultáneamente y las respuestas de salida motoras procedentes de la médula espinal dependen de interacciones entre ellas, así como del estado de las influencias controladoras que descienden desde el cerebro. Actualmente se acepta que los reflejos no se limitan a corregir perturbaciones externas del cuerpo, sino que también desempeñan un papel crucial en el control de todos los movimientos.

Las neuronas implicadas en los reflejos son las mismas que generan otras conductas. Pensemos de nuevo en la respuesta flexora ante una concha cortante; el pie que ha sufrido el pinchazo se retira mientras que la pierna contraria se extiende. Imagine ahora que un cangrejo le pica en el pie contrario; responderá con el patrón contrario de retirada y extensión. Si se repite esto varias veces, de modo que los cangrejos le pican en la izquierda y en la derecha, ¡habrá obtenido el patrón básico necesario para caminar! De hecho, como comentaremos a continuación, los patrones locomotores rítmicos utilizan componentes de los mismos reflejos espinales.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

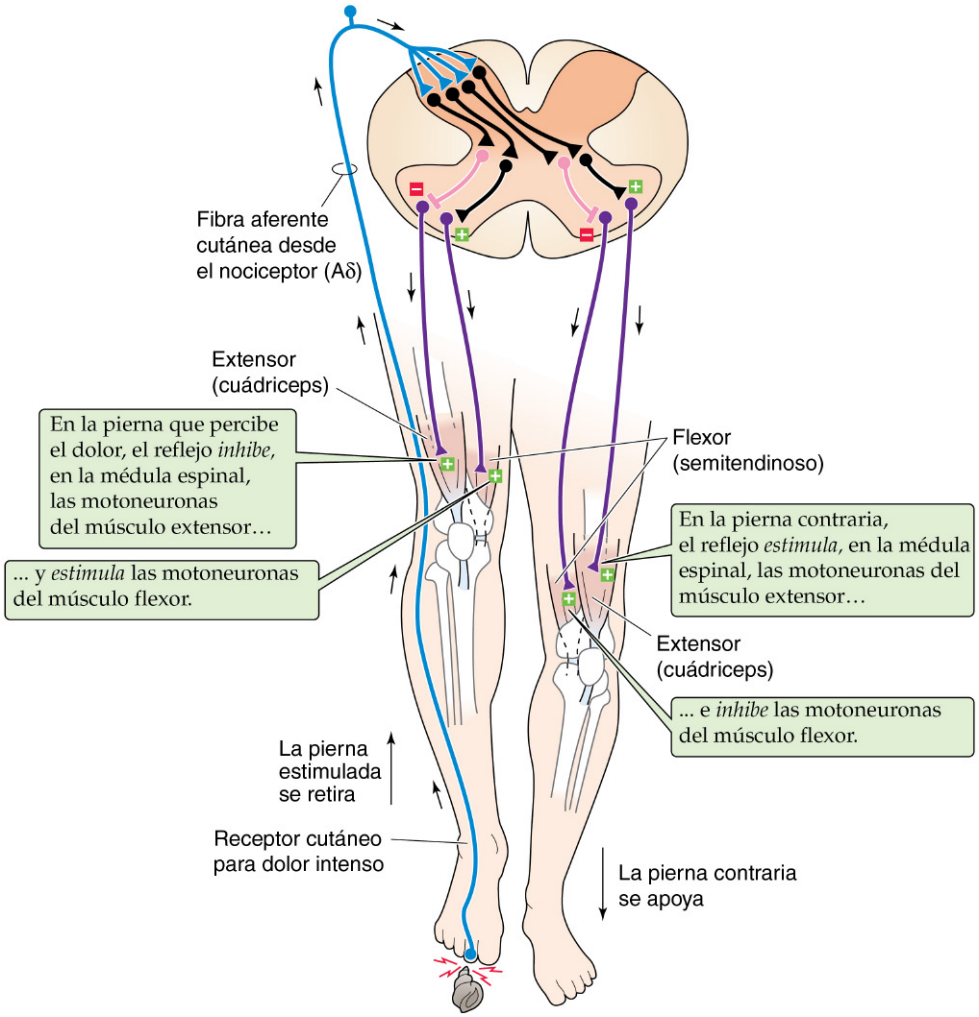


Figura 16-5 Reflejo de flexión y retirada. Un estímulo doloroso en el pie derecho desencadena una flexión refleja de la rodilla derecha y extensión de la rodilla izquierda. El estímulo nocivo activa las aferencias nociceptoras que transmiten su información a través de axones del grupo Aδ. Estos axones establecen sinapsis tanto en las interneuronas inhibidoras como en las excitadoras. Las interneuronas inhibidoras que se proyectan hacia el lado *derecho* de la médula espinal inervan las motoneuronas α del cuádriceps y relajan este músculo. Las interneuronas excitadoras que se proyectan hacia el lado *derecho* de la médula espinal inervan las motoneuronas α del músculo semitendinoso antagonista y lo contraen. El efecto neto es una *flexión* coordinada de la rodilla derecha. Del mismo modo, las interneuronas inhibidoras que se proyectan hacia el lado *izquierdo* de la médula espinal inervan las motoneuronas α del músculo semitendinoso izquierdo y lo relajan. Las interneuronas excitadoras que se proyectan al lado *izquierdo* de la médula espinal inervan las motoneuronas α del cuádriceps izquierdo y lo contraen. El efecto neto es una *extensión* coordinada de la rodilla izquierda.

ACTIVIDAD RÍTMICA: GENERADORES CENTRALES DE PATRONES

Los generadores centrales de patrones en la médula espinal pueden crear un programa motor complejo, incluso sin retroalimentación sensorial

Una característica común del control motor es el **programa motor,** una serie de órdenes musculares estructuradas que están determinadas por el sistema nervioso antes de que comience un movimiento y que pueden enviarse a los músculos en el momento preciso para que ocurra una secuencia de movimientos sin necesidad de una retroalimentación sensorial. La mejor prueba sobre la existencia de programas motores es que el cerebro o la médula espinal pueden ordenar una gama de movimientos voluntarios y automáticos, como caminar o respirar (v. págs. 706-709), incluso ante la ausencia completa de retroalimentación sensorial desde la periferia. La existencia de programas motores no implica ciertamente que la información sensorial carezca de importancia; por el contrario, la conducta motora sin retroalimentación sensorial siempre es diferente de la que sucede con una retroalimentación normal. Los circuitos neurales responsables de diversos programas motores se han definido en una amplia variedad de especies. Aunque la variedad de detalles es infinita, subyacen ciertos principios generales, incluso cuando se comparan vertebrados e invertebrados. En este apartado nos centraremos en los **generadores centrales de patrones,** que son circuitos bien definidos que subyacen en numerosas actividades motoras rítmicas que realizan un papel central en la conducta animal.

Las conductas rítmicas son caminar, correr, nadar, respirar, masticar, ciertos movimientos oculares, tiritar e incluso rascarse. Los generadores centrales de patrones que impulsan a cada una de estas actividades comparten ciertas propiedades básicas. En el centro subyace una serie de señales cíclicas coordinadas cronológicamente que son generadas por un grupo de neuronas interconectadas. Estas señales básicas se utilizan para ordenar a varios cientos de

booksmedicos.org

booksmedicos.org

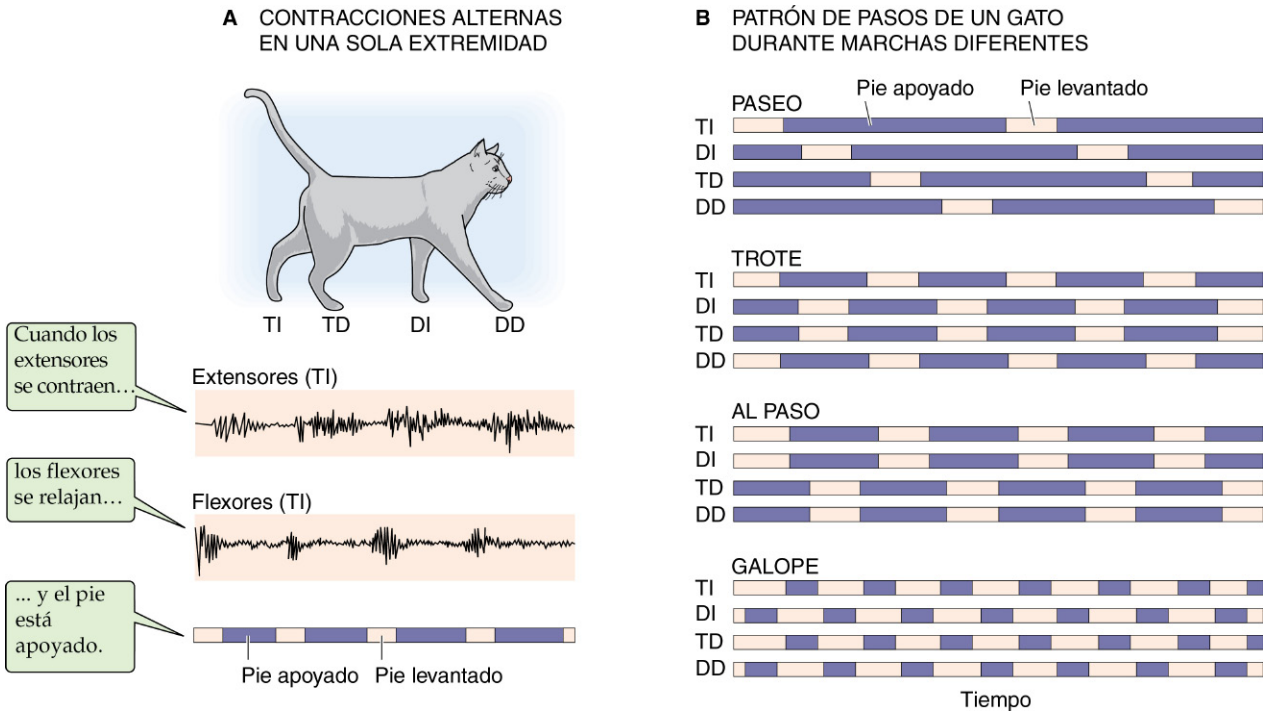


Figura 16-6 Patrones rítmicos durante la locomoción. **A,** Los trazados experimentales son electromiogramas (EMG), registros extracelulares de la actividad eléctrica de los músculos, desde los músculos extensores y flexores de la pata trasera izquierda de un gato caminando. Las barras de color rosa indican que el pie está levantado; las barras de color púrpura indican que el pie está apoyado. **B,** El *paseo,* el *trote,* el *paso* y el *galope* no solo representan patrones y frecuencias diferentes de apoyo y elevación de una sola pata, sino también patrones de coordinación diferentes entre las patas: DD, delantera derecha; DI, delantera izquierda; TD, trasera derecha; TI, trasera izquierda. (Datos de Pearson K: The control of walking. Sci Am 2:72–86, 1976.)

músculos para que se contraigan y se relajen con precisión durante una fase concreta del ciclo; por ejemplo, con cada paso que damos al caminar, las rodillas deben flexionarse primero y extenderse después. En la figura 16-6*A* se muestra cómo los músculos extensores y flexores de la pata izquierda trasera de un gato se contraen y relajan rítmicamente, y desfasados entre sí, mientras el animal camina. Los ritmos deben coordinarse también con otros ritmos; para que el ser humano camine, una pierna debe moverse hacia delante mientras la otra se impulsa hacia atrás y después lo contrario, y los brazos deben balancearse al unísono con las piernas, pero en una fase opuesta. En los animales cuadrúpedos, los ritmos son incluso más complicados y deben ser capaces de acomodar los cambios en la marcha (v. fig. 16-6*B*). Para lograr la coordinación entre las diferentes extremidades, deben interconectarse varias series de generadores centrales de patrones. Los patrones motores deben mostrar también una gran flexibilidad para que puedan alterarse en un instante; considere, por ejemplo, los ajustes necesarios cuando un pie golpea un obstáculo mientras se camina o los patrones motores cambiantes necesarios para pasar de caminar a trotar, a correr o a saltar. Finalmente, debe haber una serie de métodos fiables para regular la velocidad de los patrones y para activarlos y desactivarlos.

Los generadores centrales de patrones para algunas funciones rítmicas, como respirar, están en el tronco encefálico (v. pág. 706). Sorprendentemente, los responsables de la locomoción residen en la médula espinal propiamente dicha. Incluso cuando se secciona transversalmente la médula espinal, de manera que se aíslan a los segmentos lumbares del resto de centros superiores, un gato sobre una cinta sin fin puede generar movimientos de desplazamiento bien coordinados. Asimismo, la estimulación de las aferencias sensoriales o de los tractos descendentes puede inducir a los generadores medulares de los patrones en los animales cuadrúpedos para que pasen rápidamente de patrones para caminar a trotar o a galopar, alterando no solo la frecuencia de las órdenes motoras, sino también su patrón y su coordinación. Al caminar, al trotar o al andar al paso, las extremidades traseras *alternan* sus movimientos, pero durante el galope, ambas se flexionan y se estiran *simultáneamente* (compárense los diferentes patrones de las piernas en la figura 16-6*B*). Grillner y colaboradores demostraron que cada extremidad posee al menos un generador central de patrón. Si se impide que la pierna avance, la otra lo sigue haciendo con normalidad. En la mayoría de las circunstancias, los diversos generadores de patrones espinales están acoplados entre sí, aunque la naturaleza del acoplamiento debería cambiar para explicar, por ejemplo, el paso del patrón del trote al del galope.

Las células marcapasos y las interconexiones sinápticas contribuyen a la generación del patrón central

¿Cómo generan los circuitos neurales los patrones de actividad rítmicos? No hay una única respuesta y los diferentes circuitos utilizan mecanismos distintos. Los generadores de patrones más simples son las neuronas aisladas cuyas características de membrana les confieren propiedades de marcapasos análogas a las de las células musculares cardíacas (v. pág. 489) y las células del músculo liso (v. pág. 244). Incluso cuando se aíslan experimentalmente de otras neuronas, las neuronas marcapasos pueden ser capaces de generar una actividad rítmica en base exclusivamente a cambios de las conductancias intrínsecas de la membrana (v. fig. 12-4). Resulta sencillo imaginar cómo podrían actuar las neuronas marcapasos intrínsecas a modo de fuerza impulsora rítmica principal para series de motoneuronas que ordenan a su vez una conducta

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

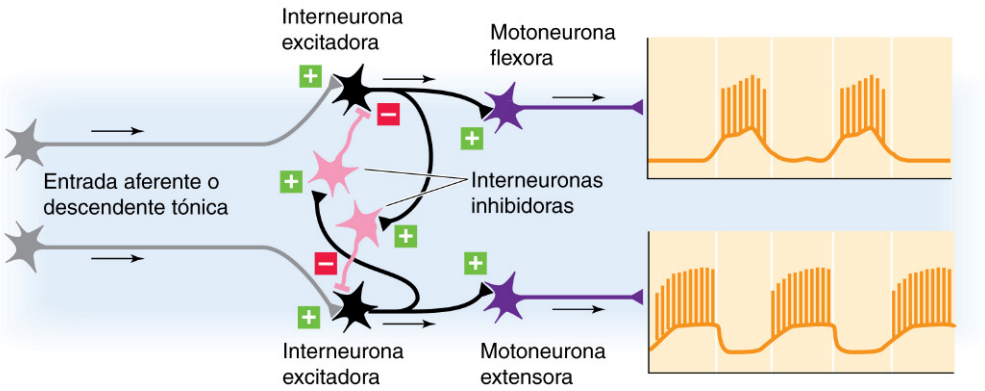


Figura 16-7 Modelo de hemicentros para la generación de un ritmo alternante en motoneuronas flexoras y extensoras. La estimulación de la interneurona excitadora superior tiene dos efectos. En primer lugar, la interneurona excitadora estimulada excita la motoneurona del músculo flexor. En segundo lugar, la interneurona excitadora estimulada excita una interneurona inhibidora que inhibe la vía inferior. La estimulación de la interneurona excitadora inferior tiene los efectos opuestos. De este modo, cuando una motoneurona está activa, la opuesta se inhibe.

cíclica. Sin embargo, entre los vertebrados, las neuronas marcapasos pueden contribuir a parte de los generadores centrales de patrones, pero no parece que sean las únicas responsables para la generación de ritmos. Más bien, los marcapasos están embebidos en el interior de circuitos interconectados y es la combinación de las propiedades de marcapasos intrínsecos y de las interconexiones sinápticas lo que genera los ritmos.

Los circuitos neurales sin neuronas marcapasos también pueden generar eferencias rítmicas. En 1911, T. Graham Brown propuso un circuito generador para la locomoción. La esencia del **modelo de hemicentros** de Brown consiste en una serie de interneuronas excitadoras e inhibidoras organizadas para inhibirse entre sí recíprocamente (fig. 16-7). Los hemicentros son las dos mitades del circuito, cada una de ellas al mando de un par de músculos antagonistas. Para que el circuito funcione debe aplicarse un impulso tónico (es decir, no rítmico) a las interneuronas excitadoras; este impulso podría proceder de axones originados fuera del circuito (p. ej., de neuronas en el cerebro) o de la excitabilidad intrínseca de las propias neuronas. Además, algún mecanismo integrado debe limitar la duración de la actividad inhibidora, de modo que la excitabilidad puede variar cíclicamente desde un hemicentro al otro. Obsérvese que no se necesita la retroalimentación procedente de los músculos para que los ritmos prosigan indefinidamente. De hecho, en estudios realizados en más de 50 circuitos motores de vertebrados e invertebrados se ha confirmado que la generación del ritmo puede continuar en ausencia de información sensorial.

Los generadores centrales de patrones en la médula espinal se aprovechan de la retroalimentación sensorial, de interconexiones entre segmentos espinales y de interacciones con centros de control en el tronco encefálico

El modelo de hemicentros puede producir una actividad neural rítmica y alterna, pero esto es claramente demasiado simplista para justificar la mayoría de las características de la génesis del patrón locomotor. El análisis de los generadores de patrones de los vertebrados es una tarea desalentadora y dificultada por la complejidad de los circuitos y las conductas que controlan. En uno de los experimentos más detallados, Grillner y colaboradores estudiaron un modelo simple de circuitos de locomoción de vertebrados: la médula espinal de una lamprea de mar. Las lampreas están entre los peces más simples y nadan gracias a movimientos ondulantes de su cuerpo usando ondas de contracciones de los músculos corporales coordinadas con precisión. En cada segmento medular se alterna la actividad muscular: un lado se contrae y el otro se relaja. Al igual que en los mamíferos, el patrón rítmico es generado dentro de la médula espinal y las neuronas en el tronco encefálico controlan el inicio y la velocidad de los patrones. Este circuito básico de generación de patrones para la médula espinal de la lamprea se repite en cada uno de los 100 o más segmentos espinales del animal.

El circuito generador de patrones de la lamprea mejora el modelo de hemicentros de tres formas. La primera es la **retroalimentación sensorial.** La lamprea tiene dos clases de neuronas receptoras del estiramiento en el margen lateral de la propia médula espinal. Estas neuronas perciben el estiramiento de la médula y el cuerpo cuando el animal se curva al nadar. Un tipo de receptor de estiramiento excita las interneuronas del generador de patrón en el mismo lado y facilita la contracción, mientras el otro tipo inhibe el generador de patrón en el lado contralateral y suprime la contracción. Como el estiramiento se produce en el lado de la médula que está en ese momento relajado, el efecto de ambos receptores del estiramiento es dar por concluida la actividad en el lado contraído del cuerpo e iniciar la contracción en el lado relajado.

La segunda mejora del circuito de la lamprea sobre el modelo de hemicentros es la **interconexión de los segmentos medulares,** con lo que se asegura la progresión de las contracciones a lo largo de toda la longitud del cuerpo para que la natación pueda ser eficiente. Especificando más, cada segmento debe ordenar a sus músculos que se contraigan algo más tarde que el anterior a él, con un retraso de aproximadamente un 1% de un ciclo de actividad completa para la natación anterógrada normal. En algunas circunstancias, el animal puede invertir también la secuencia de la coordinación intersegmentaria para poder nadar hacia atrás.

Una tercera mejora sobre el modelo de hemicentros es la **comunicación recíproca** entre los generadores medulares de patrones de la lamprea y los centros de control en el tronco encefálico. El tronco encefálico no solo utiliza numerosas vías y transmisores para modular a los generadores, sino que los propios generadores medulares informan también al tronco encefálico de su actividad.

Las características señaladas para la natación de las lampreas son relevantes para la marcha de los gatos y los seres humanos. Todos usan generadores de patrones en la médula espinal para producir ritmos. Todos usan retroalimentación sensorial para modular los ritmos locomotores (en los mamíferos es importante

booksmedicos.org

booksmedicos.org

la retroalimentación procedente de los receptores musculares, articulares y cutáneos). Todos coordinan los generadores de patrones a través de los segmentos y todos mantienen una comunicación recíproca entre los generadores espinales y los centros de control del tronco encefálico.

REPRESENTACIONES ESPACIALES: MAPAS SENSORIALES Y MOTORES EN EL CEREBRO

Ya hemos visto que la médula espinal puede recibir información sensorial entrante, integrarla y producir actividad motora de salida en respuesta que es totalmente independiente del cerebro. El cerebro también recibe esta información sensorial y la utiliza para controlar la actividad motora de los reflejos espinales y los generadores centrales de patrones. ¿Cómo organiza el cerebro esta información sensorial entrante y las respuestas motoras de salida? En muchos casos organiza estas funciones espacialmente con mapas neurales.

En la vida diaria usamos mapas para representar localizaciones espaciales. Los mapas pueden construirse de infinitas maneras en función de las características que se desea resaltar y qué tipo de transformación se realiza al obtener mediciones de la fuente (lo que se está cartografiando) y colocarlas en la diana (el mapa). Los mapas de la tierra pueden destacar la topografía, el sistema de carreteras, las fronteras políticas, las distribuciones de la temperatura del aire y de la dirección del viento, la densidad de población o la vegetación. Un mapa es un modelo de parte del mundo y un modelo muy limitado sobre ese tema. El cerebro también construye mapas, la mayoría de los cuales representan aspectos seleccionados de nuestra información sensorial acerca del medio o de los sistemas motores que controlan nuestro cuerpo. Estos mapas pueden representar cualidades espaciales de diferentes modalidades sensoriales (p. ej., un lugar en el campo visual) o cualidades no espaciales (p. ej., un olor).

El sistema nervioso contiene mapas de información sensorial y motora

Casi todos los receptores sensoriales están distribuidos en láminas planas. En algunos casos, estas láminas de receptores son **mapas espaciales** directos del medio sensorial que codifican. Por ejemplo, los receptores somáticos de la piel forman literalmente un mapa de la superficie corporal. De forma parecida, una versión espacial diminuta de una escena visual se proyecta en el mosaico de los fotorreceptores retinianos. Las topografías de otras láminas de receptores sensoriales representan cualidades diferentes a los rasgos espaciales de los estímulos sensoriales. Por ejemplo, la posición de una célula ciliada a lo largo de la membrana basilar en la cóclea determina el rango de frecuencias sonoras a las cuales responderá. De este modo, la lámina de células ciliadas es un **mapa de frecuencia** del sonido en lugar de un mapa de la localización de los sonidos en el espacio. Los receptores olfatorios y gustativos no codifican la posición de un estímulo; en lugar de esto, dado que la especificidad del receptor varía topográficamente, las láminas de receptores pueden ser **mapas químicos** de los tipos de estímulos. Lo más interesante acerca de los mapas sensoriales es que suelen proyectarse en muchas regiones distintas del SNC. De hecho, cada superficie sensorial puede cartografiarse y volver a cartografiarse muchas veces en el interior del cerebro, siendo exclusivas las características de cada mapa. En algunos casos, el cerebro construye mapas de características de estímulos, incluso cuando estas no estén cartografiadas a nivel de los receptores propiamente dichos. La localización del sonido es un buen ejemplo de esta propiedad (v. apartado siguiente). Algunos mapas neurales pueden combinar también características de otros mapas neurales, como, por ejemplo, el solapamiento de la información visual con la información auditiva.

La corteza cerebral tiene numerosos mapas visuotópicos

Algunos de los mejores ejemplos de los mapas cerebrales son los de los campos visuales. En la figura 16-8*A* se muestra la vía anatómica básica que se extiende desde la retina hasta el núcleo geniculado lateral del tálamo y hasta la **corteza visual primaria** (área V1). Obsérvese que el área V1 es en realidad un mapa del tálamo visual, el cual a su vez cartografía la retina, el primer mapa visuotópico del cerebro. Así pues, al mapa V1 a veces se le conoce como *mapa retinotópico.* En la figura 16-8*B* se muestra cómo se cartografían los campos visuales en el área cortical V1. La primera cosa que hay que señalar es que la mitad *izquierda* del campo visual está representada en la corteza *derecha* y que la mitad *superior* del campo visual está representada en las porciones *inferiores* de la corteza. Esta orientación viene determinada estrictamente por la anatomía del sistema. Por ejemplo, todos los axones retinianos procedentes de las mitades más a la *izquierda* de ambos ojos (estimulados por la luz procedente del hemicampo visual *derecho*) se proyectan en la mitad *izquierda* del cerebro. Compárense las vías roja y azul de la figura 16-8*A*. Durante el desarrollo, cada axón debe tomar una decisión infalible acerca de qué lado del cerebro inervar cuando alcance el quiasma óptico.

La segunda cosa que merece la pena mencionar es que el escalado de los campos visuales en la corteza visual, llamado a veces **factor magnificador,** no es constante. En particular, la región central de los campos visuales, la fóvea, se magnifica notablemente en la superficie cortical. Su importancia en el comportamiento es lo que determina en último término el mapa cerebral. Los primates necesitan una visión de una resolución particularmente alta en el centro de su mirada; los fotorreceptores y las células ganglionares están densamente apiladas y, por tanto, con la mayor densidad posible en la región central de la retina (v. pág. 363). Cerca de la mitad de la corteza visual primaria está dedicada a las aferencias procedentes de una fóvea relativamente pequeña y del área retiniana que la rodea.

Para comprender una escena visual es preciso analizar simultáneamente muchas de sus características. Un objeto puede tener una forma, un color, un movimiento, una localización y un contexto, y el cerebro suele organizar estas características para presentar una interpretación o una imagen sin fisuras. Actualmente se está trabajando en los detalles de este proceso, pero parece que la tarea se logra gracias a la ayuda de *numerosas* áreas visuales dentro de la corteza cerebral. Los estudios de la corteza del mono mediante una amplia gama de métodos electrofisiológicos y anatómicos han identificado más de 25 áreas cuya función primordial es visual, y la mayoría están en la vecindad del área V1. Según estimaciones recientes, los seres humanos dedican casi la mitad de la neocorteza sobre todo al procesamiento de la información visual. Varias características de una escena visual, como el movimiento, la forma y el color, son procesadas en paralelo, y hasta cierto punto, en etapas de procesamiento independientes. Seguimos sin conocer los mecanismos neurales mediante los cuales se mezclan en cierto sentido estas características independientes en una imagen o en el concepto de un objeto, pero dependen de interconexiones fuertes y recíprocas entre los mapas visuales en diferentes áreas del cerebro.

La topografía aparentemente simple de un mapa sensorial parece mucho más compleja y discontinua cuando se examina en detalle. Muchas áreas corticales pueden describirse como mapas de mapas. Esta organización resulta especialmente sorprendente

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

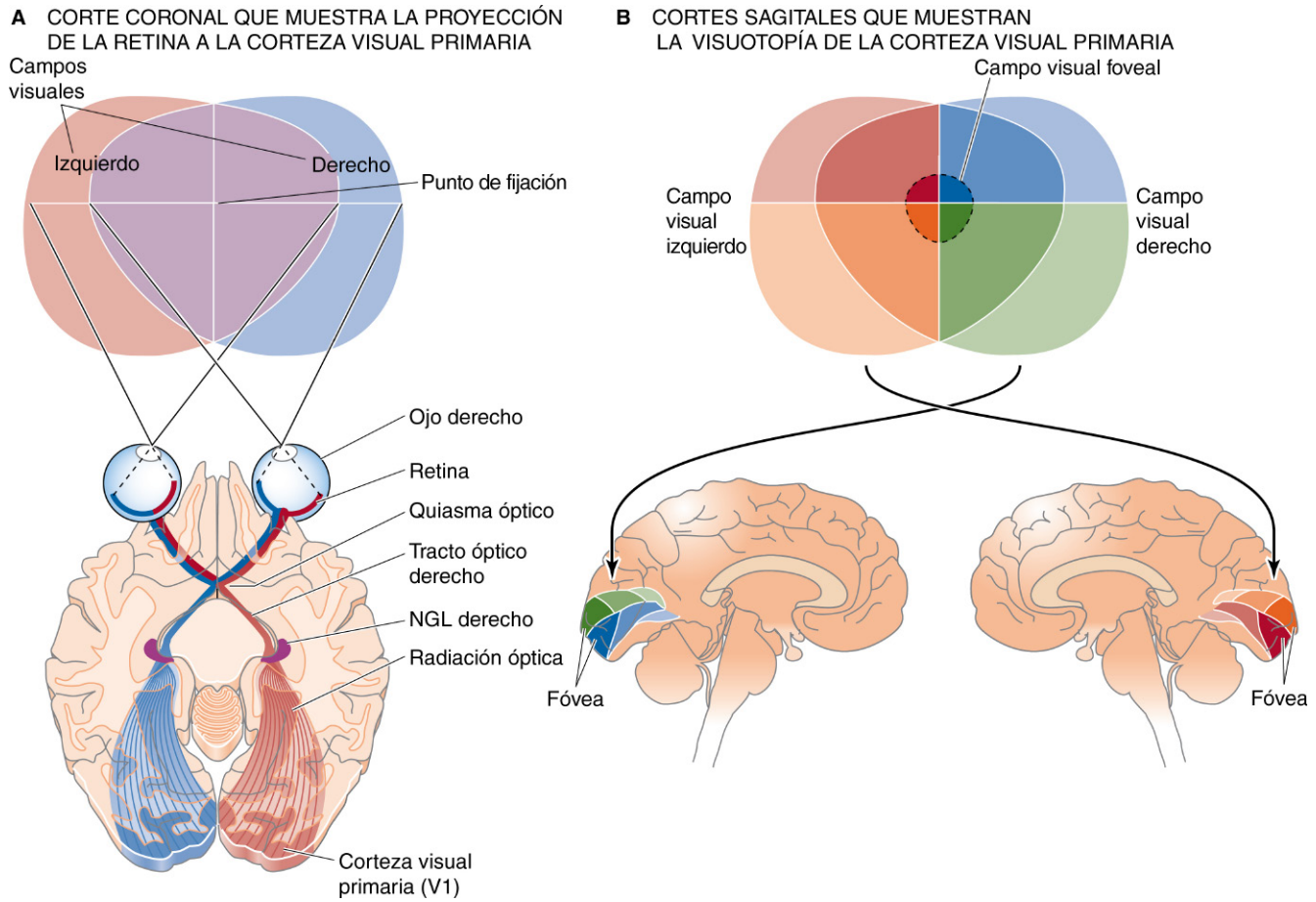


Figura 16-8 Campos y mapas visuales. **A,** Los lados derechos de ambas retinas (que perciben el hemicampo visual izquierdo) se proyectan al núcleo geniculado lateral (NGL) izquierdo, el cual se proyecta a su vez a la corteza visual primaria izquierda (área V1). **B,** Las porciones superiores de los campos visuales se proyectan a las porciones inferiores de la corteza visual primaria, y viceversa. Aunque la fóvea representa solamente una pequeña parte del campo visual, su representación está notablemente magnificada en la corteza visual primaria, lo que refleja el gran número de células ganglionares dedicadas a la fóvea.

en el sistema visual. Por ejemplo, dentro del área V1 de los monos del Viejo Mundo y de los seres humanos, los mapas visuotópicos de los dos ojos permanecen separados. En la capa IV de la corteza visual primaria, esta separación se logra alternando la información visual entrante procedente del ojo izquierdo cada 0,25 a 0,5 mm con la procedente del derecho. De este modo, dos series de información, una procedente del ojo izquierdo y otra del derecho, se mantienen separadas pero en la vecindad. Mirándolas de lado, estas alternancias de izquierda y derecha parecen columnas (fig. 16-9*A*) y de ahí su nombre: **columnas de dominancia ocular,** identificadas por David Hubel y Torsten Wiesel, que compartieron el Premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1981. **N16-2** Vista desde la superficie del cerebro, esta formación alternante de entradas sensoriales de izquierda y derecha se parece a bandas o a las rayas de una cebra (v. fig. 16-9*B*).

Las capas II y III tienen estructuras llamadas **estacas** superpuestas al patrón de dominancia ocular de las rayas de cebra de la capa IV de la corteza visual primaria, pero bastante diferentes de estas últimas. Estas estacas se visualizan cuando se tiñe la corteza para la enzima mitocondrial citocromo-oxidasa. Vistas de lado, estas estacas se parecen a clavijas redondas (v. fig. 16-9). Vistas desde la superficie del cerebro (v. fig. 16-9), las estacas tienen la apariencia de un patrón de lunares de unos 0,2 mm de diámetro.

La corteza visual secundaria (V2) está pegada a la corteza visual primaria (V1), pero en lugar de estacas tiene una serie de **franjas** gruesas y delgadas separadas por franjas pálidas. Otras áreas visuales de orden superior también tienen patrones de franjas. Mientras que las columnas de dominancia ocular delimitan los ojos izquierdo y derecho, las estacas y las franjas parecen delimitar grupos de neuronas que procesan y canalizan diferentes tipos de información visual entre las áreas V1 y V2 y las transmiten a otras regiones visuales de la corteza. Por ejemplo, las neuronas dentro de las estacas del área V1 parecen estar especialmente sintonizadas para la información relativa al color y proyectan neuronas a las franjas delgadas de V2. Otras neuronas a lo largo de toda el área V1 son sumamente sensibles al movimiento, pero son insensibles al color. Canalizan su información principalmente a neuronas de las franjas gruesas de V2.

Los mapas de información sensorial somática magnifican algunas partes del cuerpo más que otras

Una de las descripciones más famosas de un mapa neural se obtuvo a partir de estudios de la corteza somatosensorial humana llevados a cabo por Penfield y colaboradores. Estos autores estimularon zonas pequeñas sobre la superficie cortical en pacientes conscientes durante procedimientos quirúrgicos pero sometidos a anestesia local; a partir de sus descripciones verbales sobre la posición de sus sensaciones, dibujó un homúnculo, es decir, una persona pequeña que representaba la **somatotopía,** o mapa de la superficie corporal

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N16-2 David Hubel y Torsten Wiesel

David H. Hubel y Torsten N. Wiesel compartieron en 1981 el Premio Nobel en Fisiología o Medicina con Roger W. Sperry. Hubel y Wiesel fueron citados por «sus descubrimientos relativos al procesamiento de la información en el sistema visual». En http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1981/ puede consultarse más información.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

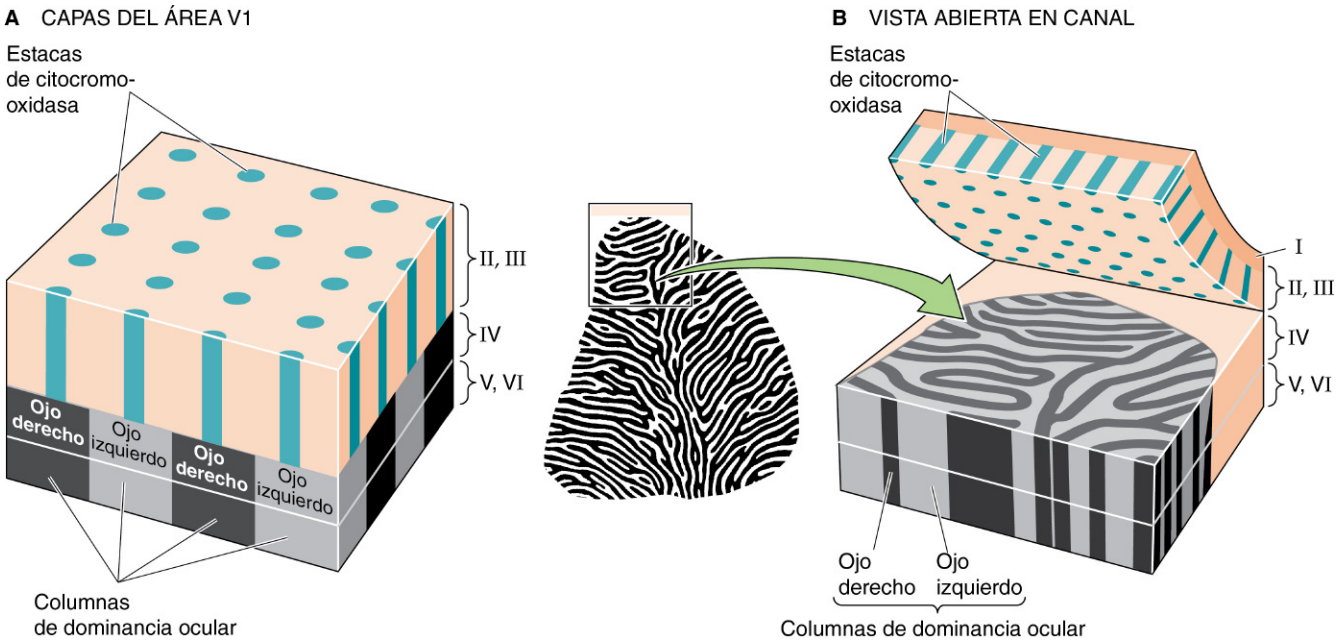


Figura 16-9 Columnas de dominancia ocular y estacas en la corteza visual primaria (área V1). **A,** Las columnas de dominancia ocular se muestran como estructuras alternas negras (ojo derecho) y gris (ojo izquierdo) en la capa IV. Las bandas alternas claras y oscuras son visibles en una autorradiografía tomada 2 semanas después de la inyección en un ojo de prolina marcada con ^{3}H y fucosa. La tinción con ^{3}H se desplaza desde el nervio óptico hasta las neuronas en el núcleo geniculado lateral y después a los terminales axónicos en la corteza V1 que está representada en esta figura. Las estacas se muestran como clavijas de color turquesa en las capas II y III. Representan la distribución regular de neuronas ricas en citocromo-oxidasa y están organizadas en grupos con forma de columna. **B,** El corte del cerebro en paralelo a su superficie, pero entre las capas III y IV, revela un patrón de lunares de las estacas en la capa II/III y franjas de tipo cebra en la capa IV. (Datos de Hubel D: Eye, Brain and Vision. Nueva York, WH Freeman, 1988.)

de la corteza sensorial somática primaria (fig. 16-10*A*). Los rasgos básicos del mapa de Penfield han sido confirmados mediante otros métodos, como con registros de neuronas mientras se estimula la superficie corporal y con métodos modernos de imagen cerebral, como la tomografía de emisión positrónica y la resonancia magnética funcional. El mapa somatotópico humano se parece a un trapecista colgado cabeza abajo, con las piernas pegadas a la parte superior de la circunvolución poscentral y colgado hacia la corteza medial entre los dos hemisferios, mientras el tronco, las extremidades superiores y la cabeza están suspendidas en el aire sobre la cara lateral de la circunvolución poscentral.

Es preciso destacar dos rasgos interesantes acerca del mapa somatotópico de la figura 16-10*A*. En primer lugar, el mapa de la superficie corporal no siempre es continuo. Por ejemplo, la representación de la mano está separada de la de la cabeza y la cara. En segundo lugar, el mapa no es a escala como el cuerpo humano. En vez de ello, parece un personaje de dibujos animados: la boca, la lengua y los dedos de las manos son muy grandes, mientras que el tronco, los brazos y las piernas son diminutos. Al igual que sucedía con los mapas de los campos visuales en la corteza visual, está claro en el mapa de Penfield que el factor de magnificación para la superficie corporal no es constante, sino que varía para las diferentes partes del cuerpo. Las puntas de los dedos de las manos están magnificadas en la corteza mucho más que las puntas de los dedos de los pies. El tamaño relativo de la corteza dedicada a cada parte del cuerpo guarda relación con la *densidad* de aferencias sensoriales recibidas de dicha zona, y 1 mm^2 de piel de la punta de los dedos de la mano tiene muchas más terminaciones sensoriales que una zona de tamaño similar en las nalgas. El tamaño en el mapa también está relacionado con la *importancia* de las aferencias sensoriales procedentes de dicha parte del cuerpo; la información procedente de la punta de la lengua es mucho más útil que la procedente del codo. La representación de la boca probablemente es grande, ya que las representaciones táctiles son importantes para generar el habla, y los labios y la lengua son una de las últimas líneas de defensa para decidir si un bocado es un trozo potencial de alimento o de veneno.

La importancia de cada parte del cuerpo difiere en cada especie y, de hecho, algunas especies tienen partes del cuerpo de las que carecen otras especies. Por ejemplo, los nervios sensoriales procedentes de los folículos de las vibrisas de los roedores tienen una representación formidable en la corteza, mientras que los dedos de sus zarpas están escasamente representados. El comportamiento de los roedores explica esta paradoja. La mayoría tienen hábitos nocturnos y para manejarse barren activamente sus vibrisas a su alrededor mientras se desplazan. Mediante el tacto con su medio local, pueden percibir formas, texturas y movimientos con una agudeza sorprendente. Para una rata o un ratón, a menudo es menos importante ver cosas con sus ojos que «ver» cosas con sus vibrisas.

Como acabamos de ver para el sistema visual, otros sistemas sensoriales normalmente cartografían la información muchas veces. Los mapas pueden trasladarse a través de numerosos niveles anatómicos. Los mapas somatotópicos en la corteza comienzan con los axones sensoriales somáticos primarios (v. tabla 12-1) que penetran en la médula espinal o en el tronco encefálico, cada uno en el segmento medular apropiado para el lugar de la información que transporta. Los axones sensoriales establecen sinapsis en neuronas de segundo orden y estas células proyectan sus axones a varios núcleos del tálamo y establecen sinapsis. A su vez, las neuronas talámicas de relevo envían sus axones hacia la neocorteza. El orden topográfico de la superficie corporal (es decir, *somatotopía*) se mantiene en cada nivel anatómico y los mapas somatotópicos se localizan en la médula espinal, el tronco encefálico y el tálamo,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

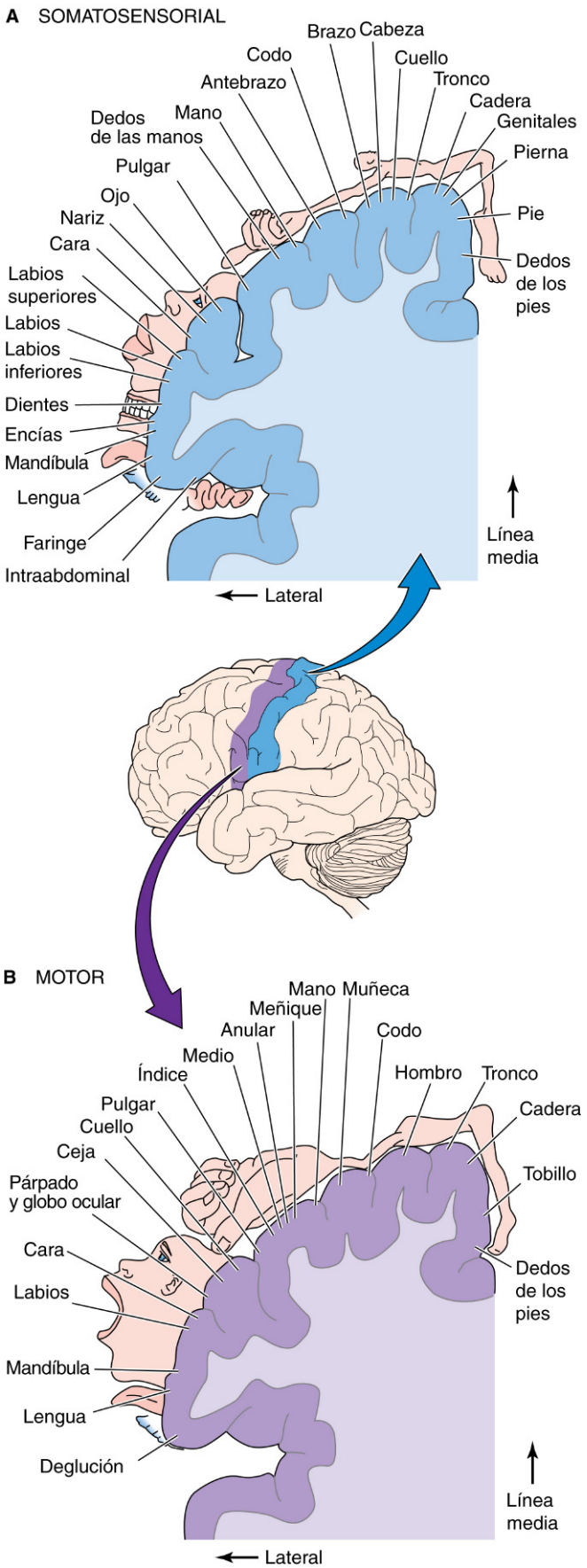


Figura 16-10 Mapa somatosensorial y motor. **A,** El plano del corte discurre a lo largo de la circunvolución poscentral de la corteza cerebral, que se muestra como una banda azul en la imagen del cerebro. **B,** El plano de corte discurre a través de la circunvolución precentral de la corteza cerebral, que se muestra como una banda violeta en la imagen del cerebro. (Datos de Penfield W, Rasmussen T: The Cerebral Cortex of Man. Nueva York, Macmillan, 1952.)

así como en la corteza somatosensorial. Dentro de la corteza, el sistema sensorial somático tiene varios mapas del cuerpo, cada uno exclusivo y ocupado en diferentes tipos de información *somatotópica.* La regla en el cerebro es la existencia de múltiples mapas.

La corteza cerebral posee un mapa motor adyacente y bien alineado con el mapa somatosensorial

Los mapas neurales no se limitan a los sistemas sensoriales; también aparecen con regularidad en estructuras cerebrales a las que se les atribuyen fundamentalmente funciones motoras. Los estudios realizados en la década de 1860 por Fritsch y Hitzig demostraron que la estimulación de partes concretas de la corteza cerebral provoca contracciones musculares concretas en los perros. Penfield y colaboradores generaron mapas de la corteza motora primaria en los seres humanos (v. fig. 16-10*B*) mediante microestimulación y observando los movimientos evocados. Se dieron cuenta de la existencia de una relación ordenada entre el lugar de la estimulación cortical y la parte del cuerpo que se movía. Los mapas motores de Penfield se parecen notablemente a sus mapas somatosensoriales situados en la circunvolución cortical adyacente (v. fig. 16-10*A*). Obsérvese que los *mapas sensoriales y motores están pegados y son similares* en sus esquemas básicos (las piernas representadas medialmente y la cabeza lateralmente) y ambos presentan una magnificación sobresaliente de la cabeza y las manos. No es sorprendente que existan numerosas conexiones axonales entre las áreas motora primaria y somatosensorial primaria. Sin embargo, la resonancia magnética funcional de la corteza motora humana muestra que el mapa motor para los movimientos de la mano no es ni tan simple ni tan somatotópico como podría inferirse de los dibujos de Penfield. Los movimientos de cada dedo de la mano o de la muñeca que inicia el individuo activan regiones de manera específica y ampliamente distribuidas de la corteza motora, pero estas regiones también están solapadas unas con otras. En lugar de seguir una progresión somatotópica obvia, parece que las neuronas en la zona del brazo de la corteza motora forman redes distribuidas y cooperativas que controlan grupos de músculos del brazo. Otras regiones de la corteza motora muestran también una organización distribuida cuando se examinan con más detalle, aunque los mapas somatotópicos de Penfield siguen siendo suficiente para describir la organización macroscópica de la corteza motora.

En otras partes del cerebro, las *funciones motora y sensorial pueden ocupar incluso el mismo tejido,* y normalmente es necesaria una alineación precisa de los mapas motores y sensoriales. Por ejemplo, una estructura par en el mesencéfalo llamada *colículo superior* recibe conexiones retinotópicas directas desde la retina y aferencias desde la corteza visual. Según esto, un punto de luz en el campo visual activará una zona concreta de neuronas en el colículo. A través de otras conexiones del tronco encefálico, la misma zona de neuronas coliculares puede ordenar también una serie de movimientos oculares y de la cabeza que lleven la imagen del punto luminoso al centro del campo *visual* para que se genere

booksmedicos.org

booksmedicos.org

su imagen en la fóvea. El *mapa motor* para la orientación de los ojos está coordinado de manera precisa con el mapa de respuesta visual. Además, el colículo superior posee mapas de información *auditiva* y *somatosensorial* superpuestos en sus mapas visual y motor; los cuatro mapas alineados funcionan coordinadamente para representar puntos en un espacio multisensorial y ayudan a controlar las respuestas de orientación del animal a los estímulos sobresalientes (fig. 16-11).

Los mapas sensoriales y motores son imprecisos y plásticos

Hemos descrito una muestra de los mapas sensoriales y motores en el cerebro, pero nos queda por saber por qué los mapas neurales son tan ubicuos, elaborados y variados. ¿Cuál es la ventaja de cartografiar las funciones neurales de forma ordenada? Podríamos imaginar otras organizaciones: la información espacial podría estar ampliamente dispersa a lo largo de una estructura neural, de forma parecida a como pueden estar dispersos los *bytes* de un archivo digital grande a lo largo de una matriz de elementos de memoria en un ordenador. Pueden plantearse varias explicaciones para el fenómeno de la ordenación de los mapas en el sistema nervioso, aunque la mayoría siguen siendo especulaciones. Los mapas pueden ser la forma más eficiente de generar **relaciones con los vecinos más cercanos** entre neuronas que deben estar interconectadas para funcionar correctamente. Por ejemplo, las neuronas coliculares que participan en la percepción de estímulos 10º hacia arriba y 20º a la izquierda y otras neuronas coliculares que ordenan los movimientos de los ojos hacia dicho punto necesitan indudablemente estar íntimamente interconectadas. Los mapas coliculares ordenados refuerzan la unidad para dichas células y minimizan la longitud de los axones necesaria para interconectarlos. Además, si las estructuras cerebrales están dispuestas topográficamente, las neuronas vecinas serán las que con mayor probabilidad se activarán de forma sincrónica. Las neuronas vecinas tienen muchas probabilidades de estar interconectadas en estructuras como la corteza, y su actividad sincrónica sirve para afianzar la fuerza de sus interconexiones, debido a las reglas inherentes que gobiernan la plasticidad sináptica (v. págs. 328-333).

Otra ventaja de los mapas es que pueden simplificar el establecimiento de las conexiones adecuadas entre neuronas durante el **desarrollo.** Por ejemplo, es más fácil para un axón procedente de la neurona A encontrar al axón de la neurona B si las distancias son cortas. De este modo, los mapas tienen más facilidades para establecer interconexiones con precisión entre las neuronas que representan los tres mapas sensoriales y un mapa motor en el colículo superior. Otra ventaja de los mapas parece ser que facilitan la eficacia de las **conexiones inhibidoras.** La percepción del borde de un estímulo (detección de bordes) se intensifica mediante una serie de conexiones laterales que suprimen la actividad de las neuronas que representan el espacio ligeramente alejado del borde. Si se cartografían las áreas sensoriales, resulta sencillo disponer las conexiones inhibidoras sobre las neuronas vecinas y fabricar por tanto un circuito detector de bordes.

Merece la pena aclarar varios puntos generales acerca de los mapas neurales. «El mapa no es un territorio», como señalaba el filósofo Alfred Korzybski. En otras palabras, todos los mapas, incluidos los neurales, son representaciones abstractas. También están distorsionados por las deficiencias de las mediciones experimentales particulares. Un problema con los mapas neurales es que

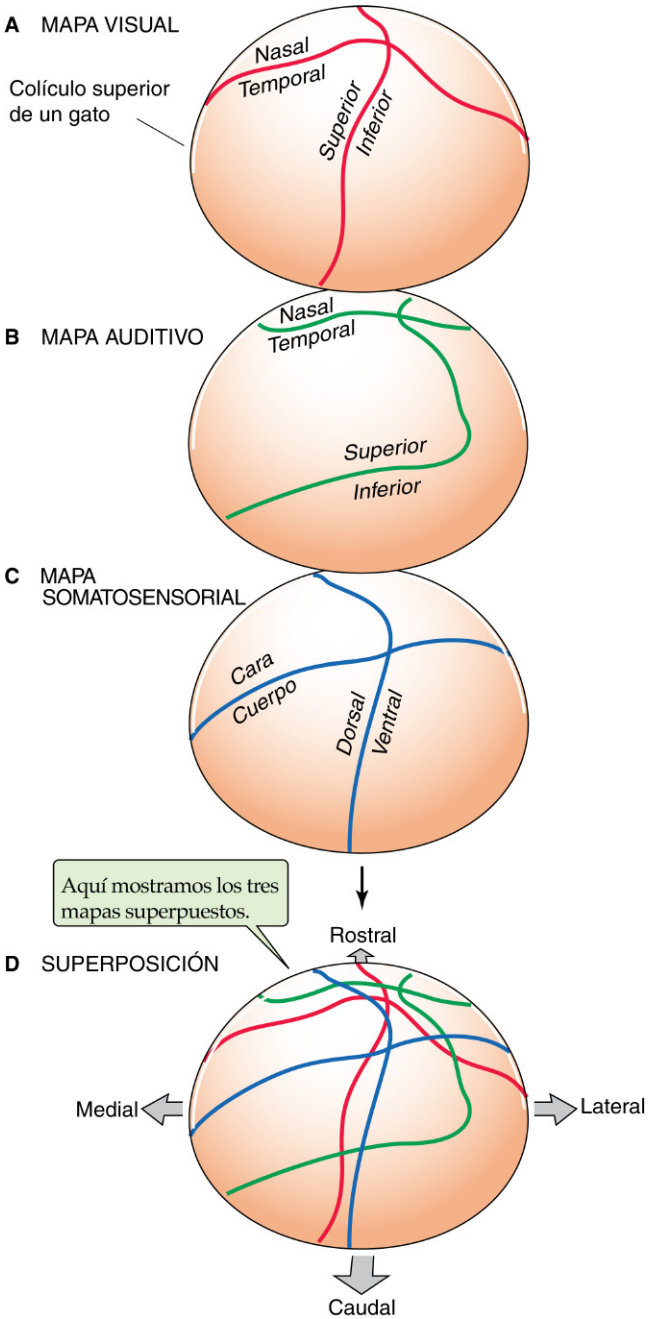


Figura 16-11 Espacio multisensorial en el colículo superior. **A,** Representación del espacio visual proyectado en el colículo superior derecho de un gato. Obsérvese que el espacio visual está dividido en espacio nasal y temporal, y en espacio superior e inferior. **B** y **C,** Mapas auditivos y somatosensoriales comparables, respectivamente. **D,** Superposición de los tres mapas precedentes. Obsérvese la correspondencia aproximada entre los mapas visual *(rojo),* auditivo *(verde)* y somatosensorial *(azul).* El mapa motor para orientar los ojos (no mostrado) está en un registro casi perfecto con el mapa visual en **A.** (Datos de Stein BE, Wallace MT, Meredith MA: Neural mechanisms mediating attention and orientation to multisensory cues. En Gazzaniga M [ed.]: The Cognitive Neurosciences. Cambridge, MA, MIT Press, 1995.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

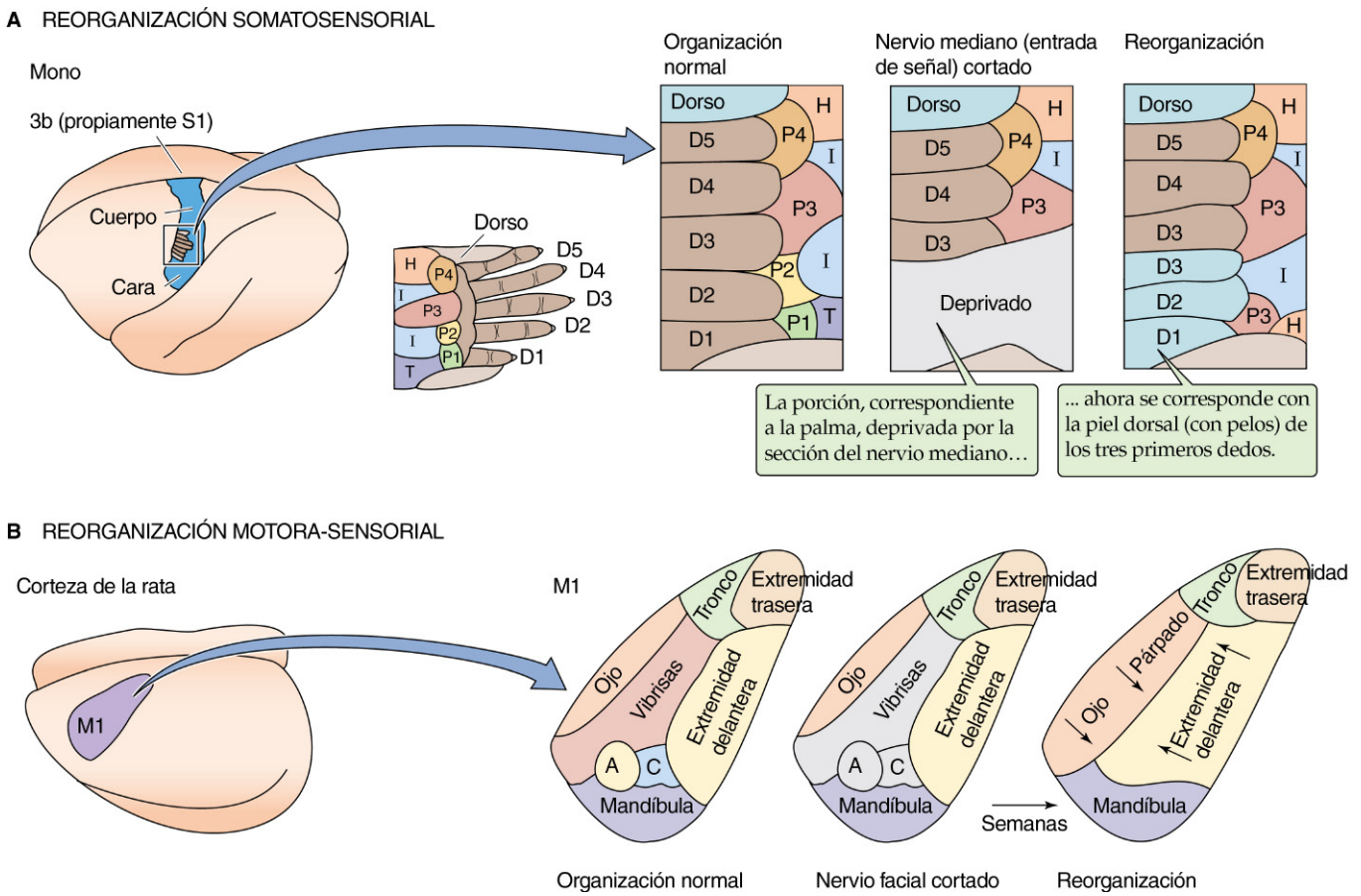


Figura 16-12 Plasticidad de los mapas. **A,** El primer panel de la derecha, etiquetado como «Organización normal», muestra la organización somatotópica de la mano derecha en la corteza somatosensorial izquierda del cerebro de un mono. Los colores se corresponden con regiones diferentes de la mano (vistas desde el lado palmar, salvo las porciones etiquetadas como «dorso»). El segundo panel muestra *(en gris)* el territorio privado de entrada de información al cortar el nervio mediano. El tercer panel muestra que el mapa cortical ha variado notablemente varios meses después de la sección del nervio. No se permitió que el nervio volviese a crecer, pero la región cortical deprivada previamente responde ahora a la piel dorsal de D3, D2 y D1. Obsérvese que las respuestas a las regiones P1, P2 y T han desaparecido; una región I se ha expandido y las regiones H y P3 han aparecido súbitamente en una segunda localización. **B,** El primer panel, etiquetado como «Organización normal», muestra la organización somatotópica de la corteza motora izquierda (M1) del cerebro de la rata. Los colores se corresponden con los músculos que controlan regiones diferentes del cuerpo. El segundo panel muestra *(en gris)* el territorio que proporciona normalmente los axones de la salida motora a través del nervio facial, que se ha seccionado. El tercer panel muestra que, al cabo de varias semanas, el territorio cortical deprivado se ha cartografiado de nuevo. Obsérvese que el territorio deprivado, que en un momento dio lugar a los movimientos de las vibrisas, ahora evoca movimientos del ojo, el párpado y el antebrazo. A, representación adicional del antebrazo; C, área del cuello. (**A,** Datos de Kaas JH: The reorganization of sensory and motor maps in adult mammals. En Gazzaniga M [ed.]: The Cognitive Neurosciences. Cambridge, MA, MIT Press, 1995; **B,** datos de Sanes J, Suner S, Donoghue JP: Dynamic organization of primary motor cortex output to target muscles in adult rats: Long-term patterns of reorganization following motor or mixed peripheral nerve lesions. Exp Brain Res 79:479–491, 1990.)

experimentadores distintos, usando métodos diferentes, a veces pueden generar mapas bastante diferentes de la misma parte del cerebro. Nuestros conocimientos van ampliándose a medida que vamos disponiendo de más y más refinados mapas. Además, el propio cerebro enturbia sus mapas. Los mapas del espacio sensorial sobre una parte del cerebro no son representaciones punto por punto. Por el contrario, un punto en un espacio sensorial (p. ej., un punto de luz) activa a un grupo relativamente grande de neuronas en una región sensorial del cerebro. Sin embargo, dicha activación de numerosas neuronas no se debe a errores de conectividad; la diseminación espacial de la actividad es parte del mecanismo usado para codificar y procesar la información. La *fuerza* de la activación es más intensa en el centro del grupo neuronal activado, pero la población de neuronas activadas más débilmente puede abarcar una porción grande de la totalidad del cerebro. Esta diversidad en la fuerza de activación significa que es poco probable que un punto en el espacio sensorial sea codificado por la actividad de una sola neurona, sino que más bien está representado por la actividad distribuida en una amplia población de neuronas. Este código distribuido tiene una serie de ventajas computacionales, y cierta redundancia sirve también como barrera contra errores, daños y pérdidas de información.

Por último, los mapas pueden cambiar con el tiempo. Todos los mapas sensoriales y motores son claramente dinámicos y pueden reorganizarse de manera rápida y sustancial en función del desarrollo, del estado de conducta, del entrenamiento o del daño ocasionado en el cerebro o en la periferia. A dichos cambios nos referimos como **plasticidad.** La figura 16-12 ilustra dos ejemplos de cambios espectaculares en los mapas neocorticales, uno sensorial y otro motor, después de que se hayan dañado nervios periféricos. En ambos casos, la escisión de un nervio periférico condiciona que la parte del mapa que normalmente se relaciona con la parte del cuerpo inervada por este nervio cortado pase a cartografiar a otra parte del cuerpo. Aunque solo conocemos en parte los mecanismos de estas reorganizaciones, probablemente reflejen los mismos tipos de procesos que subyacen en nuestra capaci-

booksmedicos.org

booksmedicos.org

dad para aprender habilidades sensoriomotrices con la práctica y en los ajustes y mejoras que se producen tras una afectación nerviosa por un traumatismo o un ictus.

REPRESENTACIONES TEMPORALES: CIRCUITOS DE MEDICIÓN DEL TIEMPO

Para localizar un sonido, el cerebro compara el tiempo y la intensidad del sonido que entra por los oídos

Los circuitos neurales son muy buenos resolviendo los intervalos de tiempo, en algunos casos de microsegundos o incluso menos. Una de las tareas más exigentes del cronometraje la realiza el sistema auditivo, ya que localiza la fuente de ciertos sonidos. La localización del sonido es una habilidad importante, ya seamos una víctima, un depredador o un transeúnte. Los vertebrados utilizan diferentes estrategias para localizar un sonido dependiendo de las especies, de la frecuencia del sonido y si la tarea es localizar la fuente en el plano horizontal (izquierda a derecha) o vertical (arriba y abajo). En este apartado revisaremos brevemente las estrategias generales de la localización del sonido y a continuación explicaremos el mecanismo por el cual el circuito del tronco encefálico mide el tiempo de llegada relativo de los sonidos de frecuencia baja para que puedan localizarse con precisión.

La localización de un sonido a lo largo del **plano vertical** (grado de elevación) depende, al menos en los seres humanos, de la morfología característica del oído externo, es decir, del *pabellón auricular*. Gran parte del sonido que oímos entra directamente en el conducto auditivo y su energía se transfiere a la cóclea. Sin embargo, parte del sonido se refleja por las curvas y los pliegues del pabellón auricular y del trago antes de entrar en el conducto y de este modo toma un camino algo más largo para llegar hasta la cóclea. Observemos lo que sucede cuando varía la dirección vertical de un sonido. Dada la forma arqueada del pabellón auricular, la trayectoria reflejada de los sonidos que provienen de arriba es más corta que la de los sonidos que proceden de abajo (fig. 16-13). Las dos series de sonidos (el *directo* y el *reflejado,* ligeramente retrasado) se combinan para crear sonidos que son ligeramente diferentes al entrar en el conducto auditivo. Debido a los patrones de interferencia creados por los sonidos directo y reflejado, el sonido combinado posee propiedades espectrales que son características de la elevación de la fuente sonora. Este mecanismo de localización del sonido vertical funciona bien, incluso con un oído cada vez, si bien no están claros los mecanismos neurales precisos.

En el caso de los seres humanos, la determinación precisa de la dirección del sonido a lo largo del **plano horizontal** (azimut) exige el funcionamiento de los dos oídos. En primer lugar, los sonidos deben ser procesados por la cóclea en cada oído y a continuación deben ser comparados por neuronas dentro del SNC para calcular la dirección horizontal. No obstante, ¿qué es lo que se compara exactamente? En el caso de los sonidos con una frecuencia relativamente alta (de 2 a 20 kHz), el parámetro importante es la *diferencia de intensidad interaural* (es decir, de un oído a otro). En términos sencillos, el oído de cara al sonido lo escucha más fuerte que el oído de espaldas al sonido, ya que la cabeza provoca una «sombra sonora» (fig. 16-14*A*). Si el sonido está directamente a la derecha o a la izquierda del oyente, la diferencia es máxima; si el sonido viene directamente de frente no se escucha ninguna diferencia; y si el sonido procede de una dirección oblicua, las diferencias de intensidad son intermedias. Obsérvese que este sistema puede ser engañoso. Una fuente de sonido que venga directamente de frente tendrá la misma diferencia de intensidad (es decir, ninguna) que cuando la fuente proceda directamente desde atrás.

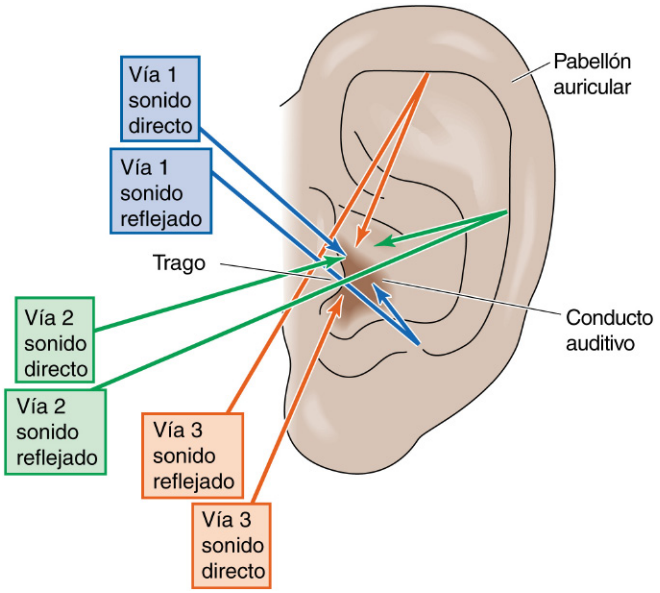


Figura 16-13 Detección del sonido en el plano vertical. La detección del sonido en el plano vertical solamente necesita un oído. Independientemente de la fuente del sonido, este alcanza el conducto auditivo a través de vías directas y reflejas. El cerebro localiza el sonido en el plano vertical detectando diferencias en los sonidos combinados desde las vías directa y refleja.

La diferencia de intensidad interaural no resulta de mucha utilidad a frecuencias menores. Los sonidos por debajo de 2 kHz presentan una longitud de onda que es mayor que la anchura de la cabeza propiamente dicha. Las ondas sonoras más largas sufren difracción alrededor de la cabeza y dejan de aparecer diferencias en la *intensidad interaural*. A frecuencias bajas, el sistema nervioso utiliza otra estrategia, ya que mide el *retraso interaural* (v. fig. 16-14*B*). Consideremos un sonido de 200 Hz que viene directamente desde la derecha. Su distancia de pico a pico (es decir, la longitud de onda) es de unos 172 cm, la cual es considerablemente mayor que los aproximadamente 20 cm de ancho de la cabeza. Cada pico de onda sonora alcanzará el oído derecho unos 0,6 ms antes de que alcance el oído izquierdo. Si el sonido procede de delante con un ángulo de 45º, el retraso interaural es de unos 0,3 ms; si viene directamente desde delante (o directamente desde atrás), el retraso es nulo. Los retrasos de fracciones pequeñas de un milisegundo están en el margen de detección de las capacidades de ciertas neuronas auditivas del tronco encefálico. Los sonidos no necesitan ser continuos para que se detecte el retraso interaural. El inicio o el ajuste del sonido, los chasquidos o cualquier cambio brusco en el sonido, permiten realizar comparaciones del tiempo interaural. Obviamente, la medición del retraso interaural es objeto de la misma ambigüedad anteroposterior que la intensidad interaural, y, de hecho, a veces es difícil distinguir si un sonido procede de delante o de detrás de la cabeza.

El cerebro mide el tiempo interaural mediante una combinación de líneas de retraso neural y de detectores de coincidencia

¿Cómo mide el sistema auditivo el tiempo interaural? Sorprendentemente, para detectar diferencias de *tiempo* muy pequeñas, el sistema nervioso utiliza una organización precisa de las neuronas en el *espacio*. En la figura 16-15*A* se resume la neuroanatomía de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

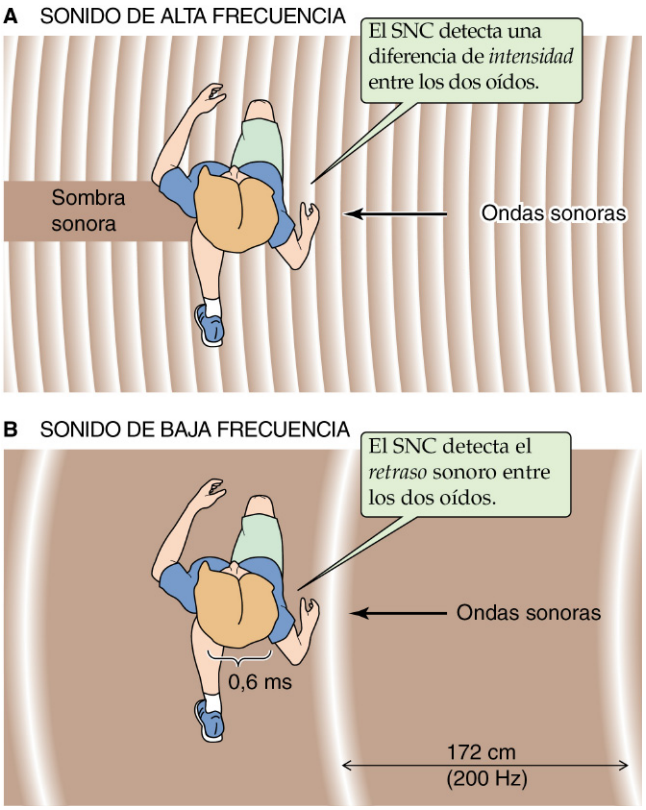


Figura 16-14 Detección del sonido en el plano horizontal. **A,** Para detectar el sonido en el plano horizontal se necesitan los dos oídos. Para frecuencias entre 2 kHz y 20 kHz, el SNC detecta la diferencia de *intensidad* de un oído a otro. En este ejemplo, el sonido proviene de la derecha. El oído izquierdo escucha un sonido más débil porque está a la sombra de la cabeza. **B,** Para frecuencias <2 kHz, el SNC detecta el *retraso* de un oído respecto al otro. En este ejemplo, la cabeza mide 20 cm de ancho y un sonido de una frecuencia de 200 Hz (longitud de onda de 172 cm) procede desde la derecha. El pico de cada onda sonora alcanza el oído izquierdo unos 0,6 ms después de alcanzar el derecho.

los primeros niveles del procesamiento auditivo central dentro del tronco encefálico. Obsérvese que las neuronas en cada uno de los núcleos cocleares solamente reciben información del oído de ese lado, mientras que las neuronas del **núcleo olivar superior medial (OSM),** y las de los centros superiores del SNC, reciben aferencias abundantes de ambos oídos. Como para la localización del sonido horizontal se necesitan aferencias de ambos oídos, podemos suponer que las «neuronas sensibles a la dirección» probablemente se encontrarán en algún punto situado centralmente a los núcleos cocleares. Cuando los estímulos auditivos activan a las neuronas del núcleo coclear, sus potenciales de acción tienden a descargar con una relación de fase concreta con respecto al estímulo sonoro. Por ejemplo, una neurona de este tipo podría descargar en el pico de cada onda sonora o en el pico de cada quinta onda sonora. Es decir, su descarga está *acoplada a la fase* de las ondas sonoras, al menos para frecuencias relativamente bajas. Por tanto, las neuronas cocleares preservan la información temporal de los estímulos sonoros. Las neuronas en el núcleo OSM reciben aferencias sinápticas procedentes de axones originados en ambos núcleos cocleares, de modo que están bien situadas para comparar el momento (fase) en el que los sonidos llegan a ambos oídos. Los registros de las neuronas del núcleo OSM demuestran que son exquisitamente sensibles al retraso de tiempo interaural, y que el retraso óptimo para las neuronas olivares superiores varía sistemáticamente a lo largo del núcleo. En otras palabras, el núcleo OSM tiene un mapa espacial del *retraso interaural.* El núcleo OSM tiene también un mapa sistemático de la *frecuencia* sonora, de manera que cartografía simultáneamente dos cualidades de los estímulos sonoros.

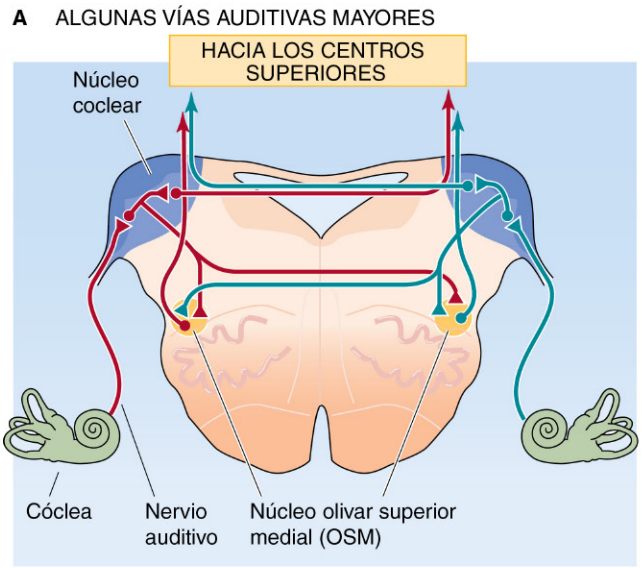
En los cerebros de los pájaros, y quizás también en los de los mamíferos, el ajuste de las neuronas del núcleo OSM con respecto al retraso interaural parece depender de circuitos neurales que combinan «líneas de retraso» con la «detección de coincidencia», idea que propuso por primera vez Jeffress en 1948. Las **líneas de retraso** son los axones procedentes de cada núcleo coclear; su longitud y su velocidad de conducción determinan cuánto tardan los potenciales de acción activados por el sonido para ir desde el núcleo coclear hasta los terminales presinápticos del axón sobre las neuronas del núcleo OSM (v. fig. 16-15*B*). Los axones procedentes de los núcleos cocleares derecho e izquierdo convergen y establecen sinapsis sobre una serie de neuronas en el núcleo OSM. Sin embargo, cada axón (cada línea de retraso) puede tardar un tiempo diferente para conducir su potencial de acción hasta la misma neurona del núcleo OSM. La diferencia en el retraso de la conducción entre el axón del lado derecho y el del lado izquierdo determina el retraso interaural óptimo para cada neurona olivar en particular. La neurona olivar es la que actúa como **detector de coincidencia:** solamente cuando los potenciales de acción procedentes de los axones del oído izquierdo y derecho alcancen simultáneamente la neurona postsináptica del núcleo OSM (lo que implica que el sonido ha alcanzado a los dos oídos con un retraso interaural particular) será probable que dicha neurona reciba la suficiente cantidad de transmisor sináptico excitador como para desencadenar un potencial de acción. Si las aferencias de los dos oídos llegan desfasadas a la neurona, sin coincidencias en el tiempo, la neurona no descargará. Todas estas neuronas postsinápticas del núcleo OSM son fundamentalmente las mismas: descargan cuando hay coincidencia entre la aferencia del lado izquierdo y del derecho. Sin embargo, como las neuronas ordenadas a través de la oliva están cartografiadas de tal modo que los axones que las conectan tienen retrasos diferentes, muestran coincidencia para retrasos interaurales diferentes. De este modo, cada una está **sintonizada** para un retraso interaural diferente y para un escenario sonoro distinto a lo largo del eje horizontal. La disposición ordenada de las líneas de retraso a través de la oliva determina cada retraso preferido de las neuronas (y de este modo las preferencias de la localización sonora) y da lugar a los mapas espaciales ordenados de la dirección sonora.

Es posible que el circuito neural que acabamos de describir, el cual combina líneas de retraso axonales y neuronas de detección de coincidencia, no sea el mecanismo principal por el cual se mida la diferencia interaural de tiempo en los cerebros de mamíferos. En el sistema auditivo de los jerbos (roedores pequeños), parece que la inhibición sináptica contribuye a la sensibilidad de las neuronas del núcleo OSM al retraso interaural. Es posible que las líneas de retraso, la inhibición sináptica y quizás otras propiedades neuronales, se combinen para optimizar la medición del tiempo en los mamíferos.

Los mapas neurales de localización del sonido constituyen un ejemplo interesante de un mapa sensorial que el cerebro debe *computar.* Este mapa computado contrasta con otros muchos mapas sensoriales derivados de un modo más simplista, como la serie ordenada de conexiones entre la lámina de receptores sensoriales (p. ej., los fotorreceptores retinianos) y una estructura cerebral central (p. ej., el colículo superior), comentados en el apartado previo (v. fig. 16-8). La cóclea no tiene ningún mapa para localizar el

booksmedicos.org

booksmedicos.org



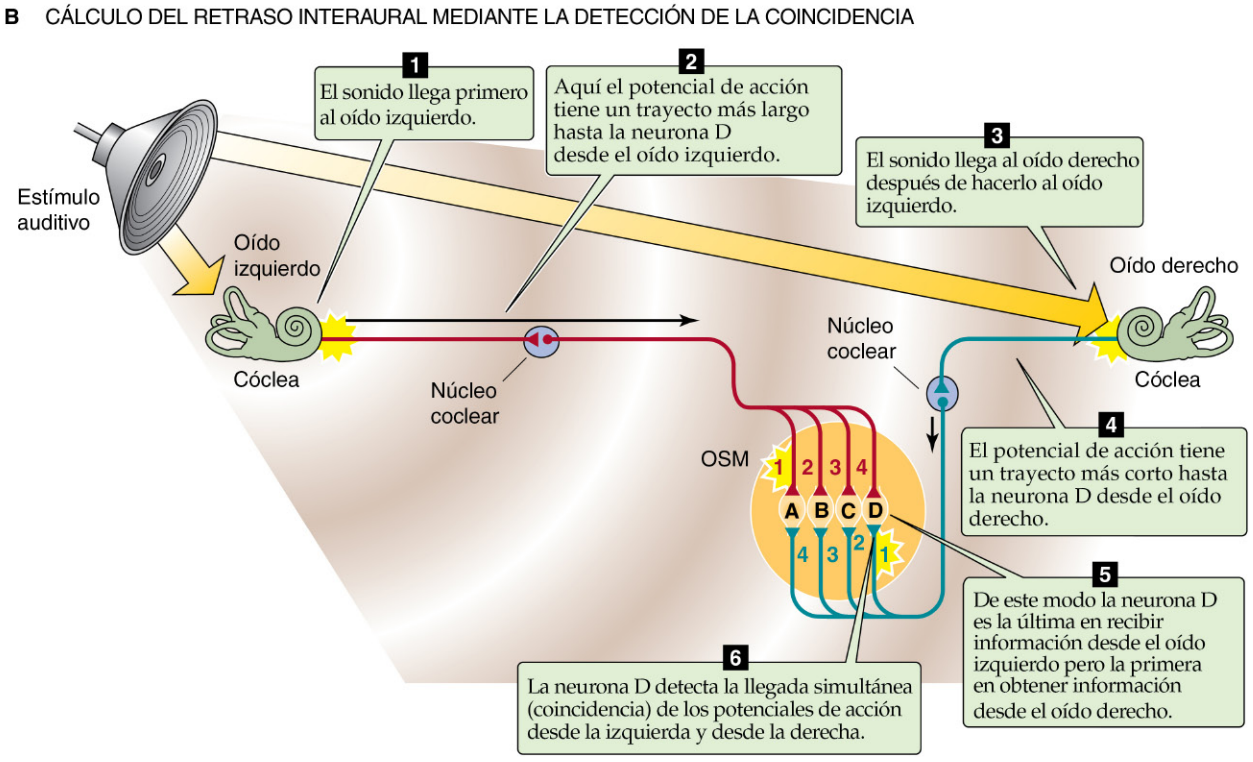


Figura 16-15 Procesamiento de los sonidos en el SNC. **A,** Se muestra un corte transversal del bulbo raquídeo de mamífero. Después de un estímulo sonoro en la cóclea, el nervio coclear transporta un potencial de acción hasta el núcleo coclear, que recibe información solamente del oído del mismo lado. Sin embargo, los centros auditivos superiores reciben aferencias de ambos oídos. **B,** Las neuronas en el núcleo OSM están sintonizadas para un retraso interaural diferente que proporciona información acerca de la dirección horizontal de las fuentes sonoras. La neurona descarga un potencial de acción (detección de coincidencia) solamente cuando los potenciales de acción desde el lado derecho e izquierdo llegan simultáneamente a la neurona del núcleo OSM. En este ejemplo, los dos potenciales de acción coinciden en la neurona D del núcleo OSM debido a que el breve retraso acústico en el oído izquierdo va seguido de un retraso de conducción neuronal largo, mientras que el retraso acústico largo en el oído derecho va seguido de un retraso de conducción neuronal breve. Probablemente otros mecanismos neurales, como los circuitos inhibidores, contribuyan a determinar los retrasos interaurales en el cerebro de los mamíferos.

sonido. En su lugar, el SNC localiza los sonidos de frecuencias bajas calculando un mapa de *retraso temporal* interaural, usando conjuntamente la información procedente de ambos oídos. Otros circuitos pueden generar un mapa computado de *diferencias de intensidad* interaural que se pueden usar para localizar sonidos de frecuencias altas (v. fig. 16-14*A*). Una vez computados estos dos mapas sensoriales ordenados, pueden volver a cartografiarse sobre otra parte del cerebro mediante un sistema simple de conexiones ordenadas. Por ejemplo, el colículo inferior recibe información paralela tanto del retraso del tiempo como de la diferencia de intensidad; transforma estas dos series de información, las combina y genera un mapa completo de la dirección del sonido. Esta combinación de procesamiento de la información jerárquica (desde los centros inferiores hasta los superiores) y paralela es ubicua en el SNC y representa una estrategia general para analizar problemas sensoriales más complejos que los descritos aquí.

BIBLIOGRAFÍA

La lista de referencias está disponible en www.StudentConsult.com.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

BIBLIOGRAFÍA

Libros y revisiones

Ashida G, Carr CE. Sound localization: Jeffress and beyond. Curr Opin Neurobiol 2011;21:745-51.

Bear MF, Connors BW, Paradiso MA. Neuroscience: Exploring the Brain. 2nd ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.

Carr CE. Processing of temporal information in the brain. Annu Rev Neurosci 1993;16:223-43.

Chklovskii DB, Koulakov AA. Maps in the brain: What can we learn from them? Annu Rev Neurosci 2004;27:369-92.

Frigon A. Central pattern generators of the mammalian spinal cord. Neuroscientist 2012;18:56-69.

Grothe B, Pecka M, McAlpine D. Mechanisms of sound localization in mammals. Physiol Rev 2010;90:983-1012.

Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, et al. Principles of Neural Science. 5th ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2013.

Marder E, Bucher D. Central pattern generators and the control of rhythmic movements. Curr Biol 2001;11:R986-96.

Middlebrooks JC, Green DM. Sound localization by human listeners. Annu Rev Psychol 1991;42:135-59.

Poppele R, Bosco G. Sophisticated spinal contributions to motor control. Trends Neurosci 2003;26:269-76.

Sanes JN, Donoghue JP. Plasticity and primary motor cortex. Annu Rev Neurosci 2000;23:393-415.

Stein PSG, Grillner S, Selverston A, Stuart D, editors. Neurons, Networks, and Motor Behavior. Cambridge, MA: MIT Press; 1999.

Artículos de revista

Barlow HB. Why have so many cortical areas? Vis Res 1986;26:81-90.

Brand A, Behrend O, Marquardt T, et al. Precise inhibition is essential for microsecond interaural time difference coding. Nature 2002;417:543-7.

Carr CE, Konishi M. A circuit for detection of interaural time differences in the brainstem of the barn owl. J Neurosci 1990;10:3227-46.

Donoghue JP, Sanes JN. Motor areas of the cerebral cortex. J Clin Neurophysiol 1994;11:382-96.

Karino S, Smith PH, Yin TCT, Joris PX. Axonal branching patterns as source of delay in the mammalian auditory brainstem: A re-examination. J Neurosci 2011;31:3016-31.

Lacquaniti F, Borghese NA, Carrozzo M. Transient reversal of the stretch reflex in human arm muscles. J Neurophysiol 1991;49:16-27.

Rybak IA, Stecina K, Shevtsova NA, McCrea DA. Modelling spinal circuitry involved in locomotor pattern generation: Insights from the effects of afferent stimulation. J Physiol 2006;577:641-58.

Sanes J, Suner S, Donoghue JP. Dynamic organization of primary motor cortex output to target muscles in adult rats. I. Long-term patterns of reorganization following motor or mixed peripheral nerve lesions. Exp. Brain Res 1990;79:479-91.

van der Heijden M, Lorteije JA, Plauška A, et al. Directional hearing by linear summation of binaural inputs at the medial superior olive. Neuron 2013;78:936-48.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Página deliberadamente en blanco

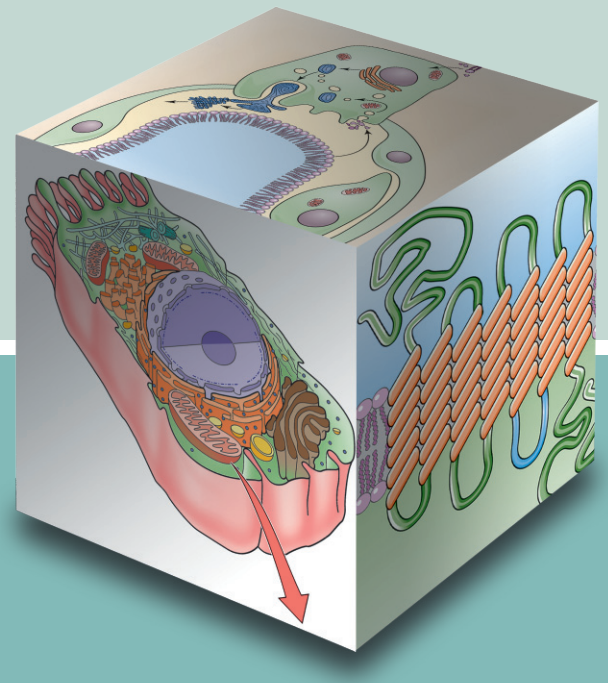
booksmedicos.org

booksmedicos.org

SECCIÓN IV

SISTEMA CARDIOVASCULAR

Capítulo 17 Organización del sistema cardiovascular, pág. 410
Capítulo 18 La sangre, pág. 429
Capítulo 19 Arterias y venas, pág. 447
Capítulo 20 La microcirculación, pág. 461
Capítulo 21 Electrofisiología cardíaca y el electrocardiograma, pág. 483
Capítulo 22 El corazón como bomba, pág. 507
Capítulo 23 Regulación de la presión arterial y del gasto cardíaco, pág. 533
Capítulo 24 Circulaciones especiales, pág. 556
Capítulo 25 Control integrado del sistema cardiovascular, pág. 572



booksmedicos.org

booksmedicos.org

CAPÍTULO 17

ORGANIZACIÓN DEL SISTEMA CARDIOVASCULAR

Emile L. Boulpaep

ELEMENTOS DEL SISTEMA CARDIOVASCULAR

La circulación es una consecuencia evolutiva del tamaño corporal

Las células aisladas y los microorganismos pequeños no disponen de un sistema circulatorio. Satisfacen sus necesidades mediante procesos simples de difusión y convección de solutos desde el *medio externo* al *interno* (fig. 17-1*A*). La necesidad imperiosa de un sistema circulatorio es una consecuencia evolutiva del tamaño y la complejidad creciente de los organismos multicelulares. La disfusión simple (v. pág. 108) no es suficiente para aportar nutrientes a células de localización central ni para eliminar productos de desecho; en los organismos de gran tamaño, las distancias que separan a las células centrales del *medio externo* son demasiado grandes. Un tubo ciego simple (v. fig. 17-1*B*) que penetrase desde el compartimento extracelular no sería suficiente para alimentar a una célula central localizada en la profundidad del núcleo del organismo. La concentración de nutrientes en el interior del tubo sería demasiado baja en su extremo ciego debido tanto a la captación de nutrientes por las células como a la gran longitud del trayecto para reabastecer a la célula. Por el contrario, la concentración de productos de desecho en el interior del tubo se volvería demasiado alta en el extremo ciego. Este tipo de tubo representa una gran **capa no agitada o inmóvil;** como resultado, los gradientes de concentración, tanto para los nutrientes como para los productos de desecho, a través de la membrana de la célula central son muy pequeños.

En los organismos complejos, el sistema circulatorio proporciona un gradiente de concentración notorio desde la sangre a las células centrales en el caso de los nutrientes y en la dirección contraria para los productos de desecho. Para poder mantener estos gradientes de concentración notables entre los compartimentos intracelular y extracelular se necesita un sistema de convección rápida que haga circular líquido con rapidez entre las superficies que se equilibran con el *medio externo* (p. ej., los epitelios pulmonar, intestinal y renal) y las células centrales individuales situadas en la profundidad del organismo (v. fig. 17-1*C*). En los mamíferos y las aves, el intercambio gaseoso con el medio externo es tan importante que han desarrollado un sistema circulatorio doble con dos bombas (v. fig. 17-1*D*) que transporta la totalidad de la sangre que sale del «corazón» a los pulmones (v. págs. 683-684).

El cometido más importante del **sistema circulatorio** es distribuir los gases disueltos y otras moléculas para la nutrición, el crecimiento y la reparación. También han evolucionado otros papeles secundarios: 1) señalización química rápida a las células mediante hormonas o neurotransmisores circulantes: 2) disipación del calor, llevando el calor generado desde el interior hasta la superficie del cuerpo, y 3) mediación de las respuestas inflamatorias y de defensa del huésped contra los microorganismos invasores.

El sistema circulatorio de los seres humanos consta de tres elementos funcionales básicos: una bomba (el **corazón**) que hace circular un líquido (la **sangre**) a través de una serie de contenedores (los **vasos**). Este sistema integrado es capaz de adaptarse a las circunstancias cambiantes de la vida normal. Las demandas sobre la circulación fluctúan ampliamente entre los estados de sueño y vigilia, entre los estados de reposo o ejercicio, con la aceleración o la deceleración, durante los cambios de posición del cuerpo o de la presión intratorácica, durante la digestión y bajo un estrés emocional o térmico. Para poder satisfacer estas demandas variables la totalidad del sistema necesita una regulación sofisticada e integrada.

El corazón es una bomba doble que impulsa la sangre hacia dos circuitos en serie: las circulaciones sistémica y pulmonar

Una bomba admirable que pesa unos 300 gramos impulsa la circulación humana. El corazón consta en realidad de dos bombas, las cavidades cardíacas izquierdas **(corazón izquierdo)** o bomba principal y las cavidades cardíacas derechas **(corazón derecho)** o bomba auxiliar (v. fig. 17-1*D*). Ambas funcionan en serie y requieren que sus gastos cardíacos se igualen. El gasto cardíaco de cada bomba es de unos 5 l/min, aunque esta cantidad puede multiplicarse fácilmente por 5 durante el ejercicio.

A lo largo de una vida de 75 años, los dos ventrículos combinados bombean 400 millones de litros de sangre (suficiente como para llenar un lago de 1 kilómetro de largo, de 40 metros de ancho y de 10 metros de profundidad). El líquido que circula es en sí mismo un órgano que se mantiene en estado fluido gracias a una serie de mecanismos que impiden de forma activa la adhesión intercelular y la coagulación. Con cada latido cardíaco los ventrículos imparten la energía necesaria para hacer circular la sangre generando una carga de presión que impulsa el flujo de sangre a través del **sistema vascular.** Desde el punto de vista anatómico podemos dividir este sistema de tubos en dos circuitos principales: las circulaciones **sistémica** y **pulmonar** (v. fig. 17-1*D*). También podríamos dividir el sistema vascular en un componente de **presión alta** (que se extiende desde el ventrículo izquierdo en contracción hasta los capilares sistémicos) y un componente de **presión baja** (que se extiende desde los capilares sistémicos a través del corazón derecho hacia la circulación pulmonar y la aurícula izquierda, y hacia el ventrículo en su estado relajado). Los vasos también responden a las demandas metabólicas cambiantes de los tejidos a los que abastecen dirigiendo el flujo de sangre hacia los tejidos (o alejándolo de ellos) en función de los cambios de las demandas. El sistema circulatorio dispone también de mecanismos de autorreparación y autoexpansión. Las células endoteliales de revestimiento reparan

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

booksmedicos.org

booksmedicos.org

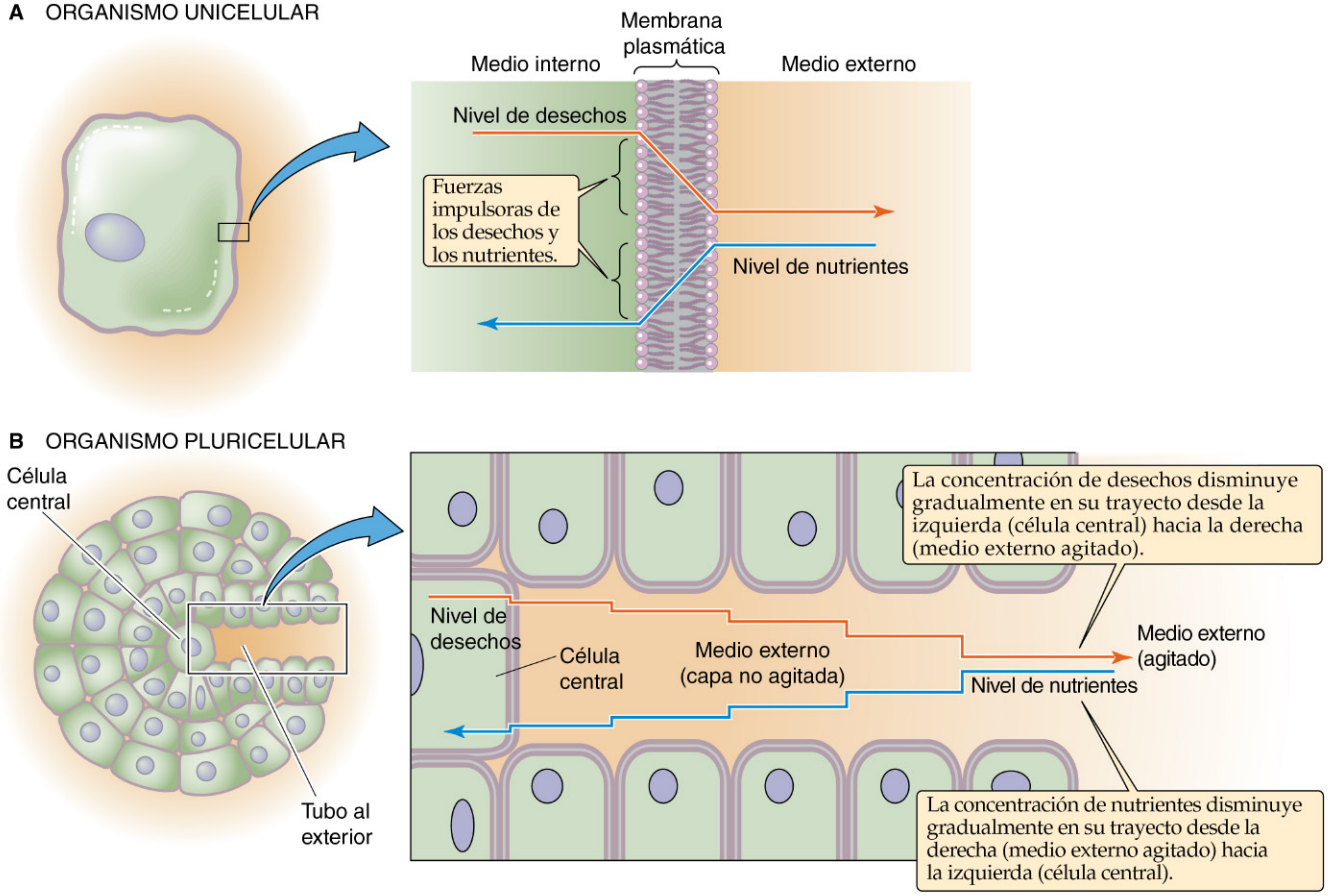


Figura 17-1 Papel del sistema circulatorio en la promoción de la difusión. En **C**, los nutrientes y los productos de desecho se intercambian a través de dos barreras: una superficie para equilibrar el medio externo con la sangre y otra superficie entre la sangre y la célula central. *Recuadro,* la sangre es el conducto que conecta el medio externo (es decir, luces del pulmón, el intestino y el riñón) con el medio interno (es decir, líquido extracelular que baña las células centrales). En **D**, el sistema es bastante más eficiente, usando un circuito para intercambiar los gases con el medio externo y otro circuito para intercambiar los nutrientes y los productos de desecho no gaseosos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

las superficies de los vasos sanguíneos existentes y generan vasos nuevos **(angiogénesis).**

Algunas de las enfermedades humanas potencialmente mortales más importantes se deben a fracasos del corazón como bomba (p. ej., insuficiencia cardíaca congestiva), del fracaso de la sangre como órgano líquido eficaz (p. ej., trombosis y embolias) o por el fracaso del vaso sanguíneo como contenedor competente (p. ej., hemorragias) o como sistema de distribución eficiente (p. ej., aterosclerosis). Además, el fracaso de las interacciones normales entre estos tres órganos puede desencadenar o agravar por sí mismo numerosos procesos patológicos humanos.

HEMODINÁMICA

El flujo de sangre es impulsado por una carga de presión constante a través de resistencias variables

Por simplificar conceptos, pensemos en primer lugar en el corazón izquierdo como un generador de presión constante que mantiene una presión arterial media estable en su lugar de salida (es decir, en la aorta). En otras palabras, asumamos que el flujo sanguíneo por toda la circulación es estable y no pulsátil (más adelante en el capítulo se comentan las consecuencias de las variaciones cíclicas normales en el flujo y la presión como consecuencia del latido cardíaco). Como simplificación adicional, asumamos que la totalidad de la circulación sistémica consta de un único tubo recto.

Para comprender el *flujo estable* de la sangre impulsada por una *presión de carga constante* podemos aplicar las leyes de la hidrodinámica clásicas. La ley más importante es la análoga a la ley de Ohm de la electricidad:

$$\Delta V = I \cdot R \text{ para electricidad}$$
$$\Delta P = F \cdot R \text{ para líquidos} \qquad \textbf{(17-1)}$$

Es decir, la diferencia de presión (ΔP) entre un punto proximal (presión P_1) y uno distal (presión P_2) es igual al producto del flujo *(F)* por la resistencia *(R)* entre los dos puntos (fig. 17-2). La ley de Ohm de la hidrodinámica se mantiene a lo largo del tiempo con independencia de lo simple o lo complicado que sea el circuito. Esta ecuación no exige ninguna suposición acerca de la rigidez o la distensibilidad del vaso siempre y cuando la *R* sea constante.

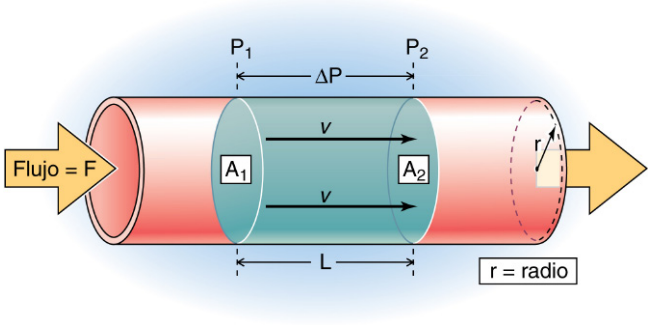


Figura 17-2 Flujo a través de un tubo recto. El flujo *(F)* entre un punto de alta presión (P_1) y uno de baja presión (P_2) es proporcional a la diferencia de presión (ΔP). A_1 y A_2 son áreas de sección transversal en estos dos puntos. Una embolada cilíndrica de líquido entre los discos en P_1 y P_2 se desplaza por el tubo con una velocidad lineal *v*.

En realidad, la **diferencia de presión** (ΔP) entre el punto de inicio y el de finalización de la circulación sistémica humana, es decir, entre el lado de alta presión (aorta) y el lado de baja presión (vena cava), resulta ser bastante constante con el tiempo. De este modo, el corazón se comporta más como un generador de presión constante que como un generador de flujo constante, al menos dentro de los límites fisiológicos. De hecho, el **flujo *(F),*** que es el gasto cardíaco del corazón izquierdo, es bastante variable en el tiempo y depende notablemente de las circunstancias fisiológicas (p. ej., si el cuerpo está activo o en reposo). Al igual que el flujo, la **resistencia *(R)*** varía con el tiempo y también en función de la localización dentro del cuerpo. La resistencia global de la circulación refleja las contribuciones de una red compleja de vasos, tanto en el circuito sistémico como en el pulmonar.

La sangre puede tomar caminos diferentes *desde el corazón izquierdo al corazón derecho* (fig. 17-3): 1) un lecho capilar aislado (p. ej., capilares coronarios), 2) dos lechos capilares dispuestos en serie (p. ej., capilares glomerulares y peritubulares en el riñón) o 3) dos lechos capilares en paralelo que posteriormente se fusionan y desembocan en un único lecho capilar en serie (p. ej., las circulaciones esplénica y mesentérica paralelas que se unen para entrar en la circulación hepática portal). Por el contrario, el flujo sanguíneo *desde el corazón derecho al corazón izquierdo* solo puede tomar un camino a través de un único lecho capilar en la circulación pulmonar. Finalmente, parte de la sangre discurre también *desde el corazón izquierdo directamente de vuelta al corazón izquierdo* a través de cortocircuitos, siendo el más importante de ellos la circulación bronquial.

La resistencia global (R_{total}) a través de un lecho circulatorio resulta de las disposiciones en paralelo y en serie de sus ramas y está gobernada por leyes parecidas a las de la resistencia eléctrica de los circuitos de corriente continua. En el caso de varios elementos de resistencia (R_1, R_2, R_3,…) dispuestos en serie,

$$R_{total} = R_1 + R_2 + R_3 + \ldots \qquad \textbf{(17-2)}$$

En el caso de varios elementos dispuestos en paralelo,

$$\frac{1}{R_{total}} = \frac{1}{R_1} + \frac{1}{R_2} + \frac{1}{R_3} + \ldots \qquad \textbf{(17-3)}$$

La presión sanguínea se mide siempre como la diferencia de presión entre dos puntos

Los físicos miden la presión en unidades de gramo por centímetro cuadrado o dinas por centímetro cuadrado. Sin embargo, los fisiólogos suelen calibrar la presión arterial más a menudo por la altura a la que puede impulsar una columna de líquido. Esta presión es

$$P = \rho g h \qquad \textbf{(17-4)}$$

donde ρ es la densidad del líquido en la columna, *g* es la constante gravitatoria y *h* es la altura de la columna. Por tanto, si despreciamos las variaciones en *g* y conocemos la ρ para el líquido de la columna (normalmente agua o mercurio) podemos tomar la altura de la columna de líquido como una medida de la presión arterial. Los fisiólogos suelen expresar esta presión en milímetros de mercurio o en centímetros de agua. Los médicos utilizan un manómetro de presión arterial clásico (esfigmomanómetro) para describir la presión arterial en milímetros de mercurio.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

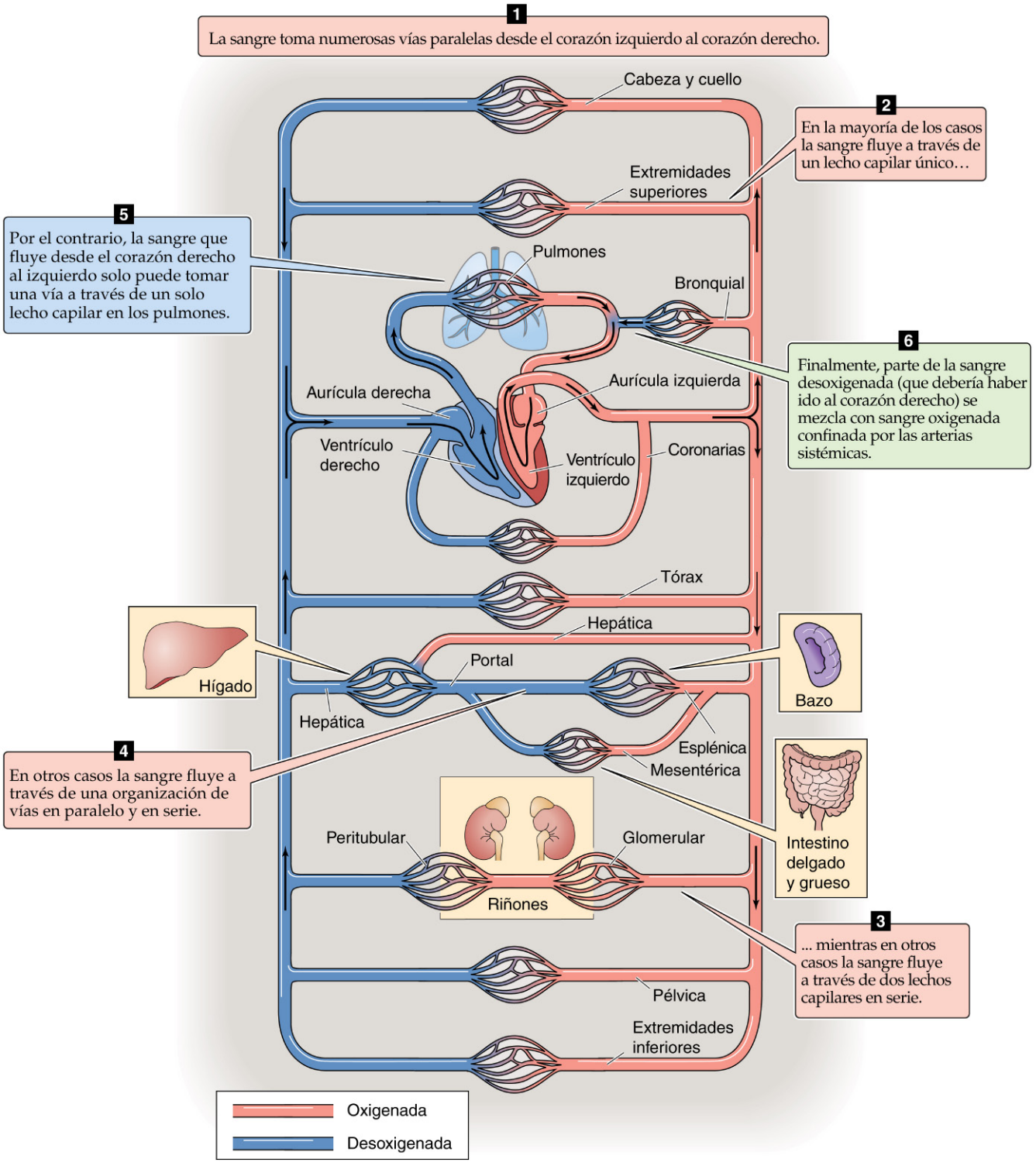


Figura 17-3 Lechos circulatorios.

La presión nunca se expresa en términos absolutos sino como la **diferencia de presión** ΔP respecto a una presión de «referencia». Podemos analizar este concepto de manera claramente intuitiva considerando la presión como una fuerza F aplicada a un área de superficie A.

$$P = F / A \qquad \textbf{(17-5)}$$

Si aplicamos una fuerza a un lado de una puerta de vaivén, no podremos predecir la dirección en la que se moverá a menos que sepamos qué fuerza puede estar aplicando un compañero en el lado opuesto. En otras palabras, solamente podemos definir un movimiento o una distorsión de un sistema mecánico por la *diferencia* entre las dos fuerzas. En electricidad comparamos la diferencia entre dos voltajes. En hemodinámica comparamos la diferencia entre dos presiones.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

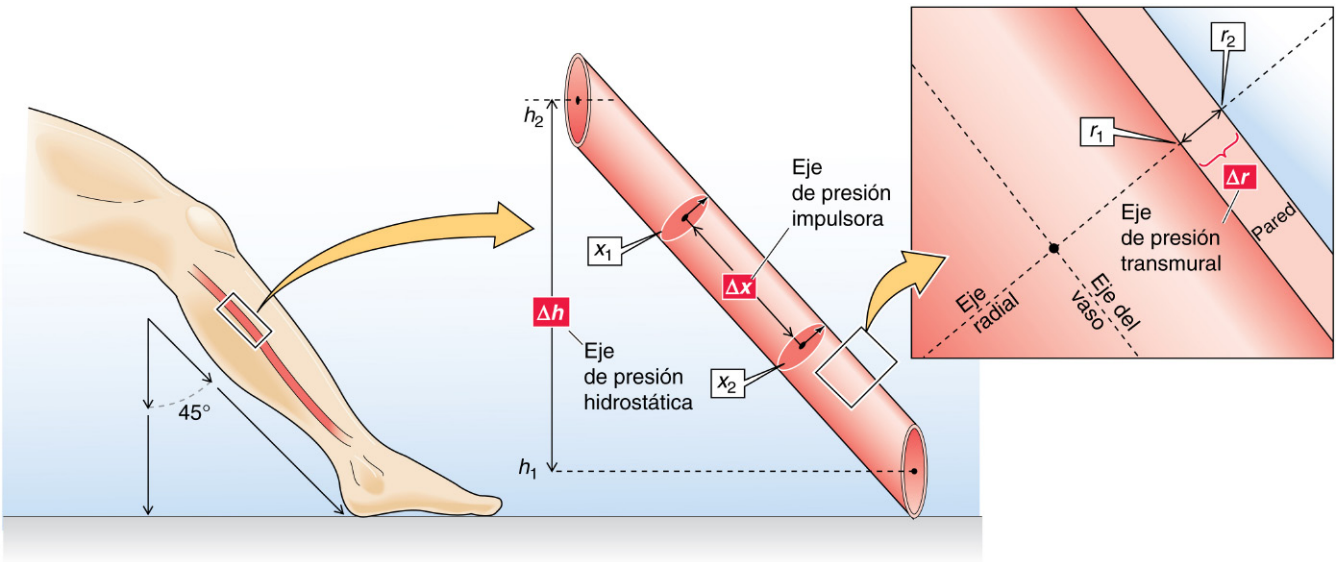


Figura 17-4 Tres clases de diferencias de presión y sus ejes en un vaso sanguíneo.

Cuando no se afirma explícitamente, la presión de referencia en la fisiología humana es la presión atmosférica o presión barométrica (PB). Como la PB en la tierra nunca es cero, la lectura de presión obtenida en algún punto de la circulación, y referida en función de la PB, realmente no expresa la presión absoluta en dicho vaso sanguíneo sino más bien la diferencia entre la presión en el interior del vaso y la PB.

Como la diferencia de presión es siempre entre dos puntos y dichos puntos están separados por una cierta distancia (Δx) y con una orientación espacial entre sí, podemos definir un gradiente de presión ($\Delta P/\Delta x$) con una orientación espacial. Teniendo en cuenta la orientación podemos definir tres clases distintas de diferencias de presión en la circulación:

1. **Presión impulsora.** En la figura 17-4 la ΔP entre los puntos x_1 y x_2 en el interior del vaso, a lo largo del eje del vaso, es la diferencia de presión axial. Como esta ΔP provoca que la sangre fluya desde x_1 a x_2 se la conoce como presión impulsora. En la circulación la presión impulsora es la ΔP entre los extremos arterial y venoso de la circulación sistémica (o pulmonar) y gobierna el flujo sanguíneo. De hecho, esta es la única ΔP que necesitamos tener en cuenta para comprender el flujo en tubos rígidos horizontales (v. fig. 17-2).
2. **Presión transmural.** La ΔP en la figura 17-4 entre el punto r_1 (en el interior del vaso) y r_2 (inmediatamente fuera del vaso) a lo largo del eje radial es un ejemplo de una diferencia de presión radial. Aunque normalmente no hay una diferencia de presión a través de la sangre a lo largo del eje radial, la presión desciende bruscamente a través de la propia pared del vaso. La ΔP entre r_1 y r_2 es la presión transmural; es decir, la diferencia de presión entre la presión intravascular y la presión tisular. Como los vasos sanguíneos son distensibles, la presión transmural gobierna el diámetro del vaso, que es a su vez el determinante principal de la resistencia.
3. **Presión hidrostática.** Debido a la densidad de la sangre y a las fuerzas gravitacionales aparece una tercera presión si el vaso no descansa en un plano horizontal, como era el caso de la figura 17-2. La ΔP en la figura 17-4 entre el punto h_1 (fondo de una columna de líquido) y h_2 (parte superior de la columna) a lo largo del eje de altura es la diferencia de presión hidrostática $P_1 - P_2$. Esta ΔP es similar a la P en la ecuación 17-4 (aquí ρ es la densidad de la sangre) y existe aún en ausencia de flujo de sangre. Si expresamos la altitud creciente en unidades positivas de h, entonces la ΔP hidrostática = $-\rho g(h_1 - h_2)$.

El flujo sanguíneo total, o gasto cardíaco, es el producto de la frecuencia cardíaca por el volumen sistólico

El flujo de sangre aportado por el corazón, o flujo medio total en la circulación, es el **gasto cardíaco (GC).** La cantidad de sangre que se emite durante un latido cardíaco, ya sea desde el ventrículo izquierdo o el ventrículo derecho, se denomina volumen sistólico (VS). Para una **frecuencia cardíaca (FC)** concreta,

$$\text{GC} = F = \text{FC} \cdot \text{VS} \qquad \textbf{(17-6)}$$

El gasto cardíaco suele expresarse en litros por minuto; en un ser humano en reposo de 70 kg de peso es de unos 5 l/min. El gasto cardíaco depende del tamaño corporal y lo mejor es normalizarlo al área de superficie corporal. El índice cardíaco (*unidades:* litros por minuto por metro cuadrado) es el gasto cardíaco por metro cuadrado de área de superficie corporal. En un adulto normal en reposo el índice cardíaco es de unos 3,0 l/(min m^2).

El fundamento de la continuidad del flujo es el principio de conservación de la masa aplicada a los fluidos en movimiento. Exige que el volumen que entra en el circuito sistémico o pulmonar por unidad de tiempo sea igual al volumen que abandona el circuito por unidad de tiempo, asumiendo que no se ha añadido ni sustraído líquido en cualquiera de los circuitos. Por tanto, el flujo de los corazones derecho e izquierdo (es decir, gastos cardíacos derecho e izquierdo) debe ser el mismo en el estado estable. N17-1

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N17-1 Gasto cardíaco de los corazones izquierdo y derecho

Colaboración de Emile Boulpaep

Como se muestra en el lado derecho de la figura 17-3, la circulación bronquial, que transporta aproximadamente el 2% del gasto cardíaco o unos 100 ml/min en reposo, se origina a partir de la aorta (es decir, el gasto cardíaco del corazón izquierdo). Tras pasar a través de los capilares bronquiales, aproximadamente la mitad de esta sangre bronquial se vacía en la vena ácigos (v. pág. 693) y regresa a la aurícula derecha, y cerca de la mitad entra en las vénulas pulmonares (es decir, el flujo de entrada al corazón izquierdo). En otras palabras, cerca del 1% o unos 50 ml/min de sangre que abandona el ventrículo izquierdo vuelve a entrar en la aurícula izquierda, sorteando de este modo al corazón derecho (es decir, un cortocircuito de derecha a izquierda). Así pues, aunque por lo general decimos que los gastos cardíacos de los corazones izquierdo y derecho son idénticos en estado estable, de hecho el gasto cardíaco del corazón izquierdo supera al del corazón derecho en aproximadamente un 1% o 50 ml/min en reposo.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

El flujo en un vaso ideal aumenta con la cuarta potencia del radio (ecuación de Poiseuille)

El flujo *(F)* es el desplazamiento de volumen (ΔV) por unidad de tiempo (Δt):

$$F = \frac{\Delta V}{\Delta t} \qquad \textbf{(17-7)}$$

En la figura 17-2 podríamos estar mirando una embolada (el cilindro azul), con un área A y una longitud L moviéndose a lo largo de un tubo con una velocidad media $\bar{v}$. Durante un intervalo de tiempo Δt el cilindro avanza Δx, de modo que el volumen que pasa por un punto de control (p. ej., en P_2) es $(A \cdot \Delta x)$. De este modo,

$$F = \frac{\overbrace{A \cdot \Delta x}^{\Delta V}}{\underbrace{\Delta t}_{\Delta t}} = A \cdot \frac{\overbrace{\Delta x}^{\bar{v}}}{\Delta t} = A \cdot \bar{v} \qquad \textbf{(17-8)}$$

Esta ecuación se mantiene para cualquier punto a lo largo de la circulación, con independencia de lo complicada que sea la circulación o lo irregular que sea el área de sección transversal.

En un sistema físicamente bien definido también es posible *predecir* el flujo a partir de la geometría del vaso y de las propiedades del líquido. En 1840 y 1841, Jean Poiseuille observó el flujo de los líquidos en tubos de diámetro pequeño y dedujo la ley que lleva su nombre. En un tubo recto, cilíndrico y rígido,

$$\mathrm{F} = \Delta P \cdot \frac{\pi \mathrm{r}^4}{\underbrace{8\eta \mathrm{l}}_{1/R}} \qquad \textbf{(17-9)}$$

Esta es la ecuación de Hagen-Poiseuille, N17-2 donde F es el flujo, ΔP es la presión impulsora, r es el radio interno del tubo, l es su longitud y η la viscosidad. La ecuación de Poiseuille requiere que se mantengan constantes la presión impulsora y el flujo resultante.

La ley de Poiseuille tiene tres implicaciones:

1. El flujo es directamente proporcional a la diferencia de presión axial, ΔP. La constante de proporcionalidad —$(\pi r^4)/(8\eta l)$— es la recíproca de la resistencia *(R)* y se presenta debajo.
2. El flujo es directamente proporcional a la cuarta potencia del radio del vaso.
3. El flujo es inversamente proporcional a la longitud del vaso y a la viscosidad del líquido.

A diferencia de la ley de Ohm de la hidrodinámica ($F = \Delta P/R$) que se aplica a *todos* los vasos sin importar la complicación, la ecuación de Poiseuille solo se aplica a tubos cilíndricos rígidos. Además, la descripción que se realiza más adelante en este capítulo pone de relieve que el líquido que fluye a través del tubo debe satisfacer ciertas condiciones.

La resistencia viscosa al flujo es proporcional a la viscosidad de la sangre, pero no depende de las propiedades de las paredes del vaso sanguíneo

La manera más sencilla de expresar la resistencia vascular es reordenar la ley de Ohm de la hidrodinámica (v. ecuación 17-1):

$$R = \frac{\Delta P}{F} \qquad \textbf{(17-10)}$$

Este abordaje es independiente de la geometría e incluso puede aplicarse a circuitos sumamente complejos, como la totalidad de la circulación periférica. Además, podemos expresar convenientemente la resistencia en unidades usadas por los físicos para la presión (milímetros de mercurio) y el flujo (mililitros por segundo). De este modo, las unidades de la resistencia periférica total se expresan en milímetros de mercurio/(mililitros por segundo), conocidas también como **unidades de resistencia periférica (URP).**

Por otro lado, si el flujo a través del tubo cumple los requisitos de Poiseuille, podemos expresar la resistencia «viscosa» en términos de las dimensiones del vaso y las propiedades *viscosas* del líquido circulante. N17-3 Combinando las ecuaciones 17-9 y 17-10 tenemos,

$$R = \frac{8}{\pi} \cdot \frac{\eta l}{r^4} \qquad \textbf{(17-11)}$$

De este modo, la resistencia *viscosa* es proporcional a la *viscosidad* del líquido y a la longitud del tubo, pero inversamente proporcional a la cuarta potencia del radio del vaso sanguíneo. Obsérvese que esta ecuación no afirma nada acerca de las propiedades de la pared del vaso propiamente dicho. La resistencia al flujo se debe a la geometría del líquido, descrita por l y r, y a la fricción interna del líquido, es decir, a la **viscosidad** (η). La viscosidad es una propiedad del contenido (es decir, del líquido), N17-3 sin relación con ninguna propiedad del contenedor (es decir, el vaso).

La viscosidad de la sangre es una medida de la capacidad de deslizamiento interno entre las capas del líquido

La viscosidad expresa el grado de falta de capacidad de deslizamiento entres dos capas de líquido. Isaac Newton describió la interacción como se muestra en la figura 17-5*A*. Imaginemos que dos planos paralelos de líquido, cada uno con un área A, están moviéndose uno sobre otro. La velocidad del primero es v y la velocidad del segundo plano que se mueve ligeramente más rápido es $\bar{v} + \Delta v$. La diferencia de velocidad entre los planos en movimiento es Δv y la separación entre los dos planos es Δx. Así pues, el *gradiente de velocidad* en una dirección perpendicular al plano de fricción, $\Delta v/\Delta x$ (*unidades:* [centímetros/segundo]/centímetro = segundo^{-1}), es el **índice de deslizamiento.** La *fuerza* adicional que debemos aplicar a la segunda lámina para que se mueva más rápido que la primera es la **tensión de deslizamiento.** Cuanto mayor sea el área de las láminas, mayor será la fuerza necesaria para vencer la fricción entre ellas. De este modo, la tensión de deslizamiento se expresa como la fuerza por unidad de área *(F/A)*. Newton definió viscosidad como la *tensión de deslizamiento* necesaria para producir un *índice de deslizamiento* concreto:

$$\eta = \frac{\text{tensión de deslizamiento}}{\text{índice de deslizamiento}} = \frac{F/A}{\Delta v/\Delta x} \qquad \textbf{(17-12)}$$

La viscosidad mide la resistencia al deslizamiento cuando las capas del líquido están rozando entre sí. La unidad de la viscosidad es el **poise** (P). La sangre total posee una viscosidad de unos 3 centipoise (cP).

Si aplicamos la definición de Newton de la viscosidad a un vaso sanguíneo cilíndrico, las láminas de la sangre que están rozando no

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N17-2 Ley de Hagen-Poiseuille

Jean Léonard Marie Poiseuille (1797-1869) fue un médico e investigador francés cuyos estudios sobre hemodinámica en 1838, publicados más tarde en 1840, se conocen en la actualidad como ley de Hagen-Poiseuille. (Puede consultarse más información en http://www.cartage.org.lb/en/themes/Biographies/MainBiographies/P/Poiseuille/1.html.)

Lo que se conoce generalmente como ecuación de Poiseuille procedía de hecho de Gotthilf Heinrich Ludwig Hagen (1797-1884), un físico alemán que confirmó por su cuenta en 1839 los resultados de los experimentos de Poiseuille. (Puede consultarse más información en http://www.wikipedia.org/wiki/Gotthilf_Heinrich_Ludwig_Hagen.)

La ley de Hagen-Poiseuille describe el flujo laminar de un líquido viscoso a través de un tubo cilíndrico (v. fig. 17-5*B*). La resistencia viscosa refleja la interacción del roce (fricción) entre las capas de líquido adyacentes, cada una moviéndose con una velocidad diferente. Esta resistencia no refleja la fricción entre la capa más externa del líquido, que se mantiene estacionaria, y la pared del tubo.

En la ley de Hagen-Poiseuille (ecuación 17-9, mostrada aquí como ecuación NE 17-1),

$$F = \Delta P \underbrace{\frac{r^4}{8\eta l}}_{1/R} \qquad \textbf{(NE 17-1)}$$

F es el flujo (en mililitros · segundo^{-1}), ΔP es la diferencia de presión (en dinas · centímetro^{-2}), r es el radio interno del tubo (en centímetros), l es la longitud del tubo (en centímetros) y η es la viscosidad dinámica (en dinas · segundo · centímetro^{-2} = poise). La unidad de viscosidad dinámica, el poise, recibe su nombre en honor a Poiseuille.

Los descubrimientos de Hagen y Poiseuille se describen a menudo como ecuación de Hagen-Poiseuille, ley de Poiseuille o ecuación de Poiseuille. Estos términos tienen un significado sinónimo y se utilizan indistintamente.

BIBLIOGRAFÍA

Pappenheimer JR. Contributions to microvascular research of Jean Léonard Marie Poiseuille. Handbook of Physiology, Section 2: The Cardiovascular System, vol 4, parts 1 and 2. Bethesda, MD: American Physiological Society; 1984. pp 1-10.

Sutera SP, Skalak R. The history of Poiseuille's law. Annu Rev Fluid Mech 1993;25:1-19.

Wikipedia. s.v. Hagen–Poiseuille equation. http://en.wikipedia.org/wiki/Hagen%E2%80%93Poiseuille_equation.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

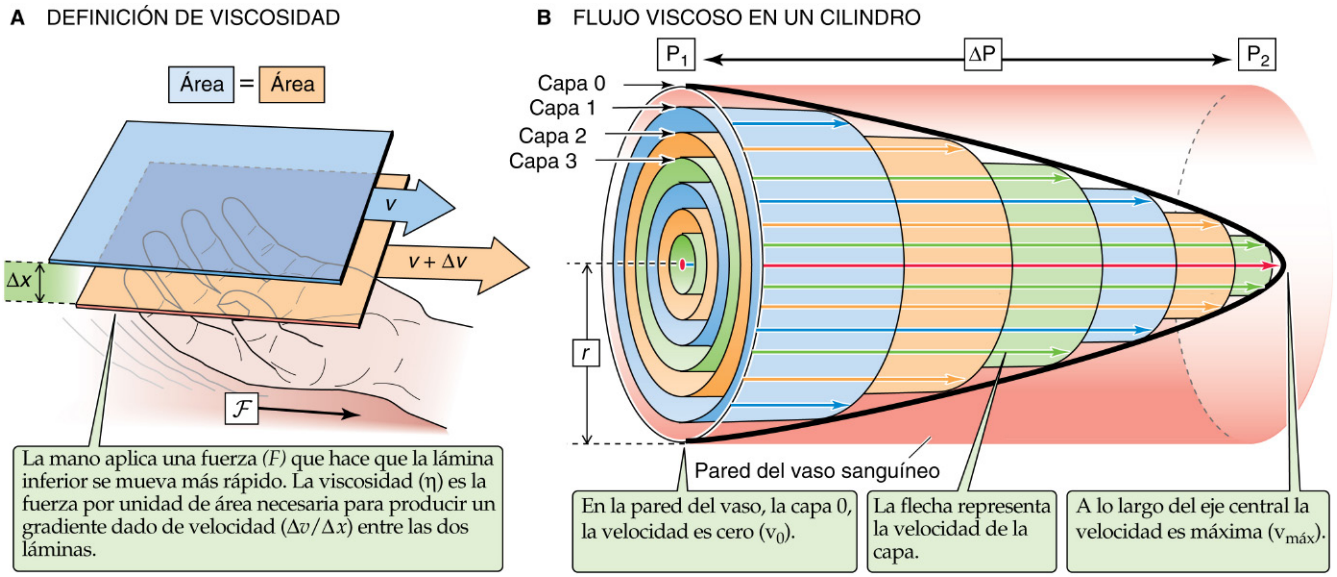


Figura 17-5 Viscosidad.

son planas sino cilindros concéntricos (v. fig. 17-5*B*). Si aplicamos una carga de presión a la sangre en el vaso, cada lámina se moverá en paralelo al eje largo del tubo. Gracias a las fuerzas de cohesión entre la superficie interna de la pared del vaso y la sangre podemos asumir que una capa infinitesimalmente fina de sangre cerca de la pared del tubo (v. fig. 17-5*B*, capa 0) no se puede mover. Sin embargo, la siguiente capa cilíndrica concéntrica, la capa 1, se mueve en relación a la capa externa estacionaria 0, pero más lentamente que en el siguiente cilindro concéntrico interno, la capa 2, y así sucesivamente. De este modo, las velocidades aumentan desde la pared hasta el centro del cilindro. El perfil de velocidad resultante es una parábola con una velocidad máxima, $v_{máx}$, en el eje central. Cuanto menor sea la viscosidad, más afilada será la punta del perfil de la velocidad en forma de bala.

¿CÓMO FLUYE LA SANGRE?

Como ya hemos comentado, la ley de Poiseuille (v. ecuación 17-9) se fundamenta en bases teóricas y empíricas. Sin embargo, la ecuación exige que se asuma lo siguiente:

1. El líquido debe ser incompresible.
2. El tubo debe ser recto, rígido, cilíndrico y sin ramificaciones, y con un radio constante.
3. La velocidad de la capa de líquido fina en la pared debe ser cero (es decir, sin «deslizamiento»). Esta presunción se mantiene para las soluciones acuosas, pero no para algunos líquidos «plásticos».
4. El flujo debe ser laminar. Es decir, el líquido debe moverse en láminas concéntricas inalteradas sin un intercambio macroscópico de líquido de una capa concéntrica a otra.
5. El flujo debe ser estable (es decir, no pulsátil).
6. La viscosidad del líquido debe ser constante. En primer lugar, debe ser constante a lo largo de la sección transversal del cilindro. En segundo lugar, debe ser constante en el sentido «newtoniano»; es decir, la viscosidad debe ser independiente de la magnitud de la tensión de deslizamiento (es decir, de la fuerza aplicada) y del índice de deslizamiento (es decir, del gradiente de velocidad producido). En otras palabras, la tensión de deslizamiento en cada punto es proporcionalmente lineal a su índice de deslizamiento en dicho punto.

¿En qué medida cumple el sistema circulatorio las condiciones de la ecuación de Poiseuille? La primera condición (es decir, la del líquido incompresible) está bien satisfecha con la sangre. Si consideramos solamente el flujo en un segmento del vaso de un tamaño bastante fijo (p. ej., la aorta torácica), la segunda presunción (es decir, la geometría simple) también se satisface razonablemente bien. El tercer requisito (es decir, ausencia de deslizamiento) es cierto para la sangre en los vasos sanguíneos. De hecho, si se construye un reservorio en el exterior de un trozo del vaso (p. ej., aorta) y se rellena con sangre, se forma un menisco con la superficie cóncava mirando hacia arriba, lo que indica la adherencia de la sangre a la pared vascular.

El cuarto y quinto requisitos que son algo más complejos se comentan en los apartados siguientes. En cuanto al sexto requisito, en el capítulo 18 se valoran las anomalías de la viscosidad de la sangre.

El flujo sanguíneo es laminar

Según la ley de Ohm de la hidrodinámica ($\Delta P = F \cdot R$) el flujo debería aumentar linealmente con la presión impulsora si la resistencia se mantuviese constante. De hecho, en los vasos cilíndricos el flujo aumenta linealmente con la ΔP *hasta cierto punto* (fig. 17-6*A*). Sin embargo, a flujos altos, más allá de la velocidad crítica, el flujo aumenta de manera menos intensa y deja de ser proporcional a la ΔP, aunque casi llega a la raíz cuadrada de la ΔP, ya que la R aumenta aparentemente. En este caso el flujo sanguíneo deja de ser laminar y se vuelve **turbulento.** Como la turbulencia condiciona una pérdida sustancial de energía cinética, desde un punto de vista energético es antieconómica.

El parámetro crucial que determina cuándo un flujo laminar se vuelve turbulento es una cantidad adimensional llamada **número de Reynolds *(Re),*** en honor a Osborne Reynolds: N17-4

$$Re = \frac{2r\bar{v}\rho}{\eta} \qquad \textbf{(17-13)}$$

El flujo sanguíneo es laminar cuando el *Re* es menor de 2.000 y se vuelve turbulento cuando supera los 3.000. Las cifras en el numerador reflejan las fuerzas destructivas generadas por el *momento de inercia* en el líquido. De este modo, un flujo sanguíneo turbulento

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N17-3 Resistencia viscosa

Colaboración de Emile Boulpaep

La ecuación de Hagen-Poiseuille describe el flujo laminar de un líquido viscoso a través de un tubo cilíndrico (v. fig. 17-5*B*). La **resistencia viscosa** refleja la interacción del roce (fricción) entre las capas de líquido adyacentes, cada una moviéndose con una velocidad diferente. Esta resistencia no refleja la fricción entre la capa más externa del líquido, que está en estado estacionario, y la pared del tubo. (En otras palabras, Hagen y Poiseuille asumían que el borde externo del líquido no se mueve. ¡Está pegado a la pared!) Más bien, la resistencia viscosa depende de la viscosidad y la forma del líquido.

En la ecuación 17-11 (mostrada aquí como ecuación NE 17-2) definimos la resistencia viscosa como:

$$R = \frac{8}{\pi} \cdot \frac{\eta l}{r^4} \qquad \textbf{(NE 17-2)}$$

En este caso, el término *R* de resistencia posee dimensiones fundamentales (masa) · (longitud)$^{-4}$ · (tiempo)$^{-4}$. Si la longitud *(l)* y el radio *(r)* se expresan en centímetros, y si la viscosidad dinámica (η) se expresa en poise (o dinas · segundo · centímetro^{-2}), entonces las unidades de resistencia se expresan en dinas · centímetros^{-5} segundo^{-1}.

Si en lugar de expresar la viscosidad dinámica (η) en poise se expresa en gramos centímetro^{-1} segundo^{-1} (recordando que la fuerza = masa × aceleración, la dina se expresa en gramo · centímetro segundo^{-2}), entonces las unidades de resistencia se expresan en gramo centímetro^{-4} segundo^{-1}.

Obsérvese que si el vaso *no* es recto, rígido, cilíndrico (lo cual implica una superficie interna lisa) y no ramificado, se sumarán a la resistencia viscosa otros parámetros diferentes a la viscosidad para establecer la resistencia total del sistema *(R)* que aparece en la ley de Ohm de la hidrodinámica (v. ecuación 17-1). Dichas resistencias no viscosas pueden surgir de contribuciones procedentes de las paredes rugosas del vaso y de obstrucciones en el trayecto del flujo de líquido, que son cualidades del contenedor.

N17-4 Número de Reynolds

Colaboración de Chevalier Emile Boulpaep

En la ecuación 17-13 (mostrada aquí como ecuación NE 17-3),

$$\mathrm{Re} = \frac{2r\bar{v}\rho}{\eta} \qquad \textbf{(NE 17-3)}$$

la media de la velocidad lineal $(\bar{v})$ se expresa en centímetros · segundo^{-1}, el radio *(r)* en centímetros, la densidad (ρ) en gramos · centímetro^{-3} y la viscosidad (η) en poise. Cuando la ecuación se escribe de este modo, con el término 2*r* o *diámetro* en el numerador, el flujo sanguíneo es laminar cuando el *Re* está por debajo de 2.000.

También se puede encontrar una ecuación similar con *r,* en lugar de 2*r,* en el numerador:

$$Re = \frac{r\bar{v}\rho}{\eta} \qquad \textbf{(NE 17-4)}$$

Cuando la ecuación se escribe en términos de radio en lugar del diámetro, el flujo sanguíneo es laminar cuando el *Re* es menor de 1.000. En la primera y la segunda tiradas de la primera edición de este texto se usaba el valor 1.160 asumiendo la convención del «radio» de la ecuación NE 17-4.

Con independencia de la versión de la ecuación que se utilice, los términos en el numerador reflejan fuerzas disruptivas que son debidas al *momento inercial* del líquido como consecuencia del término de velocidad como del producto $r \cdot \rho$ relacionado con la masa de un líquido en movimiento. En otras palabras, un momento de inercia alto predispone a la aparición de turbulencias. El término en el denominador refleja las fuerzas de cohesión del líquido; es decir, la viscosidad que tiende a mantener juntas las capas del líquido.

Una forma de considerar las ecuaciones anteriores es que a un *Re* bajo el flujo es laminar y un volumen diminuto de líquido en una capa en la figura 17-5*B* tiende a permanecer en dicha capa. Cuando el *Re* es suficientemente alto el flujo es turbulento y dicho volumen diminuto puede abandonar su capa original y convertirse en parte de una capa vecina, es decir, que participa en la formación de remolinos.

Otra forma de ver a las ecuaciones anteriores es que un volumen diminuto de líquido posee una cierta probabilidad de desviarse de su curso y abandonar su capa original. Esta tendencia a descarriarse de su capa original se ve potenciada cuando la velocidad $(\bar{v})$ o la densidad (ρ) son altas (lo que aumenta el momento de inercia), pero se contrarresta por la viscosidad (que tiende a quedarse en la capa). La tendencia a descarriarse también se contrarresta por un radio pequeño, lo que reduce el número de capas y acerca la capa media a la pared del contenedor, encarrilando el líquido.

BIBLIOGRAFÍA

http://www-history.mcs.st-and.ac.uk/Mathematicians/Reynolds.html. (consultada en agosto de 2015).

http://www.mace.manchester.ac.uk/about-us/hall-of-fame/mechanical-engineering/osborne-reynolds/ (consultada en agosto de 2015).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

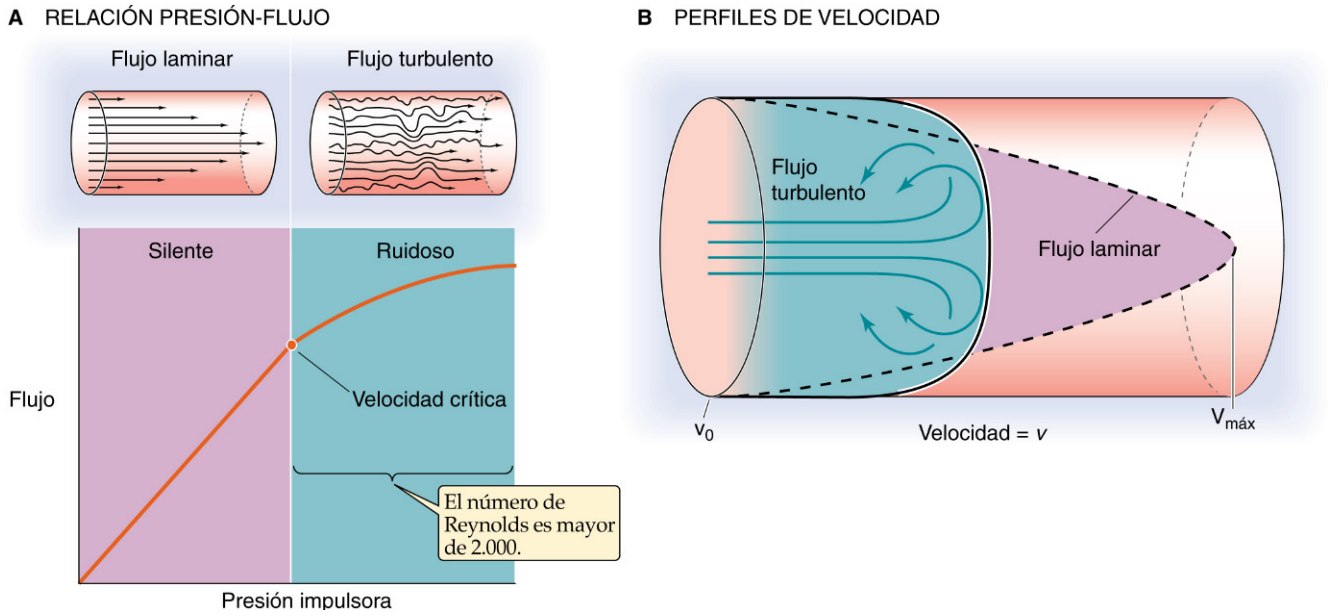


Figura 17-6 Flujo laminar frente a flujo turbulento.

ocurre cuando r es grande (p. ej., aorta) o cuando $\overline{v}$ es grande (p. ej., gasto cardíaco alto). También puede aparecer cuando una disminución local en el diámetro del vaso (p. ej., estenosis arterial) provoca un aumento local en la $\overline{v}$. El término del denominador de la ecuación 17-13, la viscosidad, refleja las fuerzas de cohesión que tienden a mantener bien organizadas las capas. Por tanto, una viscosidad baja (p. ej., en la anemia o recuento de eritrocitos bajo) predispone a la aparición de turbulencias. Cuando surgen las turbulencias el perfil parabólico de la velocidad lineal a través del radio de un cilindro se vuelve romo (v. fig. 17-6*B*).

La distinción entre flujo laminar y turbulento es sumamente importante desde el punto de vista clínico. El flujo laminar es silente, mientras que la formación del vórtice durante la turbulencia desencadena los **ruidos.** Estos ruidos de Korotkoff son de gran ayuda para valorar el flujo sanguíneo arterial durante el método de auscultación tradicional para medir la presión arterial. Estos ruidos también son importantes para diagnosticar estenosis vasculares, cortocircuitos vasculares y valvulopatías cardíacas (cuadro 17-1). Las turbulencias intensas no solo se detectan en forma de ruidos acústicos de tonalidad fuerte, sino también como vibraciones mecánicas torácicas o **frémitos** que pueden percibirse por el tacto.

La presión y el flujo oscilan con cada latido cardíaco entre los valores sistólico máximo y diastólico mínimo

Hasta ahora hemos considerado que el flujo sanguíneo es estable y que está impulsado por un generador de presión constante. Es decir, hemos estado trabajando con un flujo sanguíneo *medio* y con una presión impulsora *media* (la diferencia entre la presión arterial media y la venosa media). Sin embargo, somos conscientes de que el corazón es una bomba «de dos tiempos» con una fase de llenado y otra de vaciado. Como tanto el corazón izquierdo como el derecho realizan su trabajo de forma cíclica, el flujo en la circulación sistémica y en la pulmonar es pulsátil.

CUADRO 17-1 Soplos cardíacos y arteriales

Estadio 1: a medida que la sangre fluye a través de válvulas cardíacas enfermas , la turbulencia genera soplos que pueden detectarse fácilmente mediante auscultación con un estetoscopio. Los factores que causan la turbulencia son aquellos que aumentan el número de Reynolds: aumento del diámetro del vaso o de la velocidad de la sangre y disminución de la viscosidad. Antes de los últimos avances tecnológicos, como la ecografía, los médicos desarrollaron el arte de detectar estos soplos en un intento por diagnosticar las valvulopatías cardíacas. En general, se apreciaba que el flujo sanguíneo normal a través de válvulas cardíacas normales es silente, si bien pueden escucharse soplos cuando aumenta el flujo sanguíneo (p. ej., en el ejercicio) y tampoco son infrecuentes en los individuos jóvenes y delgados con circulaciones dinámicas. La clasificación de los soplos ayuda a estandarizar el examen cardíaco entre diferentes observadores. Así pues, un soplo cardíaco de grado 1 apenas es audible, los de grado 2 son aquellos que se escuchan algo más fácilmente y los de grado 3 y 4 van aumentando progresivamente en sonoridad. Un soplo de grado 5 es el soplo de mayor sonoridad que aún requiere de un estetoscopio para escucharlo. El soplo de grado 6 es tan ruidoso que puede escucharse sin colocar el estetoscopio sobre el tórax y a menudo se acompaña de frémito. La localización, la duración, el tono y la calidad del soplo facilitan la identificación de un trastorno valvular subyacente.

Estadio 2: el flujo de la sangre a través de las arterias enfermas también puede generar un soplo o un frémito. Con mucho, la causa más frecuente es la aterosclerosis, que estrecha la luz del vaso y aumenta de este modo la velocidad. En los pacientes con una enfermedad avanzada, estos soplos pueden escucharse en la práctica totalidad de las arterias principales y con más facilidad en las arterias carótida y femoral.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

La presión arterial media en las arterias sistémicas grandes es de unos 95 mmHg. Este es un valor aislado promediado en el tiempo. En realidad, la presión arterial forma un ciclo entre una presión arterial **sistólica** máxima (unos 120 mmHg) que se corresponde con la contracción del ventrículo y una presión arterial **diastólica** mínima (unos 80 mmHg) que se corresponde con la relajación del ventrículo (fig. 17-7). La diferencia entre la presión sistólica y la presión diastólica es la **presión de pulso.** Obsérvese que la presión arterial media no es la media aritmética de los valores sistólico y diastólico, que en nuestro ejemplo sería (120 + 80)/2 = 100 mmHg; más bien, es el área bajo la curva que describe la presión en un solo ciclo cardíaco (v. fig. 17-7, área azul) dividida por la duración del ciclo. Un valor razonable para la presión arterial media es 95 mmHg.

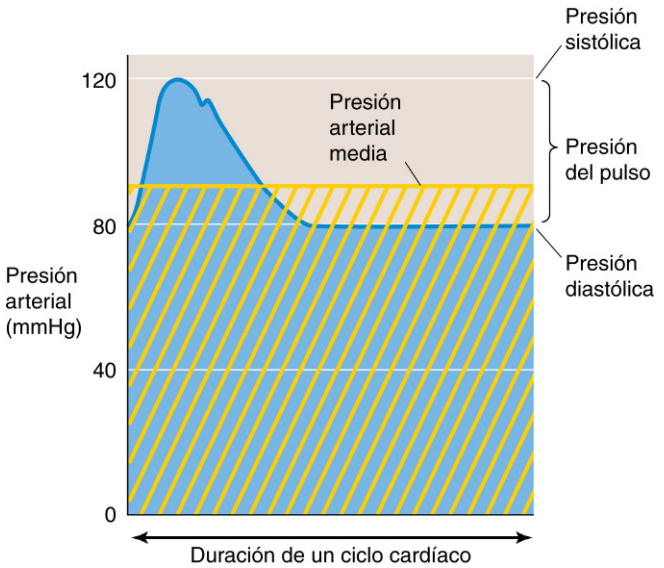


Figura 17-7 Evolución de la presión arterial en el tiempo durante un ciclo cardíaco. El área situada bajo la curva de presión azul, dividida por el tiempo de un ciclo cardíaco, es la presión arterial media *(línea amarilla horizontal).* El área sombreada de rayas amarillas es igual que el área azul.

Al igual que la presión arterial, el flujo a través de las arterias también oscila con cada latido cardíaco. Como la presión y el flujo son pulsátiles, y como las ondas de presión y de flujo no guardan una relación perfecta en el tiempo, no podemos describir la relación entre estos dos parámetros mediante una relación simple parecida a la ley de Ohm ($\Delta P = F \cdot R$), análoga a la que existe en electricidad con un circuito de corriente continua simple. En lugar de esto, si fuésemos a realizar un modelo de presión y de flujo en el sistema circulatorio usaríamos un planteamiento más complejo, análogo al usado para comprender a los circuitos eléctricos de corriente alterna. N17-5

ORÍGENES DE LA PRESIÓN EN LA CIRCULACIÓN

Hay cuatro factores que facilitan la generación de presión en la circulación: fuerza de la gravedad, distensibilidad vascular, resistencia viscosa e inercia.

La fuerza de la gravedad crea una diferencia de presión hidrostática cuando existe una diferencia de altura

Como la fuerza de la gravedad produce una diferencia de presión hidrostática entre dos puntos siempre y cuando exista una *diferencia en la altura* (Δh; v. ecuación 17-4), las presiones deben expresarse siempre con respecto a un valor h de referencia. En la fisiología cardiovascular esta referencia, o altura cero, está al nivel del corazón.

La posición en decúbito (es decir, en horizontal) o en bipedestación (es decir, erguida) ejerce un efecto formidable sobre la presión intravascular. En la posición en horizontal (fig. 17-8*A*), en la que se asume que la totalidad del cuerpo está a la misma altura

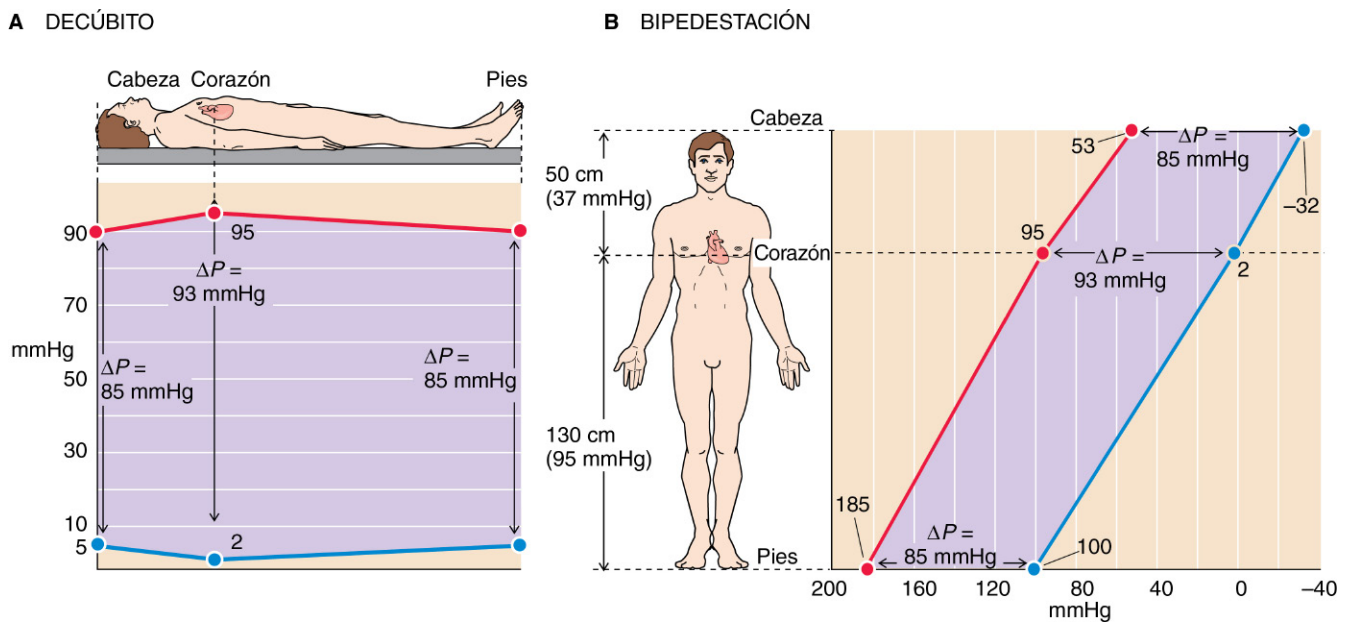


Figura 17-8 Presiones arterial y venosa en decúbito y en bipedestación. Las presiones son diferentes en **A** y en **B,** pero las presiones impulsoras (ΔP) entre las arterias y las venas *(separación entre líneas rojas y azules, sombreado violeta)* son las mismas.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N17-5 Impedancia mecánica del flujo sanguíneo

Colaboración de Ridder Emile Boulpaep

Empezamos este capítulo dibujando una analogía entre el flujo de sangre y una corriente eléctrica, tal y como describe la ley de Ohm de la hidrodinámica: $\Delta P = F \cdot R$. Ahora sabemos que hay otros factores que influyen sobre la presión. Aparte de la resistencia *R* al flujo (analogía eléctrica = resistencia óhmica), también debemos tener en cuenta la distensibilidad *C* (analogía eléctrica = capacitancia) y la inercia *L* (analogía eléctrica = inductancia). Un problema parecido ocurre con la electricidad cuando se trata con corrientes alternas (frente a corrientes continuas). En la ley de Ohm para las corrientes alternas, $E = I \cdot Z$, donde *Z* es una cantidad compleja llamada impedancia. *Z* depende de la resistencia eléctrica *R*, de la capacitancia eléctrica *C* y de la inductancia eléctrica *L*. De manera parecida, para el flujo sanguíneo podemos escribir $\Delta P = F \cdot Z$, donde *Z* también es una cantidad compleja llamada **impedancia mecánica,** que consta de lo siguiente:

1. **Impedancia elástica** que se opone a un cambio de volumen (distensibilidad del vaso).
2. **Impedancia viscosa (o resistiva)** que se opone al flujo (fuerzas de cizallamiento en el líquido). Este término es la *R* de la ley de Ohm de la hidrodinámica: $\Delta P = F \cdot R$ (v. ecuación 17-1).
3. **Impedancia inercial** que se opone a un cambio en el flujo (energía cinética del líquido y los vasos).

Teniendo en cuenta todas estas fuentes de presión podemos afirmar que la diferencia de presión total en cualquier punto en el tiempo, en lugar de venir dada por la ley de Ohm, es:

$$P_{\text{total}} = P_{\text{gravedad}} + P_{\text{elástica}} + P_{\text{viscosa (de resistencia)}} + P_{\text{inercia}} \quad \textbf{(NE 17-5)}$$

El término P_{gravedad} en la ecuación anterior se comenta en las páginas 418-419 en el apartado titulado «La fuerza de la gravedad causa una diferencia de presión hidrostática cuando hay diferencias en la altura».

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

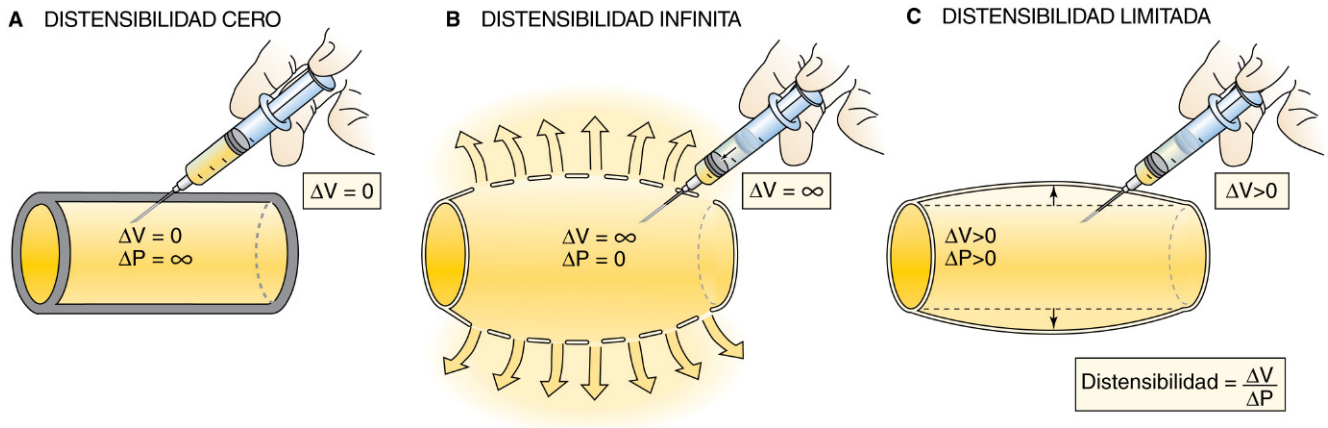


Figura 17-9 Distensibilidad: cambios en la presión con vasos de distensibilidades diferentes.

que el corazón, no necesitamos añadir un componente de presión hidrostática a las diversas presiones intravasculares. Así pues, la presión media en la aorta es de 95 mmHg, y debido a que se invierte una presión impulsora de unos 5 mmHg para bombear sangre hasta el extremo de las arterias grandes, la presión media al final de estas grandes arterias en el pie y la cabeza es de 90 mmHg. Igualmente, la presión media en las grandes venas que drenan el pie y la cabeza es de 5 mmHg, y como se invierten unos 3 mmHg para bombear la sangre hasta la aurícula derecha, la presión media en la aurícula derecha es de 2 mmHg.

Cuando una persona de 180 cm de altura está de pie (v. fig. 17-8*B*) debemos *añadir* una columna de 130 cm de sangre (la Δh entre el corazón y los grandes vasos en el pie) a la presión que prevalece en las grandes arterias y venas del pie. Como una columna de agua de 130 cm equivale a 95 mmHg, la presión media para una arteria grande en el pie será 90 + 95 = 185 mmHg y la presión media para una vena grande en el pie será 5 + 95 = 100 mmHg. Por otra parte, debemos *restar* una columna de 50 cm de sangre de la presión prevalente en la cabeza. Como una columna de agua de 50 cm equivale a 37 mmHg, la presión media para una arteria grande en la cabeza será 90 − 37 = 53 mmHg y la presión media para una vena grande en la cabeza será 5 − 37 = − 32 mmHg. Por supuesto, este valor «negativo» significa realmente que la presión en una vena grande de la cabeza es 32 mmHg menor que la presión de referencia a la altura del corazón.

En este ejemplo hemos simplificado algunas cosas, ignorando las válvulas que interrumpen a la columna de sangre. En realidad, las venas de las extremidades tienen una serie de válvulas unidireccionales que permiten que la sangre fluya solamente hacia el corazón. Estas válvulas actúan a modo de estaciones de relevo, de modo que la contracción del músculo esquelético alrededor de las venas empuja a la sangre desde una válvula a otra (v. pág. 516). Así pues, las venas en el pie no «ven» la columna hidrostática completa de 95 mmHg cuando los músculos de las piernas bombean la sangre alejándola de las venas del pie.

Aunque las presiones arterial y venosa absolutas son mucho mayores en el pie que en la cabeza, la ΔP que *impulsa* el flujo de sangre es la misma en los lechos vasculares del pie y de la cabeza. Así pues, en decúbito la ΔP a través de los lechos vasculares en el pie o la cabeza es de 90 − 5 = 85 mmHg. En la posición en bipedestación la ΔP para el pie es 185 − 100 = 85 mmHg y para la cabeza 53 − (−32) = 85 mmHg. De este modo, la fuerza de la gravedad no influye sobre la presión impulsora que gobierna el flujo. Por otra parte, en las áreas «dependientes» del cuerpo (es decir, vasos situados «por debajo» del corazón en el sentido gravitacional) la presión hidrostática tiende a aumentar la presión *transmural* (presión «tisular» intravascular frente a la extravascular) y por tanto el diámetro de los vasos distensibles. Dadas las diferentes barreras anatómicas que separan los distintos compartimentos tisulares, se asume que la fuerza de la gravedad no influye de manera apreciable sobre esta presión tisular.

La distensibilidad baja de un vaso provoca que aumente la presión transmural cuando aumenta el volumen de sangre en el vaso

Hasta ahora hemos considerado a los vasos sanguíneos como tubos rígidos que, por definición, tienen volúmenes fijos. Si estuviésemos intentando inyectar un volumen de líquido en un tubo verdaderamente rígido con extremos ciegos, en principio podríamos aumentar la presión hasta el infinito sin incrementar el volumen del tubo (fig. 17-9*A*). En el otro extremo, si la pared del tubo no fuese a ofrecer resistencia a la deformación (es decir, distensibilidad infinita) podríamos inyectar un volumen infinito sin aumentar la presión en absoluto (v. fig. 17-9*B*). Los vasos sanguíneos están entre los dos extremos; son distensibles pero su distensibilidad es limitada (v. pág. 454). Así pues, si fuésemos a inyectar un volumen de sangre dentro de un vaso, el volumen aumentaría en la misma cantidad (ΔV) y la presión intravascular también aumentaría (v. fig. 17-9*C*). La ΔP que acompaña a una ΔV concreta es mayor si la distensibilidad del vaso es menor. La relación entre la ΔP y la ΔV es una propiedad *estática* de la pared del vaso y se mantiene independientemente de que haya o no flujo en el interior del vaso. De este modo, si fuésemos a infundir sangre en los vasos sanguíneos del paciente la presión intravascular aumentaría a lo largo de toda la circulación, incluso si el corazón estuviese parado.

La resistencia viscosa de la sangre genera una diferencia de presión axial cuando hay flujo

Como vimos en la ley de Ohm de la hidrodinámica (v. ecuación 17-1), durante un flujo estable a lo largo del eje de un tubo (v. fig. 17-2) la presión impulsora (ΔP) es proporcional al flujo y a la resistencia. Desde un punto de vista diferente, si quisiésemos lograr

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

un flujo constante cuanto mayor sea la resistencia mayor será la ΔP que debemos aplicar a lo largo del eje de flujo. De las cuatro fuentes de presión en el sistema circulatorio, esta ΔP debido a la resistencia viscosa es la única que aparece en la ley de Poiseuille (v. ecuación 17-9).

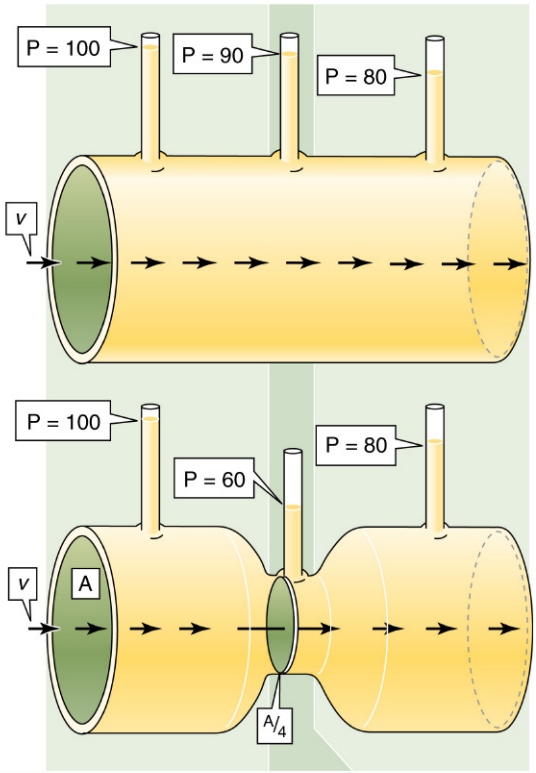
La inercia de la sangre y los vasos hace que disminuya la presión cuando aumenta la velocidad del flujo sanguíneo

Hasta ahora hemos estado asumiendo que el flujo de la sangre y su velocidad lineal media son estables. Sin embargo, como ya hemos señalado, el flujo sanguíneo en la circulación no es estable; el corazón imparte su energía de manera *pulsátil* con cada latido cardíaco. Por tanto, la $\bar{v}$ en la aorta aumenta y alcanza un máximo durante la sístole y disminuye durante la diástole. Como veremos en breve, estos *cambios en la velocidad* conducen a cambios compensadores de la *presión* intravascular.

La compensación entre la velocidad y la presión refleja la conversión entre dos formas de energía. Aunque por lo general afirmamos que los líquidos fluyen desde una zona de *presión* alta a otra de menor presión, sería más preciso decir que fluyen desde zonas con una *energía total* alta a una menor. Esta energía consta de la presión o **energía potencial** y de la **energía cinética** ($EC = ½mv^2$). El impacto de la interconversión entre estas dos formas de energía se manifiesta por el **efecto Bernoulli.** A medida que un líquido fluye a lo largo de un tubo horizontal con una región central estrecha, con la mitad del diámetro de los dos extremos, la presión en la región central es en realidad menor que la presión en el extremo distal del tubo (fig. 17-10). ¿Cómo puede fluir un líquido paradójicamente en contra del *gradiente de presión* desde la zona central de presión más baja a la región distal de presión más alta del tubo? Antes vimos que el flujo es el producto del área de sección transversal por la velocidad (v. ecuación 17-8). Como el flujo es el mismo en ambas porciones del tubo, pero el área de sección transversal es menor por un factor de 4, la *velocidad* en la región central debe ser 4 veces mayor (v. la tabla en la parte inferior de la fig. 17-10). Aunque la sangre en la región central tiene una energía potencial menor (presión = 60) que la sangre en el extremo distal del tubo (presión = 80), su energía cinética es 16 veces mayor. De este modo, la energía total del líquido en el centro es mayor que la de la región distal, de manera que el líquido fluye de hecho a favor del *gradiente de energía.*

Este ejemplo ilustra la interconversión entre la energía potencial (presión) y la energía cinética (velocidad) en el *espacio,* ya que la velocidad cambia a lo largo de la longitud del tubo, incluso aunque el flujo sea constante. En las páginas 511-513 veremos que durante la eyección de la sangre desde el ventrículo izquierdo hacia la aorta, el flujo y la velocidad cambian con el *tiempo* en cualquier punto en el interior de la aorta. Estos cambios de velocidad contribuyen a los cambios de presión en el interior de la aorta.

El efecto Bernoulli tiene una serie de implicaciones prácticas importantes para la medición de la presión arterial mediante un catéter de punta abierta. La presión registrada con la punta abierta de cara al flujo es mayor que la presión real en una cantidad que se corresponde con la energía cinética del flujo que se aproxima (fig. 17-11). Por el contrario, la presión registrada con la punta de espaldas al flujo es menor que la presión real en la misma cantidad. La presión medida solo es correcta cuando la apertura está en el lateral del catéter, perpendicular al flujo de la sangre.



Área de sección transversal (A)	1	$\frac{1}{4}$	1
P	100	60	80
Velocidad *(v)*	2	8	2
Energía cinética ($\rho v^2/2$)	2	32	2
Energía total (E)	102	92	82

Figura 17-10 Efecto Bernoulli. En el caso del tubo superior, con un radio uniforme, la velocidad *(v)* es uniforme y la presión transmural *(P)* disminuye linealmente con la longitud, la cual hemos comprimido artificialmente para adaptarnos al espacio disponible. En el caso del tubo inferior, las presiones corriente arriba y corriente abajo son las mismas, pero hay una constricción en el medio que es lo suficientemente corta como para que no se produzca un aumento de la resistencia global ni un descenso global en la *P*. La constricción tiene un área de sección transversal que es solamente la cuarta parte de la de los dos extremos. De este modo, la velocidad en la porción estrecha debe ser 4 veces mayor que en sus extremos. Aunque la *energía total* del líquido disminuye linealmente a lo largo del tubo, la *presión* es menor en el medio que en el extremo distal.

¿CÓMO MEDIR LA PRESIÓN ARTERIAL, EL FLUJO SANGUÍNEO Y LOS VOLÚMENES CARDÍACOS?

La presión arterial se puede medir directamente pinchando el vaso

La presión puede registrarse en cualquier punto a lo largo de la circulación, ya sea dentro de una cámara cardíaca, dentro de una arteria, en el interior de los capilares o dentro de una vena. Los médicos suelen preocuparse por la presión intravascular en un punto concreto (p. ej., en una arteria sistémica) con respecto a la presión barométrica en el exterior del cuerpo y no con las *diferencias* de presión entre dos puntos.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

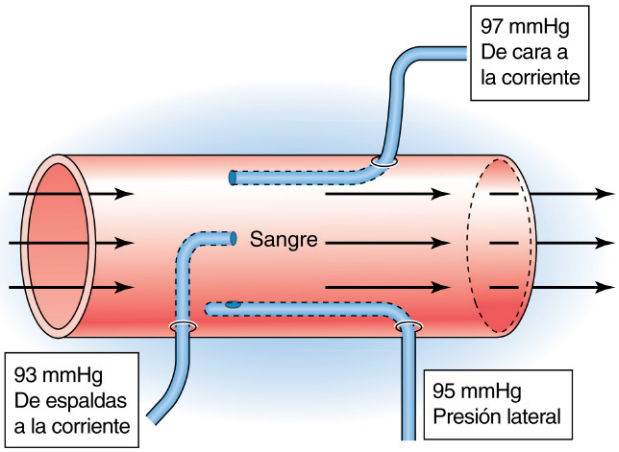


Figura 17-11 Efectos de la energía cinética en la medición de la presión arterial con catéteres.

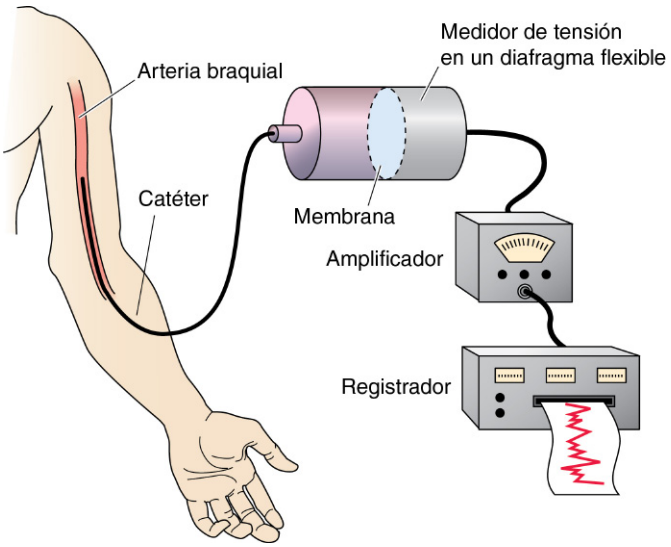


Figura 17-12 Método directo para determinar la presión arterial.

El método más directo para medir la presión consiste en introducir una aguja o un catéter en el vaso y colocar la punta abierta en un punto en concreto. En las primeras determinaciones de la presión realizadas, Stephen Hales observó en 1733 que una columna de sangre de un caballo presumiblemente agitado se elevaba para llenar un tubo de latón hasta una altura de 3 m. Fue Poiseuille quien midió la presión arterial por primera vez al conectar un tubo en U lleno de mercurio a arterias mediante un tubo que contenía una solución de $NaHCO_3$ saturado. Actualmente, un sistema de conductos o de transmisión lleno de suero salino conecta el vaso sanguíneo a un transductor de presión. En la forma más primitiva de este sistema se conectaba un catéter a una cámara cerrada, una de cuyas paredes era un diafragma deformable. En la actualidad, el transductor de presión es un diafragma rígido unido a un medidor de tensión que convierte la tensión mecánica en un cambio de la resistencia eléctrica, la capacitancia o la inductancia (fig. 17-12). La cara opuesta del diafragma está abierta a la atmósfera, de manera que la presión arterial se referencia con la presión barométrica. El rendimiento global del sistema depende en su mayor parte de las propiedades del catéter y del medidor de tensión. La presencia de burbujas de aire y un catéter largo y estrecho pueden reducir el desplazamiento, la velocidad y la aceleración del líquido en el catéter. En conjunto, estas propiedades determinan las características del rendimiento total, como la sensibilidad, la linealidad, la amortiguación de la onda de presión y la respuesta de la frecuencia. Para evitar problemas con la transmisión del líquido en el catéter algunos dispositivos de alta fidelidad emplean un transductor de presión en estado sólido en la punta del catéter.

En los cateterismos del **corazón derecho,** el médico comienza deslizando un catéter lleno de líquido por una vena anterocubital y mientras va registrando continuamente la presión hace avanzar la punta del catéter hacia la vena cava superior, a través de la aurícula derecha y el ventrículo derecho, y pasando la válvula pulmonar hacia la arteria pulmonar. Finalmente, la punta alcanza y se encaja cómodamente en una rama menor de la arteria pulmonar, registrando la **presión de enclavamiento pulmonar** (v. pág. 519). La presión de enclavamiento mide de manera eficaz la presión anterógrada desde la punta del catéter, que es la presión de la aurícula izquierda.

En los cateterismos del **corazón izquierdo,** el médico desliza un catéter por la arteria braquial o la arteria femoral, obteniendo la **presión arterial sistémica.** Desde allí el catéter se hace avanzar por la aorta hacia el ventrículo izquierdo y finalmente a la aurícula izquierda.

Las determinaciones clínicas de la **presión venosa** se realizan normalmente introduciendo un catéter en la vena yugular. Como las presiones son bajas, estas determinaciones venosas obligan a utilizar transductores de presión muy sensibles o manómetros de agua.

En los laboratorios experimentales se puede medir la **presión capilar** en los lechos capilares expuestos mediante la introducción de una micropipeta lo suficientemente presurizada (con una presión conocida) como para impedir que el líquido entre o salga de la pipeta.

La presión sanguínea se puede medir indirectamente mediante un esfigmomanómetro

En la práctica clínica se puede medir la presión arterial indirectamente utilizando un esfigmomanómetro manual (fig. 17-13). Un manguito inextensible que contiene una bolsa hinchable se enrolla alrededor del brazo (o en ocasiones en el muslo). Al inflar la bolsa mediante una pera de caucho estrujable hasta un valor de presión por encima de la presión sistólica esperada se obstruye la arteria braquial subyacente, con lo cual se detiene el flujo sanguíneo. A continuación va liberándose aire disminuyendo lentamente la presión del manguito, que está siendo registrada continuamente mediante un manómetro de mercurio o aneroide (v. fig. 17-13, línea roja diagonal). El médico puede usar cualquiera de los dos métodos siguientes para monitorizar el flujo sanguíneo al disminuir lentamente la presión. En el **método por palpación** se detecta el pulso como un indicador del flujo palpando la arteria radial en la muñeca. En el **método por auscultación** se detecta el flujo utilizando un estetoscopio para percibir el carácter cambiante de los ruidos de Korotkoff sobre la arteria braquial en el espacio anterocubital.

El método por palpación permite determinar la presión sistólica; es decir, la presión en el manguito por debajo de la cual es posible detectar el pulso radial. Dada la limitada sensibilidad del dedo de la mano es probable que la palpación infravalore la presión sistólica. El método por auscultación permite detectar tanto la presión sistólica como la diastólica. Los sonidos escuchados durante la liberación lenta de la presión del manguito se pueden dividir en cinco fases (v. fig. 17-13). Durante la fase I se produce un sonido de golpeteo definido que indica que un chorro de sangre se está escapando por debajo del manguito cuando la presión de este está justo por debajo de la presión sistólica. La presión a la cual se escuchan estos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

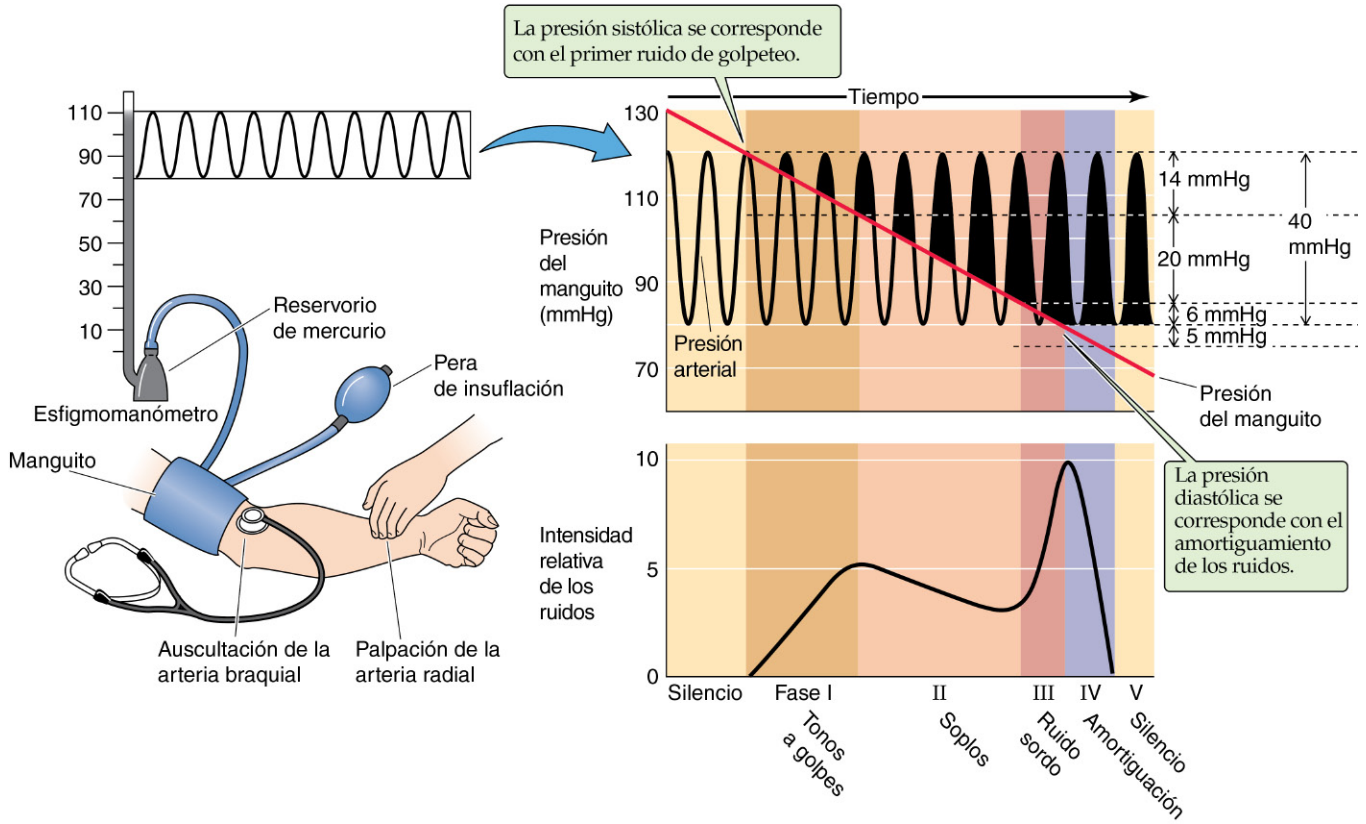


Figura 17-13 Esfigmomanometría. Se hincha el manguito hasta una presión mayor que la sistólica prevista y luego se libera aire lentamente para disminuir la presión del manguito.

golpeteos por primera vez se aproxima mucho a la presión sistólica. En la fase II el ruido se convierte en un murmullo resoplante o sibilante. Durante la fase III el sonido se vuelve un ruido sordo más sonoro. En la fase IV, a medida que la presión del manguito disminuye hasta el valor diastólico el ruido se va apagando y amortiguando. Finalmente, en la fase V el ruido desaparece. Aunque persiste algún debate acerca de si el punto de amortiguación o el punto de silencio representan a la presión diastólica correcta, la mayoría está a favor del primero al ser más constante. La presión diastólica real puede sobrevalorarse en cierto modo mediante el punto de amortiguación del ruido, pero se infravalora en el punto de silencio.

Los problemas prácticos surgen cuando se utiliza un esfigmomanómetro en niños o adultos obesos o cuando se usa para obtener una medición en el muslo. Lo ideal sería utilizar un manguito de presión lo suficientemente ancho como para asegurarse de que la presión en el interior del manguito es la misma que en los tejidos que rodean a la arteria. En 1967, la American Heart Association recomendó que la bolsa neumática situada en el interior del manguito fuese un 20% más ancha que el diámetro de la extremidad, que se extendiese al menos hasta mitad de camino alrededor de la extremidad y que estuviese centrada sobre la arteria. Estudios más recientes señalan que la precisión y la fiabilidad mejoran cuando la bolsa neumática rodea por completo a la extremidad, siempre y cuando la anchura de la bolsa neumática tenga al menos el diámetro de la extremidad.

El flujo sanguíneo se puede medir directamente mediante flujómetros electromagnéticos y ultrasónicos

El espectro de las determinaciones del flujo sanguíneo en la circulación oscila desde las determinaciones del flujo sanguíneo total (gasto cardíaco) hasta la valoración del flujo en el interior de un órgano o de un tejido concreto dentro de un órgano. Además, se pueden promediar las determinaciones del flujo sanguíneo en el tiempo o bien se pueden registrar de forma continua. Entre los ejemplos de los registros continuos están los del flujo sanguíneo variable que ocurre durante el ciclo cardíaco o durante cualquier otro fenómeno periódico (p. ej., respiración). A continuación comentaremos los métodos invasivos y no invasivos.

Métodos invasivos Para los métodos invasivos se necesita un acceso directo al vaso en estudio y por tanto solo son de utilidad en los laboratorios de investigación. Las primeras determinaciones del flujo sanguíneo suponían la recogida del flujo de salida venoso dentro de un cilindro graduado y midiendo el tiempo de la recogida con un cronómetro. Este método directo estaba limitado por los breves intervalos de tiempo empleados para minimizar las pérdidas sanguíneas y por los cambios resultantes en la hemodinamia. Las pérdidas sanguíneas podrían evitarse mediante dispositivos ingeniosos, pero en la actualidad anticuados, que devolvían la sangre a la circulación, bien de forma manual o semiautomática.

Los instrumentos modernos de uso más frecuente para medir el flujo sanguíneo en los laboratorios de investigación son los **flujómetros electromagnéticos** basados en el principio de la inducción electromagnética (fig. 17-14). El vaso se coloca en un campo magnético. Según la ley de inducción de Faraday, el movimiento en cualquier conductor (incluida una solución electrolítica como la sangre) en ángulo recto respecto a las líneas de un campo magnético genera una diferencia de voltaje entre dos puntos a lo largo del eje perpendicular al eje del movimiento y al eje del campo magnético. El voltaje inducido es:

$$E = B\bar{v}D \qquad \textbf{(17-14)}$$

booksmedicos.org

booksmedicos.org

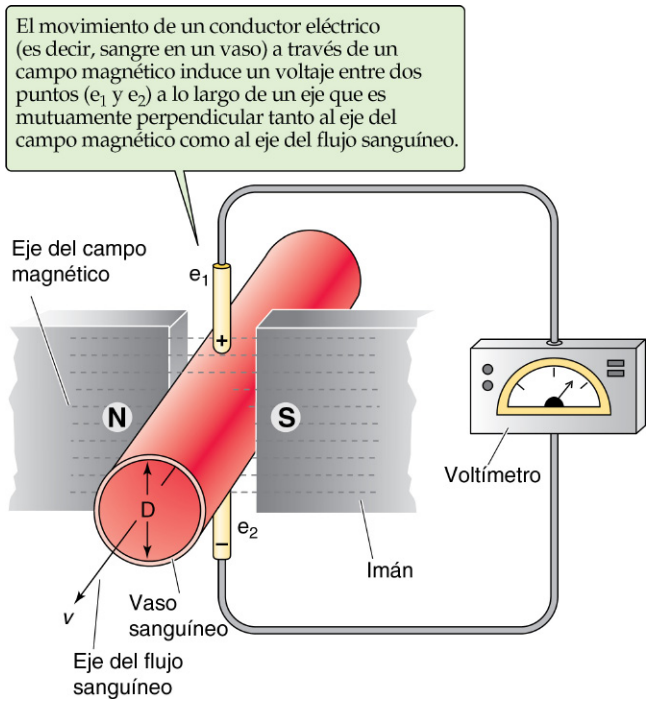


Figura 17-14 Medidor de flujo electromagnético.

donde *B* es la densidad del flujo magnético, $\bar{v}$ es el promedio de la velocidad lineal y *D* es el diámetro de la columna de sangre en movimiento.

Los **flujómetros de ultrasonidos** utilizan un par de sondas colocadas en dos puntos a lo largo de un vaso. Una de ellas emite ultrasonidos y la otra los registra. La velocidad lineal de la sangre en el vaso induce un cambio en la frecuencia del ultrasonido emitido (efecto Doppler) o altera el tiempo de tránsito de dicho sonido. Tanto el método electromagnético como el ultrasónico miden la velocidad lineal, no el flujo propiamente dicho.

Métodos no invasivos En el caso de los flujómetros electromagnéticos o ultrasónicos es preciso aislar quirúrgicamente el vaso. Sin embargo, los métodos ultrasónicos también se usan muchas veces transcutáneamente sobre los vasos superficiales humanos. Este método se basa en el registro de la retrodispersión del ultrasonido desde los eritrocitos en movimiento. Como los eritrocitos se mueven, el ultrasonido reflejado tiene una frecuencia distinta al emitido (efecto Doppler). Esta diferencia de frecuencia debe calibrarse para medir el flujo. Los métodos pletismográficos son técnicas no invasivas para medir los cambios en el volumen de una extremidad o incluso de una persona completa (v. pág. 617). Al inflar lo suficiente un manguito de presión como para obstruir las venas pero no las arterias se permite que la sangre fluya a una extremidad o un órgano (pero no que salga), de manera que el volumen de la extremidad aumenta con el tiempo. El registro de este incremento en el volumen mediante un pletismógrafo es una medida del flujo sanguíneo.

Con la excepción de los métodos ultrasónicos transcutáneos, los métodos directos comentados para medir el flujo sanguíneo suelen restringirse a los laboratorios de investigación. En los dos apartados siguientes describiremos los dos métodos indirectos que emplean los médicos para medir el flujo sanguíneo.

El gasto cardíaco puede medirse indirectamente aplicando el método de Fick basado en la conservación de la masa

En el método de Fick se requiere que una sustancia sea eliminada o añadida a la sangre durante su flujo a través de un órgano. La tasa a la que pasa una sustancia X por un punto de control en la circulación *(Q̇)* es simplemente el producto de la tasa a la que pasa el volumen de sangre por el punto de control *(F)* por la concentración de X en dicha sangre:

$$\dot{Q} = F \cdot [X]$$

$$Unidades: \frac{\text{moles}}{\text{s}} = \frac{\text{litros}}{\text{s}} \cdot \frac{\text{moles}}{\text{litro}} \qquad \textbf{(17-15)}$$

El **principio de Fick** es una reformulación de la ley de conservación de la masa. La cantidad de X por unidad de tiempo que pasa por un punto de control situado corriente abajo ($\dot{Q}_B$) menos la cantidad de X que pasa por un punto de control corriente arriba ($\dot{Q}_A$) debe ser igual a la cantidad de X añadida o sustraída por unidad de tiempo ($\dot{Q}_{añadida/sustraída}$) entre estos dos puntos de control (fig. 17-15*A*):

$$\dot{Q}_{añadida/sustraída} = \dot{Q}_B - \dot{Q}_A \qquad \textbf{(17-16)}$$

La $\dot{Q}_{añadida/sustraída}$ es positiva cuando se añade X. Si el volumen de flujo es idéntico en ambos puntos de control, la combinación de las ecuaciones 17-15 y 17-16 nos da como resultado la ecuación de Fick:

$$\dot{Q}_{añadida/sustraída} = F([X]_B - [X]_A) \qquad \textbf{(17-17)}$$

Podemos calcular el flujo a partir de la cantidad de la sustancia X añadida o sustraída y por las concentraciones de X en los dos puntos de control:

$$F = \frac{\dot{Q}_{añadida/sustraída}}{[X]_B - [X]_A} = \frac{\text{moles/min}}{\text{moles/litro}} = \frac{\text{litros}}{\text{min}} \qquad \textbf{(17-18)}$$

Es más sencillo aplicar el principio de Fick al flujo sanguíneo a través de los pulmones, es decir, al gasto cardíaco (v. fig. 17-15*B*). La cantidad añadida al torrente sanguíneo es la captación de O_2 ($\dot{Q}_{O2}$) por parte de los pulmones, la cual podemos obtener midiendo el consumo de O_2 del individuo. Este valor normalmente es de 250 ml de O_2 por minuto. El punto de control corriente arriba es la arteria pulmonar *(punto A)*, donde el contenido de O_2 ($[O_2]_A$) es normalmente de 15 ml de O_2 por decilitro de sangre. La muestra en este punto de control debe reflejar el contenido de O_2 de la mezcla de sangre venosa obtenida mediante un catéter en el interior de la aurícula derecha, en el ventrículo derecho o en la arteria pulmonar. El punto de control corriente abajo es una vena pulmonar *(punto B)*, donde el contenido de O_2 ($[O_2]_B$) es normalmente de 20 ml de O_2 por decilitro de sangre. Podemos obtener una muestra para este punto de control desde cualquier arteria sistémica. Utilizando estos valores particulares calculamos un gasto cardíaco de 5 l/min:

$$F = \frac{\dot{Q}_{O_2}}{[O_2]_B - [O_2]_A} = \frac{250\,\text{ml}\,O_2/\text{min}}{(20-15)\,\text{ml}\,O_2/\text{dl de sangre}} = 5\,\text{l de sangre/min} \qquad \textbf{(17-19)}$$

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

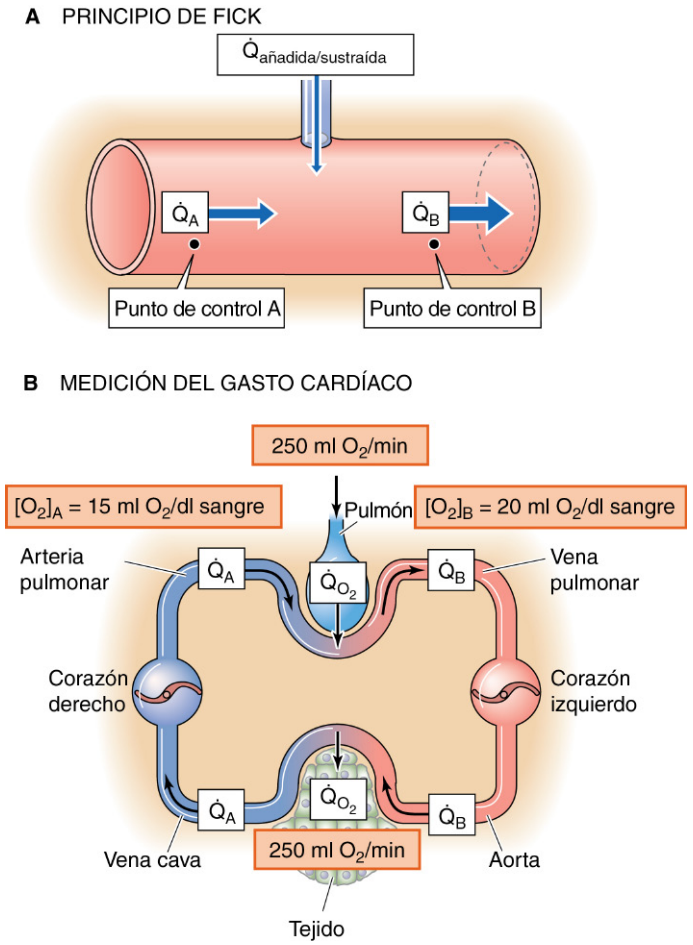


Figura 17-15 Método de Fick para determinar el gasto cardíaco.

El gasto cardíaco se puede medir indirectamente aplicando métodos de dilución

El método de dilución de contraste fluido propugnado por G.N. Stewart en 1897 y mejorado por W.F. Hamilton en 1932, es una variante del procedimiento de Fick. Se inyecta una cantidad conocida de una sustancia (X) en una vena sistémica (p. ej., vena anterocubital) en un punto A mientras se monitoriza simultáneamente la concentración corriente abajo en un punto B (fig. 17-16*A*). Es importante que la sustancia no abandone el circuito vascular y que resulte sencillo seguir su concentración, bien mediante muestreos sucesivos o a través de monitorización continua. Si inyectamos una cantidad conocida única (Q_X) del indicador, un observador situado corriente abajo en el punto de control B observará un aumento de la concentración de X, que tras alcanzar su máximo disminuirá exponencialmente. Las determinaciones de la concentración proporcionan el intervalo (Δt) entre el tiempo que tarda el contraste en hacer su primera aparición en el punto B y el tiempo que tarda finalmente en desaparecer el contraste de ese punto.

Si el punto B está en la arteria pulmonar, entonces la totalidad de la *cantidad* Q_X que inyectamos en la vena periférica debe pasar por el punto B durante el intervalo Δt, transportada por la totalidad del gasto cardíaco. Podemos deducir el promedio de la concentración $[\bar{X}]$ durante el intervalo Δt a partir de la curva de concentración frente al tiempo en la figura 17-16*B*. A partir de la conservación de la masa sabemos que

$$Q_X = V \cdot [\bar{X}]$$

$$\text{Unidades: moles} = \text{litros} \cdot \frac{\text{moles}}{\text{litro}} \qquad \textbf{(17-20)}$$

Como el volumen de sangre *(V)* que fluyó a través de la arteria pulmonar durante el intervalo Δt es por definición el producto del gasto cardíaco por el intervalo de tiempo ($GC \cdot \Delta t$),

$$Q_X = GC \cdot \Delta t \cdot [\bar{X}]$$

$$\textit{Unidades}: \text{moles} = \frac{\text{litros}}{\text{s}} \cdot \text{s} \cdot \frac{\text{moles}}{\text{litro}} \qquad \textbf{(17-21)}$$

Obsérvese que el producto $\Delta t \cdot [\bar{X}]$ es el área bajo la curva de concentración frente al tiempo de la figura 17-16*B*. Resolviendo para el GC tendremos

$$GC = \frac{Q_X}{[\bar{X}] \cdot \Delta t} = \frac{Q_X}{\text{Área}} \qquad \textbf{(17-22)}$$

En la práctica los cardiólogos monitorizan la [X] en la arteria braquial. Obviamente, solo una fracción del gasto cardíaco pasa a través de la arteria braquial; sin embargo, esta fracción es la misma que la fracción de Q_X que pasa a través de la arteria braquial. Si derivásemos de nuevo la ecuación 17-22 para la arteria

booksmedicos.org

booksmedicos.org

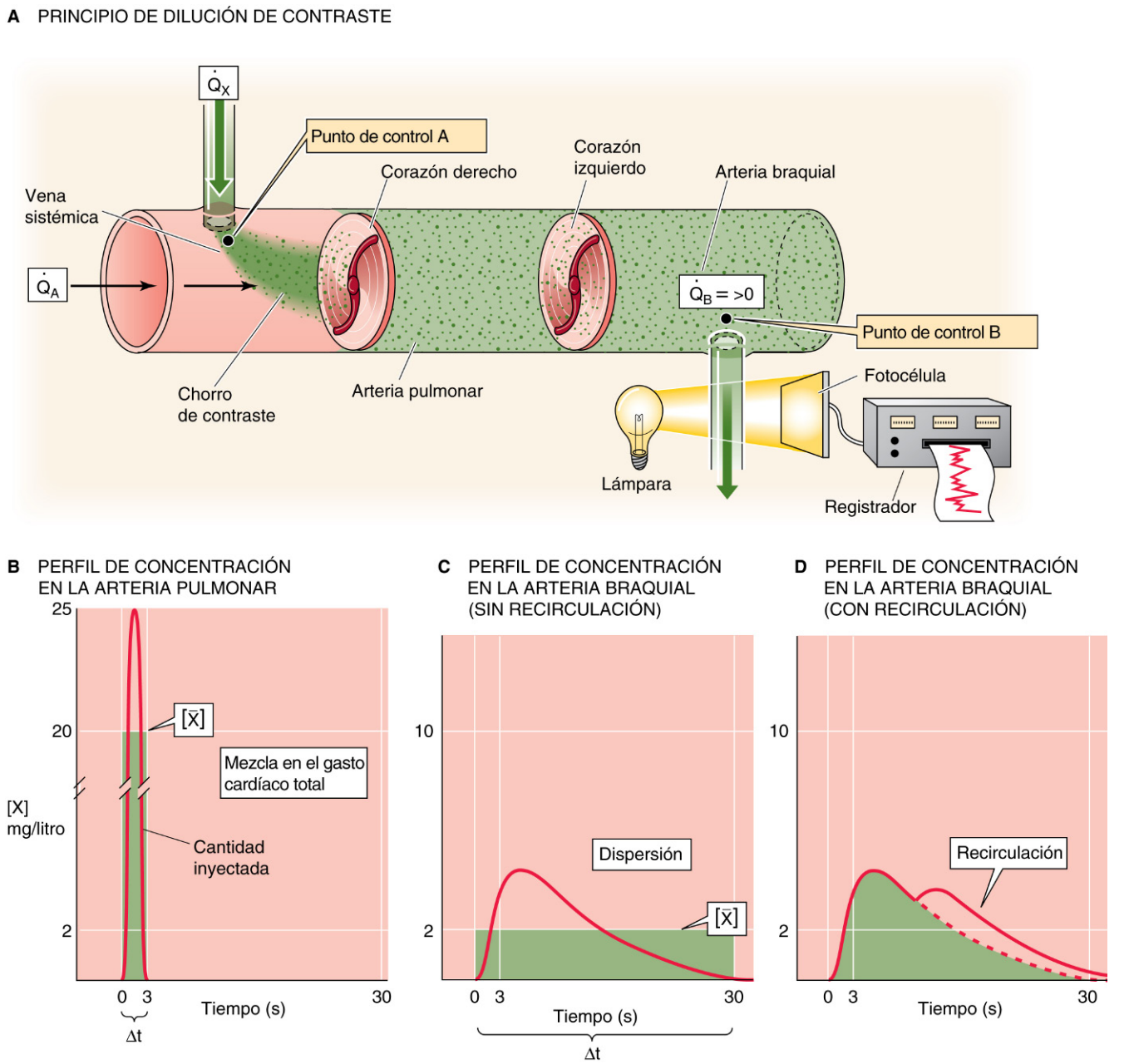


Figura 17-16 Método de dilución de contraste para determinar el flujo sanguíneo. En **B, C** y **D** las áreas bajo las tres curvas rojas, así como en las tres áreas verdes, son las mismas.

braquial terminaríamos por multiplicar el GC y Q_X por esta misma fracción. Por tanto, aunque solo una pequeña porción del gasto cardíaco y del contraste inyectado pasan a través de una sola arteria sistémica, podemos seguir usando la ecuación 17-22 para computar el gasto cardíaco con los datos procedentes de dicha arteria.

Si se compara con el perfil de la [X] en la arteria pulmonar, el perfil de la [X] en la arteria braquial no es tan alto y se extiende más, de modo que la $[\bar{X}]$ es menor y la Δt es más larga. Sin embargo, el producto $[\bar{X}] \cdot \Delta t$ en la arteria braquial, o en cualquier otra arteria sistémica, es el mismo que en la arteria pulmonar. El verde de indocianina (Cardiogreen) es el contraste usado con más frecuencia. Como el hígado elimina este contraste de la circulación, es posible repetir las inyecciones después de un período de espera adecuado sin que se produzca una acumulación progresiva del contraste en el plasma. Si imaginamos que se inyectan 5 mg del contraste, la $[\bar{X}]$ bajo la curva es de 2 mg/l y Δt es 0,5 min. De este modo,

$$GC = \frac{5\ \text{mg}}{2\ \text{mg/l} \times 0{,}5\ \text{min}} = 5\ \text{l/min} \qquad \textbf{(17-23)}$$

Un problema práctico es que después de inyectar un marcador en una vena sistémica la sangre se desplaza con mayor rapidez a algunos lechos pulmonares que a otros, de manera que un marcador llega al punto de control B en momentos diferentes. Este proceso, conocido como dispersión, es la principal

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

causa del aplanamiento del perfil de la [X] en la arteria braquial (v. fig. 17-16*C*) comparado con la arteria pulmonar (v. fig. 17-16*B*). Si inyectamos el contraste en la *aurícula izquierda* y lo monitorizamos en las *venas sistémicas* la dispersión sería bastante peor, ya que las longitudes de los trayectos son más largas y variadas en la circulación sistémica que en la circulación pulmonar. De hecho, la curva de la concentración estaría tan aplanada que resultaría difícil resolver el área debajo del perfil de la [X].

Un segundo problema práctico con un sistema circulatorio cerrado es que antes de que se desvanezca la onda de la [X] inicial, la recirculación provoca que el indicador inyectado aparezca por segunda vez enfrente del sensor en el punto de control en B (v. fig. 17-16*D*). La extrapolación del descenso exponencial de la primera onda puede corregir este problema.

La técnica de termodilución es una alternativa conveniente a la técnica del contraste. En este método se inyecta una embolada de suero salino frío y se usa un reostato permanente sensible al calor para seguir la dilución de estas «calorías negativas» en forma de un cambio de la temperatura en un punto situado corriente abajo. En la técnica de la termodilución un perfil de temperatura frente al tiempo sustituye al perfil de la concentración frente al tiempo. Durante el cateterismo cardíaco los cardiólogos inyectan una embolada de suero salino frío en la aurícula derecha y registran el cambio de temperatura en la arteria pulmonar. La distancia entre la inyección corriente arriba y el lugar de registro corriente abajo se mantiene corta para evitar intercambios de calor en el lecho capilar pulmonar. Las ventajas de este método son: 1) la inyección de suero salino frío puede repetirse sin consecuencias nocivas; 2) una única punción venosa (frente a la venosa y arterial) permite acceder tanto al punto situado corriente arriba como al situado corriente abajo; 3) hay menos dispersión, ya que no están implicados los lechos capilares, y 4) hay menos recirculación, gracias al adecuado equilibrio de temperatura en los lechos capilares sistémico y pulmonar. Una desventaja potencial es que la mezcla sea incompleta, probablemente por la proximidad entre el punto de inyección y el de detección.

El flujo sanguíneo regional puede medirse indirectamente mediante métodos de «aclaramiento»

Los métodos usados para medir el flujo sanguíneo regional suelen denominarse métodos de aclaramiento, aunque el término en este caso tiene un significado algo diferente al que se implica en la fisiología renal. Los métodos de aclaramiento constituyen otra aplicación del principio de Fick, utilizando la tasa de captación y de eliminación de una sustancia por un órgano junto con la medida de la diferencia de concentración del indicador entre el flujo de entrada arterial y el flujo de salida venoso (es decir, la **diferencia a-v**). Por analogía con la ecuación 17-18, podemos formular el flujo sanguíneo a través de un órgano *(F)* a partir de la tasa con la cual el órgano elimina la sustancia X de la sangre ($\dot{Q}_X$) y las concentraciones de la sustancia en la sangre arterial ($[X]_a$) y la sangre venosa ($[X]_v$):

$$F = \frac{\dot{Q}_X}{[X]_a - [X]_v} = \frac{\text{moles / min}}{\text{moles / litro}} = \text{litros / min} \qquad \textbf{(17-24)}$$

Es posible determinar el **flujo sanguíneo hepático** usando BSP (bromosulftaleína), un contraste que el hígado elimina casi por completo excretándolo a la bilis (v. pág. 951). En este caso $\dot{Q}_X$ es la tasa de eliminación de la BSP desde la sangre, calculada como la tasa con la que aparece la BSP en la bilis. La $[X]_a$ es la concentración de BSP en una arteria sistémica y $[X]_v$ es la concentración de BSP en la vena hepática.

De forma similar podemos determinar el **flujo sanguíneo renal** usando PAH (paraaminohipurato). Los riñones eliminan casi por completo este compuesto de la sangre y lo secretan a la orina (v. págs. 749-750).

Es posible determinar el **flujo sanguíneo coronario** o el **flujo sanguíneo regional** a través del músculo esquelético a partir del aclaramiento tisular de gases inertes de difusión rápida, como los radioisótopos ^{133}Xe y ^{85}Kr.

Por último, puede usarse la tasa de desaparición del óxido nitroso (N_2O), un gas cuya importancia histórica radica en que fue uno de los primeros anestésicos, para calcular el flujo sanguíneo cerebral.

Una estrategia parecida, aunque cualitativa, es la gammagrafía con talio para valorar el flujo sanguíneo coronario. En este caso se mide la captación de un isótopo por parte del músculo cardíaco en lugar de su aclaramiento (cuadro 17-2).

CUADRO 17-2 Gammagrafía con talio para la valoración del flujo sanguíneo coronario

El talio es un ion que actúa como análogo del potasio y penetra en las células a través de los mismos canales o con los mismos transportadores que el K^+. El músculo cardíaco activo capta el ^{201}Tl siempre y cuando el flujo sanguíneo sea el adecuado. Por tanto, el ritmo de captación del isótopo ^{201}Tl por parte del corazón constituye un parámetro cualitativo de utilidad del flujo sanguíneo coronario. Es posible obtener imágenes miocárdicas completas con ^{201}Tl mediante un barrido bidimensional de los rayos gamma emitidos o mediante tomografía computarizada para una imagen tridimensional. De este modo, la captación es menor en aquellas porciones del tejido miocárdico irrigadas por vasos coronarios estenóticos y aparecen como defectos de captación del talio. Las gammagrafías con talio suelen usarse para detectar una arteriopatía coronaria durante las pruebas de estrés con ejercicio.

Las dimensiones ventriculares, los volúmenes ventriculares y los cambios de volumen se pueden medir mediante angiografía y ecocardiografía

Los médicos pueden aplicar diversas estrategias para examinar las cámaras cardíacas. La **ventriculografía isotópica** emplea al isótopo emisor de rayos gamma ^{99m}Tc N17-6 cuya semivida es de 6 horas. Una vez inyectado el ^{99m}Tc, una cámara de gammagrafía proporciona imágenes de las cámaras cardíacas. Su sincronización con un momento concreto del electrocardiograma (ECG) permite que el aparato obtenga una instantánea de parte del ciclo cardíaco y sumar estas imágenes a lo largo de muchos ciclos. Como este método no proporciona una imagen de alta resolución, solo nos informa del volumen ventricular *relativo*. A partir de la diferencia entre el recuento en el estado de llenado máximo (volumen telediastólico) y su estado de llenado mínimo (volumen telesistólico), el cardiólogo puede estimar la fracción de sangre ventricular que se expulsa durante la sístole, la **fracción de eyección,** que es un parámetro importante de la función cardíaca.

La **angiografía** puede valorar con precisión las dimensiones lineales del ventrículo permitiéndole al cardiólogo calcular los volúmenes ventriculares *absolutos*. Se inserta un catéter en el ventrículo izquierdo o en el derecho y se inyecta suero salino

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N17-6 Gammagrafía con ^{99m}Tc

Colaboración de Emile Boulpaep

Se han diseñado varios compuestos marcados con ^{99m}Tc, como por ejemplo el tecnecio Tc 99m sestamibi y el tecnecio Tc 99m tetrofosmina, para obtener imágenes de perfusión miocárdica. El ^{99m}Tc emite radiación gamma a 140 keV mediante una transición isomérica (señalada por la *m* en 99m); tiene una semivida de 6 horas. Tras la inyección, la distribución inicial de estos compuestos en el miocardio es proporcional a la *distribución relativa* del flujo sanguíneo miocárdico. La sustancia radiactiva penetra pasivamente en los miocitos cardíacos de modo que cerca del 30-40% de la sustancia es extraída por el miocardio. La extracción puede potenciarse administrando nitratos antes de la inyección. Como la sustancia isotópica abandona el miocito con bastante lentitud (a lo largo de varias horas), se puede realizar el estudio de imagen mediante una cámara gamma a lo largo de un período de horas. Obsérvese que para realizar *mediciones absolutas* del flujo sanguíneo miocárdico se necesitaría una tomografía de emisión positrónica (PET) que puede realizar recuentos cuantitativos por unidad de volumen de tejido.

Es factible usar compuestos marcados con ^{99m}Tc no solo para evaluar la perfusión miocárdica, sino también la función del miocardio. En la tomografía computarizada de emisión monofotónica (SPECT) el ordenador adquiere datos de las imágenes sincronizadas con la onda R del ECG (v. fig. 21-7). Estas imágenes isotópicas nos permiten mostrar imágenes telediastólicas y telesistólicas en varios ejes del corazón. Estas dimensiones telediastólicas y telesistólicas pueden compararse entonces con el fin de valorar la fracción de eyección, el volumen sistólico, el movimiento de la pared regional y el engrosamiento regional de la pared.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

con una sustancia de contraste (es decir, una sustancia química radiopaca a los rayos X). Este método proporciona una proyección bidimensional del volumen ventricular como una función del tiempo. En la resonancia magnética el médico obtiene una imagen de los protones en el agua del músculo cardíaco y la sangre. Sin embargo, como en la RM se necesitan tiempos de adquisición de datos largos no proporciona una buena resolución temporal.

La ecocardiografía, que se aprovecha de las ondas de ultrasonido para visualizar el corazón y los grandes vasos, se puede usar en dos modos. En la *ecocardiografía en modo M* (M por movimiento) el técnico coloca un solo transductor en una posición fija de la pared torácica y obtiene una imagen unidimensional de los componentes cardíacos. Como se muestra en la parte superior de la figura 17-17*A*, el haz de ultrasonidos corta transversalmente la pared anterior del ventrículo derecho, el ventrículo derecho, el tabique, el ventrículo izquierdo, los velos valvulares de la válvula mitral y la pared posterior del ventrículo izquierdo. En la parte inferior de la figura 17-17*A* se aprecian las posiciones de los bordes de estas estructuras (eje *x*) durante un solo ciclo cardíaco (eje *y*) y de este modo se observa cómo cambia el tamaño del ventrículo izquierdo con el tiempo a lo largo del eje del haz. Por supuesto, el técnico puede obtener otras proyecciones modificando la orientación del haz.

En la *ecocardiografía bidimensional* la sonda pivota de forma automática y rápida barriendo el corazón en un solo corte o plano anatómico (v. fig. 17-17*A*, área entre las dos líneas discontinuas) y proporcionando un corte transversal verdadero. Por tanto, este método es mejor que la angiografía, ya que solo proporciona una proyección bidimensional. Como el gasto cardíaco es el producto de la frecuencia cardíaca por el volumen sistólico, puede calcularse el gasto cardíaco a partir de las determinaciones ecocardiográficas de los volúmenes ventriculares telediastólico y telesistólico.

Un problema común de la angiografía y la ecocardiografía en modo M es que resulta imposible calcular el volumen ventricular a partir de una sola dimensión, ya que el ventrículo no es una esfera perfecta. Como se muestra en la figura 17-17*B*, a menudo se asume que el ventrículo izquierdo es una *elipse alargada*, con un eje *L* largo y dos ejes D_1 y D_2 cortos. Para simplificar el cálculo y poder calcular el volumen ventricular a partir de una sola medición, a veces se asume que D_1 y D_2 son idénticos y que D_1 es la mitad de *L*. Desafortunadamente, la aplicación de este algoritmo y de una sola dimensión, como la proporcionada por la ecocardiografía en modo M, **N17-7** dan lugar a menudo a volúmenes bastante erróneos. Es factible obtener una medición más precisa de los volúmenes usando la ecocardiografía bidimensional para sumar la información obtenida a partir de varios cortes paralelos a través del ventrículo, o a partir de planos con un ángulo conocido entre sí.

Aparte de los métodos ultrasónicos y angiográficos también se utiliza la *angiorresonancia magnética*, una aplicación de la resonancia magnética, para obtener imágenes bidimensionales de cortes de volúmenes ventriculares o de vasos sanguíneos.

Al contrario que la ecocardiografía convencional, la **ecocardiografía Doppler** aporta información sobre la velocidad, la dirección y el carácter del flujo sanguíneo, de la misma forma que lo haría un radar de tráfico. En esta técnica (al igual que en el radar de la policía) la mayor parte de la información se obtiene colocando el haz en paralelo al flujo de la sangre. En la aplicación más simple de las determinaciones del flujo Doppler puede vigilarse continuamente la velocidad de la sangre que fluye en un vaso o de parte del corazón. En dicho registro el eje *x* representa el tiempo y el eje *y* representa

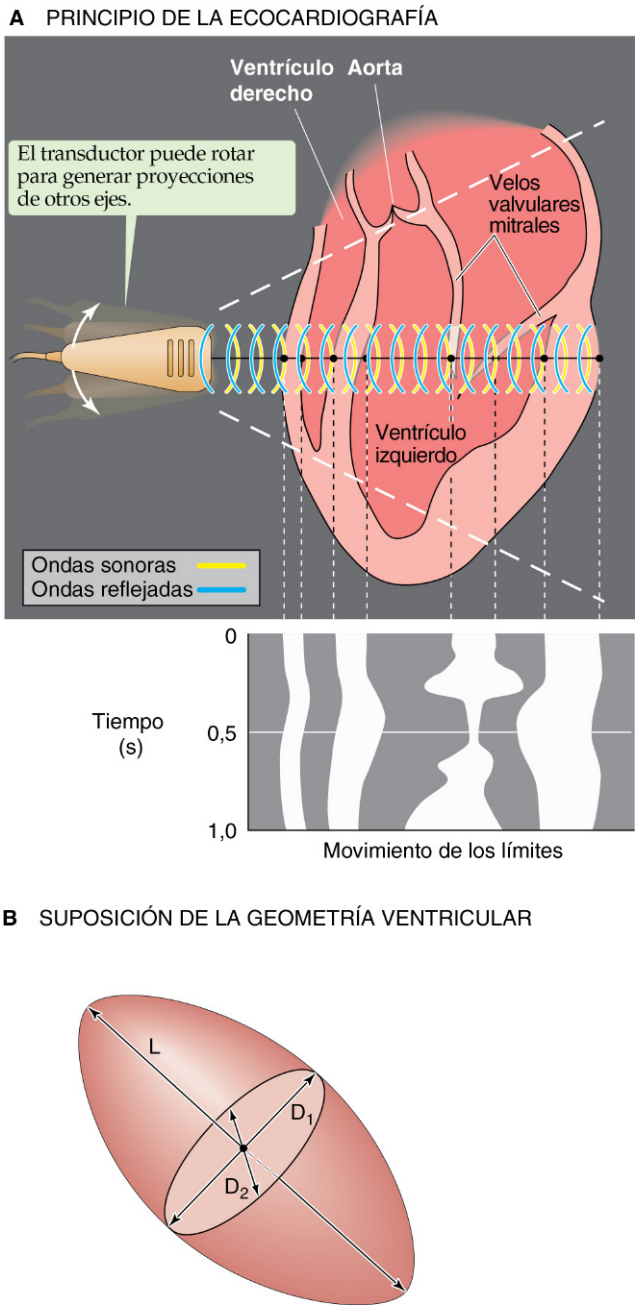


Figura 17-17 Ecocardiografía en modo M y bidimensional. En **A** el trazado de la parte inferior muestra el resultado de un ecocardiograma en modo M (es decir, un transductor en una sola posición) durante un ciclo cardíaco. Las ondas representan el movimiento (M) de los límites cardíacos cortados transversalmente por un haz de ultrasonidos estacionario. En la ecocardiografía bidimensional *(panel superior)* la sonda rota rápidamente entre los dos extremos *(líneas discontinuas)* produciendo una imagen de un corte a través del corazón en un instante concreto.

el espectro de las *velocidades* de los eritrocitos en movimiento (es decir, células diferentes que se mueven a velocidades distintas). El flujo hacia el transductor aparece por encima de la línea de base, mientras que el flujo que se aleja del transductor aparece por debajo de dicha línea. La intensidad del registro en un solo punto del eje *y* (codificada mediante una escala de grises o de falso color) representa la fuerza de la señal de retorno, la cual depende del *número* de eritrocitos que se mueven a dicha velocidad. De este modo, la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

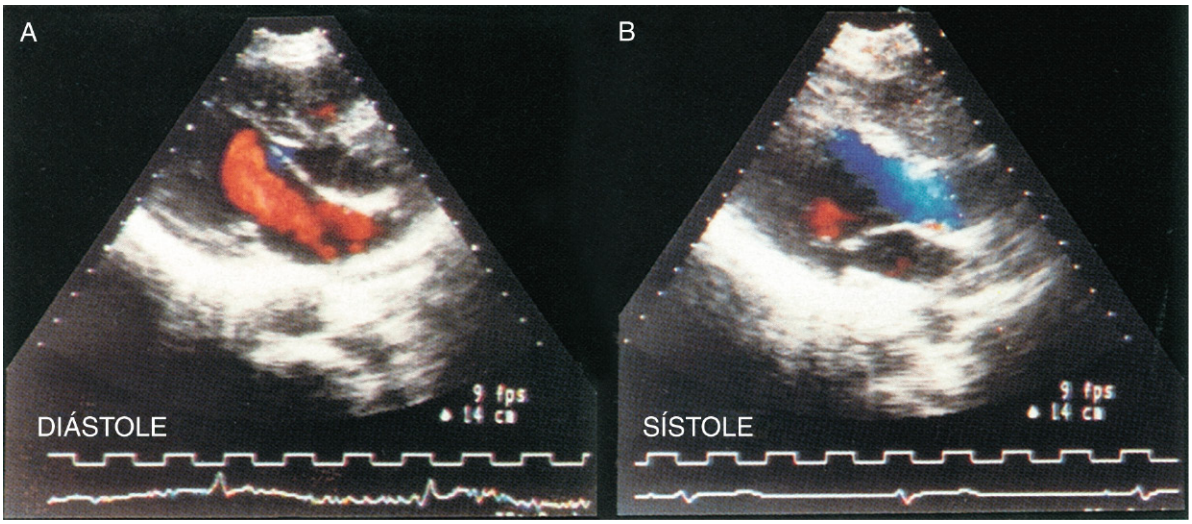


Figura 17-18 Los colores, que codifican la velocidad del flujo sanguíneo, están superpuestos sobre una ecocardiografía bidimensional que se muestra en una escala de grises. **A,** La sangre se mueve a través de la válvula mitral y hacia el ventrículo izquierdo durante la diástole. Como la sangre está fluyendo hacia el transductor su velocidad está codificada en rojo. **B,** La sangre sale del ventrículo y se mueve hacia la válvula aórtica durante la sístole. Como la sangre está alejándose del transductor su velocidad está codificada en azul. (En Feigenbaum H: Echocardiography. En Braunwald E [ed.]: Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 5.ª ed. Filadelfia, WB Saunders, 1997.)

ecocardiografía Doppler es capaz de distinguir el carácter del flujo: laminar frente a turbulento. Por otra parte, en un instante del tiempo, el técnico puede barrer una región del vaso o del corazón, obteniendo un mapa bidimensional de las velocidades de la sangre codificado por colores. Si superponemos estos datos de Doppler bidimensionales sobre un ecocardiograma bidimensional, que muestra la posición del vaso o de las estructuras cardíacas, el resultado es un ecocardiograma Doppler con flujo a color (fig. 17-18).

Por último, se puede usar el aparato de resonancia magnética para realizar mapas bidimensionales de contraste de fase para obtener determinaciones de la velocidad del flujo sanguíneo.

BIBLIOGRAFÍA

La lista de referencias está disponible en www.StudentConsult.com.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N17-7 Volumen ventricular a partir de la ecocardiografía en modo M

Colaboración de Emile Boulpaep

Como se muestra en la figura 17-17*B,* suele asumirse que el ventrículo izquierdo tiene una forma de *elipse alargada,* con un eje largo L y dos ejes cortos D_1 y D_2. Para simplificar el cálculo y para permitir el cálculo del volumen ventricular a partir de una sola medición, a veces se asume que D_1 y D_2 son idénticos y que D_1 es la mitad de L. Desafortunadamente, la aplicación de este algoritmo y de una sola dimensión, como la aportada por la ecocardiografía en modo M, a menudo arroja volúmenes manifiestamente erróneos.

Es posible obtener una estimación más precisa del volumen ventricular incluyendo una medición independiente de una segunda dimensión, como se hace en la ecocardiografía bidimensional. Por ejemplo, se podría obtener el eje largo *(L)* aparte de los ejes cortos (D_1 y D_2, que se asumen que son los mismos en el cálculo simple). Sin embargo, el ventrículo a menudo no se parece a una elipse alargada, y ciertamente no adopta esta forma en los estados patológicos. Así pues, los cardiólogos aplican modelos geométricos más complejos (p. ej., en forma de bala).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

BIBLIOGRAFÍA

Libros y revisiones

Badeer HS. Hemodynamics for medical students. Adv Physiol Educ 2001;25:44-52.

Caro CG, Pedley TJ, Schroter RC, Seed WA. The Mechanics of the Circulation. Oxford, UK: Oxford University Press; 1978.

Lassen NA, Henriksen O, Sejrsen P. Indicator methods for measurement of organ and tissue blood flow. Handbook of Physiology, Section 2: The Cardiovascular System, vol 3. Bethesda, MD: American Physiological Society; 1979. pp 21-63.

Levine RA, Gillam LD, Weyman AE. Echocardiography in cardiac research. In: Fozzard HA, Haber E, Jennings RB, editors. The Heart and Cardiovascular System. New York: Raven Press; 1986. p. 369-452.

Maeda N, Shiga T. Velocity of oxygen transfer and erythrocyte rheology. News Physiol Sci 1994;9:22-7.

Rowland T, Obert P. Doppler echocardiography for the estimation of cardiac output with exercise. Sports Med 2002;32:973-86.

Artículos de revista

Coulter NA Jr, Pappenheimer JR. Development of turbulence in flowing blood. Am J Physiol 1949;159:401-8.

Cournand A, Ranges HA. Catheterization of the right auricle. Proc Soc Exp Biol Med 1941;46:462-6.

Fähraeus R, Lindqvist T. The viscosity of the blood in narrow capillary tubes. Am J Physiol 1931;96:562-8.

Hamilton WF, Moore JW, Kinsman JM, Spurling RG. Studies on the circulation. IV. Further analysis of the injection method and of changes in hemodynamics under physiological and pathological conditions. Am J Physiol 1932;99:534-51.

Haynes RH. Physical basis of the dependence of blood viscosity on tube radius. Am J Physiol 1960;198:1193-200.

Poiseuille JLM. Recherches expérimentales sur le mouvement des liquides dans les tubes de très petits diamètres. Mem Savant Etrangers Paris 1846;9:433-544.

Reynolds O. An experimental investigation of the circumstances which determine whether the motion of water shall be direct or sinusoid, and of the law of resistance in parallel channels. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 1883;174:935-82.

Thury A, van Langenhove G, Carlier SG, et al. High shear stress after successful balloon angioplasty is associated with restenosis and target lesion revascularization. Am Heart J 2002;144:136-43.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CAPÍTULO 18

LA SANGRE

Emile L. Boulpaep

La sangre es un líquido complejo que consta de plasma, un líquido extracelular rico en proteínas y elementos formes: eritrocitos, leucocitos y plaquetas. El volumen de sangre total es de unos 70 ml/kg de peso en una mujer adulta y de unos 80 ml/kg de peso en un hombre adulto (v. tabla 5-1).

COMPOSICIÓN DE LA SANGRE

La sangre total es una suspensión de elementos celulares en el plasma

Si se centrifuga una muestra de sangre que contenga un anticoagulante durante unos 5 minutos a 10.000 *g*, la fracción del fondo contiene **elementos formes: eritrocitos, leucocitos** (compuestos de granulocitos, linfocitos y monocitos) y **plaquetas** (trombocitos); la fracción de la parte alta es el plasma sanguíneo (fig. 18-1). Los eritrocitos, al tener la densidad más elevada están en el fondo del tubo, mientras que la mayoría de los leucocitos y de las plaquetas forman una capa blanquecina grisácea, la **capa leucocítica,** entre los eritrocitos y el plasma. Solo una pequeña cantidad de los leucocitos, las plaquetas y el plasma queda atrapada en el fondo de la columna de eritrocitos.

El **hematocrito** (v. pág. 102) es la fracción de la columna total ocupada por los eritrocitos. El hematocrito normal es aproximadamente del 40% en las mujeres adultas y del 45% para los hombres adultos. En los recién nacidos oscila en torno al 55% y desciende hasta el 35% a los 2 meses de edad, momento a partir del cual aumenta durante el desarrollo hasta alcanzar los valores del adulto hacia la pubertad. El hematocrito es una medida de la concentración de los eritrocitos, no de la masa total de células rojas de cuerpo. El aumento de volumen plasmático en las mujeres embarazadas disminuye el valor del hematocrito, mientras que el volumen total de células rojas también aumenta pero menos que el volumen de plasma (v. pág. 1142). Inmediatamente después de una hemorragia el hematocrito puede ser normal, a pesar de la pérdida de volumen sanguíneo (v. págs. 585-586). El volumen total de eritrocitos es de unos 28 ml/kg de peso corporal en la mujer adulta y de unos 36 ml/kg de peso corporal en el hombre adulto.

El **plasma** es una solución acuosa de color pálido compuesta de electrolitos, proteínas plasmáticas, hidratos de carbono y lípidos. El plasma de color rosado sugiere la presencia de hemoglobina secundaria a una **hemólisis** (lisis de eritrocitos) y a la liberación de la hemoglobina al plasma. Un color pardo-verdoso puede reflejar cifras elevadas de bilirrubina (v. cuadro 46-1). El plasma también puede estar turbio en las crioglobulinemias (v. págs. 438-439). La composición de electrolitos del plasma difiere ligeramente de la del líquido intersticial a causa del volumen ocupado por las proteínas y su carga eléctrica (v. tabla 5-2).

Las proteínas plasmáticas, a una concentración normal de 7,0 g/dl, son responsables de la presión osmótica coloidal o presión oncótica de unos 25 mmHg (v. pág. 470). Las proteínas plasmáticas principales son albúmina, fibrinógeno, globulinas y otros factores de la coagulación. Los pesos moleculares de las proteínas plasmáticas van hasta los 970 kDa (tabla 18-1). La concentración plasmática de **albúmina** oscila entre 3,5 y 5,5 g/dl, lo que le da al cuerpo una reserva de albúmina plasmática total de unos 135 g. La albúmina se sintetiza en el hígado a un ritmo de unos 120 mg/kg de peso corporal al día y debido al catabolismo tiene una semivida en la circulación de unos 20 días. Las pérdidas urinarias de albúmina normalmente son insignificantes (<20 mg/día; v. pág. 470). La concentración plasmática de albúmina disminuye normalmente en la cirrosis hepática (v. pág. 569). La síntesis hepática de albúmina está potenciada de manera formidable por una presión oncótica plasmática baja.

Muchas proteínas plasmáticas están implicadas en la coagulación de la sangre a través de las cascadas de la coagulación, cuyo último elemento es la escisión del **fibrinógeno** en monómeros de fibrina que posteriormente se unen formando un polímero de fibrina. La molécula de fibrinógeno es un dímero de heterotrímeros idénticos, cada uno de los cuales está compuesto de cadenas Aα-, Bβ- y γ. El fibrinógeno únicamente se sintetiza en el hígado (v. tabla 46-3) y circula en el plasma a concentraciones de 150 a 300 mg/dl. La respuesta de fase aguda (cuadro 18-1) potencia de manera notable la síntesis de fibrinógeno. Durante la coagulación, los polímeros de fibrina unidos por enlaces cruzados forman hebras que atrapan a los eritrocitos, leucocitos, plaquetas y al plasma en el interior del trombo (es decir, el coágulo sanguíneo). La interacción posterior de la miosina y la actina en las plaquetas del coágulo le permiten encogerse hasta una especie de tapón que expulsa un líquido ligeramente teñido de amarillo. Este líquido residual es **suero,** cuya diferencia principal con el plasma es la ausencia de fibrinógeno y de otros factores de la coagulación. Sin embargo, el suero aún contiene albúmina, anticuerpos y otras proteínas. Obsérvese que el *plasma* también puede formar un coágulo, pero el coágulo plasmático no puede retraerse porque carece de plaquetas.

La sustracción de la albúmina y del fibrinógeno de la concentración proteica total da lugar a una concentración del resto de todas las proteínas agrupadas como **globulinas.** El fraccionamiento de las proteínas plasmáticas se puede llevar a cabo mediante electroforesis. La movilidad electroforética de una proteína depende de su

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

booksmedicos.org

booksmedicos.org

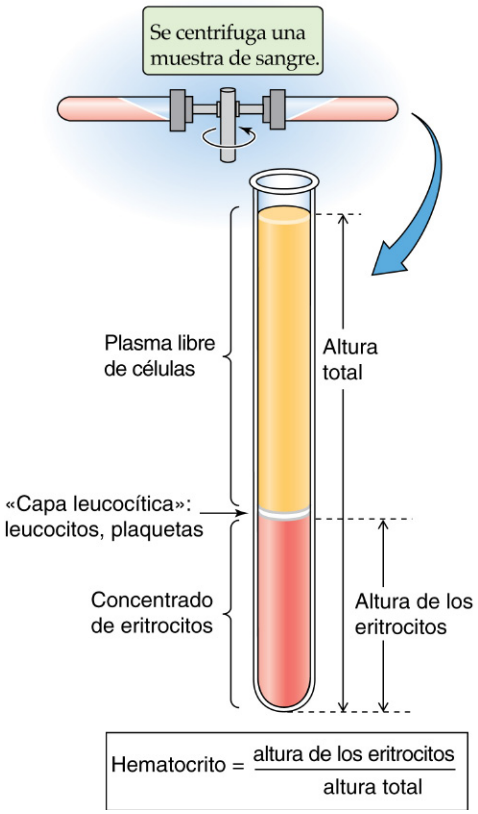


Figura 18-1 Determinación del hematocrito.

CUADRO 18-1 Velocidad de sedimentación globular (o de eritrosedimentación)

Prácticamente cualquier estrés agudo contra el cuerpo (traumatismos, infecciones, enfermedades) induce una reacción denominada **respuesta de fase aguda.** En el transcurso de varias horas, y en respuesta a las citocinas inflamatorias, el hígado sintetiza y secreta rápidamente al sistema circulatorio una serie de proteínas que facilitan la respuesta del huésped ante la amenaza. Entre estas proteínas está el fibrinógeno (v. pág. 429), que provoca que los eritrocitos se agrupen y aumenten su densidad efectiva. Cuando la sangre con anticoagulante de un paciente con hiperfibrinogenemia se coloca en un tubo de cristal, los eritrocitos descienden más rápido bajo la influencia de la fuerza de la gravedad que cuando la sangre procede de un individuo sano. Al cabo de una hora esta sedimentación deja una capa de plasma claro en la parte superior del tubo (de ≤15 mm de grosor para la sangre normal y de >40 mm de grosor en ciertos trastornos inflamatorios). Este ritmo de caída se denomina **velocidad de sedimentación globular (VSG).** Si bien es inespecífica porque numerosos procesos pueden hacer que aumente, la VSG sigue usándose ampliamente por parte de los médicos para valorar la presencia y la gravedad de una inflamación. Es una técnica sencilla que se realiza con facilidad en la consulta. Como ejemplo de su utilidad, un paciente con un proceso inflamatorio que sufre altibajos de forma natural, como el lupus eritematoso, puede manifestar quejas inespecíficas de fatiga, debilidad y molestias. Una VSG elevada sugeriría que estas quejas se deben a una reactivación de la enfermedad y no solo a que haya dormido mal o a una depresión.

TABLA 18-1 Principales proteínas plasmáticas*

FRACCIONES PROTEICAS DEL PLASMA HUMANO	PESO MOLECULAR (kDa)	FUNCIÓN
Transtiretina	62	Se une a la T_3 y la T_4 Se une a la vitamina A
Albúmina	69	Presión oncótica Se une a esteroides, T_3, bilirrubina, sales biliares, ácidos grasos
α_1-antitripsina (α_1AT)	54	Inhibidor de la proteasa Su déficit causa enfisema
α_2-macroglobulina	725	Inhibidor de proteasa de amplio espectro Se sintetiza en el hígado
Haptoglobina	100	Se une a la hemoglobina
β-lipoproteína = lipoproteínas de baja densidad (LDL)	380	Se une a lípidos
Transferrina	80	Se une al hierro
Complemento C3	185	Tercer componente del sistema del complemento
Fibrinógeno	340	Proteína de la coagulación Precursor de la fibrina
Inmunoglobulina A (IgA)	160	Inmunidad de mucosas Se sintetiza en las células plasmáticas en las glándulas exocrinas
Inmunoglobulina D (IgD)	170	Se sintetiza en los linfocitos B
Inmunoglobulina E (IgE)	190	Se sintetiza en los linfocitos B Se une a los mastocitos o los basófilos
Inmunoglobulina G (IgG)	150	Inmunidad humoral Se sintetiza en las células plasmáticas
Inmunoglobulina M (IgM)	970	Inmunidad humoral Se sintetiza en los linfocitos B

*Las proteínas están enumeradas por orden aproximado de movilidad electroforética decreciente.

peso molecular (tamaño y forma) y de su carga eléctrica. En orden decreciente de movilidad electroforética, las proteínas plasmáticas son (fig. 18-2*A*): albúmina, α_1-globulinas, α_2-globulinas, β-globulinas, fibrinógeno y γ-globulinas. Los tres picos más abundantes son albúmina, fibrinógeno y γ-globulinas. Las γ-globulinas abarcan a las inmunoglobulinas o anticuerpos, que pueden dividirse en IgA, IgD, IgE, IgG e IgM. Las inmunoglobulinas son sintetizadas por los linfocitos B y por las células plasmáticas.

Lo más habitual es que los laboratorios clínicos realicen la electroforesis de las proteínas plasmáticas en el *suero* en lugar de en el

booksmedicos.org

booksmedicos.org

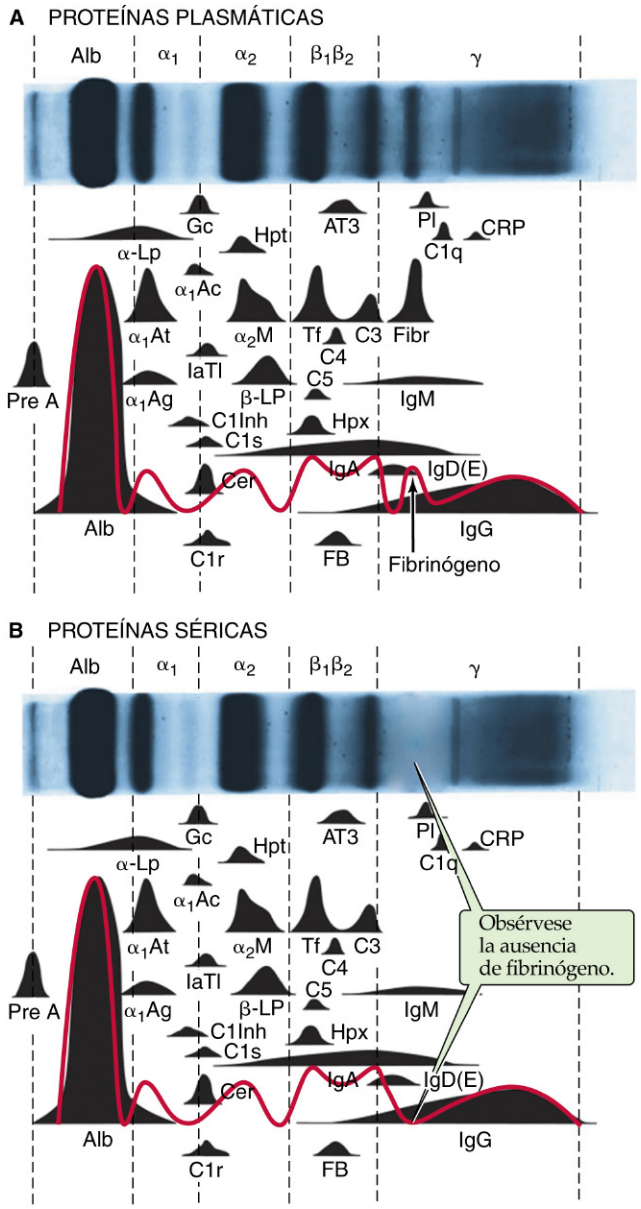


Figura 18-2 Patrón electroforético de las proteínas del plasma y del suero humano. La concentración normal oscila entre los siguientes valores: proteínas totales, 6 a 8 g/dl; albúmina, 3,1 a 5,4 g/dl; α_1-globulinas, 0,1 a 0,4 g/dl; α_2-globulinas, 0,4 a 1,1 g/dl; β-globulinas, 0,5 a 1,2 g/dl; γ-globulinas, 0,7 a 1,7 g/dl.

plasma (v. fig. 18-2*B*). La tabla 18-1 muestra los componentes proteicos principales que se resuelven fácilmente mediante electroforesis. Las proteínas presentes en el plasma a concentraciones bajas se identifican mediante técnicas inmunológicas, como el radioinmunoanálisis (v. pág. 976) o enzimoinmunoanálisis de adsorción (ELISA). En la tabla 8-1 no se enumeran varias proteínas transportadoras importantes presentes en el plasma: ceruloplasmina (v. pág. 970), transcobalamina (v. pág. 937), globulina de ligamiento a corticoides (CBG; v. pág. 1021), proteínas de ligamiento al factor de crecimiento seudoinsulínico (IGF) (v. pág. 996), globulina de ligamiento a hormonas sexuales (SHBG o TeBG; v. págs. 1119-1120), globulina de ligamiento al tiroides (v. págs. 1008-1009) y globulina de ligamiento a la vitamina D (v. pág. 1064). El hígado sintetiza la mayoría de las globulinas y de los factores de la coagulación. N18-1

La médula ósea es la fuente de la mayoría de las células sanguíneas

Si esparcimos una gota de sangre anticoagulada sutilmente sobre un porta de cristal podemos detectar con el microscopio óptico los elementos celulares de la sangre. En este **frotis sanguíneo periférico** resulta sencillo reconocer los siguientes tipos de células maduras: eritrocitos; granulocitos divididos en neutrófilos, eosinófilos y basófilos; linfocitos; monocitos y plaquetas (fig. 18-3).

La **hematopoyesis** es el proceso de generación de todos los tipos celulares presentes en la sangre. Dada la diversidad de tipos celulares generados, la hematopoyesis desempeña múltiples cometidos que van desde el transporte de gases hasta repuestas inmunitarias y de hemostasia. Los **hemocitoblastos de larga duración (LT-HSC)** constituyen una población de **citoblastos adultos** presentes en la médula ósea multipotentes y capaces de autorrenovarse. Los **hemocitoblastos de corta duración (ST-HSC)** dan origen a **citoblastos comprometidos** o progenitores, que tras su proliferación son capaces de diferenciarse en linajes que dan lugar a su vez a **unidades formadoras de brotes eritroides (BFU-E)** o a **unidades formadoras de colonias eritroides (CFU-E),** cada una de las cuales producirá en último término uno o un número limitado de tipos de células maduras: eritrocitos, megacariocitos que dan lugar a las plaquetas, eosinófilos, neutrófilos, monocitos-macrófagos/células dendríticas y linfocitos T o B y linfocitos citolíticos *(natural killer)* (fig. 18-4). Algunos factores solubles conocidos como **citocinas** guían el desarrollo de cada linaje. Los trabajos de investigación de Donald Metcalf demostraron la importancia de una familia de citocinas hematopoyéticas que estimulan la formación de colonias por parte de las células progenitoras, los **factores estimulantes de las colonias.** Los principales factores estimulantes de las colonias son el factor estimulante de las colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF; v. pág. 70), el factor estimulante de las colonias de granulocitos (G-CSF), el factor estimulante de las colonias de macrófagos (M-CSF), la interleucina 3 (IL-3) y la IL-5 (v. pág. 70), la trombopoyetina (TPO) y la eritropoyetina (EPO; v. págs. 431-433).

El **GM-CSF** es una glucoproteína que estimula la proliferación de un progenitor mieloide común y promueve la producción de neutrófilos, eosinófilos y monocitos-macrófagos. El GM-CSF recombinante (sargramostim) se utiliza en clínica después del trasplante de médula ósea y en ciertas leucemias agudas.

El **G-CSF** y el **M-CSF** son glucoproteínas que guían el desarrollo definitivo de los granulocitos y los monocitos-macrófagos/células dendríticas, respectivamente. El G-CSF recombinante (filgrastim [Neupogen]) se aplica en terapéutica en los casos de neutropenia (p. ej., tras quimioterapia). El M-CSF también se necesita para el desarrollo de los osteoclastos (v. pág. 1057 y la fig. 52-4).

La **IL-3** (conocida también como multi-CSF) ejerce un efecto amplio sobre varios linajes. El hígado y el riñón producen de forma constitutiva esta glucoproteína. La **IL-5** (factor estimulante de las colonias de eosinófilos), una glucoproteína homodimérica, sostiene la diferenciación terminal de los precursores eosinofílicos.

La **TPO** se une a un receptor de la TPO llamado c-Mpl, que es el homólogo celular del oncogén viral v-*mpl* (virus de la leucemia mieloproliferativa murina). Al estimularse con la TPO el receptor Mpl induce un aumento en el número y el tamaño de los megacariocitos, es decir, de las células que producen las plaquetas, lo que incrementa notablemente el número de plaquetas circulantes.

La **EPO,** N18-2 que es la homóloga de la TPO, es producida por el riñón y en menor medida por el hígado. Apoya la **eritropoyesis** o desarrollo de los eritrocitos (fig. 18-5). Como se describe en las páginas 93-94, la hipoxia aumenta la abundancia

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N18-1 Proteínas plasmáticas

Colaboración de Emile Boulpaep

Proteína	Unidades convencionales	Unidades internacionales
Proteínas totales	6,4-8,3 g/dl	64,0-83,0 g/l
Electroforesis	Albúmina: 3,5-5,0 g/dl	35-50 g/l
	α_1-globulina: 0,1-0,3 g/dl	1-3 g/l
	α_2-globulina: 0,6-1,0 g/dl	6-10 g/l
	β-globulina: 0,7-1,1 g/dl	7-11 g/l
	γ-globulina: 0,8-1,6 g/dl	8-16 g/l
		Mujeres: 0,3-9,2 U/l
Alanina aminotransferasa (ALT, SGPT)	Hombres: 10-40 U/l	0,17-0,68 µkat/l
	Mujeres: 7-35 U/l	0,12-0,60 µkat/l
Albúmina	3,4-4,8 g/dl	34-48 g/l
Amilasa	27-131 U/l	0,46-2,23 µkat/l
Angiotensina I	<25 pg/ml	<25 ng/l
Angiotensina II	10-60 pg/ml	10-60 ng/l
Antígeno prostático específico (PSA)	Hombres: <4 ng/ml	<4 µg/l
α_1-antitripsina	78-200 mg/dl	0,78-2 g/l
Aspartato-aminotransferasa (AST)	10-30 U/l	0,17-0,51 µkat/l
Ceruloplasmina	18-45 mg/dl	180-450 mg/l
Creatina-cinasa (CK)		Hombres: 38-174 U/l
		Mujeres: 26-140 U/l
Eritropoyetina		5-36 U/l
Ferritina	Hombres: 20-250 ng/ml	20-250 µg/l
	Mujeres: 10-120 ng/ml	10-120 µg/l
α_1-fetoproteína	<10 ng/ml	<10 µg/l
Fibrina, productos de degradación	<10 µg/ml	<10 mg/l
Fibrinógeno	200-400 mg/dl	2,00-4,00 g/l
Fosfatasa ácida		Hombres: 2,5-11,7 U/l
Fosfatasa alcalina	25-100 U/l	Adulto (>20 años) 0,43-1,70 µkat/l
Gastrina	25-90 pg/ml	25-90 ng/l
Globulina de unión a tirosina o globulina de unión al tiroides (TBG)	15,0-34,0 µg/ml	15,0-34,0 mg/l
γ-glutamiltransferasa (GGT)	Hombres: 2-30 U/l	0,03-0,51 µkat/l
Gonadotropina coriónica, subunidad β (β-HCG)	Hombres y mujeres no gestantes: <5,0 mUI/ml	<5,0 UI/l
Hormona del crecimiento o somatotropina (hGH)	Adulto, hombres: 0-4 ng/ml	0-4 µg/l
	Adulto, mujeres: 0-18 ng/ml	0-18 µg/l
	>60 años, hombres: 1-9 ng/ml	1-9 µg/l
	>60 años, mujeres: 1-16 ng/ml	1-16 µg/l
Hormona foliculoestimulante (FSH)	Hombres: 4-25 mUI/ml	4-25 UI/l
	Mujeres: fase folicular: 1-9 mUI/l	1-9 UI/l
	Pico ovulatorio: 6-26 mUI/ml	6-26 UI/l
	Fase luteínica: 1-9 mUI/ml	1-9 UI/l
	Posmenopausia: 30-118 mUI/ml	30-118 UI/l
Hormona liberadora de tirotropina (TRH)	5-60 pg/ml	5-60 ng/l
Hormona luteinizante (LH)	Hombres: 1-8 mU/ml	1-8 U/l
	Mujeres: fase folicular: 1-2 mU/ml	1-12 U/l
	Mitad del ciclo: 16-104 mU/ml	16-104 U/l
	Fase luteínica: 1-12 mU/ml	1-12 U/l
	Posmenopausia: 16-66 mU/ml	16-66 U/l
Hormona paratiroidea (PTH)	(Varía según el laboratorio)	8-24 ng/l
	Aminoterminal, 8-24 pg/ml	
	Carboxiterminal, 50-330 pg/ml	50-330 ng/l
	Intacto, 10-65 pg/ml	10-65 ng/l
Inmunoglobulina A (IgA)	40-350 mg/dl	400-3.500 mg/l
Inmunoglobulina D (IgD)	0-8 mg/dl	0-80 mg/l
Inmunoglobulina E (IgE)	0-380 UI/ml	0-380 kUI/l
Inmunoglobulina G (IgG)	650-1.600 mg/dl	6,5-16 g/l
Inmunoglobulina M (IgM)	55-300 mg/dl	550-3.000 mg/l
Insulina (ayunas de 12 horas) inmunorreactiva	0,7-9,0 µUI/ml	5-63 pmol/l
Lactato-deshidrogenasa (LDH)		208-378 U/l
Lipasa	31-186 U/l	0,5-3,2 µkat/l
Lisozima	0,4-1,3 mg/dl	4-13 mg/l

(Continúa)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N18-1 Proteínas plasmáticas *(cont.)*

Proteína	Unidades convencionales	Unidades internacionales
Mioglobina		Hombres: 19-92 µg/l Mujeres: 12-76 µg/l
Péptido C	0,78-1,89 ng/ml	0,26-0,62 nmol/l
Proteína C reactiva	68-8.200 ng/ml	68-8.200 µg/l
Renina (dieta normal)	Supino: 0,2-1,6 ng/(ml/h) Bipedestación: 0,7-3,3 ng/(ml/h)	0,2-1,6 µg/(l/h) 0,7-3,3 µg/(l/h)
Tiroglobulina (Tg)	3-42 ng/ml	3-42 µg/l
Tirotropina (hTSH)	0,4-4,2 µU/ml	0,4-4,2 mU/l
Transcortina o globulina de unión a corticoides (CBG)	Hombres: 18,8-25,2 mg/l Mujeres: 14,9-22,9 mg/l	323-433 nmol/l 256-393 nmol/l
Transferrina	200-400 mg/dl >60 años: 180-380 mg/dl	2,0-4,0 g/l 1,80-3,80 g/l
Transtiretina (prealbúmina de unión a tiroxina)	10-40 mg/dl	100-400 mg/l
Troponina I		<10 µg/l
Troponina T		0-0,1 µg/l

kat, katal.
Adaptada de Goldman L, Behrman RE: Cecil Textbook of Medicine, 22.ª ed. Filadelfia, Saunders, 2003, tabla 478-2.

N18-2 Eritropoyetina

Colaboración de Walter Boron

La eritropoyetina (EPO) es una glucoproteína de 34 kDa sintetizada fundamentalmente en el riñón por las células intersticiales de tipo I parecidas a los fibroblastos en la corteza y la médula externa (v. pág. 730). La EPO es un factor de crecimiento relacionado con otras citocinas y actúa a través de un receptor asociado a tirosinacinasa (v. págs. 70-71) para estimular la producción de proeritroblastos en la médula ósea, así como el desarrollo de eritrocitos a partir de sus células progenitoras. En la vida fetal es el hígado, más que el riñón, el órgano que sintetiza la EPO. Incluso en el adulto las células de Kupffer hepáticas sintetizan algo de EPO.

Cuatro líneas de evidencia señalan que el estímulo para la síntesis de EPO es una disminución en la P_{O_2} *local*. En primer lugar, la síntesis de EPO aumenta con la anemia. En segundo lugar, la producción de EPO aumenta cuando disminuye el flujo sanguíneo renal. En tercer lugar, la síntesis de EPO aumenta con la hipoxia central (es decir, P_{O_2} arterial baja), como en los casos de enfermedad pulmonar o al vivir a grandes alturas (v. pág. 1231). En estos tres casos la P_{O_2} local disminuye porque los tejidos responden al descenso en el suministro de O_2 extrayendo más O_2 de cada volumen de sangre que pasa a través del riñón.

Finalmente, la producción de EPO aumenta cuando la hemoglobina muestra una gran afinidad por el O_2. En este caso las células renales deben reducir sustancialmente la P_{O_2} antes de que el O_2 se disocie de la hemoglobina. De este modo las hemoglobinas mutantes con afinidades altas por el O_2, la sangre almacenada (con cifras de 2,3-DPG bajas) y la sangre alcalina dan lugar a un aumento de la producción de EPO.

Aparte de la hipoxia local, varias hormonas y otras sustancias estimulan la producción de EPO. Por ejemplo, parece que la prostaglandina E_2 (PGE_2) y la adenosina estimulan la síntesis de EPO al aumentar los valores intracelulares de AMPc. La noradrenalina y la hormona tiroidea también estimulan la liberación de EPO. Por último, los andrógenos estimulan la síntesis de EPO, mientras que los estrógenos la inhiben, lo que explicaría, al menos en parte, por qué las mujeres en su años fértiles tienen cifras de hematocrito más bajas que los hombres.

Como los riñones constituyen la principal fuente de EPO, la insuficiencia renal provoca una disminución de los valores de EPO y anemia. El desarrollo de la EPO recombinante ha tenido un impacto formidable en el tratamiento de la anemia debida a insuficiencia renal crónica.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

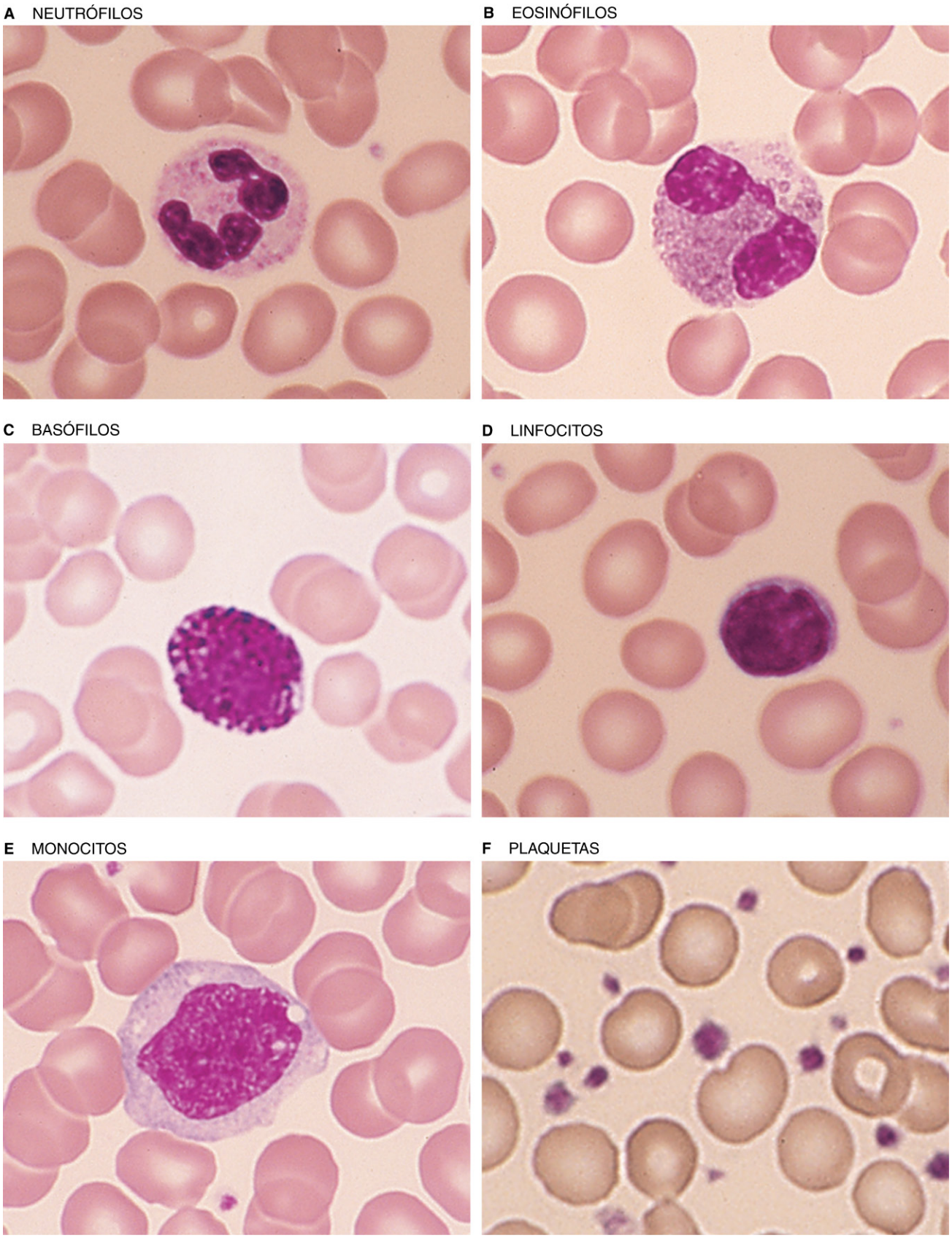


Figura 18-3 Elementos celulares en un frotis de sangre periférica. Los eritrocitos (diámetro medio de 7,5 μm) están presentes en todos los paneles. Los elementos celulares no están representados en función de su abundancia. (En Goldman L, Ausiello D: Cecil's textbook of medicine, 22.ª ed., Filadelfia, 2004, WB Saunders.)

booksmedicos.org

booksmedicos.org

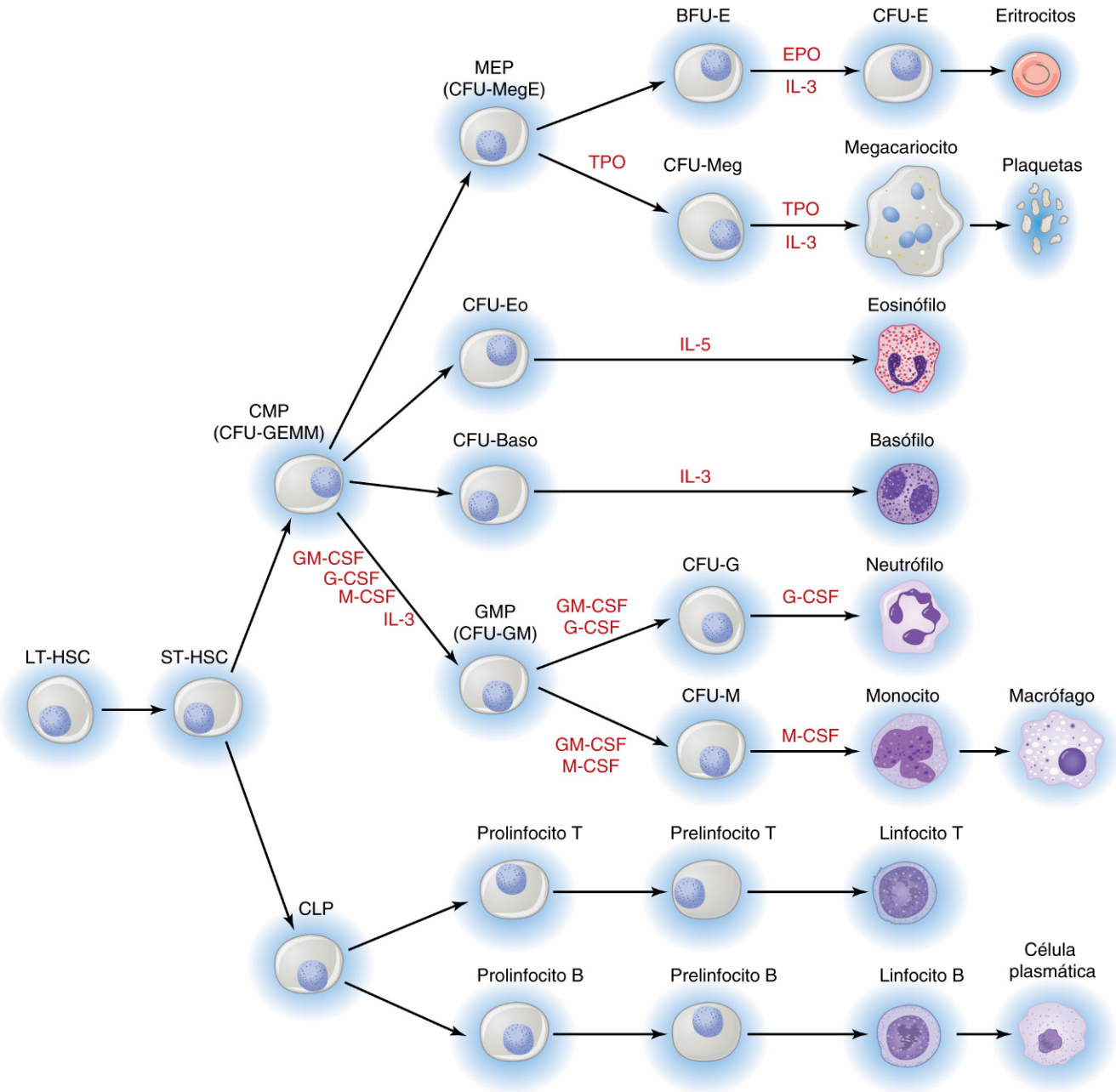


Figura 18-4 Linajes hematopoyéticos. CFU, unidades formadoras de colonias, con los sufijos -Baso (basófilos), -E (eritroide), -Eo (eosinófilos), -G (granulocitos), -GEMM (granulocitos, eritrocitos, megacariocito, macrófago), -GM (granulocito/macrófago), -M (macrófago), -Meg (megacariocito), -MegE (megacariocito/eritroide); CLP, progenitor linfoide común; CMP, progenitor mieloide común; GMP, progenitor de granulocitos-macrófagos; MEP, progenitor de megacariocitos-eritroide.

de la subunidad α del factor 1 inducible por la hipoxia (HIF-1α), el cual potencia la producción de ARN mensajero de la EPO. Aunque la EPO no es absolutamente imprescindible para el compromiso precoz de las células progenitoras hacia el linaje eritroide, es esencial para la diferenciación de las unidades formadoras de brotes eritroides (BFU-E) a unidades formadoras de colonias eritrocides (CFU-E) o **proeritroblastos** (conocidos también como pronormoblastos) que aún carecen de hemoglobina. La posterior maduración de las células más allá de los proeritroblastos no exige la presencia de EPO. La EPO recombinante se ha mostrado eficaz para el tratamiento de la anemia. La hemoglobina aparece por primera vez en la fase de **eritroblastos policromáticos** y ya es claramente evidente en los **eritroblastos ortocromáticos.** La exocitosis posterior del núcleo da lugar a los **reticulocitos** (v. fig. 18-5), mientras que la pérdida de los ribosomas y las mitocondrias da lugar a eritrocitos maduros que penetran en la circulación. El eritrocito maduro tiene una vida de unos 120 días. Los reticulocitos inmaduros también pueden aparecer en la circulación cuando se activa intensamente la eritropoyesis.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

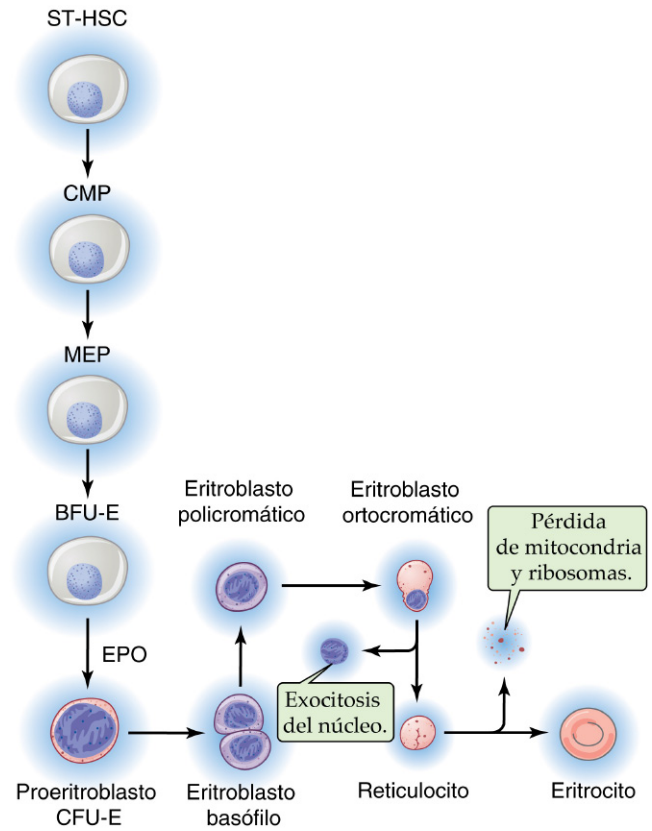


Figura 18-5 Eritropoyesis. CMP, progenitor mieloide común; MEP, progenitor de megacariocitos-eritroide.

Los eritrocitos están compuestos fundamentalmente de hemoglobina

Como se demuestra por la magnitud del hematocrito, los eritrocitos son los elementos más abundantes en la sangre. Son células bicóncavas anucleadas con un diámetro de unas 7,5 µm y un volumen de 90 fl (90×10^{-15} l). Mantienen su forma gracias a un citoesqueleto que está anclado a la membrana plasmática por la glucoforina y por el intercambiador de Cl-HCO_3 de «banda 3» (v. fig. 2-9). La forma característica de los eritrocitos les proporciona una proporción entre superficie y volumen mucho mayor que la que tendría con una forma esférica; esto maximiza el área de difusión y minimiza las distancias de difusión intracelulares para el intercambio gaseoso. Los eritrocitos desempeñan tres cometidos importantes: 1) transportan O_2 desde los pulmones hasta los tejidos sistémicos; 2) transportan CO_2 desde los tejidos a los pulmones, y 3) facilitan el tamponamiento de los ácidos y las bases.

En la tabla 18-2 se enumeran las propiedades de los eritrocitos que se determinan de rutina en el laboratorio clínico. El constituyente más importante es la **hemoglobina.** La síntesis de la globina comienza en el proeritroblasto (v. fig. 18-5). Hacia el final de la fase de eritroblasto ortocromático la célula ha sintetizado toda la hemoglobina que llevará. El contenido normal de hemoglobina es de unos 14,0 g/dl en la mujer adulta y de unos 15,5 g/dl en el hombre adulto. La concentración de la hemoglobina en el citoplasma celular es extremadamente alta, de unos **5,5 mM.** La concentración media de la hemoglobina celular es de unos 35 g/dl eritrocitos, aproximadamente cinco veces más que las proteínas en el plasma. La ventaja del encasillamiento de la hemoglobina en los eritrocitos es que se minimiza la pérdida de hemoglobina desde el plasma mediante la filtración a través de las paredes de los capilares sanguíneos. En el capítulo 29 se comenta la estructura y las diversas formas químicas de la hemoglobina, así como el transporte que realiza del O_2 y el CO_2.

TABLA 18-2 Parámetros normales de las células sanguíneas

Recuento de eritrocitos (10^6/µl de sangre)	4,0 (mujeres); 4,5 (hombres)
Hematocrito (%)	40 (mujeres); 45 (hombres)
Hemoglobina (g/dl de sangre)	14,0 (mujeres); 15,5 (hombres)
Volumen eritrocítico medio, MCV (fl/célula)	90
Contenido eritrocítico medio de hemoglobina, MCH (pg/célula)	30
Concentración eritrocítica media de hemoglobina, MCHC (g/dl eritrocitos)	35
Anchura de la distribución de los eritrocitos, RDW (%)	13
Recuento de leucocitos (10^3/µl sangre)	8
Recuento de plaquetas (10^3/µl sangre)	300

Dado que los eritrocitos maduros no contienen ni núcleo ni orgánulos no pueden sintetizar proteínas ni implicarse en el metabolismo oxidativo. No obstante, sí pueden implicarse en dos vías metabólicas: la glucólisis, que consume el 90% de la captación de glucosa, y la vía de las pentosas (v. fig. 58-1), que consume el 10% restante de la glucosa. La célula genera su ATP exclusivamente mediante glucólisis. Un constituyente importante de los eritrocitos es el **2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG).** Los eritrocitos utilizan la DPG mutasa para convertir el 1,3-difosfoglicerato (1,3-DPG), parte de la vía glucolítica normal (v. fig. 58-6*A*), en 2,3-DPG. La concentración normal de 2,3-DPG en el citoplasma de los eritrocitos es de 4 a 5 mM, parecida a la concentración de hemoglobina. El 2,3-DPG actúa sobre la hemoglobina disminuyendo la afinidad de esta por el O_2 (v. págs. 654-655).

Los eritrocitos contienen **glutatión** a una concentración de 2 mM, más que cualquier otra célula del cuerpo, aparte de los hepatocitos (v. pág. 955). Un cociente alto de glutatión reducido (GSH) frente a glutatión oxidado (GSSG) protege a los eritrocitos frente al efecto nocivo de los oxidantes. La glutatión-reductasa regenera el GSH a partir del GSSG en una reacción que consume nicotinamida-adenina-dinucleótido-fosfato reducido (NADPH). Los eritrocitos generan todo su NADPH a partir del intermediario glucolítico glucosa-6-fosfato a través de la vía de las pentosas (v. fig. 58-1).

Los eritrocitos transportan dos isoformas de la **anhidrasa carbónica** (v. pág. 656), N18-3 la CA I y la CA II. Estas enzimas, que convierten entre sí el CO_2 y el HCO_3^-, desempeñan un papel crucial en el transporte del CO_2 producido metabólicamente desde los tejidos sistémicos a los capilares pulmonares para eliminarlo en el aire espirado (v. págs. 655-657). La CA II presenta una de las tasas de recambio enzimático conocidas más rápidas.

El transporte de CO_2 también depende fundamentalmente del **intercambiador AE1 de Cl-HCO_3** (v. págs. 124-125 y 656) en la membrana de los eritrocitos. El transportador recibió originalmente el nombre de proteína de banda 3 por su posición en el gel de poliacrilamida y dodecilsulfato sódico en las proteínas de

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N18-3 Anhidrasas carbónicas

Colaboración de Walter Boron

Generalidades

Las anhidrasas carbónicas (CA) son una familia de enzimas que contienen zinc y constan al menos de 16 miembros en los mamíferos; en la eTabla 18-1 se enumeran algunas de estas isoformas. Desde el punto de vista fisiológico, las CA catalizan la interconversión del CO_2 y el HCO_3^-, aunque también pueden romper enlaces alifáticos y éster aromáticos. La CA I está presente fundamentalmente en el citoplasma de los eritrocitos. La CA II es una enzima citoplásmica ubicua. La CA IV es una enzima unida al GPI (v. pág. 13) que se encuentra, por ejemplo, en la superficie externa de la membrana apical del túbulo proximal renal (v. págs. 828-829). Una característica distintiva de muchas CA es su inhibición por las sulfamidas (p. ej., acetazolamida).

Reacción catalizada por las CA

Antes de pasar a considerar la acción de la CA resulta bastante instructivo examinar la interconversión del CO_2 y el HCO_3^- en ausencia de la enzima. Cuando aumenta la $[CO_2]$,

$$CO_2 + H_2O \xrightarrow{\text{lento}} H_2CO_3 \xrightarrow{\text{rápido}} H^+ + HCO_3^- \quad \textbf{(NE 18-1)}$$

el CO_2 también puede formar HCO_3^- mediante la combinación directa con OH^-, una reacción que adquiere importancia a valores de pH altos, cuando la $[OH^-]$ también es alta:

$$\begin{array}{c} CO_2 + OH^- \rightarrow HCO_3^- \\ \uparrow \\ H_2O \rightarrow H^+ \end{array} \quad \textbf{(NE 18-2)}$$

Como la disociación del H_2O repone el OH^- consumido, las dos vías distintas desde el punto de vista mecánico para la formación del HCO_3^- son funcionalmente equivalentes. Por supuesto, las secuencias de ambas reacciones son reversibles. Sin embargo, en ausencia de CA la velocidad de interconversión global entre el CO_2 y el HCO_3^- es lenta a pH fisiológico. De hecho, es posible aprovecharse de esta lentitud experimentalmente para generar soluciones de CO_2/HCO_3^- que están transitoriamente «desequilibradas» N28-4. A diferencia de las soluciones normales (es decir, equilibradas), las soluciones desequilibradas pueden tener prácticamente cualquier combinación de $[CO_2]$, $[HCO_3^-]$ y pH en el rango fisiológico.

Los biólogos estructurales han resuelto las estructuras cristalinas de varias CA. En la zona de reacción tres histidinas coordinan un átomo de zinc que, junto con una treonina, desempeñan un papel crucial en la unión del CO_2 y el HCO_3^-. En la CA II, la más veloz de las CA una cuarta histidina actúa como aceptor/donante de protones. Los estudios de mutagénesis dirigidos a áreas amplias han proporcionado una perspectiva considerable del mecanismo de la reacción de la CA Las CA tienen el *efecto* de catalizar la hidratación lenta del CO_2 en la ecuación NE 18-1. En realidad, estas enzimas catalizan la reacción superior de la ecuación NE 18-2, la combinación directa del CO_2 con OH^- para formar HCO_3^-. La CA II cataliza *ambas* reacciones en la ecuación NE 18-2:

$$\begin{array}{l} \text{(His)Enzima} - Zn - OH^- + CO_2 \rightleftarrows \text{(His)Enzima} - Zn - HCO_3^- \\ \text{(His)Enzima} - Zn - HCO_3^- + H_2O \rightleftarrows \text{(His)Enzima} - Zn - H_2O + HCO_3^- \\ \text{(His)Enzima} - Zn - H_2O \rightleftarrows (H^+ - \text{His})\text{Enzima} - Zn - OH^- \\ (H^+ - \text{His})\text{Enzima} - Zn - OH^- \rightleftarrows \text{(His)Enzima} - Zn - OH^- + H^+ \end{array} \quad \textbf{(NE 18-3)}$$

La CA II presenta una de las tasas de renovación más altas de cualquiera de las enzimas conocidas; cada segundo una molécula de CA II puede convertir más de 1 millón de moléculas de CO_2 a iones HCO_3^-. En el eritrocito esta reacción rápida es importante para el transporte del CO_2 desde los vasos sanguíneos periféricos hasta los pulmones (v. págs. 655-657). En una célula normal las CA son importantes porque permiten un tamponamiento rápido de los H^+ por el par amortiguador CO_2/HCO_3^-.

Otro papel de las CA puede ser minimizar los cambios de pH que ocurren en las superficies de membrana que contienen transportadores que mueven los H^+ o el CO_3^{2-}. Por ejemplo, la extrusión de H^+ desde la célula por un intercambiador de Na-H generaría un pH bajo en la superficie externa de la célula. La CA IV, con su dominio catalítico extracelular, consumiría gran parte de los H^+ extruidos:

$$H^+ + HCO_3^- \rightarrow CO_2 + H_2O \quad \textbf{(NE 18-4)}$$

y por tanto minimizaría el descenso en el pH de superficie.

Los datos preliminares sugieren que los cotransportadores Na/HCO_3^- electrogénicos (NBCe1 y NBCe2; v. pág. 122), y quizás también los otros transportadores de «HCO_3^-» acoplados (los NBC NBCn1 y NBCn2 electroneutros, el intercambiador de Cl-HCO_3 impulsado por Na^+ NDCBE; v. pág. 124), en realidad mueven el CO_3^{2-}. Conforme el CO_3^{2-} penetra en la célula, la reacción siguiente no solo rellenaría el CO_3^{2-} sino que también generaría H^+ en la superficie externa de la célula:

$$HCO_3^- \rightarrow H^+ + CO_3^{2-} \quad \textbf{(NE 18-5)}$$

La consecuencia sería un aumento de H^+ en la superficie extracelular, justo igual que en el caso del intercambiador de Na-H. Una CA extracelular como la CA IV consumiría estos nuevos H^+ generados:

$$H^+ + HCO_3^- \rightarrow CO_2 + H_2O \quad \textbf{(NE 18-6)}$$

La reacción neta (sumando la ecuación NE 18-5 y la NE 18-6) quedaría del modo siguiente:

$$2HCO_3^- \rightarrow CO_3^{2-} + CO_2 + H_2O \quad \textbf{(NE 18-7)}$$

De este modo, cuando un transportador como NBCe1 parece transportar 2 HCO_3^- al interior de la célula, lo que en realidad está sucediendo es que 1 CO_3^{2-} está siendo transportado por el NBCe1 y una molécula de CO_2 y 1 molécula de H_2O están penetrando en la célula por otro mecanismo. Las CA de las superficies extracelular e intracelular minimizan los cambios del pH (al consumir o generar H^+ en función de las necesidades) generados por los NBC y los transportadores de H^+.

Déficit de CA en los seres humanos

En el cuadro 39-1 puede consultarse una descripción de los déficits genéticos de las CA en los seres humanos. La ausencia homocigota de la CA II normal causa el **síndrome de déficit de CA II,** caracterizado por osteopetrosis, acidosis tubular renal y calcificación cerebral. Al menos siete mutaciones diferentes pueden causar déficits genéticos. La mutación que es frecuente en descendientes de Arabia provoca retraso mental, pero una osteopetrosis menos grave. Otros pacientes pueden ser portadores de dos mutaciones diferentes. De hecho, los tres primeros pacientes descritos con síndrome de déficit de CA II, hermanas de la misma familia, eran heterocigotas compuestas que habían recibido una mutación de su madre y una segunda de su padre.

Aunque existe el **déficit de CA I,** el cuadro homocigoto carece de consecuencias obvias, ya que la CA I y la CA II contribuyen normalmente por igual a la actividad de la CA en los eritrocitos.

CA no tradicionales

Tres CA solubles, VIII, X y XI son infrecuentes por el hecho de que carecen de uno o más de los tres residuos de histidina homólogos que activan enzimáticamente el uso de las CA para coordinar el Zn^{2+}. Aparte, dos receptores de tirosina-fosfatasas, RPTPβ y RPTPγ, tienen dominios

(Continúa)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N18-3 Anhidrasas carbónicas *(cont.)*

eTABLA 18-1 Algunas CA humanas*

ISOFORMA	MASA MOLECULAR (kDa)	LOCALIZACIÓN CELULAR	DISTRIBUCIÓN TISULAR	ACTIVIDAD RELATIVA	SENSIBILIDAD A SULFAMIDAS (p. ej., ACZ)
I	29	Citoplasma	Eritrocitos y aparato GI	15%	Alta
II	29	Citoplasma	Prácticamente ubicua	100%	Alta
III	29	Citoplasma	8% de proteína soluble en el músculo de contracción lenta (tipo I)	1%	Baja
IV	35	Superficie extracelular de la membrana (unida a GPI)	Distribución amplia, incluidos los epitelios transportadores de ácidos	~100%	Moderada
VA, VB	35, 36	Mitocondria (soluble)	Mitocondria	~20%, ~70%	Moderada
VI	39-42	Secretada	Saliva, leche	~25%	Alta
VII	29	Citoplasma	Citoplasma	~70%	Muy alta
IX	54/58	Dominio catalítico en la superficie extracelular†	Ciertos cánceres	~100%	Alta
XII	44	Dominio catalítico en la superficie extracelular†	Ciertos cánceres	~30%	(Se une a ACZ con una afinidad desconocida)
CAXIII	29	Citoplasma	Distribución amplia	~10%	Alta
XIV	54	Dominio catalítico en la superficie extracelular†	Riñón, corazón, músculo esquelético, cerebro, epitelio pigmentario retiniano, ciertos cánceres	~100%	Moderada

*Se han clonado otras CA En algunos casos no se han caracterizado funcionalmente.
†Proteína de membrana integral con un segmento transmembrana.
ACZ, acetazolamida; GI, gastrointestinal.

de CA no tradicionales en la zona de unión al ligando. Es probable que estos RPTP sean sensores para el CO_2 y HCO_3^-, o para ambos.

BIBLIOGRAFÍA

Purkerson JM, Schwartz GJ. The role of carbonic anhydrases in renal physiology. Kidney Int 2007;71:103-15.
Sly WS, Hu PY. Human carbonic anhydrases and carbonic anhydrase deficiency. Annu Rev Biochem 1995;64:375-401.
Wykoff CC, Beasley N, Watson PH, et al. Expression of the hypoxia-inducible and tumor-associated carbonic anhydrases in ductal carcinoma *in situ* of the breast. Am J Pathol 2001;158:1011-9.
https://en.wikipedia.org/wiki/Carbonic_anhydrase (última consulta el 25 de agosto de 2015).

booksmedicos.org

booksmedicos.org

TABLA 18-3 Leucocitos*

	RECUENTO ($10^3/\mu l$ SANGRE)	RECUENTO DIFERENCIAL (%)
Total de leucocitos	7,4	100
Neutrófilos	4,4	59 (56 segmentados, 3 cayados)
Linfocitos	2,5	34
Monocitos	0,3	4
Eosinófilos	0,2	3
Basófilos	0,04	0,5

*Enumerados por orden de abundancia.

membrana de los eritrocitos. El AE1 es la proteína más abundante en los eritrocitos, con cerca de 1 millón de copias por célula. Una molécula de AE1 puede transportar hasta 50.000 iones por segundo, de modo que es uno de los transportadores conocidos más rápidos. El AE1 y la mayor parte del resto de miembros de la familia SLC4 de los transportadores de HCO_3 son bloqueados por el estilbeno disulfónico conocido como DIDS.

El **canal acuoso AQP1** (v. pág. 110) es la segunda proteína de membrana más abundante en los eritrocitos, con unas 200.000 copias por célula. La AQP1 parece contribuir a más de la mitad de la permeabilidad al CO_2 de la membrana de los eritrocitos (v. págs. 655-657).

Los leucocitos defienden contra las infecciones

En la tabla 18-3 se resume la abundancia relativa de diversos leucocitos en la sangre. Estos leucocitos se encuadran en dos grupos principales: por una parte los granulocitos y por la otra los linfocitos y los monocitos. Los **granulocitos** se llaman así por los gránulos presentes en su citoplasma, que en los frotis sanguíneos teñidos con Giemsa o con tinción de Wright tienen un aspecto rojo (eosinófilos), azul (basófilos) o intermedio (neutrófilos). El material nuclear adopta formas irregulares en S o Z. La denominación *leucocitos polimorfonucleares* se aplica a los tres tipos de granulocitos, pero a menudo se utiliza para referirse específicamente a los neutrófilos. La media del diámetro de un neutrófilo es de 12 µm, menor que la de un monocito (14 a 20 µm) o un eosinófilo (unas 13 µm), algo mayor que la de un basófilo (unas 11 µm) y mucho mayor que la de un linfocito (6 a 10 µm). La vida de los granulocitos en la sangre es breve (<12 horas), pero al activarse pueden migrar a otros tejidos.

Neutrófilos Los leucocitos más abundantes son los neutrófilos y se identifican por la forma de su núcleo en *neutrófilos segmentados* (56% de los leucocitos) y *neutrófilos en banda* inmaduros o cayados (3% de los leucocitos). Los neutrófilos segmentados tienen al menos dos lóbulos separados por un filamento fino, mientras que los cayados tienen un núcleo de un grosor más uniforme. Los neutrófilos poseen dos tipos de gránulos (específicos y azurófilos) que contienen enzimas lisosomales, peroxidasa, colagenasa y otras enzimas capaces de digerir el material extraño. En presencia de un factor quimiotáctico los neutrófilos se aproximan a sustancias extrañas, como las bacterias, para fagocitarlas en el interior de una vacuola fagocítica. Mediante un proceso conocido como desgranulación, los gránulos se anexionan a la vacuola y vacían su contenido en el interior de esta última. Las bacterias son destruidas en el interior de la vacuola gracias a la acción del peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y del radical aniónico superóxido (O_2^-; v. pág. 1238).

Eosinófilos Los gránulos de los eosinófilos contienen la **proteína básica mayor (MBP),** tóxica para los parásitos, así como otras enzimas. Estas células son importantes en la respuesta ante los parásitos y los virus. También desempeñan cierto papel en las reacciones alérgicas.

Basófilos Los basófilos, los granulocitos menos frecuentes, son una fuente fundamental de la citocina IL-4, la cual estimula a su vez a los linfocitos B para que produzcan anticuerpos IgE. Los gránulos, que casi oscurecen el núcleo, contienen histamina, heparina y peroxidasa. Al igual que los eosinófilos, los basófilos desempeñan cierto papel en las reacciones alérgicas.

Linfocitos Al igual que los monocitos que se describen a continuación, los linfocitos carecen de gránulos. Vienen en clases diferentes, aunque no pueden distinguirse en un frotis sanguíneo. Los precursores de los linfocitos se originan en la médula ósea, donde tiene lugar el compromiso del linaje.

Los **linfocitos T** o células T, que representan el 70-80% de los linfocitos periféricos en la sangre, sufren una maduración sobre todo en el *timo*. Son responsables de la inmunidad celular.

Los **linfocitos B** o células B, que representan el 10-15% de los linfocitos periféricos en la sangre, sufren su maduración en la médula *ósea* y en el tejido linfoide periférico. Cuando los linfocitos B interaccionan con un antígeno en presencia de linfocitos T y macrófagos se transforman en **células plasmáticas,** que sintetizan y secretan en abundancia anticuerpos dirigidos contra antígenos específicos. De este modo, los linfocitos B son responsables de la inmunidad humoral.

Los linfocitos restantes en la sangre abarcan una amplia gama de clases, como las células citolíticas.

Monocitos Los monocitos no abundan en la sangre, ya que migran desde la médula ósea a los tejidos periféricos. En lugar de esto, los monocitos pasan la mayor parte de su larga vida en los tejidos periféricos, donde se desarrollan en macrófagos más grandes (20 a 40 µm de diámetro). Los **macrófagos** (del griego *macros* [grande] + *phagein* [comer]) cumples dos funciones: 1) la fagocitosis de patógenos y restos celulares, y 2) la presentación de los antígenos a los linfocitos.

Las plaquetas son fragmentos libres de núcleo

Las plaquetas se forman en la médula ósea mediante gemación desde células grandes llamadas **megacariocitos,** cuya maduración depende de la TPO y de la IL-3. Cada megacariocito puede producir unos pocos cientos de plaquetas. La sangre normal contiene de 150.000 a 450.000 plaquetas por microlitro. Entre las plaquetas y los megacariocitos actúa un mecanismo de retroalimentación que controla la producción de las primeras. Las plaquetas tienen receptores para la TPO que son capaces de unirse a ella y eliminarla del plasma. Así pues, una médula hipoplásica que genere pocos megacariocitos dará lugar a **trombocitopenia** (escasez de plaquetas) y por tanto la eliminación de TPO es pequeña, lo que estimula a su vez la producción de megacariocitos para corregir la ausencia de plaquetas. Por el contrario, una médula hiperplásica que genere muchos megacariocitos dará lugar a **trombocitosis** (exceso de plaquetas) y por tanto a una mayor eliminación de TPO, lo que desactiva a su vez la producción de megacariocitos.

La vida de las plaquetas es de unos 10 días. En su estado inactivado estos fragmentos libres de núcleo tienen una forma discoide de unas 2 a 3 µm de diámetro (fig. 18-6). El revestimiento externo es rico en receptores plaquetarios glucoproteicos. El esqueleto interno

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

está compuesto de una banda circunferencial de microtúbulos de tubulina. En el interior de la plaqueta hay filamentos contráctiles de actina y miosina. Aparte de mitocondrias, lisosomas y peroxisomas, las plaquetas tienen dos tipos de orgánulos especiales: los gránulos α y en menor número los gránulos densos. Los **gránulos α** almacenan factor von Willebrand, fibrinógeno plaquetario y el factor V de la coagulación. El fibrinógeno del interior de las plaquetas realmente se origina en el hígado, el cual lo excreta al plasma sanguíneo, donde los megacariocitos y las plaquetas llevan a cabo una endocitosis del fibrinógeno. Los **gránulos densos** almacenan ATP, ADP, serotonina y Ca^{2+}. Como se comenta más adelante, las plaquetas son esenciales para la hemostasia (v. pág. 439).

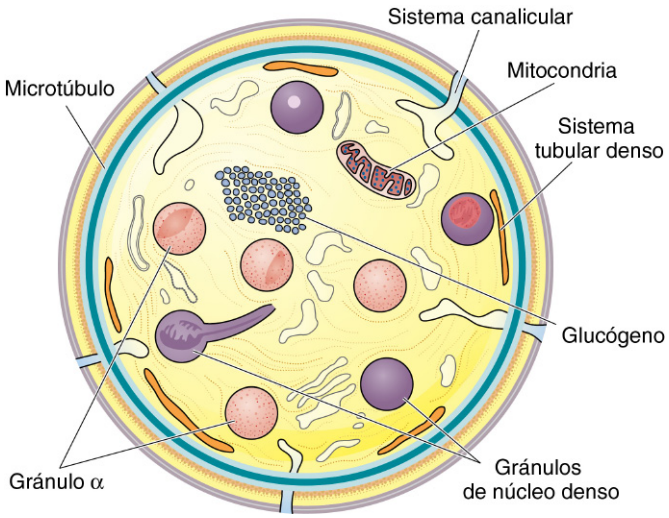


Figura 18-6 Plaqueta discoide.

VISCOSIDAD DE LA SANGRE

La ecuación de Poiseuille (v. ecuación 17-9) se basa en varias suposiciones importantes (v. págs. 416-418). En la página 418 hemos contemplado las cinco primeras y ahora consideraremos la sexta: si la viscosidad de la sangre total es constante en un sentido newtoniano (v. págs. 416-418).

La sangre total posee una viscosidad anómala

El agua y las soluciones salinas son líquidos homogéneos o newtonianos. En ellos la relación entre la tensión de deslizamiento (fuerza necesaria para mover una lámina más rápido que su vecina) y el índice de deslizamiento (gradiente de velocidad entre las láminas) es lineal y pasa a través del origen (fig. 18-7, línea azul). La viscosidad (v. ecuación 17-12) es la pendiente de esta línea. La relación de la tensión de deslizamiento y el índice de deslizamiento para un líquido no newtoniano, como las pinturas plásticas, no es lineal. El plasma sanguíneo (v. fig. 18-7, línea amarilla) y el suero son casi newtonianos. Sin embargo, la *sangre total normal no es newtoniana:* su relación entre tensión de deslizamiento y el índice de deslizamiento no es lineal, ya que corta al eje *y* por encima del origen (v. fig. 18-7, curva roja). En otras palabras, debe aplicarse una cierta fuerza umbral (es decir, una cierta tensión de deslizamiento) antes de que el líquido empiece a moverse. El líquido permanecerá inmóvil con fuerzas menores. Sin embargo, con índices de deslizamiento más altos (como los alcanzados fisiológicamente una vez que la velocidad de la sangre ha aumentado lo suficiente) la relación entre la tensión de deslizamiento y el índice de deslizamiento asume el ideal newtoniano, con una pendiente que se corresponde con una viscosidad de 3,2 centipoise (cP).

El concepto de tensión de deslizamiento puede comprenderse mejor si comparamos dos soluciones viscosas familiares: la miel y la mayonesa. Si estimamos el esfuerzo necesario para esparcir un tarro de miel o una jarra de mayonesa con una cuchara, podríamos asumir que su viscosidad aparente es la misma, ya que ambas soluciones ofrecen aproximadamente la misma resistencia a la

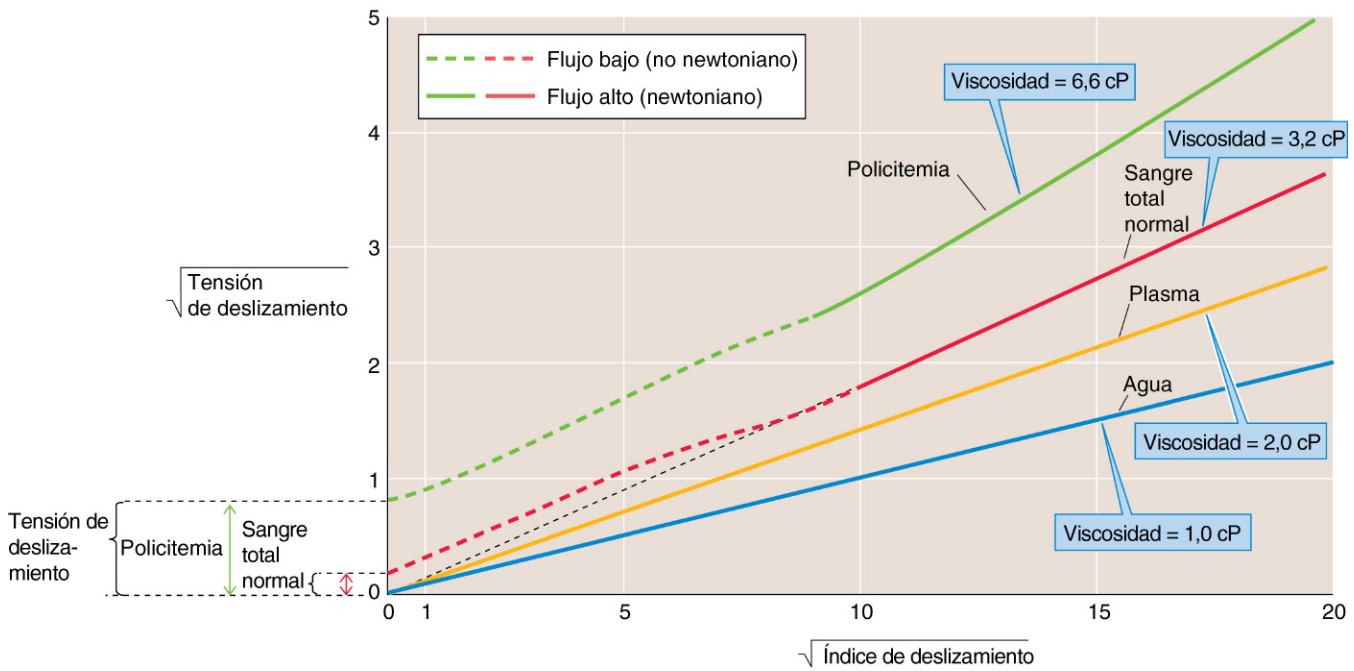


Figura 18-7 Viscosidad anómala de la sangre. Para recalcar las desviaciones de la linealidad hemos representado las raíces cuadradas de la tensión de deslizamiento (fuerza/área) y del índice de deslizamiento ($\Delta v/\Delta x$).

booksmedicos.org

booksmedicos.org

deformación. Sin embargo, si se usa una fuerza deformante más modesta, como la fuerza de la gravedad, surge una diferencia sorprendente entre los dos líquidos. Cuando se retira la cuchara del tarro de miel, la fuerza de la gravedad hace que la miel gotee de la cuchara siguiendo un chorro continuo. Por el contrario, una gota de mayonesa permanecerá unida a la cuchara. La velocidad de la mayonesa es cero, ya que su tensión de deslizamiento es mayor que la fuerza de la gravedad. La miel es un líquido newtoniano que se comporta de una manera similar con fuerzas de deformación bajas y altas. La mayonesa se parece a la sangre por el hecho de que su viscosidad parece ser infinita con fuerzas de deformación bajas.

La viscosidad de la sangre aumenta con el hematocrito y con la concentración plasmática de fibrinógeno

En la práctica, la viscosidad efectiva de la sangre total depende de varios factores fisiológicos: 1) la concentración de fibrinógeno; 2) el hematocrito; 3) el radio del vaso; 4) la velocidad lineal, y 5) la temperatura. Como ya hemos señalado, la viscosidad de la sangre total en la región lineal (o newtoniana) de la figura 18-7 es de 3,2 cP, asumiendo una concentración normal de fibrinógeno de 260 mg/dl, un hematocrito del 40% y una temperatura de 37 °C. A continuación veremos cómo cada uno de estos cinco factores influye sobre la viscosidad de la sangre.

Fibrinógeno El fibrinógeno es un componente proteico fundamental del plasma humano (v. pág. 429) y es un elemento clave en la cascada de la coagulación. El motivo principal del comportamiento no newtoniano de la sangre es la interacción del fibrinógeno con los eritrocitos. Así pues, el plasma (que contiene fibrinógeno pero no eritrocitos) es newtoniano, al igual que lo es una suspensión de eritrocitos lavados en suero salino (sin fibrinógeno). Sin embargo, la presencia simultánea de fibrinógeno y células sanguíneas condiciona el comportamiento no lineal ilustrado por la curva roja de la figura 18-7. A hematocritos normales, el fibrinógeno, y quizás las lipoproteínas de baja densidad (v. pág. 968), consideradas electroforéticamente como β-lipoproteínas, son las únicas proteínas plasmáticas capaces de generar una tensión de deslizamiento.

A hematocritos normales, la ausencia de fibrinógeno (en la afibrinogenemia congénita) elimina del todo la tensión de deslizamiento. N18-4 Por el contrario, la hiperfibrinogenemia eleva la tensión de deslizamiento, y en el caso extremo da lugar al agrupamiento de eritrocitos, con lo que aumenta la densidad efectiva. Este aumento de la densidad efectiva provoca a su vez que los eritrocitos se depositen en el fondo de un tubo vertical, lo cual puede medirse fácilmente como un aumento de la **velocidad de sedimentación globular (VSG)** (v. pág. 430). Obsérvese que los valores de fibrinógeno tienden a aumentar con la edad y en los fumadores.

Hematocrito Los incrementos del hematocrito elevan la viscosidad sanguínea por dos mecanismos (fig. 18-8). Uno prevalece a valores de hematocritos fisiológicos y el otro a valores de hematocritos mayores. Comenzando a partir de valores del 30%, el aumento del hematocrito incrementa las interacciones entre los eritrocitos, tanto directamente como a través de proteínas como el fibrinógeno, y por tanto aumenta la viscosidad. El motivo es que al forzar el acercamiento de dos eritrocitos a hematocritos más altos aumentan las posibilidades de que se peguen entre sí. A hematocritos >60%, las células están tan íntimamente empaquetadas que incrementos adicionales conducen a interacciones intercelulares que aumentan la deformación de los eritrocitos aumentando por tanto la viscosidad. En los pacientes con policitemia no solo está elevada la viscosidad, sino que la tensión de deslizamiento puede

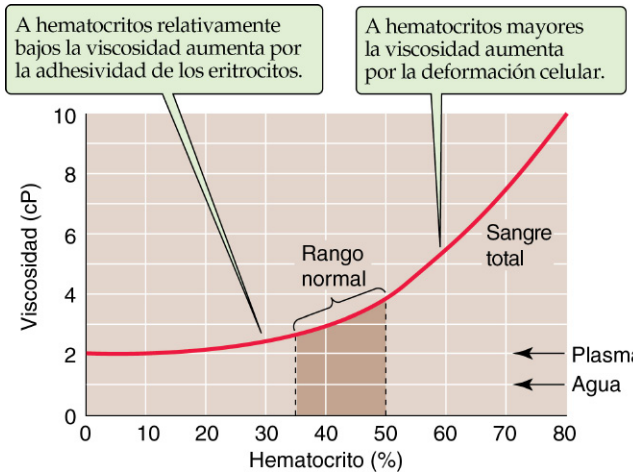


Figura 18-8 Dependencia de la viscosidad del hematocrito.

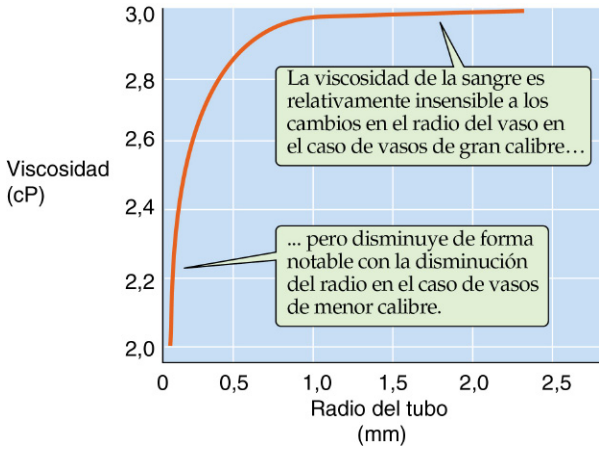


Figura 18-9 Dependencia de la viscosidad del radio del vaso.

ser más de 4 veces mayor de lo normal (v. fig. 18-7). Obviamente, es de esperar que la combinación de un hematocrito alto y un valor de fibrinógeno alto den lugar a viscosidades sumamente elevadas.

Radio del vaso En los vasos razonablemente grandes (radio mayor de 1 mm) la viscosidad de la sangre es independiente del radio del vaso (fig. 18-9). Sin embargo, la viscosidad disminuye de manera notable con radios menores. Este fenómeno de Fahraeus-Lindqvist tiene cuatro causas principales.

Poiseuille observó que los eritrocitos no solo se mueven más rápido en el centro de una arteriola o una vénula que en la periferia, sino también que la *concentración* de eritrocitos es mayor en el centro. De hecho, muy cerca de la pared observó un «espacio transparente» ocupado solamente por plasma (fig. 18-10*A*). Esta acumulación axial de los eritrocitos se debe a que el plasma imparte un giro a un eritrocito atrapado entre dos capas de plasma que se deslizan entre sí a velocidades diferentes (v. fig. 17-5*B*). Este giro condiciona que la célula se mueva hacia el centro del vaso, de forma parecida a la curva que realiza una bola de billar cuando no se golpea en el centro (v. fig. 18-10*A*, recuadro superior derecho). Una consecuencia de la acumulación axial es que la viscosidad local es más baja en la región con escasez celular cercana a la pared del vaso y es máxima en el centro rico en células. El efecto neto en los vasos de menor calibre es que la viscosidad global de la sangre está *disminuida* debido a que el plasma pobre en células (viscosidad intrínseca baja) se mueve hacia la periferia, donde las

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N18-4 Efecto del fibrinógeno sobre la viscosidad sanguínea

Colaboración de Emile Boulpaep

Como se muestra en la figura 18-7, con índices de deslizamiento muy bajos (eje *x*) la viscosidad de la sangre total (el valor de la tensión de deslizamiento dividido por el índice de deslizamiento para la curva roja) es mayor que a índices de deslizamiento altos, dada la naturaleza no newtoniana de la sangre total. El «rendimiento de la tensión de deslizamiento» (la intersección en el eje *y*) es la fuerza mínima (es decir, la tensión de deslizamiento) que debe aplicarse para lograr flujo sanguíneo mínimo (es decir, fricción).

El rendimiento de la tensión de deslizamiento aumenta con el cuadrado de la concentración de fibrinógeno. El fibrinógeno es una glucoproteína grande (peso molecular de aproximadamente 340 kDa) que es un hexámero compuesto a su vez de un dímero de tres cadenas α, β, γ.

Todos los trastornos *congénitos* del fibrinógeno conocidos provocan un descenso de los valores de fibrinógeno. La **afibrinogenemia congénita** es un trastorno autosómico recesivo raro que da lugar a una alteración notable de la hemostasia. Como cabría esperar, dada la falta de fibrinógeno, esta enfermedad se asocia a un comportamiento de la viscosidad de la sangre total casi newtoniano. La **hipofibrinogenemia congénita** es un trastorno genético infrecuente causado por mutaciones en uno de los tres genes de las cadenas del fibrinógeno (α, β, γ). Como resultado, los heterocigotos muestran un acoplamiento y una secreción escasos de fibrinógeno maduro por parte del hígado.

Las alteraciones *adquiridas* de los valores de fibrinógeno son la hipofibrinogenemia y la hiperfibrinogenemia. La hipofibrinogenemia puede ser secundaria a una insuficiencia hepática. Las cifras elevadas de fibrinógeno forman parte de la reacción de fase aguda durante la inflamación. Los valores altos de fibrinógeno se asocian a un mayor riesgo de cardiopatía isquémica, aunque no necesariamente haya una relación de causa y efecto.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

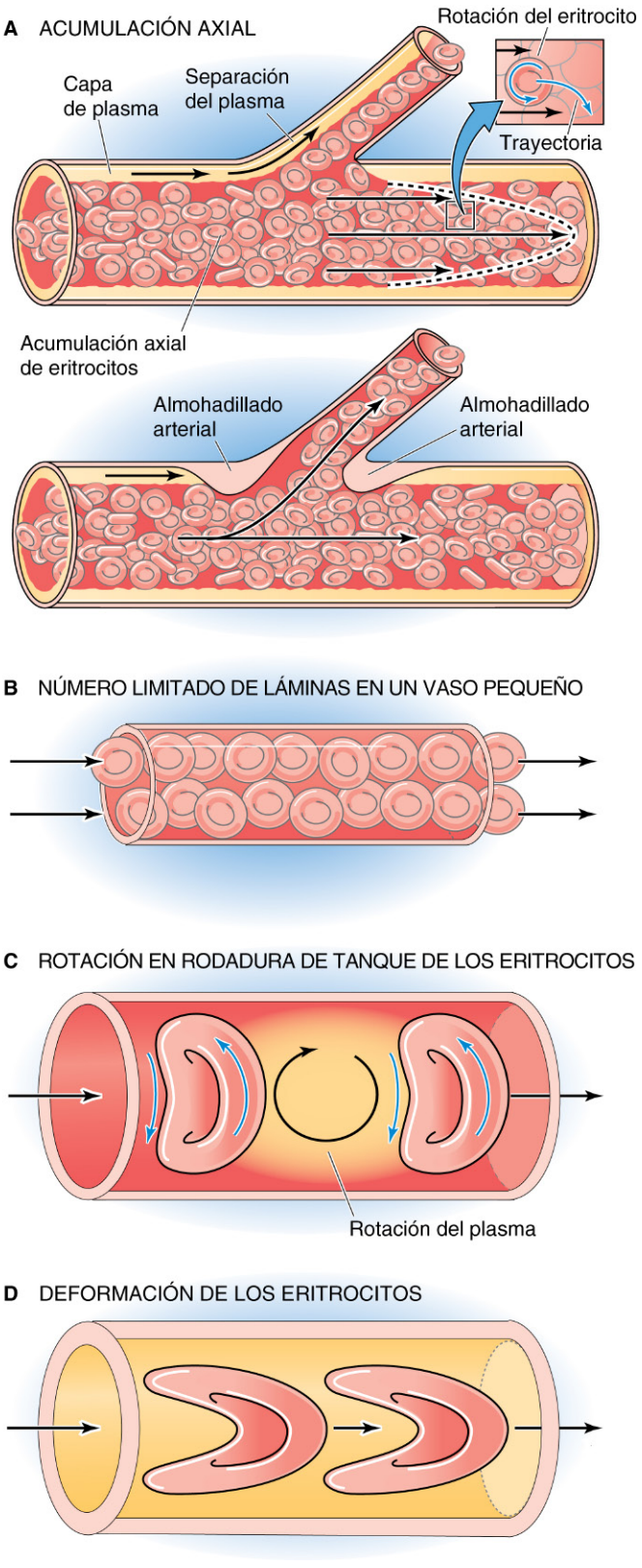


Figura 18-10 Flujo sanguíneo en vasos de pequeño calibre.

fuerzas de fricción son máximas, mientras que la sangre rica en células (viscosidad intrínseca alta) se mantiene a lo largo del eje central, donde las fuerzas de fricción son mínimas. Una segunda consecuencia de la acumulación axial es que los vasos ramificados separan preferencialmente el plasma (separación del plasma) del chorro principal del vaso original, lo que da lugar a que el hematocrito sea menor en las ramificaciones vasculares. Sin embargo, algunas zonas anatómicas impiden la separación mediante un cojín arterial (v. fig. 18-10*A*, dibujo inferior).

La ecuación de Poiseuille no se mantiene en vasos de un calibre lo suficientemente pequeño como para contener solo unos pocos eritrocitos en su sección transversal. Hagen derivó la ecuación y asumió la presencia de un número infinito de láminas concéntricas en el interior del vaso. En realidad, una lámina no puede ser menor que el grosor de un eritrocito, lo cual limita de manera formidable el número de láminas en un vaso pequeño (v. fig. 18-10*B*). Si replanteásemos de nuevo la ecuación de Poiseuille para un modelo de vasos pequeños podría predecirse una viscosidad *menor* que la prevista por la ecuación de Poiseuille para un vaso grande.

En los vasos (p. ej., capilares) tan pequeños que su diámetro se aproxima al de un solo eritrocito ya no podríamos hablar de fricción entre las láminas concéntricas. En lugar de ello, en los capilares pequeños la membrana de los eritrocitos rueda alrededor de su citoplasma en un movimiento denominado desplazamiento en rodadura de tanque, debido al parecido con el perfil de las cadenas de rodadura de una máquina excavadora (v. fig. 18-10*C*). A medida que dos de estos eritrocitos encadenados descienden por el capilar hacen girar el bolo de plasma atrapado entre ellos (flujo plasmático en embolada).

En los vasos de un calibre menor que el de un eritrocito, los eritrocitos sumamente deformados, con una forma prácticamente de bala, se estrujan a través de los capilares de manera que la viscosidad efectiva disminuye aún más por debajo de la viscosidad de la sangre (v. fig. 18-10*D*). En estas condiciones una capa de plasma separa a los eritrocitos de la pared capilar. Las células se «concentran» automáticamente en el eje central del capilar y mantienen una distancia fija entre dos células sucesivas.

Velocidad del flujo Al igual que sucede para un líquido ideal (v. fig. 17-6*A*), la dependencia del flujo de la presión es lineal para el *plasma* sanguíneo (fig. 18-11, curva de color amarillo). Sin embargo, para la *sangre total* la relación entre la presión y el flujo se desvía ligeramente de la linealidad a una velocidad próxima a cero, y la situación es incluso peor en el caso de la policitemia. Estas desviaciones a flujos muy bajos tienen dos explicaciones. En primer lugar, el índice de deslizamiento a flujos bajos también es bajo, lo que provoca que la sangre total (al igual que sucede con la mayonesa) se comporte de una manera no newtoniana (v. fig. 18-7) y que tenga una viscosidad aparente alta. De hecho, como ya hemos visto, es preciso aplicar una fuerza umbral para lograr que la sangre se mueva. De este modo, las curvas roja y verde de la figura 18-11 tienen pendientes menores a flujos bajos que a flujos altos. La segunda razón para la relación no lineal entre la presión y el flujo es que la tendencia de los eritrocitos a moverse hacia el centro del chorro, reduciendo de este modo la viscosidad, obliga a que el flujo sea modesto. Sin embargo, la relación se vuelve lineal una vez que se «satura» esta acumulación axial.

Temperatura El enfriamiento normal de la sangre total desde 37 a 0 °C aumenta su viscosidad unas 2,5 veces. Sin embargo, desde un punto de vista fisiológico este efecto es insignificante en los seres humanos, salvo durante un enfriamiento intenso de las extremidades. Por otra parte, la presencia de **crioglobulinas** en la sangre en algunos pacientes puede provocar un aumento anormal

booksmedicos.org

booksmedicos.org

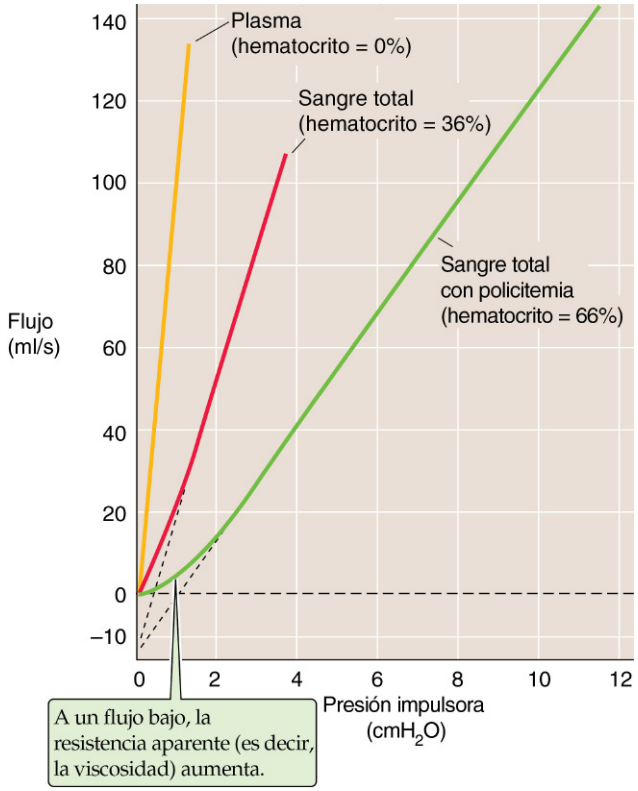


Figura 18-11 Relaciones entre presión y flujo para diferentes valores de hematocrito. La pendiente de la porción lineal de cada curva es 1/resistencia; la resistencia (o viscosidad) aumenta desde el plasma a la sangre total normal y a la sangre policitémica.

de la viscosidad, incluso con enfriamientos menos intensos de las extremidades. Las crioglobulinas son inmunoglobulinas que precipitan a una temperatura inferior a 37 °C, pero pueden resolubilizarse parcialmente con el recalentamiento. Determinadas crioglobulinas se asocian a infecciones, y en particular a la hepatitis C, así como a trastornos autoinmunes y linfoproliferativos. Una viscosidad sanguínea elevada secundaria a la precipitación de crioglobulinas puede dar lugar a obstrucción vascular y trombosis local.

HEMOSTASIA Y FIBRINÓLISIS

Ya hemos visto que dos requisitos esenciales del sistema circulatorio son que la sangre debe ser líquida y que no deben existir fugas a través de las paredes de los vasos sanguíneos. El cumplimiento de estos dos requisitos es el cometido de la maquinaria fibrinolítica y hemostática. La sangre está normalmente en estado líquido en el interior de los vasos sanguíneos, ya que no entra en contacto con superficies cargadas negativamente (p. ej., el colágeno situado debajo de las células endoteliales) que activen una vía de la coagulación *intrínseca,* ni entra en contacto con factores tisulares (p. ej., liberados desde los tejidos dañados) que activen una vía *extrínseca.* Además, las vías trombolíticas mantienen a raya a las vías de la coagulación. De hecho, el plasma contiene proteínas que pueden ser convertidas a proteasas que digieren la fibrina y que por tanto lisan los coágulos sanguíneos.

La **hemostasia** (del griego *hemos* [sangre] + *stasis* [estabilidad]), o prevención de la hemorragia, puede lograrse mediante cuatro métodos: 1) vasoconstricción; 2) aumento de la presión tisular; 3) formación de un tapón plaquetario en caso de sangrado capilar, y 4) coagulación o formación de un coágulo.

La **vasoconstricción** contribuye a la hemostasia, ya que como ya comentamos en la página 454, aumenta la presión crítica de cierre y de este modo colapsa a los vasos que tienen una presión intravascular inferior a la presión crítica de cierre. La constricción vascular también está promovida por productos químicos secundarios procedentes de la formación del tapón plaquetario y por la coagulación. Por ejemplo, las plaquetas activadas liberan vasoconstrictores como tromboxano A_2 (TXA_2; v. pág. 64) y serotonina (5-HT; v. pág. 315). Además, la trombina, uno de los productos más importantes de la maquinaria de la coagulación, activa al endotelio para que libere endotelina 1 (ET-1; v. pág. 480), el vasoconstrictor fisiológico más potente.

El **aumento de la presión tisular** contribuye a la hemostasia porque disminuye la presión transmural (v. pág. 414), que es la diferencia entre la presión intravascular y la presión tisular. La presión transmural es el principal determinante del radio del vaso sanguíneo. Dada la relación de cuarta potencia entre el flujo y el radio de un vaso sanguíneo (v. ecuación 17-9), un aumento en la presión tisular que provoque que el radio disminuya por 2 disminuiría el flujo 16 veces. Nos aprovechamos de este principio cuando presionamos con un dedo sobre un pequeño corte para detener un sangrado. Un torniquete aumenta la presión extravascular y de este modo puede detener una hemorragia arterial en una extremidad. Por último, los cirujanos aplican de manera sistemática este principio cuando colocan las pinzas hemostáticas para controlar los puntos «sangrantes».

En los dos apartados siguientes comentaremos el tercer y el cuarto métodos de la hemostasia, como son la formación del tapón plaquetario y la coagulación.

Las plaquetas pueden taponar agujeros en los vasos pequeños

Las plaquetas taponan brechas pequeñas en el endotelio vascular de una forma sumamente controlada. La formación del tapón es un proceso que se divide en varias fases: adhesión, activación y agregación.

Adhesión Las plaquetas no se adhieren a sí mismas, a otras células sanguíneas o a membranas endoteliales. Un factor preventivo puede ser la carga superficial negativa de las plaquetas y las células endoteliales. En el caso de estas últimas, la carga superficial negativa refleja la presencia de proteoglucanos, y sobre todo de heparán-sulfato. La adhesión plaquetaria se produce en respuesta a un aumento en la fuerza de fricción (v. pág. 415) en la superficie de las plaquetas o de las células endoteliales y en respuesta a una lesión vascular o a señales humorales.

La adhesión plaquetaria, o unión de las plaquetas entre sí o a otros componentes, está mediada por **receptores plaquetarios** que son glucoproteínas de la membrana plaquetaria. Estos receptores plaquetarios son proteínas integrales de membrana que pertenecen a una clase de receptores de la matriz conocida como integrinas (v. pág. 17). Suelen ser heterodímeros unidos por enlaces disulfuro. Un ligando presente de forma natural en el plasma sanguíneo es el **factor von Willebrand (vWF),** N18-5 una glucoproteína fabricada por las células endoteliales y los megacariocitos. El vWF está en los cuerpos de Weibel-Palade de las células endoteliales y en los gránulos α de las plaquetas. Una fricción alta, ciertas citocinas y la hipoxia desencadenan la liberación de vWF desde las células endoteliales. El vWF se une al receptor plaquetario conocido como glucoproteína Ib/Ia (Gp Ib/Ia), que es un dímero de Gp Ib unido a la Gp Ia.

Una brecha del endotelio expone a los receptores plaquetarios a ligandos que son componentes de la matriz subendotelial. Entre estos ligandos están el **colágeno,** que se une a la Gp Ia/IIa, y la **fibronectina** y la **laminina** (v. pág. 17), y ambos se unen a la Gp Ic/IIa.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N18-5 Enfermedad de von Willebrand

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

La enfermedad de von Willebrand se acuñó en honor al internista finlandés **Erik Adolf von Willebrand** (1870-1949). En 1925 von Willebrand visitó a un paciente de 5 años de edad procedente de las Islas Åland, en el mar de Botnia, entre Finlandia y Suecia. Cuatro de sus hermanos habían fallecido debido a hemorragias a edades tempranas y tanto su madre como su padre procedían de familias con antecedentes hemorrágicos. Von Willebrand fue a las Islas Åland y comprobó que 23 de los 66 familiares presentaban problemas hemorrágicos. En su artículo acerca de esa familia, escrito en 1926, von Willebrand concluyó que se trataba de una variante desconocida de hemofilia. La llamó **seudohemofilia.** También se la conoce como **hemofilia vascular** y **angiohemofilia.**

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Activación La unión de estos ligandos, o de otros compuestos (p. ej., trombina) que comentaremos más adelante, provoca un cambio de configuración en los receptores plaquetarios que da lugar al inicio de una cascada de señalización intracelular que conduce a un fenómeno exocítico conocido como reacción de liberación o activación plaquetaria. La cascada de transducción de la señal implica la activación de la fosfolipasa C (v. pág. 58) y un flujo entrante de Ca^{2+}. Las plaquetas activadas realizan una exocitosis del contenido de sus **gránulos densos de almacenaje,** entre los que destacamos ATP, ADP, serotonina y Ca^{2+}. Las plaquetas activadas también realizan una exocitosis del contenido de sus **gránulos α** que contienen varias proteínas, incluyendo una multitud de factores del crecimiento y tres factores hemostáticos: vWF (v. anteriormente) y dos factores de la coagulación que comentaremos más adelante, el factor V y el fibrinógeno. Las plaquetas activadas también utilizan ciclooxigenasa (v. págs. 62-64) para iniciar la degradación del ácido araquidónico a tromboxano A_2, el cual liberan. La activación plaquetaria también se asocia a cambios morfológicos conforme las plaquetas van extendiendo en primer lugar un amplio lamelipodio y después numerosos filopodios seudodigitales.

Agregación Las moléculas de señalización liberadas por las plaquetas activadas amplifican la respuesta de activación plaquetaria. El ADP (que se une a receptores P2Y12 en las plaquetas), la serotonina y el tromboxano A_2 activan a otras plaquetas, y este reclutamiento promueve la agregación plaquetaria. El ácido acetilsalicílico, un inhibidor de la ciclooxigenasa, inhibe la coagulación al reducir la liberación de tromboxano A_2. Otro antiagregante plaquetario, como es el clopidogrel, actúa inhibiendo a los receptores P2Y12 en la superficie de las plaquetas. Como ya hemos señalado, el vWF liberado por las plaquetas activadas se une al receptor plaquetario Gp Ib/Ia, activando de este modo incluso a más plaquetas y estableciendo puentes moleculares entre ellas. La activación plaquetaria también induce un cambio de configuración en Gp IIb/IIIa, otro receptor plaquetario, dotándole de la capacidad para unir fibrinógeno. De este modo, y como resultado del cambio de configuración en Gp IIb/IIIa, el fibrinógeno que siempre está presente en la sangre establece puentes entre las plaquetas y participa en la formación de un tapón plaquetario. Como veremos más adelante, el fibrinógeno, una vez escindido por la trombina, también desempeña un cometido crucial en la coagulación.

Una cascada controlada de proteólisis crea un coágulo sanguíneo

Un **coágulo sanguíneo** es una masa semisólida de plaquetas y fibrina y atrapadas en la malla de fibrina hay eritrocitos, leucocitos y suero. Un **trombo** también es un coágulo sanguíneo, aunque el término suele reservarse para un coágulo *intravascular*. De este modo, un coágulo sanguíneo formado en una zona de piel lesionada normalmente no se denominaría trombo. La composición relativa de los trombos varía según el lugar de la **trombosis** (es decir, formación del trombo). En los coágulos de la circulación arterial la proporción de plaquetas es mayor, mientras que en la circulación venosa la proporción de fibrina en los coágulos es mayor.

La formación del tapón plaquetario y de la coagulación de la sangre son acontecimientos relacionados, pero diferentes, que pueden ocurrir en paralelo o faltando uno de los dos. Como veremos más adelante, las plaquetas activadas pueden liberar cantidades pequeñas de algunos de los factores (p. ej., Ca^{2+}) que desempeñan cometidos en la coagulación de la sangre. Por el contrario, y como ya hemos señalado, algunos factores de la coagulación (p. ej., trombina y fibrinógeno) pueden desempeñar algún papel en la formación del tapón plaquetario. De este modo, la comunicación cruzada entre la maquinaria implicada en la formación del tapón plaquetario y la formación del coágulo ayudan a coordinar la hemostasia.

El sistema cardiovascular mantiene normalmente un equilibrio precario entre ambos estados patológicos. Por una parte, una coagulación inadecuada condicionaría la fuga de sangre desde el sistema vascular y a la larga conduciría a hipovolemia. Por el otro, una coagulación hiperactiva conduciría a trombosis, y en último término al cese del flujo sanguíneo. El sistema cardiovascular logra este equilibrio entre el estado antitrombótico (anticoagulante) y el protrombótico (procoagulante) gracias a una gama de componentes de la pared vascular y la sangre. La promoción de un estado antitrombótico es una función normal de las células endoteliales que revisten todas las superficies luminales del sistema vascular. La promoción de un estado protrombótico es un acontecimiento que se asocia a una lesión vascular: 1) fracaso de las células endoteliales para producir factores antitrombóticos, y 2) eliminación física o lesión de las células endoteliales, lo que permite que la sangre entre en contacto con factores trombogénicos que descansan debajo del endotelio. La promoción de un estado protrombótico también se produce, como ya hemos señalado, a consecuencia de la activación de las plaquetas por cualquiera de los ligandos que se unen a los receptores plaquetarios. Por ejemplo, cuando las plaquetas fluyen a través de válvulas cardíacas artificiales las fuerzas de fricción pueden activarlas.

Según la visión clásica, la coagulación puede venir precipitada por dos secuencias diferentes: la vía intrínseca y la vía extrínseca. La vía intrínseca es la que se activa cuando la sangre entra en contacto con una superficie cargada negativamente (en el laboratorio podemos imitar este proceso colocando la sangre en el interior de un tubo de cristal). La vía extrínseca se activa cuando la sangre entra en contacto con material procedente de membranas celulares dañadas. En ambos casos el incidente precipitante desencadena una reacción en cadena que convierte a los precursores en otros factores activados, los cuales catalizan a su vez la conversión de otros precursores en otros factores activados, y así sucesivamente. La mayoría de estos «precursores» son zimógenos que dan lugar a «factores activados» que son-serina proteasas. De este modo, la *proteólisis controlada* desempeña un papel crucial en la amplificación de las señales de la coagulación. Sin embargo, las cascadas no ocurren en la fase líquida de la sangre, ya que la concentración de cada uno de estos factores es baja. En el caso de la vía intrínseca la reacción en cadena se produce fundamentalmente en la membrana de las plaquetas activadas. En el caso de la vía extrínseca las reacciones ocurren fundamentalmente en un «factor tisular» unido a la membrana. Ambas vías convergen en una **vía común** que culmina en la generación de trombina, y en último término en fibrina «estable». En la tabla 18-4 se describen los nombres, los sinónimos y las propiedades de los factores procoagulantes y anticoagulantes en diferentes partes del esquema de la coagulación.

Las proteínas de la cascada de la coagulación tienen un dominio con una estructura característica, que incluye un péptido de señalización, un propéptido, un dominio parecido al factor de crecimiento epidérmico (EGF), un dominio kringle y un dominio catalítico, mientras que algunos dominios son variables entre estas proteínas. El dominio del **péptido de señalización** es imprescindible para la translocación del polipéptido hacia el retículo endoplásmico, donde se escinde el péptido de señalización. El **propéptido,** o dominio rico en ácido γ-carboxiglutámico (dominio Gla), es rico en residuos de ácido glutámico que sufren γ-carboxilación bajo la influencia de la γ-carboxilasa que necesita **vitamina K.** La presencia de estos residuos de ácido γ-carboxiglutámico es imprescindible para la unión del Ca^{2+}. El dominio de **tipo EGF** puede aparecer varias veces y entre sus cometidos está la formación de complejos

booksmedicos.org

booksmedicos.org

TABLA 18-4 Factores procoagulantes y anticoagulantes

NOMBRE	NOMBRES ALTERNATIVOS	PROPIEDADES
Factores procoagulantes		
Factor I	Fibrinógeno	Globulina plasmática
Factor Ia	Fibrina	
Factor II	Protrombina	α_2-globulina plasmática Para su síntesis en el hígado se necesita vitamina K*
Factor IIa	Trombina	Serina-proteasa
Factor III (cofactor)	Factor tisular Tromboplastina tisular	Glucoproteína de membrana integral; miembro de la familia de receptores de citocina de tipo II Receptor para el factor VIIa Debe estar presente en una membrana fosfolipídica para su actividad procoagulante
Factor IV	Ca^{2+}	
Factor V	Factor lábil Proacelerina Globulina aceleradora	Proteína plasmática sintetizada en el hígado y almacenada en las plaquetas Proteína monocatenaria
Factor Va (cofactor)		Heterodímero que se mantiene unido por un solo ion Ca^{2+} Gran homología con el factor VIIIa
Factor VII	Factor estable Acelerador de la conversión de la protrombina sérica (SPCA) Proconvertina	Proteína plasmática Para su síntesis en el hígado se necesita vitamina K*
Factor VIIa		Serina-proteasa
Factor VIII	Factor antihemofílico (AHF) Componente procoagulante del factor VIII (FVIII:C)	Proteína plasmática con dominio de unión a fosfolípidos
Factor VIIIa (cofactor)		Gran homología con el factor Va
Factor IX	Factor Christmas Componente de la tromboplastina plasmática (PTC)	Proteína plasmática Para su síntesis se necesita vitamina K*
Factor IXa		Proteasa Heterodímero con enlaces disulfuro
Factor X	Factor Stuart	Glucoproteína plasmática Para su síntesis se necesita vitamina K*
Factor Xa		Proteasa
Factor XI	Antecedente de tromboplastina plasmática (PTA)	Proteína plasmática sintetizada por los megacariocitos y almacenada en las plaquetas
Factor XIa		Proteasa Homodímero con enlaces disulfuro
Factor XII	Factor Hageman (HAF)	Glucoproteína plasmática
Factor XIIa		Proteasa
Factor XIII	Factor estabilizador de la fibrina (FSF)	Proteína plasmática almacenada en las plaquetas
Factor XIIIa		Transglutaminasa Tetrámero de dos cadenas A y dos cadenas B
Cininógeno de alto peso molecular	HMWK Factor Fitzgerald	Proteína plasmática almacenada en las plaquetas La calicreína sujeta a la bradicinina del HMWK
Precalicreína plasmática	Factor Fletcher Precursor de la calicreína plasmática	Proteína plasmática

(Continúa)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

TABLA 18-4 Factores procoagulantes y anticoagulantes *(cont.)*

NOMBRE	NOMBRES ALTERNATIVOS	PROPIEDADES
Calicreína plasmática		Serina-proteasa La calicreína sujeta a la bradicinina del HMWK
Factor von Willebrand	vWF	Glucoproteína plasmática sintetizada por las células endoteliales y los megacariocitos Estabiliza al factor VIIIa Promueve la adhesión y la agregación plaquetarias
Factores anticoagulantes		
Inhibidor de la vía del factor tisular	TFPI	Inhibidor de la proteasa sintetizado por las células endoteliales GPI ligada a la membrana celular
Antitrombina III	AT III	Proteína plasmática Inhibidor de la serina-proteasa, miembro de la familia de las serpinas Inhibe al factor Xa y a la trombina y probablemente también a los factores XIIa, XIa y IXa El heparán y la heparina potencian la acción inhibidora
Trombomodulina (cofactor)		Glucosaminoglucano en la superficie de la célula endotelial Se une a la trombina y promueve la activación de la proteína C
Proteína C	Proteína C anticoagulante Autoprotrombina IIA	Proteína plasmática Para su síntesis se necesita vitamina K*
Proteína C_a	Proteína C activada	Serina-proteasa Heterodímero con enlaces disulfuro
Proteína S (cofactor)		Proteína plasmática Para su síntesis se necesita vitamina K* Cofactor para la proteína C

*Véase la descripción de la vitamina K en la página 970.

proteicos. El dominio **kringle** es una estructura en forma de bucle creada por varios enlaces disulfuro y que desempeña un papel en la formación de complejos proteicos y en la unión de la proteasa a su diana. El dominio **catalítico** confiere la función de la serina-proteasa a las proteínas de la coagulación y es homólogo para la tripsina, la quimiotripsina y otras serina-proteasas.

Vía intrínseca (activación mediante contacto con la superficie) La ramificación izquierda de la figura 18-12 muestra la vía intrínseca, una cascada de reacciones de proteasas iniciadas por factores que están presentes en la sangre. Cuando entra en contacto con una superficie cargada negativamente, como un cristal o la membrana de una plaqueta activada, una proteína del plasma llamada factor XII (factor Hageman) puede transformarse en **factor XIIa,** donde el sufijo *a* indica que es la forma *activada* del factor XII. Una molécula llamada **cininógeno de alto peso molecular (HMWK),** un producto de las plaquetas que de hecho puede estar unido a la membrana plaquetaria, facilita el anclaje del factor XII a la superficie cargada, actuando de este modo como cofactor. Sin embargo, esta conversión del factor XII en factor XIIa facilitada por el HMWK tiene una velocidad limitada. Una vez que se acumula una pequeña cantidad de factor XIIa esta proteasa convierte la precalicreína en calicreína, con el HMWK como anclaje. A su vez, la **calicreína** recién formada acelera la conversión del factor XII en factor XIIa, en lo que supondría un ejemplo de retroalimentación positiva. En las páginas 553-554 vemos otro ejemplo de interacción entre las calicreínas y los cininógenos (p. ej., HMWK), en el cual la actividad proteolítica de las calicreínas sobre los cininógenos da lugar a la liberación de pequeños péptidos vasodilatadores llamados cininas.

Aparte de amplificar su propia generación mediante la formación de calicreína, el factor XIIa (junto con el HMWK) escinde proteolíticamente el factor XI en factor XIa. A su vez, el factor XIa (unido también a la superficie cargada mediante el HMWK) escinde proteolíticamente al factor IX (factor Christmas) a factor IXa, que es una proteasa. El factor IXa y dos productos situados corriente abajo en la cascada, como son los factores Xa y sobre todo la trombina, escinden proteolíticamente el factor VIII a factor VIIIa, un cofactor en la reacción siguiente. Finalmente, los factores IXa y VIIIa, junto con el Ca^{2+} (que puede proceder en su mayor parte de las plaquetas activadas) y fosfolípidos cargados negativamente, forman un complejo trimolecular llamado tenasa. La **tenasa** convierte entonces el factor X (factor Stuart) en factor Xa, otra proteasa.

Vía extrínseca (activación por un factor tisular) La ramificación derecha de la figura 18-12 muestra la vía extrínseca, una cascada de reacciones de proteasas iniciadas por factores situados fuera del sistema vascular. Las células no vasculares expresan constitutivamente una proteína de membrana integral llamada **factor tisular** (tromboplastina tisular, o factor III), que es un receptor para una proteína plasmática denominada factor VII. Cuando una lesión endotelial permite que el factor VII entre en contacto con el factor tisular, este último activa proteolíticamente el factor VII a factor VIIa. Posteriormente, el factor tisular, el factor VIIa y el Ca^{2+} forman un complejo trimolecular análogo a la tenasa. Al igual que esta última, el complejo trimolecular [factor tisular +

booksmedicos.org

booksmedicos.org

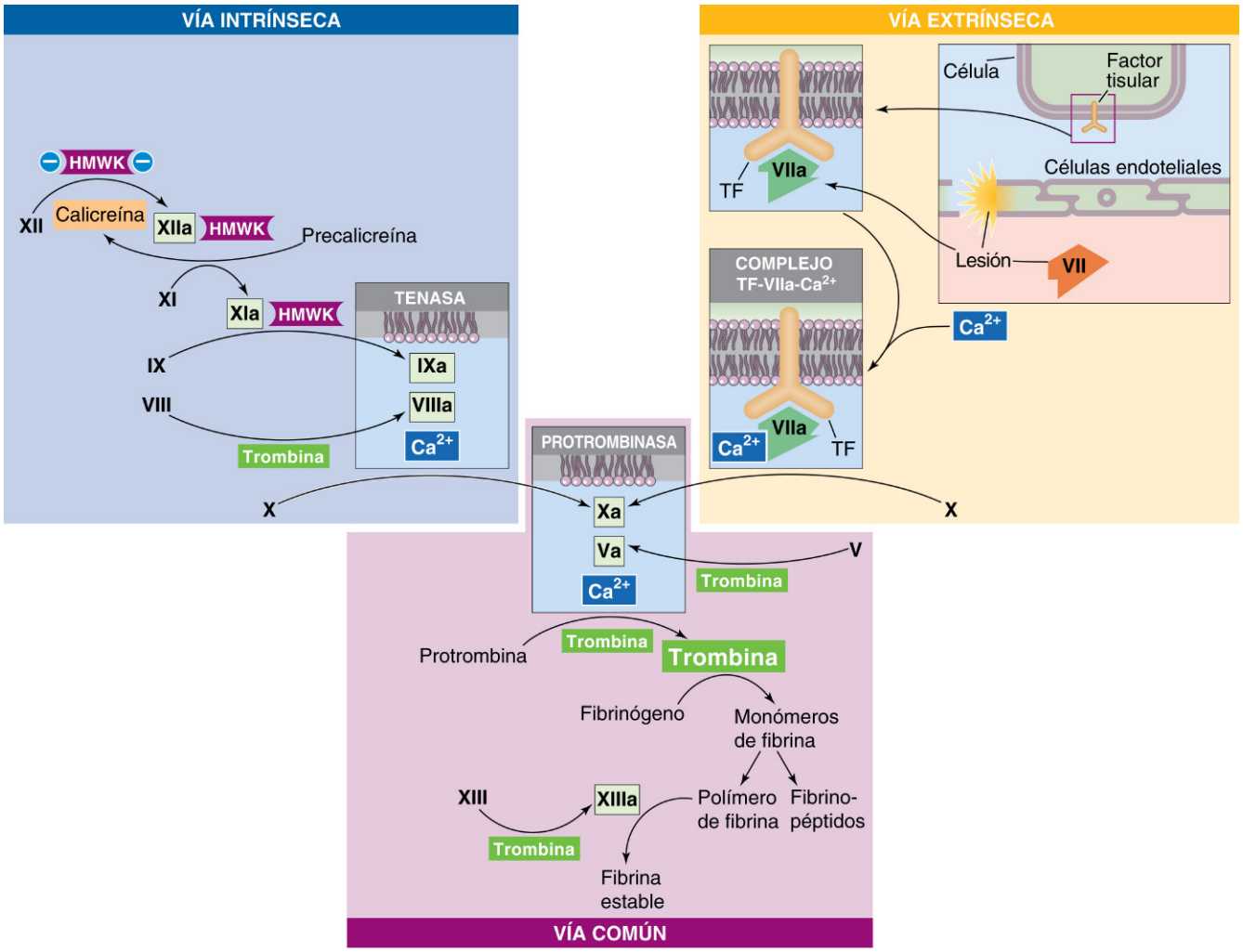


Figura 18-12 Cascada de la coagulación; se muestran solamente los factores procoagulantes. TF, factor tisular.

factor VIIa + Ca^{2+}] escinde proteolíticamente la proenzima del factor X a factor Xa. Una característica interesante es que cuando el factor X se une al complejo trimolecular, el factor VIIa sufre un cambio de configuración que le impide disociarse del factor tisular.

Independientemente de que el factor Xa se origine en la vía intrínseca o en la extrínseca, la cascada prosigue a lo largo de una vía común.

Vía común El factor Xa procedente de la vía intrínseca o extrínseca es la primera proteasa de la vía común (centro de la fig. 18-12). Como recordatorio de la conversión del factor VIII al cofactor VIIIa en la vía intrínseca, la trombina, un producto que aparece más adelante en la cascada, sujeta al factor V para formar el cofactor Va. El factor V es sumamente homólogo al factor VIII y en ambos casos la activación proteolítica sujeta en una proteína a dos péptidos que permanecen unidos entre sí. Los factores Xa y Va, junto con Ca^{2+} y fosfolípidos, forman otro complejo trimolecular llamado **protrombinasa.** La protrombinasa actúa sobre una proteína plasmática llamada protrombina para formar trombina.

La **trombina** es la proteasa central de la cascada de la coagulación y es responsable de tres acciones principales:

1. **Activación de componentes situados corriente abajo en la cascada de la coagulación.** La principal función de la trombina es catalizar la proteólisis del fibrinógeno (v. pág. 429) mediante la escisión de la cadena Aα liberando fibrinopéptido A y escindiendo a la cadena Bβ liberando fibrinopéptido B. La liberación del fibrinopéptido da lugar a la formación de monómeros de fibrina que aún son solubles. Los **monómeros de fibrina** compuestos ahora de cadenas α, β y γ se polimerizan espontáneamente para formar un *gel* de **polímeros de fibrina** que atrapa a células sanguíneas. La trombina activa también al factor XIII hacia al factor XIIIa, el cual actúa como mediador de los enlaces cruzados covalentes de las cadenas α y γ de los polímeros de fibrina para formar una *malla* llamada **fibrina estable,** que es incluso menos soluble que la fibrina.
2. **Retroalimentación positiva en varios puntos situados corriente arriba en la cascada de la coagulación.** La trombina puede catalizar la formación de trombina nueva a partir de protrombina y también puede catalizar la formación de los cofactores Va y VIIIa.
3. **Acciones paracrinas que influyen sobre la hemostasia.** En primer lugar, la trombina provoca que las células endoteliales liberen óxido nítrico, prostaglandina I_2 (PGI_2), ADP, vWF y activador del plasminógeno tisular (v. más adelante). En segundo lugar, la trombina puede activar a las plaquetas a través del PAR-1, un receptor activado por proteasas que pertenece a la familia de los receptores acoplados a la proteína G (v. págs. 51-52). De este modo, la trombina es un componente crucial de la comunicación cruzada molecular indicada anteriormente entre la activación plaquetaria y la coagulación sanguínea, necesarias

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

ambas para la formación óptima del coágulo. Por una parte, la trombina es un catalizador potente para la activación plaquetaria, y por otra, las plaquetas activadas ofrecen una superficie óptima para la vía intrínseca dando lugar a una génesis adicional de trombina.

La coagulación como un diagrama conectado El concepto de ramas intrínseca y extrínseca independientes que convergen en una vía común está perdiendo vigencia. En este «árbol ramificado» (v. pág. 572) varias ramas convergen para formar ramas más grandes situadas corriente abajo que convergen finalmente en un «único» tronco sin comunicación cruzada entre las ramas. Sin embargo, es mejor considerar a la coagulación como un «diagrama conectado» (v. pág. 572) en el cual las ramas pueden conectarse tanto corriente arriba como corriente abajo. Un ejemplo de las interconexiones son las múltiples acciones de la trombina que acabamos de comentar. Otro ejemplo es el complejo trimolecular de [factor tisular + factor VIIa + Ca^{2+}] de la vía extrínseca, que activa a los factores IX y XI de la vía intrínseca. En otra dirección, los factores IXa y Xa de la vía intrínseca pueden activar al factor VII de la vía extrínseca. De este modo, la vía intrínseca y la vía extrínseca están fuertemente interconectadas para formar una *red*.

¿Qué componentes de esta red son los más importantes para la coagulación en vivo? Las pruebas clínicas sugieren que la coagulación depende en su mayor parte de la vía extrínseca. Aunque normalmente el factor tisular está ausente en las células intravasculares, la inflamación puede activar a los monocitos de la sangre periférica y a las células endoteliales para que expresen factor tisular, lo cual aumenta el riesgo de coagulación. De hecho, durante la sepsis es el factor tisular producido por los monocitos circulantes el que inicia la trombosis intravascular. N18-6

Los anticoagulantes mantienen bajo control la red de la coagulación

Nuestra descripción se ha centrado hasta ahora en la cascada de la coagulación y en la retroalimentación positiva acompañante. Igualmente, importantes son los mecanismos que impiden que la hemostasia se descontrole. Las células endoteliales constituyen la principal fuente de sustancias que facilitan el mantenimiento de la normalidad de la fluidez sanguínea. Estas sustancias son de dos tipos, factores paracrinos y factores anticoagulantes.

Factores paracrinos Las células endoteliales sintetizan prostaciclina (PGI_2; v. pág. 64), que promueve la vasodilatación (v. tabla 20-8) y por tanto el flujo sanguíneo y también inhibe la activación plaquetaria y por tanto la formación del coágulo. Las células endoteliales, estimuladas por la trombina, también producen óxido nítrico (v. págs. 66-67). A través del GMPc, el óxido nítrico inhibe la adhesión y la agregación plaquetarias.

Factores anticoagulantes Como se resume en la figura 18-13, las células endoteliales también sintetizan factores anticoagulantes que interfieren en la cascada de la coagulación que genera la fibrina. En la tabla 18-4 se enumeran estos factores.

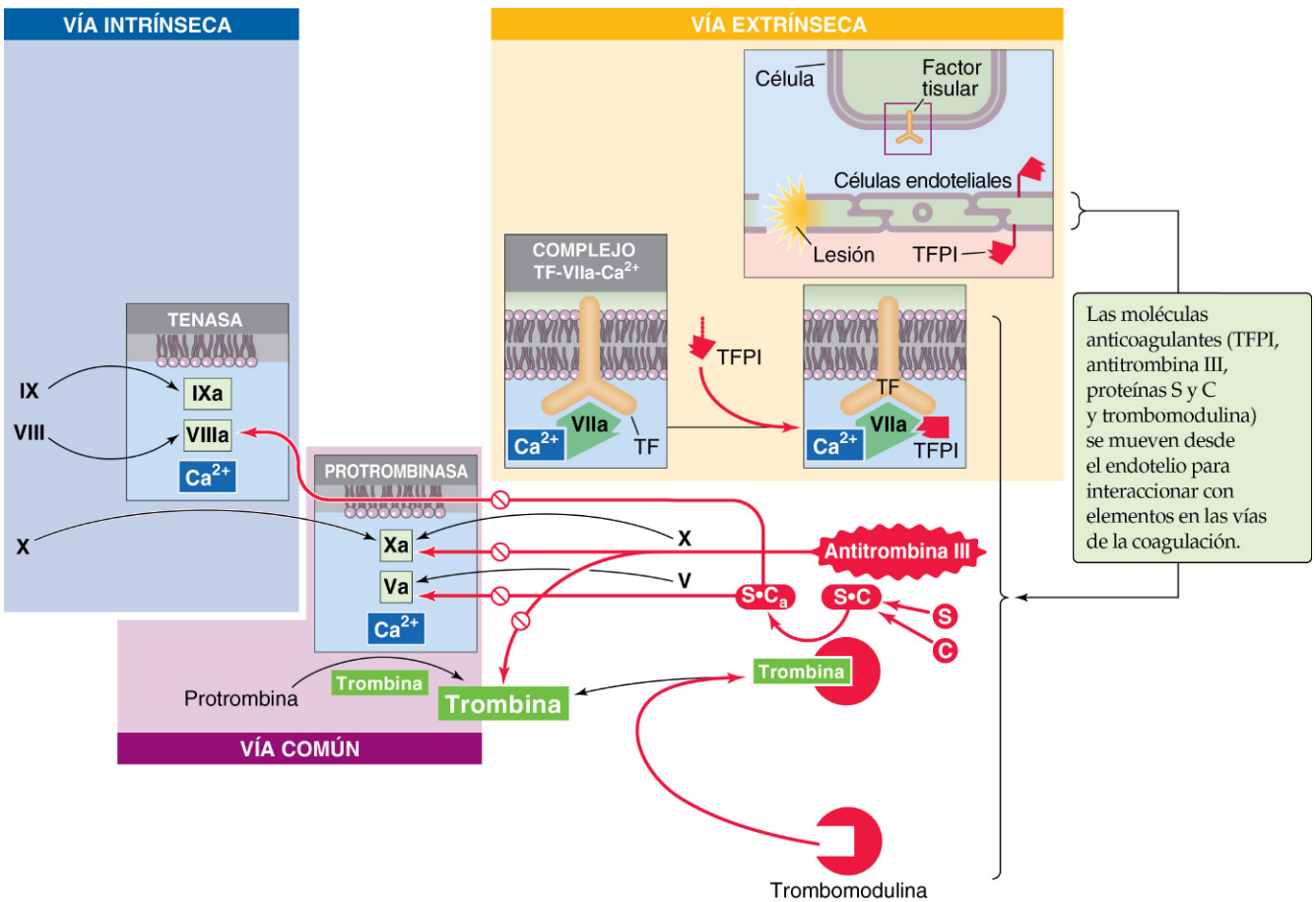


Figura 18-13 Versión abreviada de la cascada de la coagulación que muestra los factores anticoagulantes. Las vías anticoagulantes están en rojo. TF, factor tisular.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N18-6 Hemofilias

Colaboración de Emile Boulpaep

Los déficits de ciertos factores afectan a la coagulación. La **hemofilia A** (la variante más frecuente de la hemofilia) se debe a un déficit del factor VIII:C. El gen para el factor VIII se localiza en el cromosoma X, lo que explicaría por qué las mujeres son portadoras de la hemofilia A mientras que los hombres manifiestan la enfermedad.

La **hemofilia B,** o enfermedad de Christmas, se debe a un déficit en el factor IX. La **hemofilia C,** muy leve, se debe a un déficit en el factor XI.

No obstante, el déficit genético de un factor concreto no siempre da lugar a un defecto de la coagulación. Por ejemplo, el factor V, como componente del complejo de la protrombinasa, es un factor procoagulante. Sin embargo, el factor V también participa en la inactivación del factor VIII activado (FVIIIa). Como resultado, las mutaciones en el gen del factor V pueden producir fenotipos hemorrágicos o trombóticos. La mutación trombofílica más frecuente es la mutación del factor V Leiden, en la cual el factor V es resistente a la degradación por la proteína C activada. La mutación se asocia a un aumento del riesgo de tromboembolia venosa.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

1. **Inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI).** El TFPI es una proteína plasmática que se une al complejo trimolecular [factor tisular + factor VIIa + Ca^{2+}] en la vía extrínseca y bloquea la actividad proteasa del factor VIIa. El TFPI es glucosilfosfatidilinositol (GPI) unido (v. pág. 32) a la membrana de la célula endotelial, donde mantiene una superficie antitrombótica.
2. **Antitrombina III (AT III).** La AT III se une e inhibe al factor Xa y a la trombina. Los glucosamiglucanos sulfatados (v. pág. 39) **heparán-sulfato** y **heparina** potencian la unión de la AT III al factor Xa o a la trombina, inhibiendo de este modo la coagulación. El heparán-sulfato está presente en la superficie externa de la mayoría de las células, incluidas las superficies endoteliales. Los mastocitos y los basófilos liberan heparina.
3. **Trombomodulina.** La trombomodulina es un producto glucosaminglucano que forma un complejo con la trombina, eliminándola por tanto de la circulación e inhibiendo la coagulación. Además la trombomodulina también se une a la proteína C.
4. **Proteína C.** Una vez que la proteína C se une a la porción de trombomodulina del complejo trombina/trombomodulina, la trombina activa a la proteína C. La proteína C activada (C_a) es una proteasa. Junto con su cofactor de proteína S, la proteína C activada inactiva a los cofactores Va y VIIIa, inhibiendo de este modo la coagulación.
5. **Proteína S.** Es el cofactor de la proteína C y por tanto es un anticoagulante.

Por último, el aclaramiento de los factores de la coagulación activados por parte de las células de Kupffer hepáticas también mantiene la hemostasia bajo control.

La fibrinólisis rompe los coágulos

Como se señaló en la página 429, la fibrina estable atrapa eritrocitos y leucocitos, así como plaquetas en el trombo recién formado. El coágulo encoge hasta formar un tapón gracias a la interacción de la actina y la miosina en las plaquetas, y por tanto se expulsa suero. Tras la formación del tapón, la fibrinólisis, o degradación de la fibrina estable, rompe el coágulo en un proceso más general conocido como trombólisis. Como se muestra en la figura 18-14, el proceso de la fibrinólisis comienza con la conversión del plasminógeno en plasmina en un proceso catalizado por uno de los dos siguientes activadores: plasminógeno de tipo tisular o activador del plasminógeno de tipo urocinasa. En la tabla 18-5 se resumen las propiedades de los factores fibrinolíticos.

La fuente del **activador del plasminógeno tisular (t-PA),** una serina-proteasa, se sitúa en las células endoteliales. El t-PA consta de una única cadena peptídica con dos dominios kringles en la porción aminoterminal de la molécula y una proteasa en la porción carboxiterminal. Los dominios kringles son estructuras en bucle creadas por tres enlaces disulfuro que sirven para anclar la molécula a su sustrato. El t-PA convierte el plasminógeno zimógeno plasmático en plasmina proteasa fibrinolítica activa. La presencia de fibrina acelera de manera notable la conversión del plasminógeno en plasmina.

Aparte del t-PA, el otro activador del plasminógeno, conocido como **activador del plasminógeno de tipo urocinasa (u-PA),** está presente bien como una proteína monocatenaria o como un producto bicatenario de una escisión proteolítica. Al igual que el t-PA, el u-PA convierte el plasminógeno en la proteasa activa

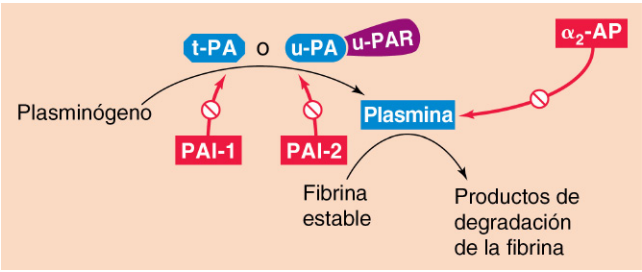


Figura 18-14 Cascada fibrinolítica.

TABLA 18-5 Factores fibrinolíticos

NOMBRE	NOMBRES ALTERNATIVOS	PROPIEDADES
Activador del plasminógeno de tipo tisular	t-PA	Serina-proteasa que cataliza la hidrólisis del plasminógeno en la unión entre el aminoterminal de la cadena pesada y el carboxiterminal de la cadena ligera El extremo aminoterminal contiene dos estructuras en bucle llamadas kringles
Activador del plasminógeno de tipo urocinasa	u-PA	Serina-proteasa
Receptor del activador del plasminógeno de tipo urocinasa	u-PAR	Se une y es necesario para la actividad del u-PA
Plasminógeno		Glucoproteína plasmática monocatenaria con dominio aminoterminal grande y carboxiterminal pequeño El extremo aminoterminal contiene cinco kringles
Plasmina	Fibrinolisina	Serina-proteasa
Inhibidor 1 del activador del plasminógeno	PAI-1	Serpina (inhibidor de serina-proteasa) En el plasma y las plaquetas Forma un complejo 1:1 con el t-PA en la sangre
Inhibidor 2 del activador del plasminógeno	PAI-2	Serpina (inhibidor de serina-proteasa) Solo se detecta en el embarazo
α_2-antiplasmina	α_2-AP	Serpina (inhibidor de serina-proteasa) Forma un complejo 1:1 con la plasmina en sangre

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

plasmina. Sin embargo, esta proteólisis exige que el u-PA se acople a un receptor sobre la superficie celular denominado receptor del activador del plasminógeno de tipo urocinasa (u-PAR).

El **plasminógeno,** sintetizado fundamentalmente en el hígado, es una glucoproteína monocatenaria grande compuesta de una cadena aminoterminal pesada (cadena A) y una cadena carboxiterminal ligera (cadena B). La cadena aminoterminal pesada contiene cinco kringles y la cadena carboxiterminal ligera contiene el dominio proteasa. El t-PA escinde el plasminógeno en la unión entre las cadenas pesada y ligera, dando lugar a plasmina. Sin embargo, las dos cadenas en la plasmina permanecen conectadas por enlaces disulfuro.

La **plasmina** es una serina-proteasa que puede degradar la fibrina y el fibrinógeno. Los cinco kringles de la cadena pesada del plasminógeno aún están presentes en la plasmina. Estos anclajes se unen a los residuos de lisina en la fibrina, manteniendo la porción proteasa de la molécula en su sitio para promover la hidrólisis. La plasmina escinde proteolíticamente la fibrina estable a productos de degradación de la fibrina. La plasmina también puede escindir el t-PA entre el dominio kringle y la porción de proteasa del t-PA. No obstante, el extremo carboxiterminal del t-PA monocatenario conserva su actividad proteasa.

El sistema cardiovascular regula la fibrinólisis a varios niveles mediante mecanismos potenciadores o inhibidores. Las catecolaminas y la bradicinina aumentan los valores de t-PA circulantes. Dos inhibidores de la serina-proteasa (serpinas) disminuyen la actividad de los activadores del plasminógeno: el inhibidor 1 del activador del plasminógeno (PAI-1) y el inhibidor 2 del activador del plasminógeno (PAI-2). El **PAI-1** forma complejos e inhibe al t-PA monocatenario y bicatenario, así como al u-PA. El PAI-1 se produce fundamentalmente en las células endoteliales. El **PAI-2** inhibe fundamentalmente al u-PA. El PAI-2 es importante en el embarazo, ya que es sintetizado en la placenta y puede contribuir al mayor riesgo de trombosis en la gestación.

Es interesante señalar que la proteína C activada, que como hemos visto en la figura 18-13 inhibe la coagulación, también inhibe al PAI-1 y al PAI-2, facilitando por tanto la fibrinólisis. Solamente una serpina tiene como diana la plasmina, la **α_2-antiplasmina (α_2-AP)** sintetizada en el hígado, el riñón y otros tejidos. Cuando la plasmina no está unida a la fibrina (es decir, cuando la plasmina está en solución libre), la α_2-AP establece complejos con la plasmina y la inactiva con rapidez. Sin embargo, cuando la plasmina está unida a residuos de lisina en la fibrina, la inhibición por parte de la α_2-AP está notablemente reducida. En otras palabras, la mera presencia de un coágulo (es decir, de fibrina) promueve la degradación del coágulo (es decir, fibrinólisis).

BIBLIOGRAFÍA

La lista de referencias está disponible en www.StudentConsult.com.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

BIBLIOGRAFÍA

Libros y revisiones

Abrams CS. Intracellular signaling in platelets. Curr Opin Hematol 2005;12:401-5.

Haynes RH. Physical basis of the dependence of blood viscosity on tube radius. Am J Physiol 1960;198:1193-200.

Maeda N, Shiga T. Velocity of oxygen transfer and erythrocyte rheology. News Physiol Sci 1994;9:22-7.

Monroe DM, Hoffman M. What does it take to make the perfect clot? Arterioscler Thromb Vasc Biol 2006;26(1):41-8.

Romero MF, Chen A-P, Parker MD, Boron WF. The SLC4 family of bicarbonate (HCO_3^-) transporters. Mol Aspects Med 2013;34:159-82.

Weisel JW. Fibrinogen and fibrin. Adv Protein Chem 2005;70:247-99.

Artículos de revista

Bishop JJ, Nance PR, Popel AS, et al. Effect of erythrocyte aggregation on velocity profiles in venules. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2001;280:H222-36.

Cinar Y, Senyol AM, Duman K. Blood viscosity and blood pressure: Role of temperature and hyperglycemia. Am J Hyperten 2001;14:433-8.

Fähraeus R, Lindqvist T. The viscosity of the blood in narrow capillary tubes. Am J Physiol 1931;96:562-8.

Pennica D, Holmes WE, Kohr WJ, et al. Cloning and expression of human tissue-type plasminogen activator cDNA in *E. coli*. Nature 1983;301:214-21.

Pietrangelo A, Panduro A, Chowdhury JR, Shafritz DA. Albumin gene expression is down-regulated by albumin or macromolecule infusion in the rat. J Clin Invest 1992;89:1755-60.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CAPÍTULO 19

ARTERIAS Y VENAS

Emile L. Boulpaep

DISTRIBUCIÓN ARTERIAL Y SISTEMAS DE EXTRACCIÓN VENOSA

La **hemodinámica** es el estudio de las leyes físicas de la circulación sanguínea. Por tanto, valora las propiedades del «contenido» (es decir, la sangre) y el «continente» (es decir, los vasos sanguíneos). En el capítulo 18 se han descrito las propiedades de la sangre. En este capítulo abordaremos fundamentalmente las propiedades de los vasos sanguíneos. La circulación no es un sistema de tubos rígidos. Asimismo, la anatomía y las funciones de los diversos segmentos de la vasculatura difieren notablemente entre sí. Dado que la función de la circulación es transportar sustancias por todo el cuerpo, el sistema circulatorio se ramifica en un entramado de miles de millones de capilares diminutos. Podemos considerar las **arterias** como un *sistema de distribución,* la **microcirculación** como un *sistema de difusión y filtración* y las **venas** como un *sistema de extracción.*

Las propiedades físicas de los vasos tienen mucha relación con el grado de ramificación del circuito

La aorta se ramifica en miles de millones de capilares que, en último término, se reagrupan en una sola vena cava (fig. 19-1, panel 1). En cada nivel de arborización de la circulación periférica, los valores de determinados parámetros clave varían de manera espectacular:

1. Número de vasos en cada nivel de arborización.
2. Radio de un vaso individual normal.
3. Suma del área de sección transversal de todos los vasos en el mismo nivel.
4. Promedio de la velocidad lineal del flujo sanguíneo dentro de un vaso individual.
5. Flujo (es decir, volumen por segundo) a través de un vaso individual.
6. Volumen de sangre relativo (es decir, la fracción del volumen de sangre total del cuerpo presente en todos los vasos de un nivel concreto).
7. Tiempo de circulación (es decir, tránsito) entre dos puntos de un circuito.
8. Perfil de presión a lo largo de una porción determinada del circuito.
9. Estructura de las paredes vasculares.
10. Propiedades elásticas de las paredes vasculares.

En este apartado comentaremos los parámetros 1 a 5 y en los dos apartados siguientes, los parámetros 6 a 8. En un segundo subcapítulo, comentaremos los parámetros 9 y 10.

El **número de vasos** a un nivel de arborización concreto (tabla 19-1) aumenta notablemente desde una sola aorta hasta $\sim 10^4$ arterias pequeñas, $\sim 10^7$ arteriolas y finalmente $\sim 4 \times 10^{10}$ capilares. Sin embargo, en reposo normalmente solo un 25% de los capilares están abiertos al flujo. Por último, toda la sangre regresa a un solo vaso donde se unen las venas cavas superior e inferior.

El **radio de un vaso individual** (r_i; v. tabla 19-1) disminuye como resultado de la arborización, decreciendo desde 1,1 cm en la aorta hasta un mínimo de ~3 µm en los capilares de menor calibre. Como el **área de sección transversal** de un vaso individual es proporcional al cuadrado del radio, este parámetro disminuye incluso más vertiginosamente.

La suma del área de sección transversal (v. tabla 19-1) en cualquier nivel de arborización es la suma de las áreas de sección transversal por separado de todos los vasos paralelos en dicho nivel. Es decir, es el área que veríamos si cortásemos a través de todos los vasos en el mismo nivel de arborización en el panel 1 de la figura 19-1.

Una ley fundamental de la ramificación vascular es que en cada punto de ramificación el área de sección transversal combinada de los vasos de las siguientes generaciones supera al área de sección transversal del vaso progenitor. En este proceso de bifurcación el incremento más notable en el área de sección transversal se produce en la microcirculación (v. fig. 19-1, panel 2). Una **microcirculación** típica en el músculo liso y la submucosa del intestino (fig. 19-2) consta de una arteriola de primer orden, varios órdenes de arteriolas progresivamente menores, capilares, varios órdenes de vénulas en las cuales desembocan los capilares y finalmente una vénula de primer orden. En los seres humanos el área de sección transversal máxima no está a nivel de los capilares, sino en las vénulas «poscapilares» (es decir, en el cuarto orden). Debido a las anastomosis entre los capilares, estos últimos superan ligeramente en número a las vénulas, mientras que el área de sección transversal unitaria de cada vénula es apreciablemente mayor que el área de un capilar. Asumiendo que solamente una cuarta parte de los capilares suelen estar abiertos, la suma máxima del área de sección transversal de estas vénulas poscapilares puede ser unas 1.000 veces mayor que la sección transversal de la arteria progenitora (p. ej., la aorta), tal y como se muestra en el panel 2 de la figura 19-1.

El perfil del **promedio de la velocidad lineal** del flujo ($\overline{v}$) a lo largo de un circuito vascular (v. fig. 19-1, panel 3) es casi una imagen especular del perfil del área de sección transversal total. Según el principio de continuidad, que es una aplicación del principio de conservación de la masa, el **volumen total del flujo** debe ser el mismo a cualquier nivel de arborización. De hecho, si

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

booksmedicos.org

booksmedicos.org

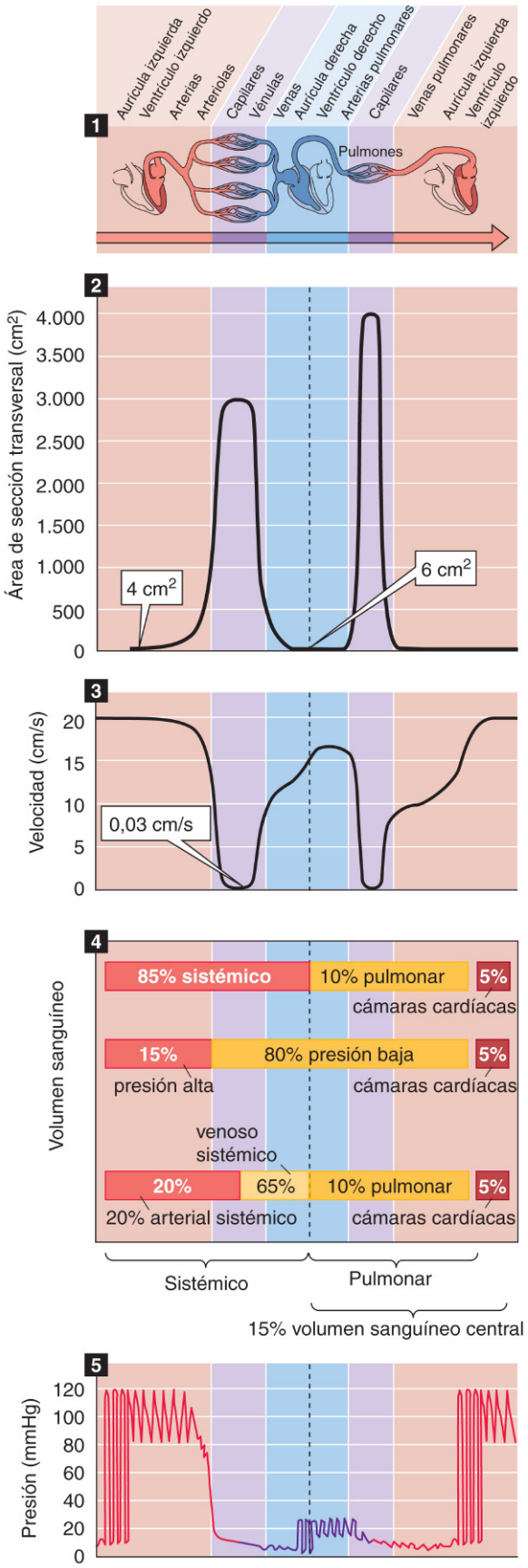


Figura 19-1 Perfil de los parámetros fundamentales a lo largo del sistema cardiovascular. El panel 1 *(arriba)* muestra la ramificación del sistema cardiovascular desde el lado izquierdo al lado derecho del corazón y de vuelta al lado izquierdo. En el panel 2 se muestra la variación del área de sección transversal agregada de todos los vasos a cualquier nivel de ramificación. En el panel 3 se muestra cómo varía la velocidad lineal media de la sangre en vasos típicos. En el panel 4 se muestran las maneras de agrupar el volumen sanguíneo en los diversos compartimentos. En el panel 5 se muestra el perfil de la presión sanguínea, con oscilaciones superpuestas que representan variaciones en el tiempo.

practicamos varios cortes verticales a lo largo del eje *x* en el panel 1 de la figura 19-1, la suma del flujo en cada corte es la misma:

$$F_{total} = \underbrace{A_1 \cdot \overline{v}_1}_{\text{Nivel 1}} = \underbrace{A_2 \cdot \overline{v}_2}_{\text{Nivel 2}} = \underbrace{A_3 \cdot \overline{v}_3}_{\text{Nivel 3}} = \ldots \qquad \textbf{(19-1)}$$

Como consecuencia, $\overline{v}$ debería ser mínima en las vénulas poscapilares (~0,03 cm/s), donde la A_{total} es máxima. Por el contrario, $\overline{v}$ es máxima en la aorta (20 a 50 cm/s). De este modo, tanto los valores de A_{total} como de $\overline{v}$ oscilan unas 1.000 veces desde la aorta a los capilares, pero guardan una relación inversa entre sí. La vena cava, con un área de sección transversal un 50% mayor que la de la aorta, presenta un promedio de velocidad lineal que es aproximadamente un tercio menor.

La magnitud del **flujo en un solo vaso,** a diferencia del flujo total, varía unos 10 órdenes de magnitud. En la aorta el flujo es de unos 83 ml/s, el mismo que el gasto cardíaco (~5 l/min). Cuando cerca del 25% de los capilares están abiertos, un capilar *típico* presenta un promedio de velocidad lineal de 0,03 cm/s y un flujo de 8×10^{-9} ml/s (8 pl/s), unos 10 órdenes de magnitud menor que el flujo en la aorta. En la microcirculación el flujo en un solo vaso oscila de manera considerable. En un extremo, una arteriola de primer orden (r_i de ~30 µm) puede tener un flujo de 20×10^{-6} ml/s. En el otro, los capilares que están cerrados en un momento dado tienen un flujo nulo.

La mayor parte del volumen sanguíneo reside en las venas sistémicas

El **volumen de sangre total** *(V)* del cuerpo de unos 5 litros (v. tabla 5-1) no está distribuido uniformemente a lo largo del eje *x* del panel 1 en la figura 19-1. En cualquier nivel de arborización el volumen sanguíneo total es la suma de los volúmenes de todas las ramas paralelas. En la tabla 19-2 se resume la distribución del volumen sanguíneo total para una mujer de 70 kg expresado en volúmenes de sangre absolutos y en **volúmenes de sangre relativos** (porcentaje de sangre total). En el panel 4 de la figura 19-1 se resumen cuatro formas útiles de agrupar estos volúmenes.

En primer lugar, podemos dividir el volumen sanguíneo en circulación *sistémica* (donde reside el 85% de la sangre), circulación *pulmonar* (~10%) y las cámaras *cardíacas* (~5%). El volumen sanguíneo pulmonar es bastante ajustable (es decir, puede ser mucho mayor del 10%) y está sometido a una regulación meticulosa.

En segundo lugar, como veremos en el apartado siguiente, podemos dividir el volumen sanguíneo en aquel que está contenido en el sistema de *alta presión* (~15%), en el sistema de *baja presión* (~80%) y en las cámaras cardíacas (~5%).

En tercer lugar, podemos agrupar los volúmenes sanguíneos en aquellos situados en el *sistema venoso sistémico* frente al situado en el resto de la circulación. Del 85% del volumen sanguíneo total que reside en la circulación sistémica, cerca de tres cuartas partes (aproximadamente el 65% del total) está en el lado venoso, y en particular en las venas de menor calibre. De este modo, el sistema venoso actúa

booksmedicos.org

booksmedicos.org

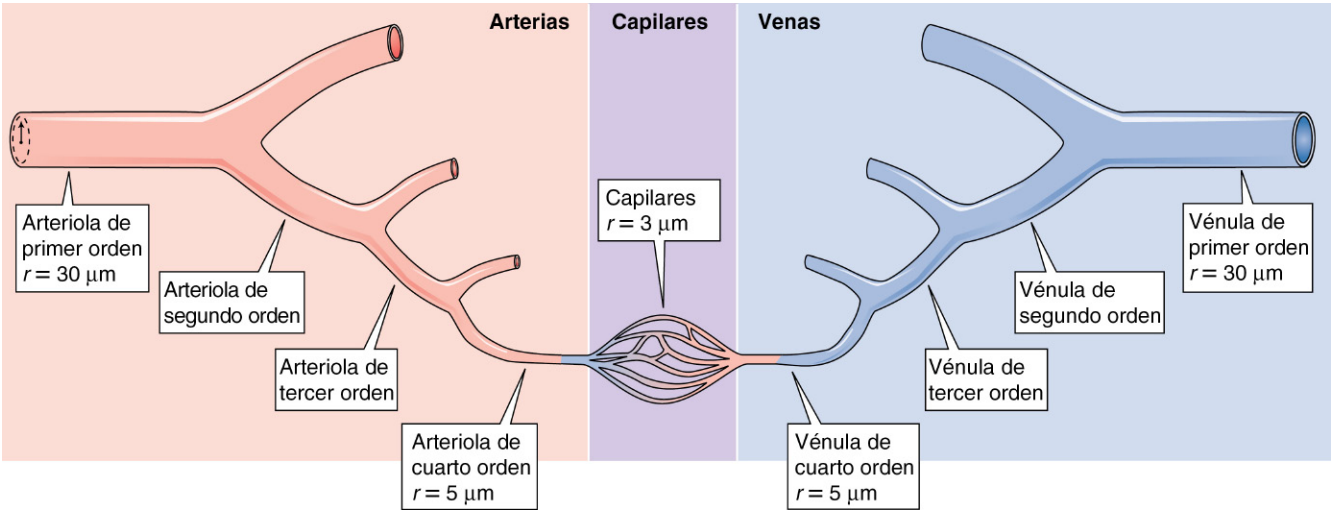


Figura 19-2 Ramificación en una microcirculación típica, la del músculo liso y la submucosa intestinal.

TABLA 19-1 Parámetros fundamentales del sistema vascular que varían con la arborización

PARÁMETRO	AORTA	ARTERIAS PEQUEÑAS*	ARTERIOLAS*	CAPILARES†	VENA CAVA
Número de unidades *(N)*	1	8.000	2×10^7	1×10^{10} abiertos (4×10^{10} total)	1
Radio interno (r_i)	1,13 cm	0,5 mm	15 µm	3 µm	1,38 cm
Área de sección transversal ($A_i = \pi r_i^2$)	4 cm^2	$7{,}9 \times 10^{-3}$ cm^2	$7{,}1 \times 10^{-7}$ cm^2	$2{,}8 \times 10^{-7}$ cm^2	6 cm^2
Área de sección transversal agregada ($A_{total} = N\pi r_i^2$)	4 cm^2	63 cm^2	141 cm^2	2.827 $cm^{2‡}$	6 cm^2
Flujo agregado (F_{total})	83 cm^3/s (ml/s)	83 cm^3/s	83 cm^3/s	83 cm^3/s	83 cm^3/s
Velocidad lineal media ($\bar{v} = F_{total}/A_{total}$)	21 cm/s	1,3 cm/s	0,6 cm/s	0,03 cm/s‡	14 cm/s
Flujo de una sola unidad ($F_i = F_{total}/N = A_i \cdot \bar{v}$)	83 cm^3/s (ml/s)	0,01 cm^3/s	4×10^{-6} cm^3/s	8×10^{-9} cm^3/s‡	83 cm^3/s

*Los valores en esta columna son para una generación representativa.
†Los valores en esta columna son para los capilares más pequeños, en el nivel de ramificación máximo.
‡Asumiendo que solo están abiertos el 25% de los capilares.

TABLA 19-2 Distribución del volumen sanguíneo*

REGIÓN	VOLUMEN ABSOLUTO (ml)		VOLUMEN RELATIVO (%)	
Circulación sistémica		4.200		84
Aorta y grandes arterias	300		6,0	
Arterias pequeñas	400		8,0	
Capilares	300		6,0	
Venas pequeñas	2.300		46,0	
Venas grandes	900		18	
Circulación pulmonar		440		8,8
Arterias	130		2,6	
Capilares	110		2,2	
Venas	200		4,0	
Corazón (telediástole)	360	360	7,2	7,2
Total	5.000	5.000	100	100

*Valores para una mujer de 70 kg. Para un hombre de 70 kg, los valores absolutos aumentan un 10%.

a modo de reservorio del volumen. Los cambios en el diámetro de las venas ejercen un impacto notable sobre la cantidad de sangre que contienen. Por ejemplo, un aumento brusco en la capacidad venosa condiciona un remansamiento de sangre en los segmentos venosos y puede dar lugar a un **síncope** (es decir, desmayos).

Podemos usar una cuarta estrategia para agrupar los volúmenes sanguíneos, dividiendo la sangre en un **volumen sanguíneo central** (volúmenes de las cámaras cardíacas y la circulación pulmonar) frente al resto de la circulación. Este volumen sanguíneo central es muy ajustable y constituye el reservorio de llenado del lado izquierdo del corazón. La insuficiencia cardíaca izquierda puede condicionar que se altere la meticulosa regulación a la que está sometido normalmente el volumen sanguíneo central.

El **tiempo de circulación** es lo que tarda una embolada de sangre en desplazarse a lo largo de toda la longitud de la circulación o a través de un lecho vascular concreto. El tiempo de circulación total (tiempo que se tarda en ir desde el lado izquierdo al lado derecho a través del panel 1 de la fig. 19-1) es aproximadamente de 1 minuto. El tiempo de circulación a través de un solo lecho vascular (p. ej., circulación coronaria) puede ser breve, de unos 10 segundos. Los tiempos de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

circulación pueden obtenerse en los seres humanos inyectando una sustancia como éter en la vena anterocubital y midiendo el tiempo hasta su aparición en el pulmón (4 a 8 segundos), o inyectando una sustancia amarga o dulce y midiendo el tiempo hasta su percepción en la lengua (10 a 18 segundos). Aunque antiguamente se utilizaba el tiempo de circulación en la práctica clínica como un índice del gasto cardíaco, su relevancia fisiológica es escasa. El motivo para determinar el tiempo de circulación fue que un acortamiento implicaría una mejoría del gasto cardíaco. Sin embargo, la interpretación es más complicada, ya que el tiempo de circulación es en realidad el cociente entre el volumen sanguíneo y el flujo sanguíneo:

$$t = \frac{V}{F}$$
$$Unidades: s = \frac{\text{ml}}{\text{ml/s}} \qquad \textbf{(19-2)}$$

Los cambios en el tiempo de circulación reflejan por tanto cambios en el volumen, pero también en el flujo. Por ejemplo, un paciente en insuficiencia cardíaca puede presentar un gasto cardíaco bajo (es decir, *F*) o un aumento del volumen sanguíneo (es decir, *V*), y cualquiera de estos dos elementos podría contribuir a la elevación del tiempo de tránsito.

Las presiones intravasculares a lo largo del circuito sistémico son mayores que a lo largo del circuito pulmonar

En el panel 5 de la figura 19-1 se muestra el perfil de la presión a lo largo de las circulaciones sistémica y pulmonar. Las presiones son bastante mayores en la circulación sistémica que en la pulmonar. Aunque los gastos cardíacos de los lados izquierdo y derecho del corazón son los mismos en estado estable, la resistencia total de la circulación sistémica es bastante mayor que la de la circulación pulmonar (v. págs. 683-684). Esta diferencia explica por qué la presión impulsora corriente arriba promedia ~95 mmHg en la *circulación sistémica* pero solamente ~15 mmHg en la *circulación pulmonar.* En la tabla 19-3 se resumen los valores medios típicos en localizaciones clave de la circulación. Tanto en la circulación sistémica como en la pulmonar, las presiones sistólica y diastólica decaen corriente abajo desde los ventrículos (fig. 19-3). Las presiones instantáneas varían a lo largo de cada ciclo cardíaco para gran parte del sistema circulatorio (v. fig. 19-1, panel 5). Además, las presiones venosas sistémica y pulmonar varían con el ciclo respiratorio y la presión venosa en las extremidades inferiores varía en función de la contracción del músculo esquelético.

TABLA 19-3 Presiones medias en las circulaciones sistémica y pulmonar

LOCALIZACIÓN	PRESIÓN MEDIA (mmHg)
Arterias grandes sistémicas	95
Arteriolas sistémicas	60
Capilares sistémicos	25 (rango, 35-15)
Vénulas sistémicas	15
Venas sistémicas	15-3
Arteria pulmonar	15
Capilares pulmonares	10
Venas pulmonares	5

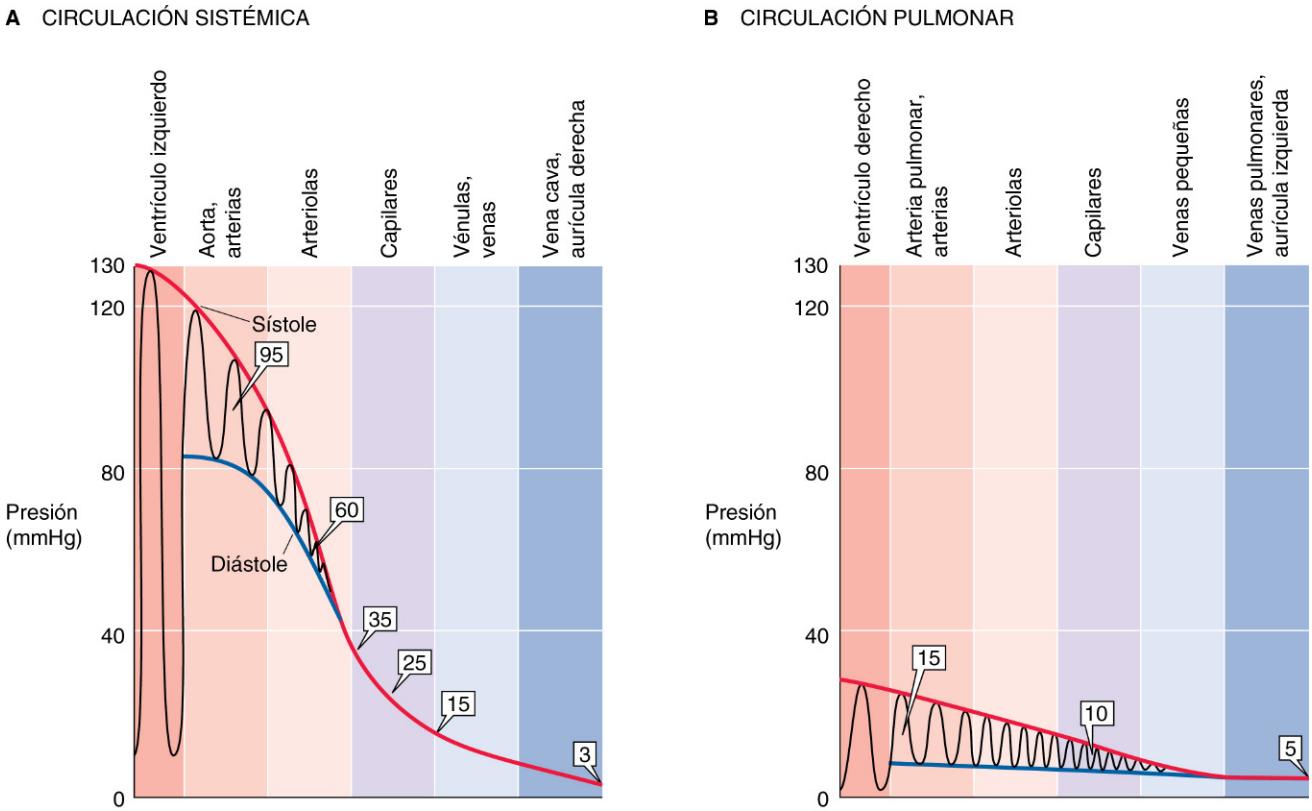


Figura 19-3 Perfiles de presión a lo largo de las circulaciones sistémica y pulmonar. En **A** y **B** las oscilaciones representan variaciones en el tiempo, no distancia. Los números en cuadros indican presiones medias.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Como ya hemos señalado, la circulación puede dividirse en un sistema de alta presión y otro de baja presión. El **sistema de alta presión** se extiende desde el ventrículo izquierdo en *estado contraído* hasta el final de las arteriolas sistémicas. El **sistema de baja presión** se extiende desde los capilares sistémicos, a través del resto del circuito sistémico, hasta el lado derecho del corazón, y después a través del circuito pulmonar hacia el lado izquierdo del corazón en *estado relajado*. El circuito pulmonar, a diferencia del circuito sistémico, es enteramente un sistema de baja presión; las presiones arteriales medias normalmente no superan los 15 mmHg y las presiones capilares no suben por encima de 10 mmHg.

En condiciones normales, el descenso más notable de la presión en la circulación sistémica ocurre en las arteriolas, la zona de mayor resistencia vascular

Si asumimos en aras de simplificar que el lado izquierdo del corazón se comporta como un generador de presión constante de 95 mmHg y el lado derecho del corazón se comporta como un generador de presión constante de 15 mmHg, la resistencia de cada segmento vascular es la que determina el perfil de descenso de la presión entre los extremos arteriales situados corriente arriba y los venosos situados corriente abajo en la circulación. En particular, la diferencia de presión entre dos puntos a lo largo del eje del vaso (es decir, la diferencia de presión impulsora, ΔP) depende del flujo y de la resistencia: $\Delta P = F \cdot R$ (v. pág. 412). Según la ley de Poiseuille (v. pág. 415), la resistencia (R_i) de un segmento vascular individual no ramificado es inversamente proporcional a la cuarta potencia del radio. De este modo, *el descenso de presión entre dos puntos cualesquiera a lo largo del circuito depende de forma crítica del diámetro de los vasos* entre estos dos puntos. Sin embargo, el descenso de presión ($\Delta P/\Delta x$) más notable *no* ocurre a lo largo de los capilares, donde los diámetros vasculares son menores, sino a lo largo de las *arteriolas precapilares*. ¿Por qué? La **resistencia agregada** aportada por los vasos de un orden concreto de arborización no solo depende de su radio medio, sino también del *número* de vasos en paralelo. N19-1 Cuantos más vasos haya en paralelo menor será la resistencia agregada (v. ecuación 19-3). Aunque la resistencia de un solo capilar es mayor que la de una sola arteriola, los capilares superan en número a las arteriolas por mucho (tabla 19-4). El resultado es que la resistencia agregada es mayor en las arteriolas y es aquí donde se produce el descenso más notable de la ΔP.

La presión intravascular local depende de la distribución de la resistencia vascular

Acabamos de ver que la ΔP entre un punto de control situado corriente arriba y un punto de control situado corriente abajo depende de la resistencia entre esos dos puntos. ¿Qué determina la presión absoluta en alguna localización *entre* estos dos puntos de control? Para responder a esta pregunta necesitamos conocer no solo la presión arterial corriente arriba y la presión venosa corriente abajo, sino también la *distribución de la resistencia* entre estos dos puntos de control. Un buen ejemplo para explicar este concepto es la distribución de la resistencia y de la presión en la microvasculatura sistémica. Dado que la presión corriente arriba en la arteriola y la presión corriente abajo en la vénula influyen sobre la presión en el punto medio del capilar (P_c), también dependerá del tamaño relativo de las resistencias situadas corriente arriba y corriente abajo. En el caso de un circuito simple ilustrado en la figura 19-4*A*, N19-2

$$P_c = \frac{(R_{post} / R_{pre}) \cdot P_a + P_v}{1 + (R_{post} / R_{pre})} \qquad \textbf{(19-3)}$$

donde P_a es la presión arteriolar, P_v es la presión en la vénula, R_{pre} es la resistencia precapilar corriente arriba del lecho capilar y R_{post} es la resistencia poscapilar corriente abajo del capilar.

De esta ecuación podemos extraer tres conclusiones acerca de la presión microvascular. En primer lugar, aunque en nuestro ejemplo la presión arteriolar es de 60 mmHg y la presión venular es de 15 mmHg (v. tabla 19-3), la presión capilar no es necesariamente la media aritmética de 37,5 mmHg. Según la ecuación 19-3, la P_c solo sería la media aritmética si las resistencias precapilar y poscapilar fuesen idénticas (es decir, $R_{post}/R_{pre} = 1$). El hallazgo de que la P_c es de unos 25 mmHg en la mayoría de los lechos vascu-

TABLA 19-4 Estimaciones de la resistencia arteriolar y capilar total*

	ARTERIOLAS	CAPILARES
Radio interno (r_i)	15 µm	4 µm†
Resistencia individual (R_i)	~15 × 10^7 dinas·s/cm^5	~3.000 × 10^7 dinas·s/cm^5
Número de unidades (*N*)	1 × 10^7	1 × 10^{10}
Resistencia total ($R_{total} = R_i/N$)	15 dinas·s/cm^5	3 dinas·s/cm^5

*Asumiendo una viscosidad de la sangre de 3 cP y una longitud del vaso de 100 µm.
†El valor de 4 µm es casi el promedio del radio de los capilares.

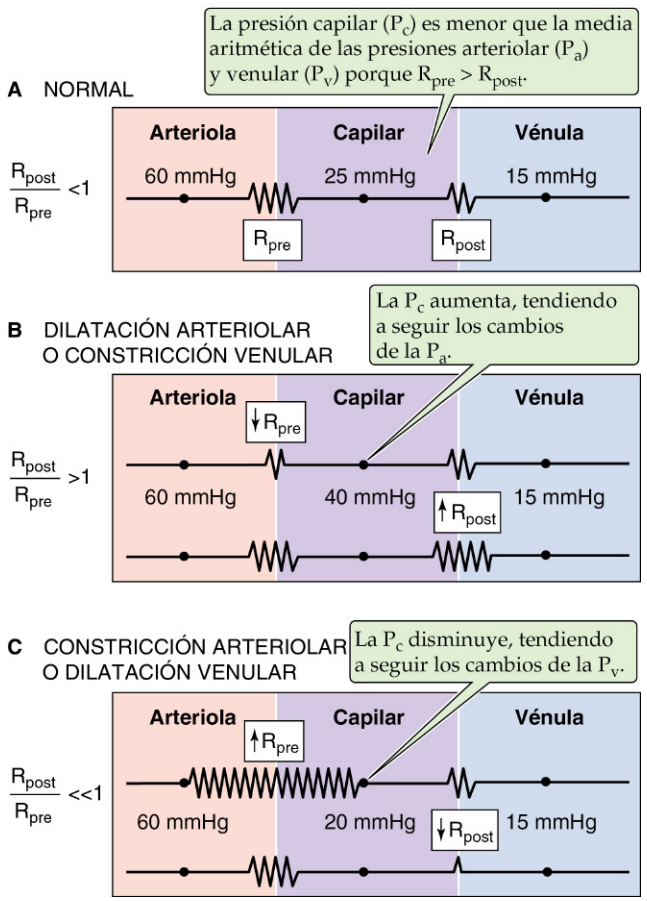


Figura 19-4 Efecto de las resistencias precapilares y poscapilares sobre la presión capilar.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N19-1 Resistencia relativa de las arteriolas frente a los capilares

Colaboración de Emile Boulpaep

En el capítulo 17 introdujimos el concepto de cómo calcular la resistencia agregada de un grupo de vasos sanguíneos (o resistencias) dispuestos en paralelo. Utilizamos la ecuación 17-3, mostrada aquí como ecuación NE 19-1:

$$\frac{1}{R_{total}} = \frac{1}{R_1} + \frac{1}{R_2} + \frac{1}{R_3} + \ldots \qquad \textbf{(NE 19-1)}$$

Si asumimos que cada N ramas paralelas tienen la misma resistencia R_i (es decir, $R_i = R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = \ldots$), entonces la resistencia global es

$$\frac{1}{R_{total}} = \frac{1}{R_i} + \frac{1}{R_i} + \frac{1}{R_i} + \ldots = \frac{N}{R_i} \qquad \textbf{(NE 19-2)}$$

De este modo,

$$R_{total} = \frac{R_i}{N} \qquad \textbf{(NE 19-3)}$$

Si la aorta da lugar a 10^7 arteriolas (el N en las ecuaciones anteriores), cada una con una resistencia (R_i) de 15×10^7 dinas·s/cm^5, entonces la resistencia total de todas las arteriolas sería de 15 dinas·s/cm^5:

$$R_{total} = \frac{R_i}{N} = \frac{15 \times 10^7}{10^7} = 15 \text{ dinas·s/cm}^5 \qquad \textbf{(NE 19-4)}$$

Si la misma aorta da lugar a 3.000×10^7 capilares *(N)*, cada uno con una resistencia (R_i) de 1×10^{10} dinas·s/cm^5, entonces la resistencia total de todos los capilares sería de 3 dinas·s/cm^5:

$$R_{total} = \frac{R_i}{N} = \frac{3.000 \times 10^7}{10^{10}} = 3 \text{ dinas·s/cm}^5 \qquad \textbf{(NE 19-5)}$$

Así pues, como los capilares superan en número a las arteriolas por mucho su resistencia agregada es menor, aunque su resistencia unitaria es considerablemente mayor.

N19-2 Derivación de la ecuación para la presión en la zona capilar media

Colaboración de Emile Boulpaep

En la página 451 del texto presentamos la ecuación 19-3 (mostrada aquí como ecuación NE 19-6)

$$P_c = \frac{(R_{post}/R_{pre}) \cdot P_a + P_v}{1 + (R_{post}/R_{pre})} \qquad \textbf{(NE 19-6)}$$

La presión capilar (P_c) depende de la presión arteriolar (P_a), la presión venular (P_v), la resistencia precapilar situada corriente arriba en el lecho capilar (R_{pre}) y la resistencia poscapilar situada corriente abajo en los capilares (R_{post}). Esta ecuación describe el equivalente hidrodinámico de la caída de voltaje eléctrico («divisor de voltaje») a través de cada una de las dos resistencias en serie, como el par de resistencias de la figura 19-4*A*.

Debido a la conservación del flujo a lo largo del circuito vascular, el flujo *(F)* a través de la R_{pre} y la R_{post} es por definición el mismo. Para cada uno de los dos elementos de resistencia la ley de Ohm de la hidrodinámica (v. ecuación 17-1) afirma que:

$$P_a - P_c = F \cdot R_{pre} \qquad \textbf{(NE 19-7)}$$

$$P_c - P_v = F \cdot R_{post} \qquad \textbf{(NE 19-8)}$$

Así pues, como la F es idéntica en las ecuaciones NE 19-7 y NE 19-8,

$$(P_a - P_c)/R_{pre} = (P_c - P_v)/R_{post} \qquad \textbf{(NE 19-9)}$$

Resolviendo para la P_c en la ecuación anterior tenemos lo siguiente:

$$\begin{aligned} (R_{post}/R_{pre}) \cdot (P_a - P_c) &= (P_c - P_v) \\ (R_{post}/R_{pre})P_a - (R_{post}/R_{pre})P_c + P_v &= P_c \\ (R_{post}/R_{pre})P_a + P_v &= P_c + (R_{post}/R_{pre})P_c \\ (R_{post}/R_{pre})P_a + P_v &= P_c[1 + (R_{post}/R_{pre})] \\ [(R_{post}/R_{pre})P_a + P_v] / [1 + (R_{post}/R_{pre})] &= P_c \end{aligned} \qquad \textbf{(NE 19-10)}$$

La última de la serie de ecuaciones anteriores es una reordenación simple de la ecuación NE 19-6 de arriba.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

lares (v. fig. 19-4*A*) implica que la R_{pre} supera a la R_{post} (es decir, $R_{post}/R_{pre} > 1$). En condiciones normales, en la mayoría de los lechos microvasculares el cociente R_{post}/R_{pre} oscila entre 0,2 y 0,4.

La segunda implicación de la ecuación 19-3 es que mientras que la *suma* ($R_{pre} + R_{post}$) es constante, los cambios recíprocos en la R_{pre} y la R_{post} no alterarían la resistencia total del circuito, y por tanto dejarían constantes tanto la P_a como la P_v. Sin embargo, mientras aumente el cociente R_{post}/R_{pre}, la P_c aumentará aproximándose por tanto a la P_a (v. fig. 19-4*B*). Por el contrario, mientras disminuya el cociente R_{post}/R_{pre}, la P_c disminuirá aproximándose a la P_v (v. fig. 19-4*C*). Esta conclusión también es intuitiva. Si redujésemos la R_{pre} a cero (pero aumentásemos la R_{post} para mantener la suma $R_{post} + R_{pre}$ constante) no se produciría ningún descenso de presión a lo largo de los vasos precapilares y la P_c sería la misma que la P_a. Por el contrario, si la R_{post} fuese cero, la P_c sería la misma que la P_v.

La tercera conclusión de la ecuación 19-3 es que, dependiendo del valor del cociente R_{post}/R_{pre}, la P_c puede ser más sensible a cambios en la presión arteriolar que en la venular, o viceversa. Por ejemplo, cuando el cociente R_{post}/R_{pre} es bajo (es decir, $R_{pre} > R_{post}$, como en la fig. 19-4*A* o *C*), la presión capilar tiende a seguir la presión situada corriente abajo en las venas grandes. Este fenómeno explicaría por qué la bipedestación condiciona que se hinchen los tobillos. La elevada presión en las venas grandes de las piernas se traduce en un aumento de la P_c, la cual, como comentaremos más adelante, da lugar a un aumento de trasudación de líquido desde los capilares hacia los espacios intersticiales (v. págs. 467-468). También explica por qué la elevación de los pies, que disminuye la presión en las venas grandes, revierte el edema de los tobillos.

La resistencia vascular varía con el tiempo y depende críticamente de la acción de las células del músculo liso vascular. La *zona de control más importante* de la resistencia vascular en la circulación sistémica está situada en las *arterias pequeñas terminales (o arterias nutricias) y en las arteriolas.* La figura 19-5 ilustra el efecto de la vasoconstricción o la vasodilatación sobre el perfil de la presión. Mientras que la ΔP global entre el origen y el punto de control puede que no varíe apreciablemente durante un cambio en la resistencia vascular, la *forma* del perfil de presión local sí puede variar de un modo notorio. De este modo, durante la constricción arteriolar el descenso de presión entre los dos puntos a lo largo del circuito (es decir, gradiente de presión axial, $\Delta P/\Delta x$) es notable y se concentra en el lado arteriolar (v. fig. 19-5, curva verde). Durante la dilatación arteriolar el gradiente es menos intenso y más disperso (v. fig. 19-5, curva violeta).

Aunque los efectos de la vasoconstricción y la vasodilatación son máximos en las arteriolas locales (banda roja más clara en la fig. 19-5), los efectos se extienden tanto corriente arriba (banda roja más oscura) como corriente abajo (bandas azul y púrpura) desde la zona de vasomoción debido a que el perfil de presión a lo largo del vaso depende del perfil de la resistencia. De este modo, si un elemento vascular contribuye a una fracción mayor de la resistencia total, a lo largo de dicho elemento se producirá una fracción mayor de descenso de la presión.

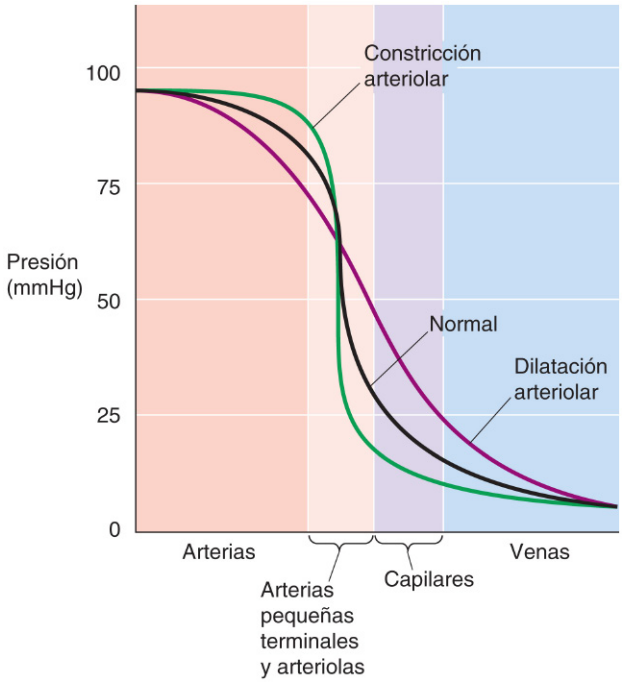


Figura 19-5 Perfiles de presión durante la vasomoción. En este ejemplo asumimos que la constricción o la dilatación de las arterias terminales o las arteriolas no afectan a la presión impulsora global (ΔP) entre la aorta y la vena cava. Esta suposición es razonable en dos casos: 1) la vasoconstricción o la vasodilatación está confinada a un lecho vascular paralelo único (p. ej., una extremidad) y no varía sustancialmente la resistencia periférica total, y 2) incluso aunque *cambie* la resistencia periférica total, la bomba cardíaca sigue manteniendo constantes la presión sistémica arterial y venosa.

PROPIEDADES ELÁSTICAS DE LOS VASOS SANGUÍNEOS

Los vasos sanguíneos son tubos elásticos

Las paredes de los vasos sanguíneos constan de tres capas: íntima, media y adventicia. Los capilares son la excepción, ya que solo tienen una capa íntima de células endoteliales que descansa sobre la lámina basal. Independientemente de la organización de las capas podemos distinguir cuatro bloques de construcción que constituyen la pared vascular: células endoteliales, fibras elásticas, fibras de colágeno y células del músculo liso. En la figura 19-6 se muestra cómo varía a lo largo de todo el circuito vascular la abundancia relativa de estos componentes. Aparte de estos componentes principales, la íntima está invadida por fibroblastos, terminaciones nerviosas y células sanguíneas; también puede haber otros componentes extracelulares (p. ej., proteoglucanos).

Las **células endoteliales** forman una capa única y continua que reviste todos los segmentos vasculares. Los complejos de unión mantienen juntas a las células endoteliales en las arterias, pero son menos numerosos en las venas. La organización de la capa de células endoteliales en los capilares es sumamente variable en función del órgano (v. pág. 461). Los cuerpos glómicos en la piel y en otras localizaciones son una excepción, ya que sus «células endoteliales» se disponen en múltiples capas de células denominadas **células mioepitelioides.** Estos cuerpos glómicos controlan los cortocircuitos o anastomosis arteriovenosas (v. pág. 570).

Las **fibras elásticas** son un material parecido al caucho que es el responsable del estiramiento de los vasos a presiones normales y del estiramiento de otros tejidos (p. ej., los pulmones). Las fibras elásticas constan de dos componentes: una zona central de elastina y una cobertura de microfibrillas. La zona central de elastina consta de un polímero sumamente insoluble de **elastina,** una proteína rica en aminoácidos apolares (es decir, glicina, alanina, valina, prolina). Una vez secretadas al espacio extracelular, las moléculas de elastina mantienen una configuración en espiral al azar. Establecen enlaces covalentes y se acoplan dentro de un entramado de fibras sumamente elástico, capaz de estirarse más de un 100% en condiciones fisiológicas. Las **microfibrillas,** que están compuestas de glucoproteínas y tienen un diámetro de unos 10 nm, son similares a las que se

booksmedicos.org

booksmedicos.org

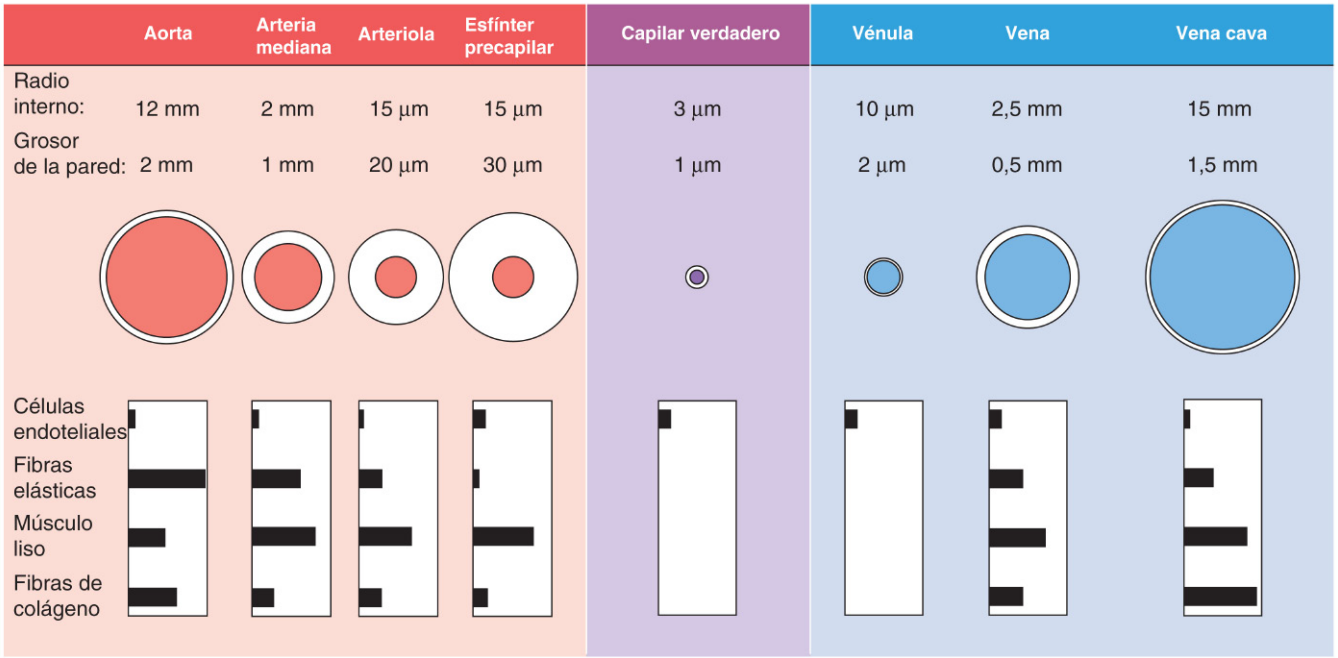


Figura 19-6 Estructura de los vasos sanguíneos. Los valores para las arterias medias, arteriolas, vénulas y venas son meramente ilustrativos, ya que las dimensiones pueden ser sumamente variables. Los dibujos de los vasos no están a escala.

encuentran en la matriz extracelular en otros tejidos. En las arterias, las fibras elásticas están dispuestas en laminillas cilíndricas concéntricas. Las redes de fibras elásticas son abundantes en todos los sitios, salvo en los capilares verdaderos, en las vénulas y en las anastomosis arteriovenosas mencionadas anteriormente.

Las **fibras de colágeno** constituyen una cubierta de material bastante menos extensible que las fibras elásticas, como si fuera la malla sintética de la pared de una manguera de caucho. El colágeno solo puede estirarse entre un 3 y un 4% en condiciones fisiológicas. La unidad básica de las fibras de colágeno en los vasos sanguíneos está compuesta de moléculas de colágeno de tipo I y de tipo III, que son dos de los colágenos fibrilares. Tras secretarse, estas moléculas de triple hélice se agrupan en fibrillas que pueden tener de 10 a 300 nm de diámetro, las cuales se agregan a su vez en fibras de colágeno que pueden tener varias micras de diámetro y son visibles al microscopio óptico. Las fibras de colágeno están presentes por toda la circulación, salvo en los capilares. Las fibras elásticas y las de colágeno forman una red que está organizada con más holgura hacia la superficie interna del vaso que hacia la superficie externa. Las fibras de colágeno suelen unirse a otros componentes de la pared vascular con cierta holgura, de modo que en condiciones normales no están en tensión. El estiramiento de estos otros componentes puede absorber la holgura de las fibras del colágeno contribuyendo a la tensión global.

Las **células del músculo liso vascular (CMLV)** también están presentes en todos los segmentos vasculares, salvo en los capilares. En las arterias *elásticas* las CMLV están dispuestas en espirales con inclinaciones variables, desde prácticamente longitudinales hasta casi transversales o circulares; mientras tanto, en las arterias *musculares* están dispuestas en anillos concéntricos o en hélices poco inclinadas. Las CMLV no contribuyen de un modo apreciable a la tensión elástica de la pared vascular, la cual está determinada fundamentalmente por la elastina y por las fibras de colágeno. Las CMLV ejercen tensión sobre todo mediante contracción activa (v. págs. 238-240 y 459).

La relación entre presión y flujo de los lechos vasculares no es lineal debido a las propiedades elásticas de los vasos

Como los vasos sanguíneos son elásticos, debemos revisar nuestra idea del flujo sanguíneo basada en la ley de Poiseuille para los tubos rígidos (v. pág. 415). La ley de Poiseuille predice una relación lineal entre la presión y el flujo (fig. 19-7*A*, línea discontinua). Sin embargo, en realidad la *relación entre la presión y el flujo es notablemente no lineal* en una preparación *in vivo* de un lecho vascular (v. fig. 19-7*A*, curva roja). Empezando en el pie de la curva roja a una presión impulsora de unos 6 mmHg, vemos que la curva se eleva de forma más pronunciada a medida que aumenta la presión impulsora. El motivo es que este aumento de la presión impulsora (es decir, el gradiente de presión axial) también aumenta la presión transmural, provocando que el vaso se distienda. Como el radio aumenta, la resistencia disminuye y el flujo se incrementa más de lo que cabría esperar en un tubo rígido. Así pues, la representación gráfica se curva hacia arriba. Las *propiedades elásticas* de los vasos son la principal causa de dichas relaciones no lineales entre la presión y el flujo en los lechos vasculares que muestran una «tensión activa» escasa o nula.

A medida que aumenta la presión *impulsora,* y por tanto la presión transmural, también se incrementa el radio del vaso, provocando un descenso de la resistencia (v. pág. 415) (v. fig. 19-7*B,* curva roja). Por el contrario, la resistencia aumenta hacia el infinito cuando desciende la presión impulsora. En el caso de Poiseuille, por supuesto, la resistencia se mantendría constante (v. fig. 19-7*B,* línea discontinua), independientemente de la presión impulsora. Aunque muchos lechos vasculares se comportan como las curvas rojas de la figura 19-7*A* y *B,* veremos en el capítulo 24 que algunos están fuertemente regulados (es decir, la tensión activa varía con la presión). Estas circulaciones especiales muestran por tanto una relación de presión y flujo que difiere sustancialmente de la del sistema de tubos elásticos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

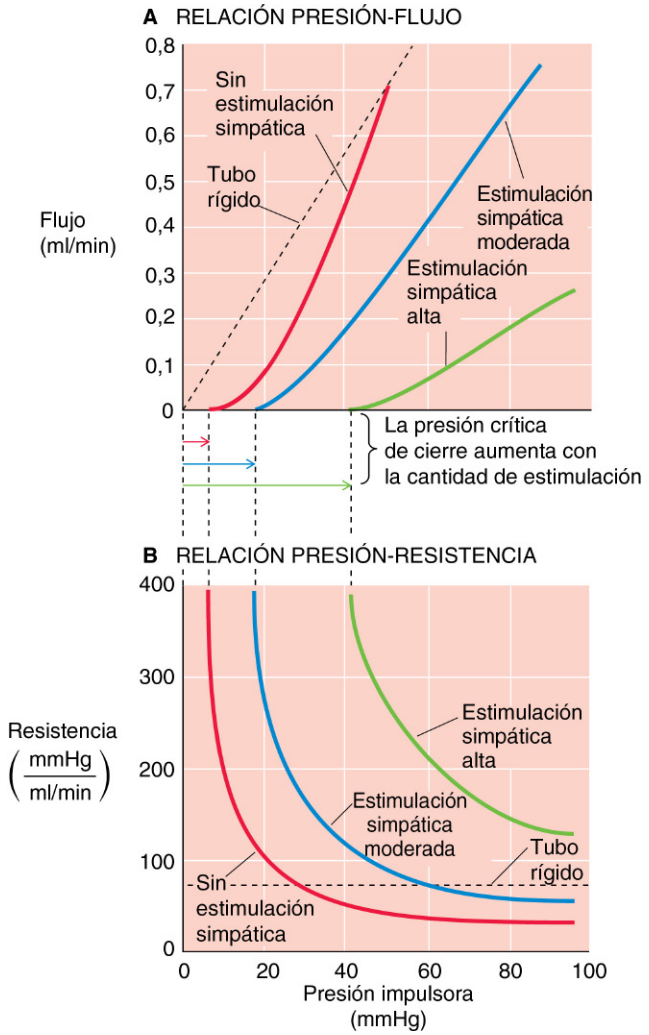


Figura 19-7 Relación no lineal entre la presión, el flujo y la resistencia.
N19-8

La contracción del músculo liso detiene el flujo sanguíneo cuando la presión impulsora desciende por debajo de la presión crítica de cierre

Como ya hemos visto, a valores de presión impulsora bajos la resistencia aumenta bruscamente hacia el infinito (v. fig. 19-7*B*, curva roja). Desde un punto de vista diferente, el flujo cesa por completo cuando la presión desciende por debajo de unos 6 mmHg, que es la presión crítica de cierre (v. fig. 19-7*A*, curva roja). La detención del flujo se debe a la acción combinada de las fibras elásticas y de la tensión activa de las CMLV. Los incrementos graduales en la tensión activa, producidos por ejemplo por la estimulación simpática, desplazan la relación de presión y flujo hacia la derecha y disminuyen la pendiente (v. fig. 19-7*A*, curvas azul y verde), lo cual refleja un aumento en la resistencia sobre el rango de presión total (v. fig. 19-7*B*, curvas azul y verde). La presión crítica de cierre también se desplaza hacia arriba con grados crecientes del tono vasomotor. Este fenómeno es importante en el *shock hipotensivo*, en el cual se produce una vasoconstricción masiva en un intento por elevar la presión arterial, y la presión crítica de cierre se eleva hasta 40 mmHg o más. Como resultado, el flujo sanguíneo puede detenerse por completo en la extremidad de un paciente en shock hipotensivo a pesar de la diferencia de presión finita, aunque pequeña, entre la arteria principal y la vena.

Las fibras elásticas y de colágeno determinan la distensibilidad y la complianza de los vasos

Las arterias y las venas deben soportar presiones transmurales muy diferentes in vivo (v. tabla 19-3). Además, sus volúmenes sanguíneos relativos responden de manera sorprendentemente distinta a los incrementos en la presión transmural (fig. 19-8). Las arterias tienen una capacidad volumétrica baja pero pueden soportar diferencias de presión transmurales grandes. Por el contrario, las venas tienen una capacidad volumétrica grande (y por tanto son capaces de actuar como reservorios sanguíneos), pero solo pueden soportar diferencias de presión transmurales pequeñas.

La abundancia de elementos estructurales en las paredes vasculares también difiere entre las arterias y las venas (v. fig. 19-6). Estas disparidades contribuyen a las diferencias en el comportamiento elástico de estos vasos. Podemos estudiar las propiedades elásticas de un vaso sanguíneo aislado registrando el cambio en el volumen «estático» producido al presurizar el vaso hasta valores diferentes, o por el contrario, registrando el cambio de presión «estática» generado al llenar el vaso con volúmenes de líquido diferentes. Una vez registrada la presión o el volumen experimentalmente, es importante esperar hasta que el vaso deje de responder (es decir, hasta que llegue a un valor estático) antes de registrar los parámetros.

La **distensibilidad volumétrica** expresa las propiedades elásticas de los vasos sanguíneos. Para valorarla resultan de suma utilidad tres parámetros. En primer lugar la **distensibilidad absoluta,** que es el cambio en el volumen para un cambio *macroscópico* en la presión, $\Delta V/\Delta P$. En segundo lugar, como el tamaño sin estiramiento es variable de un vaso a otro, sería preferible normalizar el cambio volumétrico con respecto al volumen inicial no estirado (V_0) y usar por tanto la **distensibilidad normalizada:**

$$\text{Distensibilidad normalizada} = \frac{(\Delta V / V_0)}{\Delta P} \qquad \textbf{(19-4)}$$

Este cociente es una medida del cambio fraccionado de volumen para un cambio concreto de presión. En tercer lugar, el índice de mayor utilidad de la distensibilidad es la **complianza** *(C),* que es la pendiente de la tangente en cualquier punto a lo largo del diagrama de presión y volumen de la figura 19-8:

$$C = \frac{\Delta V}{\Delta P} \qquad \textbf{(19-5)}$$

En este caso los valores de ΔV y ΔP son desplazamientos *diminutos*. Cuanto mayor sea la pendiente de la curva de presión-volumen, mayor será la complianza (es decir, más fácil será aumentar el volumen). En la figura 19-8 la pendiente, y por tanto la complianza, disminuye con volúmenes crecientes. Para esta relación no lineal, esta complianza variable es la pendiente de la tangente a la curva en cualquier punto. Así pues, una lectura de la complianza debería incluir siempre la presión transmural o el volumen en el cual se realizó. Los mismos principios pueden aplicarse para la complianza de las vías respiratorias en los pulmones (v. pág. 610).

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N19-8 Relaciones no lineales entre presión, flujo y resistencia

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

En la figura 19-7*A* la línea discontinua muestra la relación teórica entre la presión y el flujo para un tubo rígido en la que el flujo es directamente proporcional a la presión impulsora. En el caso de un lecho vascular real (curva roja) la relación no es lineal. En primer lugar, la curva no pasa a través del origen (es decir, el flujo es cero hasta que la presión impulsora supera a la **presión crítica de cierre**). En segundo lugar, la curva se inclina hacia arriba porque la presión transmural aumentada ensancha los vasos. El incremento del tono vasomotor (curvas azul y verde) tiene dos efectos: desplazamiento de la presión crítica de cierre hacia la derecha y disminución de la pendiente (es decir, aumento de la resistencia una vez que el vaso está abierto).

En la figura 19-7*B* las tres curvas describen la resistencia para las curvas del mismo color que las de la figura 19-7*A*. En condiciones controladas (sin estimulación simpática, curva roja), la resistencia es infinitamente alta a presiones por debajo de la presión crítica de cierre porque la tensión activa de base hace que el vaso se colapse. Presiones impulsoras mayores hacen que el vaso se dilate, disminuyendo la resistencia con la cuarta potencia del radio. De este modo, la resistencia disminuye de manera espectacular con una presión impulsora creciente. El aumento del tono vasomotor (curvas azul y verde) desplaza las relaciones de presión y resistencia hacia la derecha (reflejando el incremento de las presiones críticas de cierre) y hacia arriba (reflejando la mayor resistencia por todos lados).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

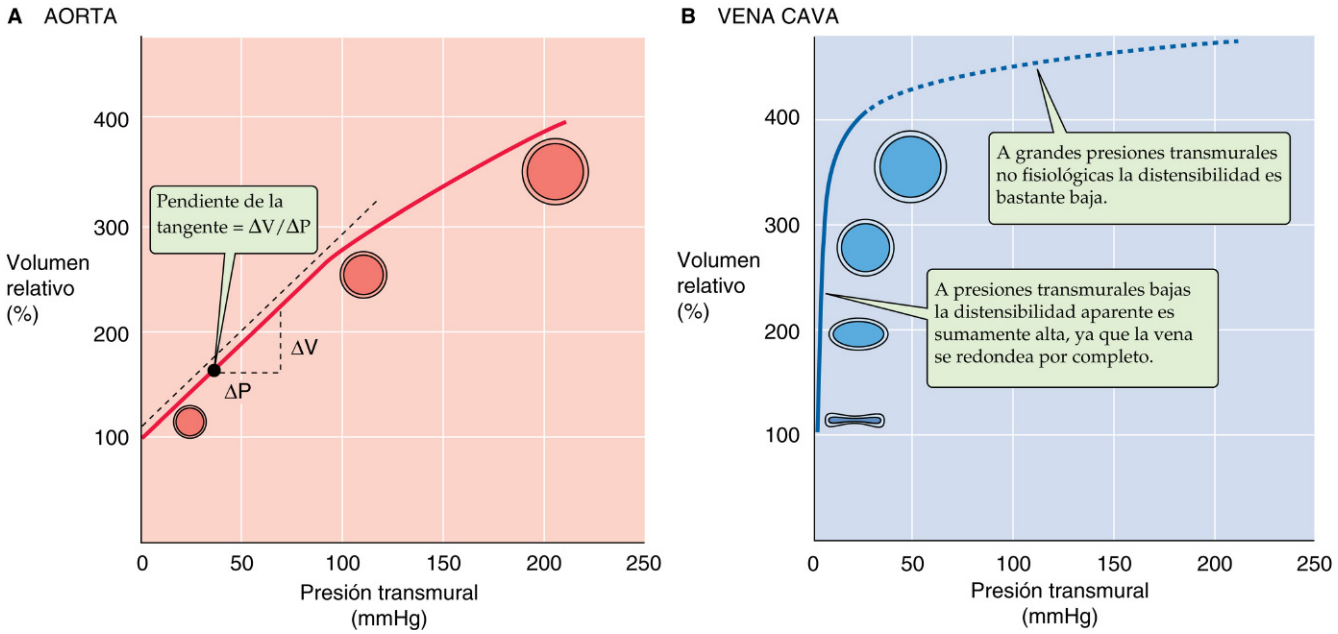


Figura 19-8 Distensibilidad de los vasos sanguíneos. En **A** y **B** un volumen relativo del 100% representa el volumen en un vaso completamente relajado.

Las diferencias en la complianza condicionan que las arterias actúen como vasos de resistencia y las venas como vasos de capacitancia

El volumen de las arterias aumenta a medida que se incrementa la presión transmural. A medida que acumulan el volumen de sangre expulsado con cada latido cardíaco, las arterias sistémicas musculares de gran calibre (p. ej., arteria femoral) aumentan su radio casi un 10%. Este cambio para una arteria *muscular* típica es mucho menor que la distensión que podría observarse para las arterias *elásticas* (p. ej., la aorta), que tienen menos capas de músculo liso y que no están sujetas a control nervioso. La mayor distensibilidad de las arterias elásticas se manifiesta en el diagrama de presión y volumen de la figura 19-8*A*, obtenida tras la relajación del músculo liso. La distensibilidad de la arteria elástica relajada es cuantiosa: el incremento de la presión transmural desde 0 a 100 mmHg (cercana a la presión arterial media normal) aumenta el volumen relativo en casi un 180%. Con incrementos adicionales en la presión y el diámetro la disminución de la distensibilidad es modesta. Por ejemplo, el incremento de la presión transmural desde 100 a 200 mmHg aumenta el volumen relativo en otros ~100 puntos porcentuales adicionales. De este modo, las arterias tienen una composición adecuada para desarrollar y soportar presiones transmurales altas. Como un incremento en la presión solo aumenta de forma modesta el radio en condiciones fisiológicas, y en particular en las arterias musculares, la resistencia de la arteria (inversamente proporcional al r^4) no decae de forma notable. Como las arterias musculares muestran una resistencia bastante estable, a veces se las denomina **vasos de resistencia.**

Las **venas** se comportan de forma muy diferente. El diagrama de presión y volumen de una vena (v. fig. 19-8*B*) demuestra que la distensibilidad es sumamente alta, bastante más que en el caso de las «arterias elásticas», al menos en un rango de presión bajo. En el caso de una vena relajada, un incremento relativamente pequeño de la presión transmural desde 0 a 10 mmHg aumenta el volumen en un 200%. Esta distensibilidad alta en el rango de presión bajo no se debe a una propiedad de las fibras elásticas. Más bien, refleja un cambio en la geometría. A presiones <6 a 9 mmHg la sección transversal de la vena tiene una forma elíptica. Un incremento pequeño en la presión provoca que la vena vaya adquiriendo una forma circular sin aumentar el perímetro pero con un área de sección transversal notablemente aumentada. De este modo, en su rango de presión normal (v. tabla 19-3), las venas pueden aceptar volúmenes de sangre relativamente grandes con un aumento relativamente pequeño de la presión. Como actúan como *reservorios de volumen,* a las venas se las denomina a veces **vasos de capacitancia.** La distensibilidad o complianza verdadera de la pared venosa relacionada con el incremento en el *perímetro* producido por presiones >10 mmHg es bastante escasa, tal y como lo demuestra la pendiente plana a presiones mayores en la figura 19-8*B*.

¿Cuál es la comparativa de las venas y las arterias elásticas en respuesta a un aumento brusco del volumen (ΔV)? Cuando el corazón expulsa su volumen sistólico hacia la aorta, la presión intravascular aumenta de forma modesta desde 80 a 120 mmHg. Este cambio en la presión intravascular, conocido también como presión del pulso (v. pág. 418), es el mismo que el cambio en la presión transmural. Ya hemos visto que la distensibilidad venosa es baja en este rango de presión «arterial». Así pues, si fuésemos a sobrecargar a una vena con un incremento súbito del volumen (ΔV) en el rango de la presión arterial, el incremento en la presión transmural (ΔP) sería mucho mayor que en una arteria del mismo tamaño. De hecho, esto es lo que sucede cuando un cirujano utiliza un segmento de la vena safena en las derivaciones coronarias anastomosando la vena entre dos puntos de una arteria coronaria para sortear una zona de obstrucción.

Los cambios en el volumen de los vasos durante el ciclo cardíaco se deben a cambios en el radio más que a cambios en la longitud. Durante la expulsión de sangre durante la sístole, la longitud de la aorta torácica puede que aumente solamente un 1%. N19-3

La ley de Laplace describe cómo aumenta la tensión en la pared del vaso con la presión transmural

Como la distensibilidad depende de las propiedades elásticas de la pared vascular, en este apartado nos centraremos en cómo una fuerza

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N19-3 Cambios en el volumen del vaso

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

El volumen *(V)* de un vaso es el producto de la media de su área de sección transversal por su longitud *(L)*. Así pues, para un vaso cilíndrico con un radio *r:*

$$V = \pi r^2 L$$

Los *cambios* en el volumen (ΔV) de un vaso, como los que ocurren durante un ciclo cardíaco o un ciclo respiratorio, se deben por lo general a cambios en el radio más que de la longitud. Durante el ciclo cardíaco, la expulsión de un volumen sistólico de 70 ml de sangre durante la sístole genera un aumento sustancial en el radio de la aorta *torácica,* lo que hace que la longitud de la aorta torácica aumente solamente un 1%. Además, un descenso del 1% en la longitud de la aorta *abdominal* compensa este aumento en la longitud de la aorta torácica.

En el caso de los vasos enrollados, un aumento en la longitud del vaso puede aportar una contribución mayor al cambio de volumen. A continuación comentaremos dos ejemplos, vasos en el útero y los situados en la piel «apical».

1. Las arterias que irrigan al útero forman las arterias arqueadas en el interior del miometrio, desde las cuales surgen las arterias radiales orientadas hacia la luz del útero. A medida que las arterias radiales penetran en el endometrio van convirtiéndose en arterias enrolladas espirales. Estas arterias espirales sufren cambios espectaculares durante el crecimiento del endometrio en el transcurso del ciclo endometrial (v. págs. 1124-1126). Durante la fase proliferativa del ciclo las arterias espirales crecen hacia la luz del útero junto con el endometrio. Durante las fases luteínica/secretora las arterias espirales aumentan su enrollamiento. En las páginas 1136-1137 describimos el papel de estas arterias espirales en el flujo sanguíneo materno durante la gestación. En la figura 56-6 también se muestra una arteria espiral sin etiquetar que se ramifica desde la arteria materna.
2. Otro ejemplo de arterias enrolladas son las anastomosis arteriovenosas (cuerpos glómicos) en la piel apical (v. págs. 570-571). Estos vasos actúan como cortocircuitos entre las arteriolas y las vénulas en la dermis y desempeñan un cierto cometido en el control del flujo sanguíneo cutáneo, y por tanto en el flujo de calor desde la parte «central» del cuerpo hasta la piel (v. págs. 1200-1201).

En el caso de los vasos pulmonares los incrementos en el volumen pulmonar estiran los vasos sanguíneos en el interior del parénquima pulmonar, aumentando de este modo su longitud. Imaginemos que el volumen pulmonar aumenta desde un volumen residual (1,5 a 1,9 litros, como se muestra en la fig. 26-8) hasta la capacidad pulmonar total (4,9 a 6,4 litros, como se muestra en la fig. 26-8), dando lugar a un aumento de 3,4 veces en el volumen pulmonar. Si dicho aumento representase un incremento uniforme en los tres ejes del pulmón correspondería a un aumento cercano al 50% a lo largo de cada dimensión.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

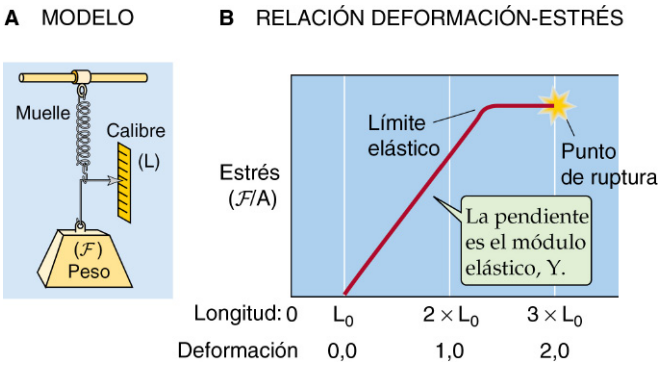


Figura 19-9 Propiedades elásticas de un muelle.

TABLA 19-5 Módulos elásticos (rigidez) de materiales

MATERIAL	MÓDULO ELÁSTICO (dinas/cm²)*
Músculo liso	10^4 o 10^5
Elastina	4×10^6
Caucho	4×10^7
Colágeno	1×10^{10}
Madera	10^{10} a 10^{12}

*1 mmHg = 1.334 dinas/cm².

externa deformará a los materiales elásticos. La deformación se desvanece cuando va desapareciendo la fuerza, de manera que el material va recuperando su estado original. El modelo mecánico más simple de un sólido con elasticidad lineal es un muelle (fig. 19-9*A*). Según la **ley de Hooke,** la elongación ΔL es proporcional a la **fuerza** $(\mathcal{F})$:

$$\mathcal{F} = k \cdot \Delta L \qquad \textbf{(19-6)}$$

donde k es una constante. Si un cuerpo elástico requiere una fuerza mayor para lograr una cierta deformación es más rígido o menos distensible, El estrés máximo que puede soportar el material mientras se mantiene elástico es el **límite elástico.** Si se deformase más allá de este límite el material alcanzaría su punto de fluencia, y a la larga su punto de ruptura.

El **estrés** es la fuerza por unidad de área de sección transversal $(\mathcal{F}/A)$. De este modo, si traccionamos de una banda elástica estirándola desde una longitud inicial L_0 a una longitud final L, el estrés es la fuerza que aplicamos dividida por el área de la banda en la sección transversal. La **deformación o alargamiento** es el incremento fraccionado en la longitud, es decir, $\Delta L/L_0$ o $(L - L_0)/L_0$ (v. fig. 19-9*B*). Una ecuación análoga a la ley de Hooke describe la relación entre el estrés y la deformación:

$$\underbrace{\frac{\mathcal{F}}{A}}_{\text{Estrés}} = Y \underbrace{\left(\frac{L - L_0}{L_0} \right)}_{\text{Deformación}} \qquad \textbf{(19-7)}$$

El factor de proporcionalidad, o **módulo elástico** de Young *(Y),* N19-4 es la fuerza por el área de sección transversal necesaria para estirar el material el doble de su longitud inicial y también la pendiente del diagrama de deformación-estrés en la figura 19-9*B*. Así pues, cuanto más rígido sea el material mayor será la inclinación de la pendiente y mayor será el módulo elástico. Por ejemplo, el colágeno es >1.000 veces más rígido que la elastina (tabla 19-5).

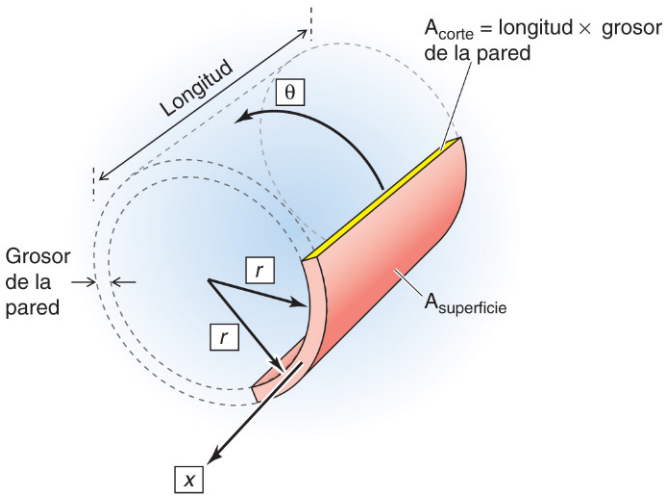


Figura 19-10 Tres ejes de la deformación de un vaso. N19-9

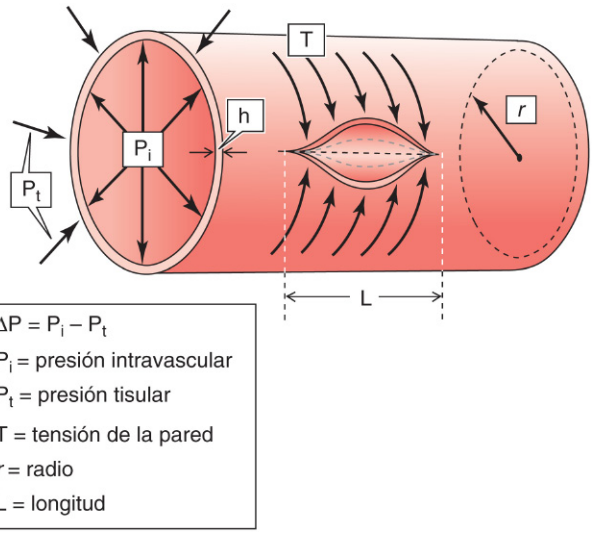


Figura 19-11 Ley de Laplace. Las flechas circunferenciales que intentan aproximar los bordes de un corte imaginario a lo largo de la longitud del vaso representan la fuerza de tensión constrictora en la pared. Las flechas radiales que empujan de la pared hacia fuera representan la fuerza de distensión. En el equilibrio, las dos series de fuerzas se contrapesan.

Como las fibras elásticas y de colágeno no están dispuestas como los muelles lineales simples, el estrés y la deformación que surgen durante la presurización o el llenado de un vaso suceden, al menos en principio, a lo largo de tres ejes (fig. 19-10): 1) una elongación de la circunferencia (θ); 2) una elongación de la longitud axial *(x),* y 3) una compresión del grosor de la pared del vaso en la dirección del radio *(r).* De hecho, la longitud de los vasos sanguíneos cambia realmente poco durante la distensión y el adelgazamiento de la pared no suele ser un factor importante. Así pues, podemos describir las propiedades elásticas de un vaso teniendo en cuenta solamente lo que sucede a lo largo de la circunferencia.

La presión transmural (ΔP) es la fuerza de distensión que tiende a aumentar la circunferencia del vaso. A esta elongación se opone una fuerza en el interior de la pared del vaso. Resulta conveniente expresar esta **tensión** de la pared *(T)* como la fuerza que debe aplicarse para aproximar los dos bordes de un corte imaginario de una longitud L en la pared a lo largo del eje longitudinal del vaso (fig. 19-11). Obsérvese que al usar la tensión

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N19-4 Módulo de Young

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

El módulo elástico usado en la ecuación 19-7 en el texto es el módulo elástico medido en un experimento en el cual se *estira* un objeto. El **módulo elástico tensil,** llamado también módulo elástico de Young, se expresa por el término Y (en honor a Young). Y es una medida de la fuerza necesaria para estirar un material. Si el material que estiramos tiene un área de sección transversal uniforme A, el **estrés** es la fuerza que aplicamos, normalizada para el área de sección transversal $(\mathcal{F}/A)$. El estrés se expresa en unidades de fuerza por área, como dinas por centímetro cuadrado o newton por metro cuadrado. Un **pascal** (Pa) es 1 N/m^2. Como 1 N = 10^5 dinas y 1 m^2 = 10^4 cm^2, 1 Pa = 10 dinas/cm^2.

La elongación que resulta del estrés que aplicamos se expresa como **deformación o alargamiento,** o el cambio en la longitud del material normalizado para su longitud inicial ($[L - L_0]/L_0$). La relación entre el estrés y la deformación se muestra en la ecuación 19-7 (mostrada aquí como ecuación NE 19-11):

$$\underbrace{\frac{\mathcal{F}}{A}}_{\text{Estrés}} = Y \underbrace{\left(\frac{L - L_0}{L_0}\right)}_{\text{Deformación}} \qquad \textbf{(NE 19-11)}$$

Como la deformación es adimensional (es decir, longitud dividida por longitud), el coeficiente Y tiene las mismas unidades que el estrés: dinas por centímetro cuadrado o newton por metro cuadrado = pascales.

En la tabla 19-5 del texto se muestran los módulos elásticos en dinas por centímetro cuadrado, mientras que en los módulos elásticos de ingeniería suelen expresarse en pascales. Como comparativa adicional, el módulo elástico de un hueso largo cortical, como el fémur, es de 2×10^{10} Pa o 2×10^{11} dinas/cm^2, y el de la mayoría de los tipos de aceros es solo de un orden de magnitud mayor, de unos 2×10^{11} Pa o 2×10^{12} dinas/cm^2.

Finalmente, el módulo elástico de los materiales también puede obtenerse midiendo el grado de flexión de un material sometido a un peso concreto. Por ejemplo, podría suspenderse una viga entre dos puntos fijos a cada extremo de ella colocando un peso en el medio. La desviación de la viga se describe mediante una ecuación análoga a la ecuación 19-7 (la cual solamente es válida para el módulo elástico *tensil*).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

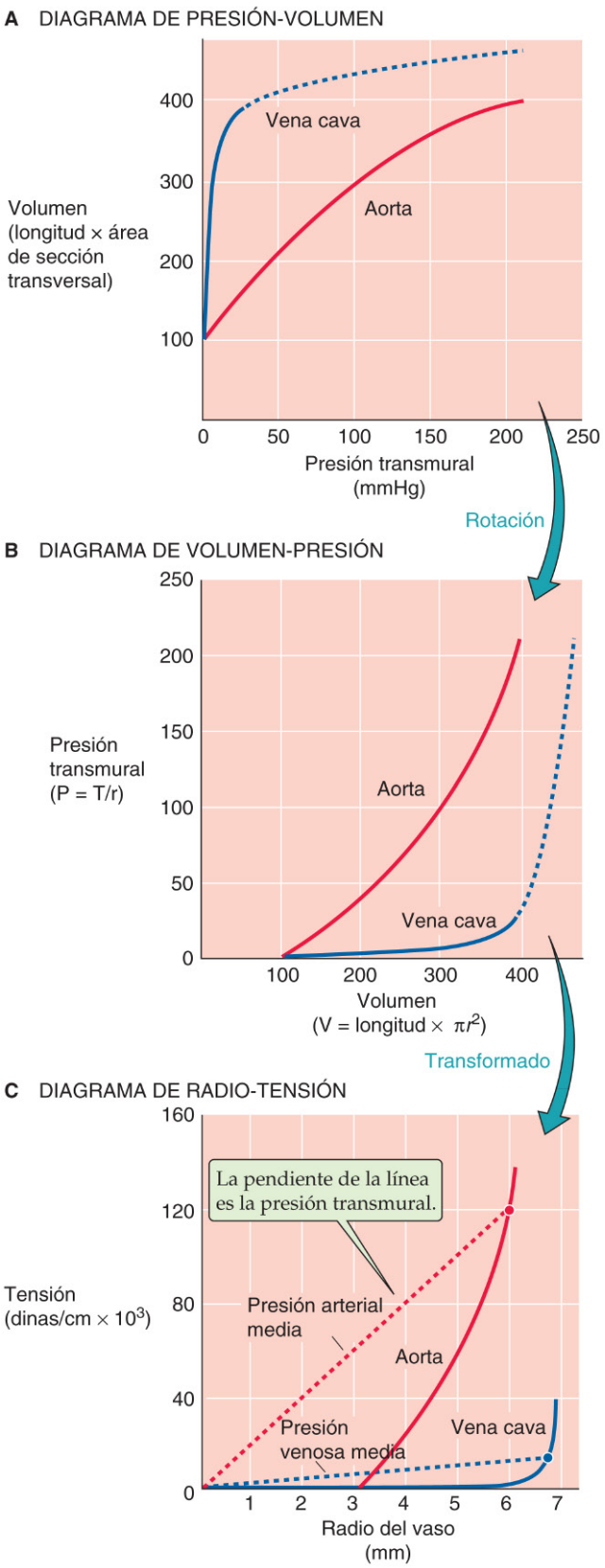


Figura 19-12 Diagrama elástico (tensión frente a radio) de los vasos sanguíneos. En **A** se muestran las curvas de la figura 19-8, *A* y *B*. En **B** la gráfica es el resultado de la inversión de los dos ejes en **A.** En **C** las curvas continuas roja y azul son transformaciones de las curvas de **B.** Si resolvemos para *r,* el eje *x* de **B** (volumen) se convierte en el radio en **C;** si utilizamos la ley de Laplace ($T = \Delta P \cdot r$) para resolver la *T,* el eje *y* de **B** (presión transmural) se convierte en la tensión en **C.**

(*unidades:* dinas por centímetro) en lugar del estrés (*unidades:* dinas por centímetro cuadrado) asumimos que el grosor de la pared del vaso es constante.

El equilibrio entre la ΔP y la T depende del radio del vaso y se expresa por una ley derivada independientemente por Thomas Young y el Marqués de Laplace a principios del siglo XIX. N19-5 Para un cilindro,

$$T = \Delta P \cdot r \qquad \textbf{(19-8)}$$

Así pues, para una presión transmural concreta, la tensión de la pared en el vaso aumenta a medida que se incrementa el radio.

La pared vascular está adaptada para soportar la tensión de la pared, no la presión transmural

En la figura 19-8 representamos gráficamente el volumen de un vaso frente a la presión transmural, comprobando que la pendiente de esta relación es la distensibilidad. Sin embargo, este tipo de análisis no nos aporta información directa de las propiedades tipo muelle de los materiales que constituyen la pared del vaso. Mediante la ley de Laplace ($T = \Delta P \cdot r$) podemos transformar la relación entre presión y volumen en la misma clase de «diagrama elástico» que usamos en la figura 19-9*B* para comprender las propiedades de una goma elástica de caucho.

La figura 19-12*A* está redibujada de los diagramas de presión y volumen de la figura 19-8*A* y *B*. En la figura 19-12*B* invertimos el sistema de coordenadas de modo que el volumen está ahora en el eje *x* y la presión en el eje *y*. Finalmente, en la figura 19-12*C* convertimos el volumen frente al radio en el eje *x* y usamos la ley de Laplace para convertir la presión en tensión de la pared en el eje *y*. Las representaciones de la figura 19-12*C* son análogas al diagrama de deformación-estrés para una goma elástica de caucho (v. fig. 19-9*B*). Así pues, el estiramiento del radio de la aorta (curva roja continua) da lugar a un aumento considerable de la tensión de la pared, lo cual refleja la complianza moderada de la aorta. Por el contrario, la vena cava se rellena a lo largo de un rango amplio de radios antes de que se desarrolle alguna tensión en la pared, lo cual refleja el cambio de configuración que condiciona que *parezca* muy distensible a las presiones bajas que son fisiológicas para una vena. Sin embargo, un estiramiento adicional del radio de la vena provoca un aumento más notorio de la tensión de la pared, lo cual refleja una complianza (distensibilidad) de las venas que es inherentemente limitada. N19-6

¿Qué nos dice la ley de Laplace (v. ecuación 19-8) acerca de la tensión de la pared necesaria para soportar la presión sanguínea en el interior del vaso? En la gráfica de la tensión frente al radio para la aorta de la figura 19-12*C* hemos elegido un solo punto con un radio de 6 mm; como la aorta es relativamente rígida, para estirarla hasta este radio se necesita una tensión de la pared de 120.000 dinas/cm. Según la ley de Laplace, exactamente una *presión,* 200.000 dinas/cm^2 o 150 mmHg, satisface esta combinación de *r* y *T*. En la figura 19-12*C* esta presión está indicada por la *pendiente* de la línea roja discontinua que conecta el origen con nuestro punto. En un ejercicio similar para la vena cava asumimos un radio de ~6,7 mm, parecido al

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N19-5 Ley de Laplace

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

En **N19-9** señalamos que, aunque podríamos considerar hasta tres ejes de relaciones entre el estrés y la deformación para un vaso sanguíneo, el más importante es la relación circunferencial entre el estrés y la deformación. La ley de Laplace ilustra cómo la geometría circunferencial de un tubo elástico depende del equilibrio de la *fuerza de distensión,* que es la generada por la presión transmural (ΔP) que empuja a la pared hacia afuera, y la *fuerza de constricción* derivada de los componentes elásticos en el interior de la pared, que traccionan la pared hacia dentro. Podemos calcular la fuerza de distensión que actúa sobre un vaso (longitud del vaso = L) a partir de la ΔP. Para un vaso sanguíneo, el ΔP es la presión transmural, que es la diferencia entre la presión intravascular y la presión tisular (v. fig. 17-4). La presión es simplemente la fuerza ($\mathcal{F}$) dividida por el área de superficie interna de la pared del vaso, que es ($A_{superficie}$), $2\pi \cdot r \cdot L$. Como no tomamos en cuenta los cambios en el grosor de la pared, el tratamiento presente asume un solo radio (r), que es prácticamente equivalente al radio de la zona media de la pared. Así pues,

$$\mathcal{F}_{distensión} = \Delta P \cdot A_{superficie} = \Delta P \cdot 2\pi \cdot r \cdot L \qquad \textbf{(NE 19-12)}$$

Si normalizamos esta fuerza de distensión por unidad de longitud del vaso, $\mathcal{F}/L$ (en dinas por centímetro), tenemos lo siguiente:

$$\frac{\mathcal{F}_{distensión}}{L} = \Delta P \cdot 2\pi \cdot r \qquad \textbf{(NE 19-13)}$$

La **fuerza de constricción** que equilibra a la fuerza de distensión es el estrés circunferencial en la pared del vaso. Este estrés es la fuerza que debe aplicarse para aproximar los dos bordes de un corte imaginario de longitud L que se ha practicado a través de la pared del vaso, a lo largo del eje longitudinal de la pared vascular (v. fig. 19-11). Podemos imaginar que, como cortamos a través de la pared del vaso, vemos que el área de la sección transversal del corte a través de la pared (A_{corte}) es $A_{corte} = h \cdot x$, donde h es el grosor de la pared. Esta área de sección transversal está resaltada en amarillo en la figura 19-10 y se etiqueta como «A_{corte}». El **estrés circunferencial** es la fuerza que actúa sobre el área A_{corte}. Sin embargo, como carecemos de información acerca del grosor de la pared, y por tanto del valor de A_{corte}, ignoraremos la dimensión del grosor y en su lugar nos centraremos en la **fuerza de constricción por unidad de longitud** del corte en lugar de por unidad de área. De este modo, en lugar de trabajar con el estrés circunferencial ($\mathcal{F}/A_{corte}$) del vaso trabajaremos con la tensión circunferencial ($\mathcal{F}/L$, en dinas por centímetro):

$$\frac{\mathcal{F}_{constricción}}{L} = T \qquad \textbf{(NE 19-14)}$$

Para que el sistema esté en equilibrio el trabajo realizado por la fuerza de distensión debe equilibrar el trabajo realizado por la fuerza de constricción. El trabajo son las veces que se desplaza la fuerza. El trabajo realizado por la fuerza de distensión (v. ecuación NE 19-13) se realiza a lo largo de un desplazamiento en el eje radial (Δr), tal y como se muestra en la figura 19-10:

$$\begin{aligned}\text{Trabajo de distensión} &= \mathcal{F} \cdot \Delta r \\ &= \Delta P \cdot 2\pi \cdot r \cdot \Delta r\end{aligned} \qquad \textbf{(NE 19-15)}$$

El trabajo realizado por la fuerza de constricción (v. ecuación NE 19-14) se lleva a cabo a lo largo de un desplazamiento en el eje circunferencial y tiene una magnitud de $2\pi \cdot \Delta r$:

$$\text{Trabajo de constricción} = T \cdot 2\pi \cdot \Delta r \qquad \textbf{(NE 19-16)}$$

Basándonos en los principios del trabajo virtual y de la conservación de la energía concluimos que, en equilibrio, el trabajo de distensión (v. ecuación NE 19-15) es el mismo que el trabajo de constricción (v. ecuación NE 19-16):

$$\begin{aligned}&\text{Trabajo de distensión} = \text{trabajo de constricción} \\ &\Delta P \cdot 2\pi \cdot r \cdot \Delta r = T \cdot 2\pi \cdot \Delta r\end{aligned} \qquad \textbf{(NE 19-17)}$$

Simplificando esta ecuación tendremos la **ley de Young/Laplace** para un cilindro:

$$\Delta P = T/r \qquad \textbf{(NE 19-18)}$$

o

$$T = \Delta P \cdot r$$

Como veremos en la página 613, la ecuación 27-6 describe la ley de Laplace para una esfera, como un globo. En este caso la ecuación de Young y de Laplace se convierte en:

$$\Delta P = 2T/r \qquad \textbf{(NE 19-19)}$$

En este caso ΔP es la presión que distiende el globo (es decir, la diferencia entre las presiones interna y externa), T es la tensión en el interior de la pared del globo y r es el radio del globo. Si en lugar de ser un globo la esfera fuese una burbuja de jabón, T sería la tensión superficial.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N19-9 Ejes de deformación de un vaso

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

La figura 19-10 del texto muestra los tres ejes a lo largo de los cuales puede ocurrir la deformación durante el llenado de un vaso sanguíneo: **circunferencial (θ), longitudinal *(x)*** y **radial *(r).*** Por tanto, a medida que un vaso sanguíneo va distendiéndose al llenar la sangre su luz podemos considerar tres tipos de estrés y tres tipos de deformación, cada uno con una orientación diferente. Las tres deformaciones son las siguientes:

1. Una elongación de la circunferencia ($\Delta\theta = \Delta 2\pi r$), donde r es el promedio del radio interno (r_1) y del radio externo (r_2) del vaso, tal y como se muestra en la fig. 17-4.
2. Una elongación de la longitud del vaso (Δx).
3. Una compresión del grosor de la pared del vaso (Δh) en la dirección del radio; es decir, un cambio en la *diferencia* entre los radios externo e interno, $\Delta(r_2 - r_1)$.

Como se señala en **N19-3,** los vasos sanguíneos realmente varían poco en longitud durante la distensión, y por tanto podemos descartar la deformación (alargamiento)-estrés a lo largo del eje x de la figura 19-10. Aunque el adelgazamiento de la pared no sucede durante la distensión del vaso sanguíneo, el estrés radial derivado de la compresión de la pared suele ser bastante menos que el estrés circunferencial; por tanto, también ignoraremos la deformación-estrés a lo largo del eje r. Así pues, solo nos resta considerar la relación de deformación-estrés a lo largo del eje circunferencial (θ), proporcionado por la ley de Laplace en la ecuación 19-8:

$$T = \Delta P \cdot r$$

Obsérvese que en la ecuación anterior el **estrés** (es decir, la fuerza por unidad de área) es sustituida por la **tensión** (es decir, fuerza por unidad de longitud).

N19-6 Diagramas de longitud-tensión frente a deformación-estrés

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

En la figura 19-12*C* del texto representamos la tensión de la pared de un vaso sanguíneo cilíndrico frente a su radio (*r,* en milímetros). Esta **tensión de la pared** es la fuerza por unidad de longitud (*T,* en dinas por centímetro) de un corte imaginario en la pared de un vaso sanguíneo (v. fig. 19-10). El radio en la figura 19-12*C* está relacionado por una constante (2π) con la *longitud* de la circunferencia del vaso ($2\pi r$). Así pues, el eje x es realmente una longitud, de modo que la figura 19-12*C* es realmente un diagrama de **longitud-tensión** parecido al mostrado para la tensión pasiva en el músculo (v. fig. 9-9*C*). No obstante, obsérvese que en la figura 9-9*C* lo que representamos en el eje y era el porcentaje de fuerza activa máxima, no la tensión de la pared (en la cual la fuerza está normalizada con la longitud de un corte imaginario en el vaso).

Por el contrario, en los estudios de ingeniería las propiedades elásticas de un sólido utilizarían un diagrama de **deformación-estrés** como el mostrado en la figura 19-9*B,* el cual difiere de un diagrama de longitud-tensión tanto en el eje y como en el x. En el eje y de un diagrama de deformación-estrés representamos la fuerza normalizada con el área de sección transversal del material, que define este parámetro como **estrés** (dinas por centímetro cuadrado). En el eje x representamos el cambio fraccionado en la longitud del material, y a este parámetro adimensional se le denomina **deformación.** La ecuación siguiente (que reproduce la ecuación 19-7) demuestra que la relación entre el estrés y la deformación es lineal:

$$\underbrace{\frac{\mathcal{F}}{A}}_{\text{Estrés}} = Y \underbrace{\left(\frac{L - L_0}{L_0}\right)}_{\text{Deformación}} \qquad \textbf{(NE 19-20)}$$

Obsérvese que la constante de proporcionalidad en esta ecuación es el **módulo elástico de Young *(Y),*** que como se demuestra en la tabla 19-5 es característico de un material en concreto.

Resultaría ventajoso convertir el diagrama de longitud-tensión de la figura 19-12*C* en un diagrama de deformación-estrés verdadero, ya que nos permitiría estimar el módulo elástico de Young para la pared del vaso sanguíneo, lo que a su vez nos daría una perspectiva del material que constituye la pared. Para llevar a cabo esta conversión necesitamos 1) convertir el eje y desde la tensión de la pared (dinas por centímetro) a estrés (dinas por centímetro cuadrado) y 2) convertir el eje x desde la longitud absoluta (centímetros) hasta el cambio fraccionado en longitud (adimensional). Partiendo de la definición de estrés tendremos:

$$\begin{aligned}\underbrace{\frac{\mathcal{F}}{A_{\text{corte}}}}_{\text{Estrés}} &= \frac{\mathcal{F}}{(\text{Longitud de corte}) \times (\text{Grosor de la pared})} \\ &= \frac{\mathcal{F}}{\underbrace{(\text{Longitud de corte})}_{\text{Tensión de la pared}}} \times \frac{1}{(\text{Grosor de la pared})} \\ &= \frac{\text{Tensión de la pared}}{\text{Grosor de la pared}}\end{aligned} \qquad \textbf{(NE 19-21)}$$

Vemos que podemos obtener el estrés dividiendo la tensión de la pared (eje y en la fig. 19-12*C*) por el grosor de la pared. Obsérvese que los datos experimentales de la figura 19-12*C* se obtuvieron en vasos de un animal de experimentación con diámetros vasculares que eran aproximadamente la mitad de los de la aorta o la vena cava humanas. Asumiendo que el grosor de la pared de la aorta y de la vena cava en el animal de experimentación fuese de 0,1 cm, podemos convertir el eje y de la figura 19-12*C* a unidades de estrés (dinas por centímetro cuadrado) dividiendo simplemente la tensión de la pared por 0,1 cm. Realizaremos esta conversión por separado para la aorta y para la vena cava, y en el proceso calcularemos el módulo elástico de Young para los materiales que constituyen la pared de la aorta y de la vena cava.

Aorta

Como el diagrama de longitud-tensión de la figura 19-12*C* no era lineal, el diagrama de deformación-estrés resultante tampoco lo será. Por tanto, analizaremos la relación entre la deformación y el estrés en dos puntos diferentes a lo largo de la curva (es decir, en dos grados de elongación diferentes de la circunferencia de la pared vascular).

Para una elongación de la circunferencia de la pared vascular desde un radio de 3,15 mm (la intersección de la curva con el eje x) hasta un radio de 4 mm, el cambio fraccionado en la longitud es $(L - L_0)/L_0 = (4 - 3{,}15)/3{,}15 = 0{,}27$, o un cambio del 27%. Para lograr dicha elongación se necesita aumentar la tensión de la pared desde cero hasta 21.500 dinas/cm. Visto desde otra perspectiva, asumiendo un grosor mural de 0,1 cm debemos aumentar el estrés desde cero hasta (21.500 dinas/cm)/(0,1 cm) o 215.000 dinas/cm^2. Al introducir los valores previos en la ecuación NE 19-20 obtenemos un módulo elástico *(Y)* de ~800.000 dinas/cm^2. Si nos remitimos a la tabla 19-5 vemos que este valor se sitúa a mitad de camino entre el módulo elástico del músculo liso y el de la elastina, lo que sugiere que tanto

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N19-6 Diagramas de longitud-tensión frente a deformación-estrés *(cont.)*

el músculo liso como la elastina contribuyen a las propiedades elásticas de la pared del vaso en este rango de elongación bajo de la circunferencia de la pared vascular.

Para una elongación de la circunferencia de la pared vascular desde un radio de 6 mm (el punto rojo en la curva roja de la fig. 19-12*C*) hasta un radio de 6,1 mm, el cambio fraccionado en la longitud es de (6,1 – 6,0)/6,0 = 0,017, o un cambio del 1,7%. Para lograr esta elongación se necesita que la tensión de la pared aumente desde 120.000 dinas/cm a 140.000 dinas/cm, lo que supone un incremento de la tensión mural de 20.000 dinas/cm. Visto desde otra perspectiva, y asumiendo un grosor de la pared de 0,1 cm, debemos aumentar el estrés en (20.000 dinas/cm)/(0,1 cm) o 200.000 dinas/cm^2. Introduciendo los valores previos en la ecuación NE 19-20 obtenemos un módulo elástico *(Y)* de ~12.000.000 dinas/cm^2. Este módulo elástico estimado supera un poco al módulo elástico de la elastina, lo que indica el probable reclutamiento en este rango de elongación de algún material con un módulo elástico mayor (es decir, colágeno).

Este análisis confirma la conclusión a la que se llegó en la página 458. Así pues, y dependiendo del grado de estiramiento, materiales diferentes con módulos elásticos distintos contribuyen al **diagrama elástico** global de la aorta.

Vena cava

Para una elongación de la circunferencia de la pared vascular desde un radio de 3 mm hasta un radio de 6 mm, el cambio fraccionado en la longitud es de $(L - L_0)/L_0 = (6 - 3)/3 = 1$, o un cambio del 100%. Para lograr dicha elongación se necesita aumentar la tensión de la pared desde 0 a ~1.000 dinas/cm. Asumiendo un grosor de la pared de 0,1 cm, debemos aumentar el estrés desde cero hasta (1.000 dinas/cm)/(0,1 cm) o 10.000 dinas/cm^2. Introduciendo los valores previos en la ecuación NE 19-20 obtenemos un módulo elástico *(Y)* de ~100.000 dinas/cm^2, el cual está en el rango del módulo elástico para el músculo liso puro (v. tabla 19-5). Sin embargo, como el músculo liso está dispuesto en paralelo con la elastina, es imposible traccionar de uno sin hacerlo del otro. De este modo el módulo elástico de ~100.000 dinas/cm^2 es irrealmente bajo. De hecho, el estrés que estamos aplicando en este rango de elongación no supone ningún incremento de deformación en las fibras elásticas ni en las del músculo liso de la pared vascular. Más bien, el pequeño incremento en el estrés de la pared es sencillamente el requerido para modificar la geometría de la vena cava desde su forma elíptica (es decir, colapsada) hasta una forma circular (es decir, completamente redonda), como ya se comentó en la página 455.

Para una elongación de la circunferencia de la pared vascular desde un radio de 6,8 mm (el punto azul en la curva azul de la fig. 19-12*C*) hasta un radio de 6,9 mm, el cambio fraccionado en la longitud es de (6,9 – 6,8)/6,8 = 0,015, o un cambio del 1,5%. Para lograr dicha elongación se necesita aumentar la tensión de la pared desde 20.000 dinas/cm a 40.000 dinas/cm, lo que supone un incremento en la tensión mural de 20.000 dinas/cm. Asumiendo un grosor de la pared de 0,1 cm, debemos aumentar el estrés en (20.000 dinas/cm)/(0,1 cm) o 200.000 dinas/cm^2. Introduciendo los valores previos en la ecuación NE 19-20 obtenemos un módulo elástico *(Y)* de ~13.600.000 dinas/cm^2. El módulo elástico estimado de la vena cava en este rango de elongación de la circunferencia supera en algo al módulo elástico típico de la elastina, lo que indica, al igual que sucede en la aorta, el reclutamiento de un material con un módulo elástico mayor (es decir, colágeno).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

TABLA 19-6 Comparación de las tensiones de la pared y del contenido elástico del tejido en varios vasos

	PRESIÓN TRANSMURAL MEDIA $\triangle P$ (mmHg)	RADIO *(r)*	TENSIÓN DE LA PARED *T* (dinas/cm)	TEJIDO ELÁSTICO*
Aorta	95	1,13 cm	140.000	++++
Arterias pequeñas	90	0,5 cm	60.000	+++
Arteriolas	60	15 µm	1.200	+
Capilares	25	3 µm	10	0
Vénulas	15	10 µm	20	0
Venas	12	>0,02 cm	320	+
Vena cava	10	1,38 cm	18.000	++

*El número de signos + es un índice relativo de la cantidad de tejido elástico.

elegido para la aorta; como la vena cava se deforma fácilmente en este rango, para expandirla hasta este radio solo se necesita una tensión en la pared de 12.000 dinas/cm (línea azul discontinua). Esta combinación de *r* y *T* da como resultado una presión mucho menor, de 18.000 dinas/cm^2 o 13,5 mmHg. Así pues, al comparar vasos de un *tamaño similar,* la ley de Laplace nos dice que se necesita una tensión de la pared alta para soportar una presión elevada.

Al comparar dos vasos de *tamaños diferentes* se demuestra una disparidad entre la tensión de la pared y la presión. Una vena grande, como la cava, debe soportar solamente 10 mmHg de presión transmural, pero está dotada de bastante cantidad de tejido elástico. Por otra parte, un capilar que debe resistir una presión transmural de 25 mmHg carece por completo de tejido elástico. ¿Por qué? La idea clave es que lo que realmente tiene que soportar el vaso no es la presión sino la *tensión de la pared.* Según la ley de Laplace (v. ecuación 19-8), la tensión de la pared es el producto de la presión transmural y el radio ($\Delta P \cdot r$). Por tanto, la tensión de la pared en un capilar (10 dinas/cm) es mucho menor que en la vena cava (18.000 dinas/cm), aunque el capilar está a una presión mayor. En la tabla 19-6 se demuestra que la cantidad de tejido elástico se correlaciona extremadamente bien con la tensión de la pared, pero bastante mal con la presión transmural. Cuanto mayor sea la tensión que deba soportar el vaso, mayor será su complemento de tejido elástico.

La elastina y el colágeno contribuyen por separado a la tensión de la pared de los vasos

Las líneas continuas roja y azul de la figura 19-12*C* se alejan bastante del comportamiento lineal previsto por la ley de Hooke (v. fig. 19-9*B*). Al ir aumentando su estiramiento la pared del vaso se resiste más a la deformación adicional; es decir, la pendiente de la relación se hace mayor. La pendiente creciente (es decir, el incremento del módulo elástico) del diagrama de radio y tensión de un vaso sanguíneo se debe a la heterogeneidad del material elástico de la pared vascular. Las fibras elásticas y de colágeno tienen módulos elásticos diferentes (v. tabla 19-5). Podemos cuantificar por separado las contribuciones de las fibras elásticas y de colágeno mediante «disección química». Tras la digestión selectiva de la elastina por la elastasa, la cual desenmascara el comportamiento de las fibras de colágeno, la relación entre longitud y tensión es muy pronunciada y se acerca a la relación lineal esperable por la ley de Hooke (fig. 19-13, curva naranja). Tras la digestión selectiva de las fibras de colágeno con ácido fórmico, que desenmascara el comportamiento de las fibras elásticas, la relación entre longitud y tensión es bastante aplanada (v. fig. 19-13, curva violeta). La curva naranja (colágeno) es más

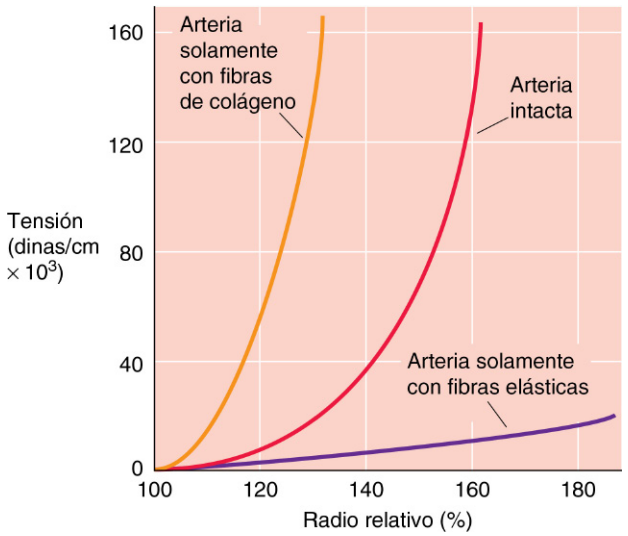


Figura 19-13 Disección química de los módulos elásticos del colágeno y la elastina.

pronunciada que la curva violeta (elastina), ya que el colágeno es más rígido que la elastina (v. tabla 19-5). En un vaso normal (v. fig. 19-13, curva roja), un pequeño estiramiento alarga fundamentalmente a las fibras de elastina a lo largo de una pendiente relativamente aplanada. Estiramientos progresivamente mayores reclutan fibras de colágeno, con lo que la pendiente es más pronunciada.

El envejecimiento reduce la distensibilidad de las arterias

Con el envejecimiento van produciéndose cambios importantes en las propiedades elásticas de los vasos sanguíneos, y sobre todo de las arterias. Podemos considerar estas relaciones con la edad para las arterias desde dos puntos de vista, la curva de presión y volumen y la curva de radio y tensión.

La diferencia más obvia en las curvas de presión y volumen con el envejecimiento es que se desplazan hacia volúmenes progresivamente mayores (fig. 19-14*A*), lo cual refleja un incremento del diámetro. Además, la distensibilidad de la aorta aumenta en primer lugar durante el crecimiento y el desarrollo hasta los primeros años de la edad adulta y posteriormente va disminuyendo al avanzar la edad. Tras los primeros años de la edad adulta ocurren dos cambios desfavorables. En primer lugar, los cambios ateroscleróticos reducen la distensibilidad intrínseca del vaso. Así pues, durante la eyección ventricular, un incremento de tamaño normal en el volumen aórti-

booksmedicos.org

booksmedicos.org

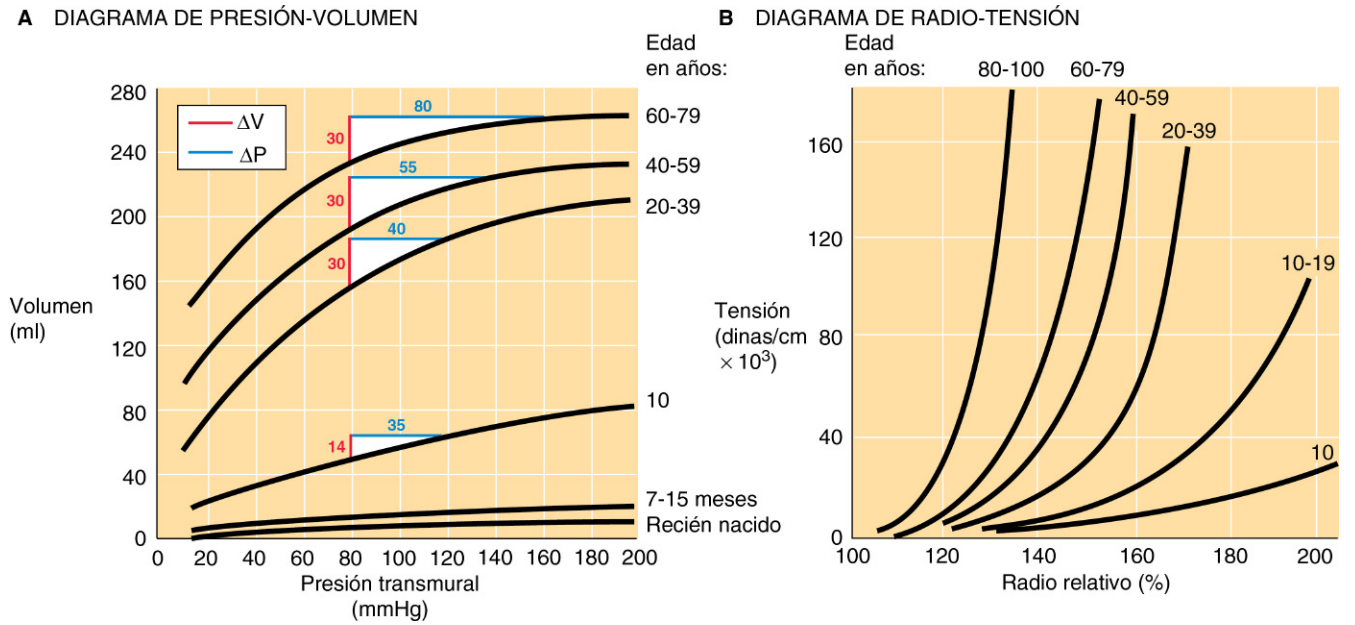


Figura 19-14 Efecto del envejecimiento sobre las arterias. En **A** y **B** un radio relativo del 100% representa el valor completamente relajado. En **A** los triángulos blancos muestran el cambio previsible en la presión transmural *(línea azul)* para el incremento en el volumen sanguíneo aórtico *(línea roja)* producido por cada latido cardíaco, asumiendo una presión diastólica de 80 mmHg.

co (ΔV) en un adulto joven produce una presión del pulso relativamente pequeña (ΔP) en la aorta. Por el contrario, el mismo cambio en el volumen aórtico en un individuo de edad avanzada genera una presión del pulso mucho mayor. En segundo lugar, como la presión arterial aumenta a menudo con la edad, las personas mayores suelen operar en una porción más aplanada de la curva de presión y volumen, donde la complianza es incluso menor que a otras presiones más bajas. Así pues, un incremento de tamaño normal en el volumen aórtico produce una presión del pulso incluso mayor.

La segunda estrategia para evaluar los efectos de la edad sobre las propiedades elásticas de los vasos sanguíneos consiste en examinar el diagrama de radio-tensión (v. fig. 19-14*B*). La pendiente máxima del diagrama del radio frente a la tensión aumenta con la edad debido a la aparición de una fibrosis difusa progresiva de la pared del vaso con el envejecimiento y por el aumento en la cantidad de colágeno. Además, estas curvas comienzan a desplazarse hacia arriba con la edad a radios menores, ya que el mismo grado de estiramiento recluta a un mayor número de fibras de colágeno. Como base para este fenómeno está la mayor cantidad de enlaces cruzados entre las fibras de colágeno (v. pág. 1239) y por tanto una menor holgura entre sus conexiones con otros elementos de la pared arterial. De este modo, elongaciones incluso modestas desafían el estiramiento de las fibras de colágeno más rígidas.

La tensión activa derivada de la actividad del músculo liso se añade a la tensión elástica de los vasos

Aunque hemos estado considerando los vasos sanguíneos como si sus paredes fueran puramente elásticas, la **tensión activa** (v. págs. 238-240) de las CMLV también contribuye a la tensión de la pared. La estimulación de las CMLV puede reducir el radio interno de las arterias nutricias musculares en un 20-50%. La ley de Laplace ($T = \Delta P \cdot r$) nos dice que a medida que se acortan las CMLV, reduciendo de este modo el radio del vaso frente a una presión transmural constante, se produce una disminución en la tensión que el músculo debe ejercer para mantener este nuevo radio de menor tamaño.

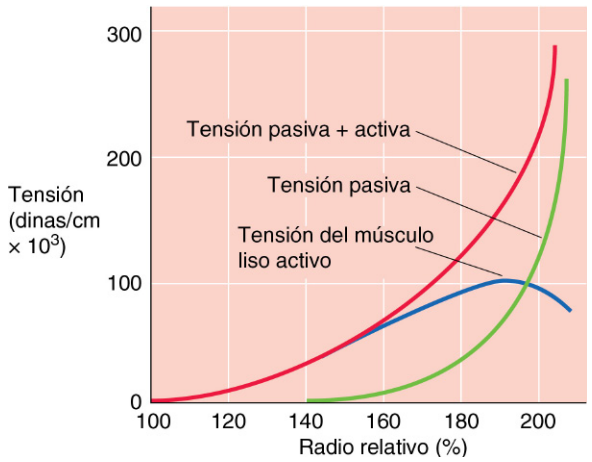


Figura 19-15 Tensión activa frente a pasiva. El radio relativo del 100% es el de un vaso cortado estimulado al máximo con noradrenalina (*curva roja,* tensión total) pero no «estresado» (es decir, la presión transmural es 0). Cuando el vaso está envenenado al máximo con cianuro potásico el radio basal es del 150% (*curva verde,* tensión pasiva), que refleja su estado relajado. La curva azul es el componente activo (es decir, músculo liso) de la tensión.

En el caso de un vaso sanguíneo donde los componentes elásticos pasivos y los componentes del músculo liso activos contribuyan a la tensión total, la relación entre radio y tensión refleja las contribuciones de cada uno. **N19-7** La curva roja en la figura 19-15 muestra este diagrama compuesto (pasivo + activo) para una arteria en la que la noradrenalina, un neurotransmisor simpático (v. pág. 342), ha estimulado al máximo a las CMLV. La curva verde muestra una relación pasiva entre el radio y la tensión para el componente elástico de la tensión (una vez eliminado el componente activo tras intoxicar a las CMLV con cianuro potásico). Por supuesto, la curva verde es el diagrama radio-tensión en la que nos hemos concentrado previamente (p. ej., v. fig. 19-12*C*).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N19-7 Estabilidad de los vasos con tensión combinada activa y pasiva

Colaboración de Ridder Emile Boulpaep

La figura 19-15 en el texto demuestra que la tensión total de la pared vascular derivada de los elementos activos y pasivos (curva roja) es función creciente del radio relativo (es decir, la longitud). Podemos comparar las tensiones activa, pasiva y total de la pared de un vaso sanguíneo con las del músculo esquelético, que se muestran en la figura 9-9*C*. Las tensiones activas, tanto en el músculo esquelético como en el músculo liso vascular (CMLV) representadas frente a la longitud exhiben un máximo, como se muestra para el músculo esquelético en la figura 9-9*D* y para las CMLV por la curva azul en la figura 19-15. Sin embargo, obsérvese que la representación de la tensión *total* del músculo esquelético frente a la longitud (curva naranja en la fig. 9-9*C*) muestra una meseta o un máximo, mientras que la representación de la tensión total de las CMLV frente a la longitud aumenta de modo monótono de principio a fin (curva roja en la fig. 19-15). Este último fenómeno se debe al componente de la tensión *pasiva* crecientemente grande (curva verde en la fig. 19-15), que aumenta de forma notoria cuando se estira la pared del vaso sanguíneo.

La ausencia de una meseta en la curva de tensión total frente al radio para la pared de un vaso sanguíneo es sumamente beneficiosa para la estabilidad de un vaso sanguíneo a lo largo de un rango amplio de presiones transmurales. Podemos aclarar más este punto si consideramos que el diagrama de longitud-tensión es similar a la curva roja en la figura 19-15, pero en el cual representamos el radio absoluto en el eje *x*. La curva roja continua en la figura 19-12*C* es dicha representación. En este caso la línea roja discontinua representa la presión transmural particular de 150 mmHg que satisface el equilibrio físico de dicho vaso a una tensión mural de 120.000 dinas/cm y un radio de 6 mm. Podríamos dibujar una familia de líneas discontinuas en la figura 19-15, representando cada una de ellas una presión transmural y pasando a través del origen (tensión cero y radio cero) y cortando en diferentes puntos la curva roja ascendente. Cada una de estas líneas discontinuas representaría un rango amplio de presiones transmurales que pueden estar en equilibrio físico, cada una con su propia tensión mural y su radio vascular.

Retomemos la curva roja de la figura 19-15 que representa un vaso cuyas CMLV se han estimulado al máximo con noradrenalina. Obsérvese que en esta representación, el eje *x* empieza con el 100% en lugar de cero. Este 100% representa el diámetro «descargado» en el cual la presión transmural es cero. Este es también el radio mínimo que puede alcanzar el vaso bajo las condiciones de estimulación con noradrenalina. Asumamos ahora que extendemos el eje *x* de la figura 19-15 hacia la izquierda hasta el 0% para obtener el origen verdadero de un diagrama como el de la figura 19-12 (tensión = 0, radio = 0). Como hemos dibujado la figura 19-15 para una arteria de un animal de experimentación, asumiremos que el radio del 100% se corresponde a 3 mm = 0,3 cm.

Tal y como introdujimos la idea de dibujar una familia de líneas discontinuas en la figura 19-12*C* podemos dibujar una familia de líneas en la figura 19-15, con su eje *x* extendido artificialmente hacia la izquierda hasta el 0%. La tabla inferior muestra las coordenadas de los puntos de control de esta familia de líneas discontinuas. En cada fila mostramos las coordenadas del origen (columnas 1 y 2), las coordenadas de la intersección de la línea discontinua con la curva roja (columnas 3 y 4) y por último la presión de equilibrio adecuada en dos unidades diferentes (columnas 5 y 6) computadas a partir de la ley de Laplace (es decir, $P = T/r$). Por ejemplo, la primera fila de datos pertenece al estado sin carga. En este caso la línea discontinua es horizontal y conecta el nuevo origen en el 0% con el 100% (es decir, el origen antiguo). Obsérvese que la pendiente es la presión transmural, la cual es cero. Otro ejemplo es la última fila de datos, que se corresponde con un radio del 200%, o el doble del radio inicial del 100%. En este caso la línea discontinua tiene una pendiente de 275 mmHg, que es la presión transmural necesaria para lograr el equilibrio físico entre el radio del 200% y la tensión mural de 220.000 dinas/cm. Así pues, la tabla demuestra que el sistema puede estar en equilibrio para presiones transmurales que van desde cero hasta 275 mmHg, e incluso más allá.

Coordenadas del origen		Coordenadas de la intersección de la línea discontinua con la curva roja		Presión de equilibrio = pendiente de la línea discontinua = T/r	
Tensión (dinas/cm)	Radio	T (dinas/cm)	Radio	P (dinas/cm^2)	P (mmHg)
0	0% = 0 cm	0	100% = 0,3 cm	0	0
0	0% = 0 cm	10.000	120% = 0,36 cm	28.000	20
0	0% = 0 cm	30.000	140% = 0,42 cm	71.000	54
0	0% = 0 cm	68.000	160% = 0,48 cm	142.000	106
0	0% = 0 cm	120.000	180% = 0,54 cm	222.000	167
0	0% = 0 cm	220.000	200% = 0,6 cm	367.000	275

(Continúa)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N19-7 Estabilidad de los vasos con tensión combinada activa y pasiva *(cont.)*

Usaremos a continuación dos ejemplos para ilustrar por qué es importante que los vasos sanguíneos tengan material elástico con un módulo elástico razonablemente alto. Es decir, que la curva verde de la figura 19-15 debe ser razonablemente pronunciada.

Consideremos en primer lugar el caso hipotético en el cual la tensión activa del músculo liso (análoga a la curva azul en la fig. 19-15) alcanza un máximo a una tensión mural de 100.000 dinas/cm a un radio del 190% = 0,57 cm y luego disminuye de forma muy pronunciada hasta una tensión mural de cero a un radio del 195%. Si sumásemos ahora esta curva azul hipotética nueva y la curva verde existente de la figura 19-15 obtendríamos una curva roja que alcanzaría una tensión mural total máxima de ~150.000 dinas/cm a un radio del 190% y que luego disminuiría a radios mayores. En la tensión mural máxima la presión transmural *(P)* sería de 197 mmHg. Cualquier presión transmural por encima de 197 mmHg (es decir, una presión de $P + \Delta P$) dilataría aún más el vaso hasta un radio superior al 190% (es decir, un radio de $r + \Delta r$). Según la ley de Laplace, la tensión total de la pared necesaria para alcanzar el equilibrio sería $T_{necesaria} = (P + \Delta P) \times (r + \Delta r)$, la cual podría ser >150.000 dinas/cm. De hecho, la tensión real (T_{real}) ya ha superado su máximo de 150.000 dinas/cm. En consecuencia, la $T_{necesaria} = (P + \Delta P) \times (r + \Delta r) > T_{real}$ y el vaso **reventaría** (v. fig. 19-16*B,* panel 2).

Consideremos en segundo lugar otro caso hipotético en el que la tensión del músculo liso se mantiene perfectamente constante. Es decir, que la curva azul para la tensión activa (análoga a la curva azul de la fig. 19-15) es una línea horizontal plana que podría tener una tensión mural de, por ejemplo, 100.000 dinas/cm, independientemente del tamaño del vaso. Si sumásemos ahora esta nueva curva azul hipotética y la curva verde existente en la figura 19-15 obtendríamos una curva roja que sería la misma que la curva verde, pero desplazada más hacia arriba por unas 100.000 dinas/cm. Así pues, esta curva roja nueva estaría exactamente entre un radio del 0% y uno del 140%. Más allá del radio del 140% esta nueva curva se elevaría con la misma pendiente que la curva verde. Asumamos ahora un radio de inicio del 140% (0,42 cm) y una tensión mural de 100.000 dinas/cm, que estaría en equilibrio físico, según la ley de Laplace, a una presión transmural de 178 mmHg. Si la presión transmural disminuyese entonces a <178 mmHg (es decir, una presión de $P - \Delta P$), el vaso tendería a estrecharse por debajo del radio del 140% (es decir, un radio de $r - \Delta r$). La tensión total de la pared necesaria para lograr el equilibrio, según la ley de Laplace, sería $T_{necesaria} = (P - \Delta P) \times (r - \Delta r)$, que tendría que ser <100.000 dinas/cm. De hecho, la tensión real (T_{real}) es de 100.000 dinas/cm. En consecuencia, la $T_{necesaria} = (P - \Delta P) \times (r - \Delta r) < T_{real}$ y se produciría un **colapso** vascular completo (v. fig. 19-16*B,* panel 3).

booksmedicos.org

booksmedicos.org

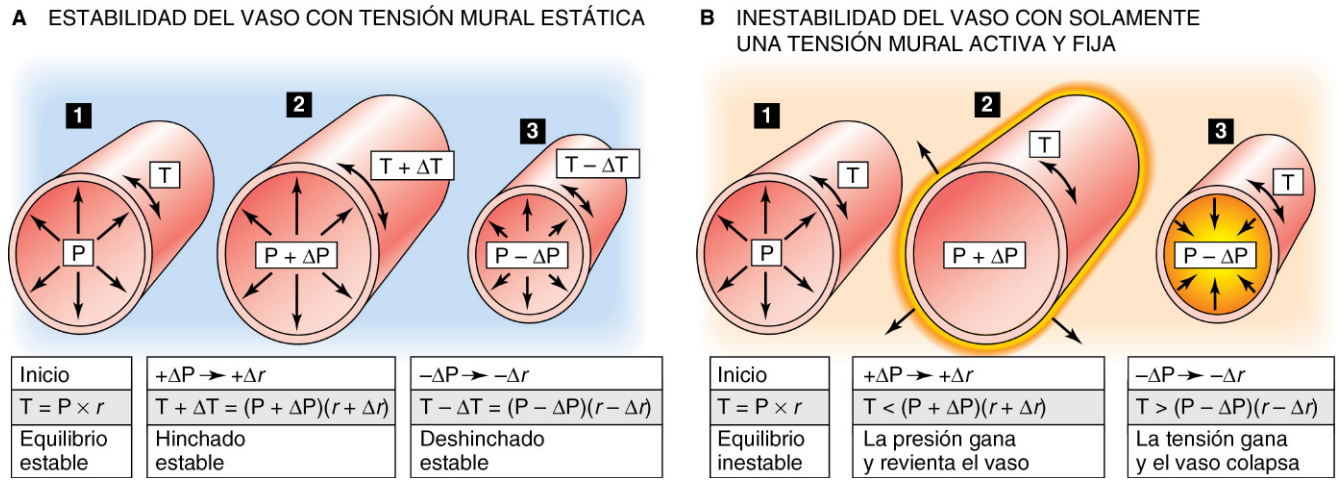


Figura 19-16 Estabilidad mecánica de los vasos.

Al sustraer la curva verde de la curva roja en la figura 19-15 se consigue el diagrama longitud-tensión *activa* (curva azul) para el músculo liso vascular.

La tensión elástica ayuda a estabilizar los vasos sometidos a control vasomotor

Consideremos un vaso estirado inicialmente hasta un radio que es un 80% mayor que el radio no estresado (es decir, 180 frente a 100 en el eje *x* de la fig. 19-15). Si inyectamos más líquido en el interior del vaso el radio aumenta (es decir, el vaso está más «estresado»). Como resultado, la tensión total de la pared debe aumentar (v. fig. 19-15, curva roja). Por supuesto, lo contrario ocurre si extrajésemos parte del líquido del vaso. Durante tales cambios en la tensión total de la pared, ¿cuáles son las contribuciones individuales de la tensión activa del músculo liso vascular y la tensión pasiva del tejido conjuntivo? En la figura 19-16 consideramos dos ejemplos extremos, uno en el que el vaso tiene solamente elementos elásticos y otro en el que solamente tiene una tensión activa fija (es decir, isotónica).

Consideremos en primer lugar un vaso que carezca de músculo liso, de manera que solamente son los elementos elásticos los que contribuyen a la tensión total de la pared (v. fig. 19-16*A*). Si aumentamos la presión transmural desde P (panel 1) a $P + \Delta P$ (panel 2), aumentando por tanto el radio desde r a $r + \Delta r$, la tensión de la pared aumentará automáticamente desde T a $T + \Delta T$. Este incremento de la tensión le permite al vaso alcanzar un equilibrio nuevo, según la ley de Laplace:

$$T + \Delta T = (P + \Delta P) \cdot (r + \Delta r) \qquad \textbf{(19-9)}$$

Por el contrario, un descenso en la presión debe dar lugar a una reducción del radio y de la tensión (panel 3). Para alcanzar un inflamiento estable del panel 2 o el desinflamiento estable del panel 3, el ΔT no puede ser cero. En otras palabras, el diagrama de radio-tensión pasiva (v. fig. 19-15, curva verde) no puede tener una pendiente nula. El vaso debe tener cierta elasticidad.

Consideremos en segundo lugar el caso hipotético en el que *no hay fibras elásticas* y en el cual la tensión total T se mantiene constante solamente mediante elementos activos (es decir, CMLV). Por ejemplo, este podría ser el caso de la curva azul de la figura 19-15 entre radios relativos del 180% y el 200%. Al inicio (v. fig. 19-16*B*, panel 1) asumiremos que la tensión del músculo liso equilibra exactamente el producto $P \cdot r$. Sin embargo, al aumentar la presión (panel 2) podría no producirse la adaptación automática de la tensión que vimos en el ejemplo anterior. De hecho, cualquier incremento en la presión haría que el producto $(P + \Delta P) \cdot (r + \Delta r)$ superase a la T fija de las CMLV. Como resultado, el vaso reventaría. Por el contrario, cualquier descenso en la presión haría que el producto $(P - \Delta P) \cdot (r - \Delta r)$ disminuyese por debajo de la T fija y condicionaría que el vaso se colapsase (panel 3). Este tipo de inestabilidad ocurre de hecho en las **anastomosis arteriovenosas,** que se caracterizan por la escasez de tejido elástico y células mioepitelioides abundantes.

Un vaso real, cuya pared contiene tanto elementos elásticos como elementos de músculo liso, puede mantenerse estable (es decir, ni reventar ni colapsar) a lo largo de un amplio rango de radios. Por tanto, el papel del tejido elástico en los vasos no es solo soportar las presiones transmurales altas, sino también estabilizar el vaso. De este modo el tejido elástico asegura una respuesta gradual cuando se producen cambios en el tono del músculo liso. Si los vasos tuviesen solamente músculo liso, pero no fibras elásticas, serían como los de los paneles 2 y 3 de la figura 19-16*B,* y tienden a estar completamente abiertos o completamente cerrados.

Para el desarrollo de las enfermedades puede tener importancia un desequilibrio entre los componentes elásticos pasivos y activos en los vasos sanguíneos. Por ejemplo, cuando disminuye el número de fibras elásticas pasivas de un vaso sanguíneo o cuando se dañan, los vasos tienden a aumentar de tamaño, como sucede en los **aneurismas** y en las **varices.** El vaso podría reventar si el radio superase el valor compatible con el equilibrio físico gobernado por la ley de Laplace.

Un segundo ejemplo patológico se observa cuando el músculo liso ha sufrido una estimulación máxima y los elementos elásticos pasivos sufren una regresión. Este es el caso en la **enfermedad de Raynaud,** en la que la exposición al frío da lugar a una constricción extrema de las arteriolas en las extremidades, y en particular en los dedos de las manos. El cierre de los vasos se produce porque la tensión del músculo liso activo domina el diagrama de radio-tensión.

BIBLIOGRAFÍA

La lista de referencias está disponible en www.StudentConsult.com.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

BIBLIOGRAFÍA

Libros y revisiones

Bakris GL, Bank AJ, Kass DA, et al. Advanced glycation end-product cross-link breakers: A novel approach to cardiovascular pathologies related to the aging process. Am J Hypertens 2004;17:23S-30S.

Burton AC. Relation of structure to function of the tissues of the wall of blood vessels. Physiol Rev 1954;34:619-42.

Dobrin PB. Vascular mechanics. In: Shepherd JT, Abboud FM, editors. Handbook of Physiology, Section 2: The Cardiovascular System, vol 3, part 1. Bethesda, MD: American Physiological Society; 1979. p. 65-102.

Monos E, Bérczi V, Naádasy G. Local control of veins: Biomechanical, metabolic, and humoral aspects. Physiol Rev 1995;75:611-66.

Mulvany MJ, Aalkjaer C. Structure and function of small arteries. Physiol Rev 1990;70:921-61.

Rother CF. Venous system: Physiology of the capacitance vessels. In: Shepherd JT, Abboud FM, editors. Handbook of Physiology, Section 2: The Cardiovascular System, vol 3, part 1. Bethesda, MD: American Physiological Society; 1979. p. 397-452.

Zieman SJ, Melenovsky V, Kass DA. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2005;25:932-43.

Artículos de revista

Bayliss WM. On the local reactions of the arterial wall to changes in internal pressure. J Physiol 1902;28:220-31.

Bowditch N (trans): Mécanique céleste by the Marquis de Laplace. Boston, Little, Brown, 1829–1839.

Burton AC. On the physical equilibrium of small blood vessels. Am J Physiol 1947;164:319-29.

Haluska BA, Jeffriess L, Fathi RB, et al. Pulse pressure vs. total arterial compliance as a marker of arterial health. Eur J Clin Invest 2005;35:438-43.

McDonald DA, Taylor MG. The hydrodynamics of the arterial circulation. Progr Biophys 1959;9:105-73.

Young T. Hydraulic investigations subservient to an intended Croonian lecture on the motion of the blood. Philos Trans R Soc Lond 1808;98:164-86.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CAPÍTULO 20

LA MICROCIRCULACIÓN

Emile L. Boulpaep

La microcirculación desempeña cometidos nutricionales y no nutricionales

La función primordial del sistema cardiovascular es mantener un medio idóneo para los tejidos. La microcirculación es la «meta» del sistema. Los capilares representan la zona más importante para llevar a cabo el intercambio de gases, agua, nutrientes y productos de desecho. En la mayoría de los tejidos, el flujo capilar funciona exclusivamente para satisfacer estas necesidades **nutricionales.** Sin embargo, en unos pocos una gran parte del flujo capilar desempeña cometidos **no nutricionales.** Por ejemplo, el flujo capilar en los glomérulos renales forma el filtrado glomerular (v. pág. 739). El flujo sanguíneo a través de la piel, parte del cual puede derivar de anastomosis arteriovenosas, desempeña un papel crucial en la regulación térmica (v. págs. 1200-1201). Los capilares también desempeñan otros cometidos no nutricionales, como en la señalización (p. ej., suministro de hormonas) y en la defensa del huésped (p. ej., aporte de plaquetas). En la primera parte de este capítulo comentaremos el papel nutricional de los capilares y examinaremos cómo los gases, las sustancias hidrosolubles pequeñas, las macromoléculas y el agua pasan a través del endotelio. En los dos últimos apartados del capítulo comentaremos los vasos linfáticos y la regulación de la microcirculación.

La morfología y los mecanismos reguladores de la microcirculación están diseñados para satisfacer las necesidades de cada tejido. Como dichas necesidades son cambiantes, la estructura y la función de la microcirculación pueden variar bastante de un tejido a otro.

La microcirculación se extiende desde las arteriolas hasta las vénulas

La microcirculación se define como los vasos sanguíneos que van desde la arteriola de primer orden hasta la vénula de primer orden. Aunque los detalles varían de un órgano a otro, los componentes principales de una microcirculación ideal son una arteriola y una vénula, entre las cuales se extiende una red de capilares verdaderos (fig. 20-1). En ocasiones, una metaarteriola, algo más grande que un capilar, proporciona un atajo a través de la red. Tanto la arteriola como la vénula tienen células de músculo liso vascular (CMLV). Los esfínteres precapilares, situados en la transición entre un capilar y una arteriola o una metaarteriola, controlan el acceso de la sangre a segmentos concretos de la red. El cierre o la apertura del esfínter crean diferencias de presión locales pequeñas que pueden invertir la dirección del flujo sanguíneo en algunos segmentos de la red.

Las **arterias** constan de una capa interna de endotelio, una lámina elástica interna y una vaina circundante de, al menos, dos capas continuas de CMLV (v. pág. 453). El tamaño del radio interno de las **arterias terminales** (denominadas arterias nutricias en el músculo) puede ser tan pequeño como 25 µm. Las **arteriolas** (radio interno de 5 a 25 µm) son similares a las arterias pero solo tienen una *única* capa continua de CMLV, la cual está inervada. Las **metaarteriolas** se parecen a las arteriolas, pero su longitud es más corta y además sus CMLV son discontinuas y no suelen estar inervadas. El **esfínter precapilar** es un manguito pequeño de músculo liso que no suele estar inervado, pero que se muestra bastante sensible a las condiciones tisulares locales. La relajación o la contracción del esfínter precapilar pueden modular el flujo sanguíneo en un orden de magnitud o más. Las metaarteriolas y los esfínteres precapilares no están presentes en todos los tejidos.

Los **capilares verdaderos** (radio interno, 2 a 5 µm) constan de una sola capa de células endoteliales rodeada de una membrana basal, una red fina de fibras de colágeno reticular y en algunos tejidos de pericitos. Las células endoteliales tienen una superficie lisa y son extremadamente delgadas (entre 200 y 300 nm de grosor), salvo en el núcleo. El grosor y la densidad de la **membrana basal** capilar es sumamente variable de un órgano a otro. La membrana basal es más gruesa cuando las presiones transcapilares son grandes o cuando existen otras fuerzas mecánicas de gran magnitud. Algunas células endoteliales tienen, tanto en la superficie luminal como en la basal, numerosas **cavidades** denominadas **caveolas** (v. págs. 42-43) que están implicadas en la unión a ligandos. La endocitosis de fase líquida y la mediada por receptores (v. págs. 41-42) pueden dar lugar a **vesículas revestidas de caveolina** de 70 nm. Además, el citoplasma de las células endoteliales capilares es rico en otras **vesículas** endocíticas (pinocitóticas) que contribuyen a la transcitosis del agua y de los compuestos hidrosolubles a través de la pared endotelial. En algunos casos las vesículas endocitóticas están alineadas en un cordón e incluso parece que están unidas para formar un **canal transendotelial.**

Las **uniones interendoteliales** son las encargadas de juntar a las células endoteliales (fig. 20-2) dejando las dos membranas celulares separadas por ~10 nm, si bien pueden existir regiones más angostas en las que el espacio o **hendidura** entre las dos células forma **uniones adherentes** de solo ~4 nm de ancho. También puede haber **zonas con uniones estrechas** (v. págs. 43-44) en las que la célula yuxtapuesta parece haberse fusionado, y las **claudinas** 1, 3 y 5 (CLDN1, CLDN3, CLDN5; v. págs. 43-44)

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

booksmedicos.org

booksmedicos.org

y la **ocludina** sellan la hendidura. La CLDN5 es bastante específica de las células endoteliales. La ocludina no está en todos los endotelios.

Algunas células endoteliales tienen conductos cilíndricos revestidos de membrana denominados **ventanas** que discurren de un lado a otro a través de la célula desde la luz capilar al espacio intersticial. Estas ventanas tienen 50 a 80 nm de diámetro y se observan sobre todo en tejidos con flujos importantes de solutos y líquidos a través de las paredes capilares (p. ej., intestino, plexo coroideo, glándulas exocrinas y glomérulos renales). A menudo un diafragma delgado cierra las perforaciones de las ventanas (p. ej., en los capilares intestinales).

Los endotelios de los capilares sinusoidales en el hígado, la médula ósea y el bazo tienen ventanas muy grandes, así como **huecos** de 100 a 1.000 nm de ancho *entre* las células adyacentes.

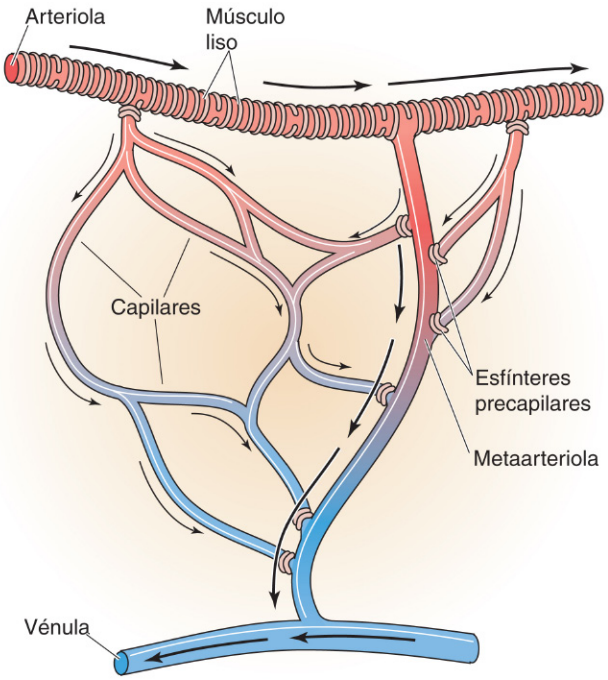


Figura 20-1 Circuito de microcirculación ideal.

Las vesículas, los canales transendoteliales, las ventanas y los huecos, así como otras estructuras de apariencia intermedia, forman parte de un espectro de difusión regulado a través de las células endoteliales.

Los capilares se clasifican en tres grupos en función de su grado de permeabilidad (fig. 20-3).

1. **Capilares continuos.** Constituyen la variedad de capilares más frecuente, con zonas de oclusión de 10 a 15 nm de ancho (p. ej., músculo esquelético). Sin embargo, estás hendiduras están ausentes en la barrera hematoencefálica (v. pág. 284), cuyos capilares tienen uniones intercelulares estrechas.
2. **Capilares fenestrados.** En estos capilares las células endoteliales son delgadas y están perforadas por ventanas. Estos capilares suelen rodear a los epitelios (p. ej., intestino delgado, glándulas exocrinas).
3. **Capilares discontinuos.** Aparte de las ventanas estos capilares tienen grandes huecos. Los capilares discontinuos están en los sinusoides (p. ej., hepáticos).

En sus extremos distales los capilares verdaderos dan lugar a **vénulas** (radio interno, 5 a 25 µm) que transportan la sangre de regreso a venas de baja presión que la devuelven al corazón.

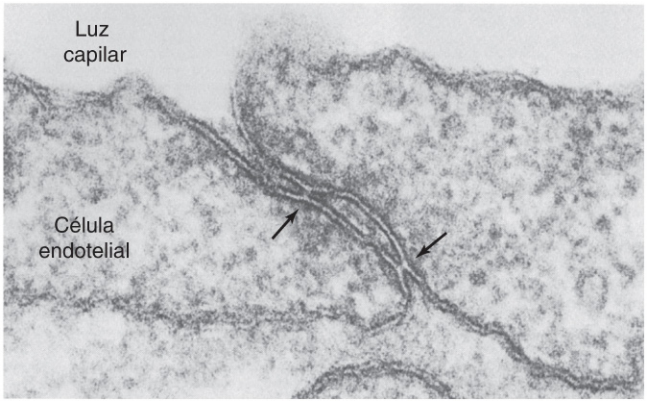


Figura 20-2 Uniones endoteliales capilares. Esta micrografía electrónica muestra la unión interendotelial entre dos células endoteliales en un capilar muscular. Las flechas apuntan hacia las uniones estrechas. (De Fawcett DW: A Textbook of Histology, 12.ª ed. Nueva York, Chapman & Hall, 1994, p. 964.)

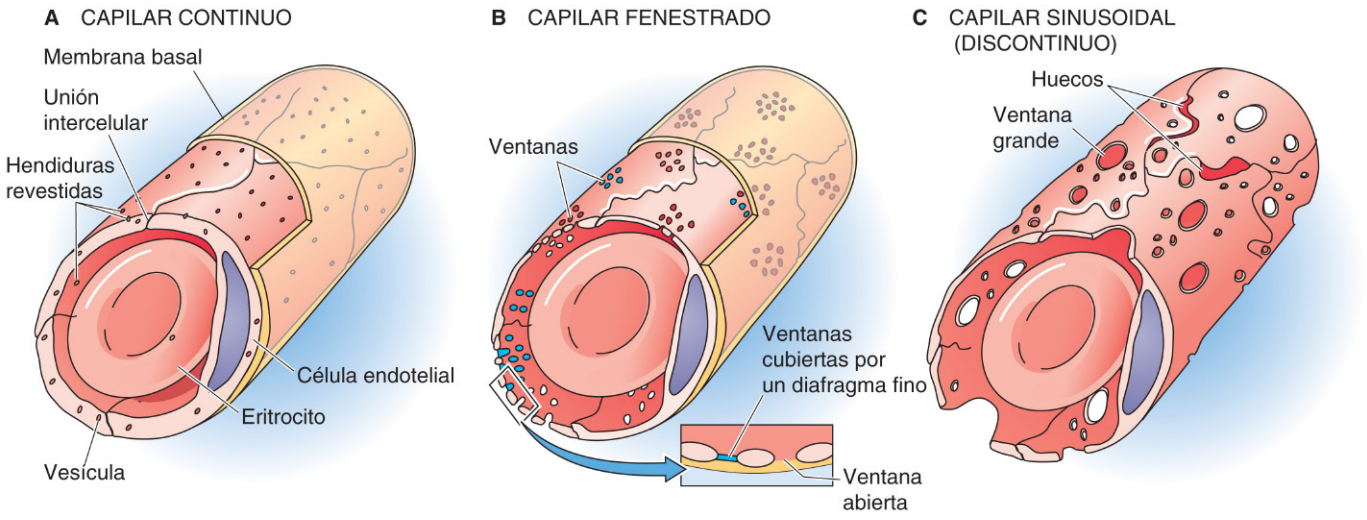


Figura 20-3 Tres tipos de capilares.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

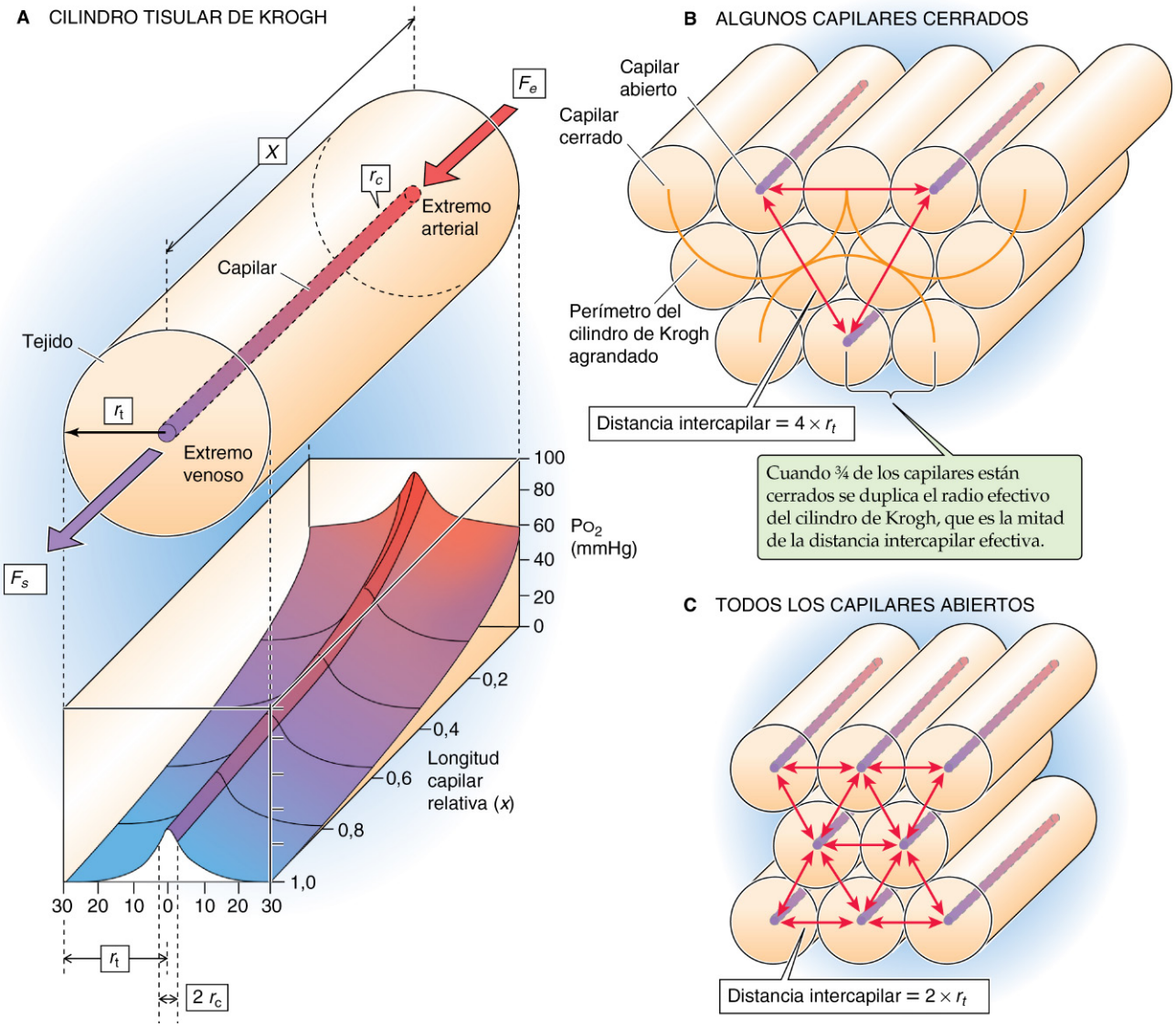


Figura 20-4 Aporte y difusión del O_2 a los tejidos sistémicos. **A** muestra un cilindro tisular de Krogh, que consta de un único capilar (radio r_c) rodeado por un cilindro concéntrico de tejido (radio r_t) al cual el capilar aporta O_2 y otros nutrientes. El flujo sanguíneo al capilar es F_e y el flujo sanguíneo que sale del capilar es F_s. El panel inferior de **A** muestra el perfil de la presión parcial de O_2 (P_{O_2}) a lo largo del eje longitudinal del capilar y el eje radial del cilindro tisular.

Las vénulas tienen una capa discontinua de CMLV y por tanto pueden controlar el flujo sanguíneo local. Las vénulas también pueden intercambiar algunos solutos a través de sus paredes.

INTERCAMBIO DE SOLUTOS EN LOS CAPILARES

El intercambio de O_2 y CO_2 a través de los capilares depende de las propiedades de difusión del tejido circundante

Los gases difunden por una **ruta transcelular** a través de dos membranas celulares y del citoplasma de las células endoteliales del capilar con la misma facilidad con la que difunden a través del tejido circundante. En este apartado nos centraremos fundamentalmente en el intercambio del O_2. Los mecanismos para el intercambio del CO_2 son bastante similares, pero discurren en la dirección opuesta. La sangre arterial tiene un contenido de O_2 relativamente alto. A medida que la sangre atraviesa un capilar sistémico, que representa la principal zona para el intercambio, el O_2 difunde a través de la pared capilar y hacia el espacio tisular, que consta del líquido intersticial y de las células vecinas.

El modelo de intercambio gaseoso utilizado con más frecuencia es el **cilindro tisular** de August Krogh, un volumen de tejido al que un único capilar aporta el O_2 (fig. 20-4*A*). El cilindro de tejido rodea a un solo capilar. Según este modelo, las propiedades del cilindro tisular gobiernan el ritmo de difusión del O_2 y el CO_2. Normalmente, el radio de un cilindro tisular en un órgano es la mitad del promedio del espacio existente entre un capilar y el siguiente, es decir, la mitad de distancia media intercapilar. La densidad capilar, y por tanto la distancia media intercapilar, son sumamente variables de un tejido a otro. Entre los tejidos sistémicos la densidad capilar es máxima en los tejidos con un consumo de O_2 alto (p. ej., miocardio) y mínima en aquellos tejidos que consumen poco O_2 (p. ej., cartílago articular). La densidad capilar es extraordinariamente elevada en los pulmones (v. pág. 684).

El modelo de Krogh predice cómo disminuye la concentración o la presión parcial de oxígeno (P_{O_2}) en el interior de la luz capilar

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

a lo largo de la longitud del capilar a medida que el O_2 sale hacia los tejidos circundantes (v. fig. 20-4*A*). La Po_2 en el interior del capilar en cualquier punto a lo largo de la longitud del capilar depende de varios factores:

1. De la concentración de **O_2 libre** en la sangre arteriolar que nutre a los capilares. Esta $[O_2]$ disuelta, que es la misma en el plasma y en el citoplasma de los **eritrocitos (glóbulos rojos, GR),** es proporcional a la presión parcial de O_2 (v. pág. 647) en las arteriolas.
2. Del **contenido de O_2** de la sangre. Menos del 2% del O_2 total en la sangre arterial está disuelto; el resto está unido a la hemoglobina en el interior de los GR. Cada 100 ml de sangre arterial contienen unos 20 ml de gas en forma de O_2. Es decir el **contenido sanguíneo de O_2** es de un 20% en volumen (v. tabla 29-3).
3. Del flujo sanguíneo capilar *(F).*
4. Del **coeficiente de difusión radial (D_r),** que gobierna la difusión de salida del O_2 desde la luz capilar. Por simplificar, asumimos que el D_r es el mismo en el interior de la sangre, la pared capilar y el tejido circundante, y es el mismo a lo largo de toda la longitud del capilar.
5. Del radio del capilar (r_c).
6. Del **radio del cilindro tisular (r_t)** al que el capilar está suministrando O_2.
7. Del **consumo de O_2** por parte de los tejidos circundante ($\dot{Q}_{O_2}$).
8. De la **distancia axial *(x)*** a lo largo del capilar.

La combinación de todos estos factores es la responsable de la forma de los perfiles de concentración en el interior del vaso y el tejido. Aunque este modelo puede parecer complicado, en realidad se basa en varias suposiciones que lo simplifican. N20-1

El ritmo de extracción del O_2 por parte de un órgano completo depende fundamentalmente del flujo sanguíneo y de las demandas metabólicas

En principio, empezando por un modelo como el de Krogh pero algo más completo, podríamos sumar las predicciones para un segmento capilar aislado y calcular a continuación el intercambio gaseoso en la totalidad del tejido. Sin embargo, es más conveniente agrupar todos los capilares en un órgano y centrarse en un flujo de entrada arterial único y un flujo de salida venoso único. La diferencia en la concentración de una sustancia en el flujo de entrada arterial y el flujo de salida venoso es la **diferencia arteriovenosa (a-v)** de dicha sustancia. Por ejemplo, si el *contenido* de O_2 arterial ($[O_2]_a$) que entra en el tejido es de 20 ml O_2/dl de sangre y el contenido de O_2 venoso que lo abandona ($[O_2]_v$) es de 15 ml O_2/dl de sangre, la diferencia a-v de O_2 para dicho tejido es de 5 ml O_2 gas/dl de sangre.

Para una sustancia como el O_2 que *sale* de los capilares, otra manera de expresar la cantidad que retiran los tejidos es la **tasa de extracción.** Este parámetro es sencillamente la diferencia a-v *normalizada* frente al contenido arterial de dicha sustancia. De este modo, la tasa de extracción del oxígeno (E_{O_2}) es:

$$E_{O_2} = \frac{[O_2]_a - [O_2]_v}{[O_2]_a} \qquad \textbf{(20-1)}$$

Así pues, en nuestro ejemplo,

$$E_{O_2} = \frac{20\ \text{ml}\ O_2/\text{dl} - 15\ \text{ml}\ O_2/\text{dl}}{20\ \text{ml}\ O_2/\text{dl}} = \frac{5}{20} = 25\% \qquad \textbf{(20-2)}$$

En otras palabras, el músculo de este ejemplo elimina (y quema) el 25% del O_2 que le presenta la sangre arterial.

¿Qué factores determinan la extracción del O_2? Para responder a esta pregunta podemos volver al modelo hipotético de Krogh. Los mismos ocho factores que influyen sobre los perfiles de la Po_2 en la figura 20-4*A* también determinan la extracción del O_2 del órgano completo. De estos factores, los dos más importantes son el flujo capilar (punto 3 de la lista anterior) y las demandas metabólicas (punto 7). La tasa de extracción del O_2 disminuye a medida que aumenta el flujo, pero aumenta cuando se incrementa el consumo de O_2. Estas conclusiones son de sentido común. Los flujos más altos aportan más O_2, de manera que los tejidos deben extraer una fracción menor del O_2 entrante para satisfacer sus necesidades fijas. Por el contrario, un aumento de las demandas metabólicas obliga a que los tejidos extraigan una mayor cantidad del O_2 entrante. Estas conclusiones son meramente una reafirmación del principio de Fick (v. pág. 423), que podría reescribirse como:

$$\underbrace{[O_2]_a - [O_2]_v}_{\text{Relacionado con la tasa de extracción}} = \frac{\dot{Q}_{O_2}}{F} \qquad \textbf{(20-3)}$$

El término de la izquierda es la diferencia a-v. La tasa de extracción es meramente la diferencia a-v normalizada para la $[O_2]_a$. Así pues, el principio de Fick confirma nuestra intuición de que la tasa de extracción debería aumentar con las demandas metabólicas crecientes, pero disminuye con los flujos crecientes.

Otro factor importante que hemos ignorado hasta ahora es que cabe la posibilidad de que no todos los capilares en un tejido estén activos al mismo tiempo. Por ejemplo, el músculo esquelético contiene aproximadamente medio millón de capilares por gramo de tejido. Sin embargo, solamente un 20% están perfundidos en reposo (v. fig. 20-4*B*). Durante el ejercicio, cuando aumenta el consumo de O_2 del músculo los vasos de resistencia y los esfínteres precapilares se dilatan para satisfacer la demanda creciente. Esta vasodilatación aumenta el flujo sanguíneo muscular y la densidad de capilares perfundidos (v. fig. 20-4*C*). Esta respuesta equivale a un descenso del radio tisular del cilindro de Krogh, ya que cada capilar perfundido irriga ahora a una región más pequeña. De la misma manera, si el resto permanece igual, la reducción de las distancias de difusión provoca un aumento del Po_2 tisular.

La velocidad del flujo sanguíneo en los capilares también aumenta durante el ejercicio. Si el resto permaneciese sin cambio, este aumento de la velocidad provocaría un descenso *menos pronunciado* de la Po_2 a lo largo de la luz capilar. Por ejemplo, si la velocidad fuese infinita, ¡la Po_2 no disminuiría en absoluto! De hecho, como el consumo de O_2 aumenta durante el ejercicio, la Po_2 disminuye en realidad de manera *más pronunciada* a lo largo del capilar.

Según la ley de Fick, la difusión de solutos hidrosolubles pequeños a través de la pared capilar depende de la permeabilidad y del gradiente de concentración

Aunque la célula endotelial es completamente permeable al O_2 y al CO_2, supone una barrera significativa para el intercambio de sustancias no liposolubles. Los solutos hidrófilos de un tamaño menor que el de la albúmina pueden atravesar la pared capilar mediante **difusión** por una ruta paracelular (es decir, a través de hendiduras y zonas de unión interendoteliales, así como a través de huecos y ventanas, si estuviesen presentes).

La cantidad de soluto que atraviesa un área de superficie particular de un capilar por unidad de tiempo se denomina **flujo.** Parece razonable pensar que el flujo debería ser proporcional a la magnitud

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N20-1 Limitaciones del modelo del cilindro tisular de Krogh

Colaboración de Emile L. Boulpaep

El modelo del cilindro tisular de Krogh (v. fig. 20-4*A*), que describe el intercambio de O_2 y CO_2 entre el capilar y el tejido circundante, se basa en varias suposiciones simples pero fundamentales.

1. El modelo asume que el capilar muestra una simetría cilíndrica alrededor de un eje central, de modo que solo deben considerarse dos dimensiones espaciales (es decir, *x* y *r* en la fig. 20-4*A*).
2. El modelo solo es correcto para el caso ideal de los capilares que discurren en paralelo, que comienzan y finalizan en el mismo plano y que transportan sangre en la misma dirección.
3. El modelo desprecia cualquier difusión longitudinal de gas a lo largo del eje *x* dentro del tejido y la sangre. En otras palabras, Krogh asume que el flujo de sangre es el único modo que tiene el gas para moverse a lo largo del eje *x*.
4. El modelo exige que la propia pared capilar no constituya una barrera limitante del ritmo de transporte del O_2 o el CO_2; es decir, la permeabilidad de las membranas endoteliales a estos gases es parecida a las propiedades de difusión en el líquido. En otras palabras, como se señala en el punto 4 de la página 464, el coeficiente de difusión radial (D_r) es uniforme en el interior del vaso sanguíneo, la pared vascular y el tejido circundante.
5. Krogh asume que no hay flujo de O_2 hacia el interior ni hacia el exterior del cilindro tisular a través del límite externo del cilindro (es decir, más allá del radio, r_t). En una serie regular de cilindros tisulares idénticos cada cilindro tisular de la vecindad tendría la misma P_{O_2} en su límite externo (v. fig. 20-4*C*). Por tanto, no habría ninguna diferencia de P_{O_2} para impulsar la difusión del O_2 desde un cilindro tisular a otro.
6. El modelo asume un estado estacionario. No hay cambios transitorios; la P_{O_2} es una función de la posición, no del tiempo.
7. El consumo de O_2 del tejido debe ser constante.
8. La P_{O_2} corriente arriba en el capilar debe ser constante.

Los investigadores han generado modelos más complicados que incluyen geometrías diferentes de la distribución capilar y que también incorporan: 1) los efectos de los cambios en el pH y la P_{O_2} sobre la afinidad por O_2 de la hemoglobina (v. págs. 652 y 653-654, así como la fig. 29-5); 2) los efectos de los cambios en la solubilidad del oxígeno sobre el contenido de O_2 de la sangre, y 3) los efectos de los cambios en la cantidad de hemoglobina y su afinidad por el O_2, la cual afecta incluso con más fuerza al contenido de O_2 de la sangre.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

de la diferencia de concentración a través de la pared capilar y que debería ser mayor en los capilares más permeables (fig. 20-5). Estas ideas se reflejan en una variante de la ley de Fick: N20-2

$$J_X = P_X \cdot ([X]_c - [X]_{if}) \quad \textbf{(20-4)}$$

En la figura 20-5 y en la ecuación 20-4 J_X es el flujo del soluto X (*unidades:* moles/[cm^2 s]), asumiendo un J_X positivo con flujo saliendo del capilar hacia el líquido intersticial. La $[X]_c$ y la $[X]_{if}$ son las concentraciones disueltas del soluto en el capilar y en el líquido intersticial, respectivamente. Como resulta difícil determinar el grosor de la pared *a* (*unidades:* cm), combinamos el coeficiente de difusión D_X (*unidades:* cm^2/s) y el grosor de la pared en un solo término (D_X/a) llamado P_X, o **coeficiente de permeabilidad** (*unidades:* cm/s). Así pues, el P_X expresa la facilidad con la que un soluto atraviesa un capilar mediante difusión.

Dado que en la práctica se desconoce el área de superficie *(S)* del capilar, resulta imposible calcular el *flujo* de un soluto, el cual se expresa por unidad de área. En su lugar, es más frecuente calcular el *flujo de masa* ($\dot{Q}$), que es sencillamente la cantidad de soluto transferido por unidad de tiempo (*unidades:* moles/s):

$$\dot{Q} = S \cdot J_X = S \cdot P_X \cdot ([X]_c - [X]_{if}) \quad \textbf{(20-5)}$$

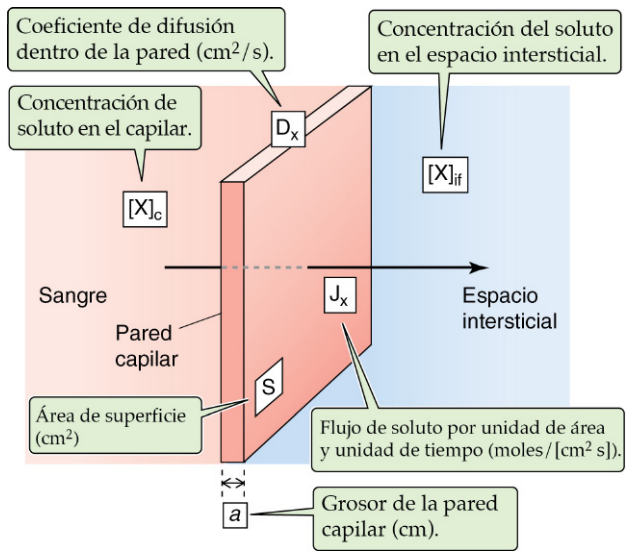


Figura 20-5 Difusión de un soluto a través de la pared capilar.

La tasa de extracción de un órgano completo de solutos hidrófilos pequeños proporciona una estimación de la permeabilidad de los capilares a dicho soluto

¿Cómo podríamos estimar el coeficiente de permeabilidad para un soluto en capilares diferentes o para solutos diferentes en el mismo capilar? Desafortunadamente, es difícil determinar los coeficientes de permeabilidad en capilares aislados. Por tanto, los investigadores aplican una estrategia indirecta que empieza con la medición de la tasa de extracción del soluto X por *el órgano completo.* Como ya hemos visto para el O_2 (v. ecuación 20-1), la tasa de extracción (E_X) es una diferencia a-v normalizada para X:

$$E_X = \frac{[X]_a - [X]_v}{[X]_a} \quad \textbf{(20-6)}$$

De este modo, E_X describe el grado con el cual el órgano elimina un soluto de la circulación. A diferencia de lo que sucede con el O_2, la tasa de extracción para solutos hidrófilos pequeños no solo depende del flujo sanguíneo total del órgano *(F),* sino también de las «propiedades de intercambio» globales de todos sus capilares, expresadas por el producto de la permeabilidad y del área capilar total ($P_X \cdot S$). La dependencia de E_X del producto $P_X \cdot S$ y de F se describe en la ecuación siguiente:

$$E_X = 1 - e^{-(P_X S/F)} \quad \textbf{(20-7)}$$

Por tanto, sabiendo la tasa de extracción de un órgano completo para un soluto y el flujo sanguíneo a través del órgano podemos calcular el producto $P_X \cdot S$. En la segunda columna de la tabla 20-1 se enumeran los productos $P_X \cdot S$ para un solo soluto (inulina) determinados por la ecuación 20-7 para diferentes órganos. Provistos con estimaciones independientes del área de superficie capilar (v. tabla 20-1, columna 3) podemos calcular el P_X (columna 4). El P_X aumenta por ~4 desde el músculo esquelético en reposo hasta el corazón, que refleja una diferencia en la densidad de las hendiduras interendoteliales llenas de líquido. Como en el corazón una fracción mucho mayor de capilares está abierta para el flujo sanguíneo (es decir, S es unas 10 veces mayor), el producto $P_X \cdot S$ para el corazón es unas 40 veces mayor que para el músculo esquelético en reposo.

Los **vasos cerebrales** poseen una serie de características singulares que constituyen la base de la barrera hematoencefálica (v. pág. 284). Las zonas de oclusión de la mayoría de los capilares cerebrales no permiten que haya flujo paracelular de solutos hidrófilos; por tanto, muestran una permeabilidad sumamente baja a la

TABLA 20-1 Productos $P_X \cdot S$ para diferentes lechos capilares

TEJIDO	P_XS PARA LA INULINA* (10^{-3} cm^3/s) (MEDIDA)	S, ÁREA DE SUPERFICIE CAPILAR* (cm^2) (MEDIDA)	P_X, PERMEABILIDAD A LA INULINA ($\times 10^{-6}$ cm/s) (CALCULADA)
Corazón	4,08	800	5,1
Pulmón	3,80	950	4,0
Intestino delgado	1,79	460	3,9
Diafragma	0,76	400	1,9
Oído	0,34	58	5,9
Músculo esquelético en reposo	0,09	75	1,2

*Todos los cálculos están normalizados para 1 gramo de tejido de conejo.
Adaptada de Wittmers LE, Barlett M, Johnson JA: Estimation of the capillary permeability coefficients of inulin in various tissues of the rabbit. Microvasc Res 11:67-78, 1976.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N20-2 Ley de Fick

Colaboración de Emile Boulpaep

El movimiento pasivo de un soluto pequeño (X) a través de cualquier superficie puede describirse por la ley de Fick:

$$J_x = -D\frac{\partial[X]}{\partial z} \qquad \textbf{(NE 20-1)}$$

donde J_X es el **flujo** del soluto (*unidades:* moles · cm^{-2} · s^{-1}), asumiendo un J_X positivo en la dirección de la distancia *z*. *D* es el **coeficiente de difusión** en $cm^2 \cdot s^{-1}$ y $\partial[X]/\partial z$ es el **gradiente de concentración** de X (*unidades:* moles · cm^{-3} · cm^{-1}) a lo largo del eje *z*. En el caso de un soluto que atraviesa una pared capilar (v. fig. 20-5) asumimos que la concentración del soluto en el líquido del capilar ($[X]_c$), así como del líquido intersticial ($[X]_{if}$), es constante y uniforme. También asumimos que la distancia de difusión a lo largo del eje de difusión *(z)* es igual al grosor de la pared capilar *(a)*. Podemos reescribir la ley de Fick como:

$$J_X = -D\frac{[X]_{if} - [X]_c}{z_{if} - z_c} = D_X\frac{[X]_c - [X]_{if}}{a} \qquad \textbf{(NE 20-2)}$$

Dada la dificultad que entraña la determinación del grosor de pared *(a)*, a menudo se combinan los términos D_X y *a* en un único **coeficiente de permeabilidad** *P* (*unidades:* cm · s^{-1}), definido como $P_X = D_X/a$. El coeficiente de permeabilidad es una expresión de la facilidad con la que un soluto atraviesa la membrana impulsado por la diferencia de concentración. Por tanto, el flujo de un soluto se convierte en:

$$J_X = P_X \cdot ([X]_c - [X]_{if}) \qquad \textbf{(NE 20-3)}$$

La ecuación NE 20-3 es la misma que la ecuación 20-4.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

sacarosa o la inulina, probablemente por la presencia abundante de CLDN5 y ocludina. Por el contrario, la permeabilidad al *agua* de los vasos cerebrales es parecida a la de otros órganos. Por tanto, una fracción importante del intercambio de agua en los vasos cerebrales debe ocurrir a través de las células endoteliales.

Los valores de $P_X \cdot S$ de un órgano completo no son constantes. En primer lugar, las arteriolas y los esfínteres precapilares controlan el número de capilares que se van a perfundir y de este modo determinan el área de superficie *(S)* disponible. En segundo lugar, en respuesta a diversas moléculas de señalización (p. ej., citocinas) las células endoteliales pueden reorganizar su citoesqueleto, modificando de este modo su forma. Esta deformación ensancha el tamaño de las hendiduras interendoteliales y aumentan el P_X. Un ejemplo es el aumento de la permeabilidad que ocurre durante la inflamación en respuesta a la secreción de histamina por parte de los mastocitos y los granulocitos basófilos. N20-3

Las moléculas polares pequeñas tienen una permeabilidad relativamente baja, ya que solo pueden atravesar la pared capilar por difusión a través de poros rellenos de agua (efecto del poro pequeño)

Después de comparar las permeabilidades de un solo soluto hidrófilo (inulina) en varios lechos capilares podemos valorar la selectividad de una pared capilar concreta a varios solutos. En la tabla 20-2 podemos ver que estos coeficientes de permeabilidad disminuyen a medida que aumenta el radio. En el caso de sustancias *liposolubles* como el CO_2 y el O_2, que pueden difundir por *toda* la célula endotelial capilar y no solo por las vías rellenas de agua, la permeabilidad es mucho mayor que para los solutos de la tabla 20-2. Los primeros fisiólogos habían modelado la permeabilidad endotelial para solutos hidrófilos basándose en dos tipos de poros: N20-4 poros grandes con un diámetro de unos 10 nm o más y una cifra mayor de **poros pequeños** con un radio equivalente de 3 nm. Las moléculas polares e hidrosolubles de pequeño tamaño tienen una permeabilidad relativamente baja, ya que solo pueden difundir por una vía paracelular a través de hendiduras interendoteliales u otras vías llenas de agua, lo cual constituye solo una fracción del área capilar total. Las **discontinuidades** o huecos en las hileras de uniones estrechas podrían formar la base para los poros pequeños. Por otro lado, las propiedades de cribado molecular de los poros pequeños pueden residir en una **matriz fibrosa** (fig. 20-6), que consta de un entramado de glucoproteínas en las hendiduras paracelulares (en el lado abluminal de las uniones estrechas) o en el glucocáliz en la superficie de la célula endotelial (en el lado luminal de las uniones estrechas). La molécula de adhesión dependiente del cal-

TABLA 20-2 Coeficientes de permeabilidad para solutos liposolubles*

SUSTANCIA	RADIO DE LA ESFERA EQUIVALENTE (nm)	PERMEABILIDAD (cm/s)
NaCl	0,14	310×10^{-6}
Urea	0,16	230×10^{-6}
Glucosa	0,36	90×10^{-6}
Sacarosa	0,44	50×10^{-6}
Rafinosa	0,56	40×10^{-6}
Inulina	1,52	5×10^{-6}

*Datos de permeabilidad para el músculo esquelético del gato; se asume que el área de superficie capilar es de 70 cm^2/g de tejido húmedo.
†Radio de Stokes-Einstein. N20-16
Datos de Pappenheimer JR: Passage of molecules through capillary walls. Physiol Rev 33:387-423, 1953.

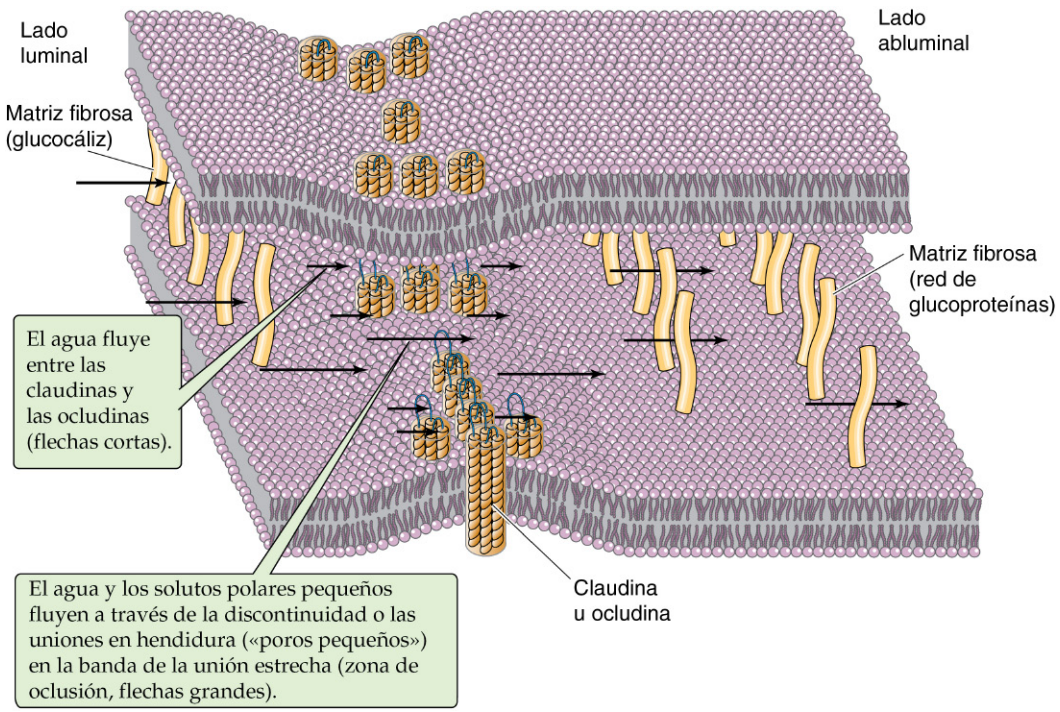


Figura 20-6 Modelo de complejos de uniones endoteliales. La figura muestra dos membranas de células endoteliales adyacentes en la zona de oclusión, con una parte de la membrana de la célula superior cortada. (Datos de Firth JA: Endothelial barriers: From hypothetical pores to membrane proteins. J Anat 200:541-548, 2002.)

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N20-3 Efecto de la inflamación sobre la permeabilidad de los capilares

Colaboración de Emile Boulpaep

Las zonas de oclusión endoteliales están reguladas por una amplia variedad de mecanismos de señalización, como citocinas; la [Ca^{2+}] extracelular; proteínas G; las [AMPc] y [Ca^{2+}] intracelulares; serina, treonina y tirosina-cinasas; y proteasas. El aumento de la permeabilidad endotelial inducido por la respuesta inflamatoria puede deberse a dos mecanismos generales. En primer lugar, el aumento de la tensión causado por la contractilidad de actomiosina/citoesquelética puede modificar la configuración de las células y separar a las células endoteliales individuales. En segundo lugar, la adhesión intercelular puede reducirse por la anomalía o la modulación de las uniones intercelulares.

La histamina aumenta la permeabilidad vascular al generar huecos transitorios de 100 a 400 nm entre células endoteliales adyacentes. Estos huecos aparecen sin que haya un aumento detectable de la tensión en el interior de las células. Más bien, la histamina altera las uniones adherentes entre las células endoteliales, y en particular las adhesiones que están basadas en la cadherina endotelial (VE-cadherina; v. más adelante la «terminología de las cadherinas»). De las moléculas de adhesión intercelular (v. pág. 17), las cadherinas de tipo I (es decir, E-, N- y P-cadherinas) se asocian a filamentos de actina corticales a través de α- y β-cateninas, mientras que la VE-cadherina es una cadherina de tipo II que no solo está unida a la actina cortical por α- y β-cateninas, sino también a la proteína filamentosa intermedia vimentina (v. pág. 23) a través de la γ-catenina y la desmoplaquina. Las células endoteliales responden a la histamina con un aumento de la [Ca^{2+}] intracelular, lo cual estimula la fosforilación de la tirosina de la VE-cadherina y la γ-catenina. No se sabe cómo estos fenómenos de fosforilación influyen en la unión de la VE-cadherina con el citoesqueleto de vimentina.

Terminología de la cadherina

E-cadherina (en las células epiteliales).
N-cadherina (en células musculares y nerviosas).
P-cadherina (en células placentarias y epidérmicas).
VE-cadherina (en células endoteliales vasculares).

N20-16 Radio de Stokes-Einstein

Colaboración de Emile Boulpaep

El radio de Stokes-Einstein es el radio de una molécula esférica que tendría un coeficiente de difusión equivalente al de una sustancia no liposoluble (que en sí misma puede que no sea esférica).

N20-4 Teoría del poro

Colaboración de Emile Boulpaep

La «teoría del poro» ha sido el modelo principal de la permeabilidad capilar durante mucho tiempo. Muchos estudios han tratado de relacionar la permeabilidad de los solutos de diferentes pesos moleculares con la geometría de hipotéticos canales transendoteliales llenos de líquidos, hendiduras, ventanas y huecos (v. pág. 462). Los investigadores han usado la extracción de sondas moleculares en órganos completos para calcular el tamaño del poro que sería necesario para permitir el movimiento de dichas sondas a los ritmos observados. El resultado podría usarse entonces para estimar el número o la densidad de los poros, asumiendo que su tamaño y geometría son fijos. Sin embargo, estudios estructurales de las células endoteliales capilares de diversos órganos no han podido corroborar la formulación inicial de la teoría del poro. Los exámenes de microscopia electrónica revelan que, en tejidos como el músculo, los canales transendoteliales y las uniones entre las células endoteliales permitirían el paso de sustancias de un radio molecular de 5 nm, superando al de la inulina. Las ventanas en otros tejidos, como el intestino, el riñón y algunas glándulas, tienen aberturas incluso más anchas, de 60 a 80 nm de diámetro. Sin embargo, salvo en los capilares glomerulares, estas aberturas están recubiertas en su mayor parte por un diafragma fino (v. pág. 727). De este modo, la diversidad geométrica, de tamaño y en el número global de los canales transendoteliales, hendiduras y ventanas en los endotelios no concuerda con las limitadas series de poros que se habían postulado basándose en la teoría del poro. Por otra parte, los investigadores dedicados a la medición del intercambio de solutos a nivel de un único capilar perfundido, que es un sistema bastante más simple que un órgano completo, están empezando a resolver la discrepancia entre la medida de la permeabilidad en un órgano completo y las imágenes obtenidas mediante microscopia electrónica.

BIBLIOGRAFÍA

Pappenheimer JR. Passage of molecules through capillary walls. Physiol Rev 1953;33:387-423.

Pappenheimer JR, Renkin EM, Borrero LM. Filtration, diffusion and molecular sieving through peripheral capillary membranes. A contribution to the pore theory of capillary permeability. Am J Physiol 1951;167:13-46.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

cio y específica del endotelio **VE-cadherina** (CDH5; v. pág. 17) y la **molécula 1 de adhesión a plaquetas/células endoteliales** (**PECAM1,** o antígeno CD31) son componentes glucoproteicos importantes de la matriz fibrosa postulada en las hendiduras paracelulares. De hecho, el efecto de los poros pequeños puede explicarse mejor por una organización de las discontinuidades en las hileras de las uniones estrechas dispuestas en serie con una matriz fibrosa a cada lado de la zona de oclusión.

Las hendiduras interendoteliales son más anchas y las ventanas más frecuentes en el lado venular que en el arteriolar, de manera que el P_X aumenta a lo largo del capilar. Por tanto, si la diferencia de concentración transcapilar ($[X]_c - [X]_{if}$) fuese la misma, el flujo de soluto sería realmente mayor en el lado venoso de la microcirculación.

Las *proteínas pequeñas* también pueden difundir a través de las hendiduras interendoteliales o a través de las ventanas. Además del tamaño molecular, la *carga eléctrica* de las proteínas y de otras macromoléculas son dos determinantes fundamentales de su coeficiente de permeabilidad aparente. En general, el flujo de las proteínas cargadas negativamente es mucho menor que el de las macromoléculas neutras de un tamaño equivalente, mientras que las macromoléculas cargadas positivamente son las que presentan el coeficiente de permeabilidad aparente más alto. Las cargas negativas fijas en el glucocáliz endotelial repelen a las macromoléculas con cargas negativas y favorecen el tránsito de aquellas con una carga positiva. La permeabilidad selectiva basada en la carga eléctrica del soluto es una característica sorprendente de la filtración de las proteínas a través de la barrera glomerular de la nefrona (v. págs. 742-743).

El movimiento de difusión de los solutos es el modo de intercambio transcapilar dominante. Sin embargo, el movimiento de convección del agua también puede transportar solutos. Este **arrastre de solvente** es el flujo de solutos disueltos que son barridos junto con el movimiento masivo del solvente. Comparado con el flujo de difusión de un soluto pequeño con un alto coeficiente de permeabilidad (p. ej., la glucosa), la contribución del arrastre de solvente es menor.

El intercambio de macromoléculas a través de los capilares puede ocurrir mediante transcitosis (efecto de poro grande)

Las macromoléculas con un radio >1 nm (p. ej., proteínas plasmáticas) pueden atravesar el capilar a un ritmo bajo a través de las hendiduras intercelulares, las ventanas y los huecos, siempre y cuando estén presentes. Sin embargo, son las caveolas (v. pág. 461) las principales responsables del efecto de poro grande que permite la translocación transcelular de las macromoléculas. La **transcitosis** de las macromoléculas muy grandes mediante transporte vesicular supone: 1) el equilibrio de las macromoléculas disueltas en la luz capilar con la fase líquida en el interior de la vesícula abierta; 2) el estrangulamiento de la vesícula; 3) el transbordo de la vesícula al citoplasma y probablemente la fusión transitoria con otras vesículas en el interior del citoplasma, lo que permite que se entremezcle el contenido vesicular; 4) la fusión de las vesículas con la membrana plasmática opuesta, y 5) el equilibrio con la fase líquida extracelular opuesta.

Aunque podríamos expresar el movimiento transcitótico de las macromoléculas como un *flujo,* las leyes de la difusión (v. ecuación 20-4) no gobiernan la transcitosis. No obstante, los investigadores han calculado la «permeabilidad aparente» de los capilares normales a las macromoléculas (tabla 20-3). La «permeabilidad» resultante, que refleja el movimiento total de la macromolécula independientemente de la vía, disminuye de forma brusca al ir aumentando el radio molecular, una característica denominada **cribado.** Este cribado puede ser resultado del impedimento estérico cuando las macromoléculas grandes se equilibran a través del cuello de las vesículas nacientes o cuando una red de glucoproteínas en el glucocáliz situado por encima de las vesículas excluye a las macromoléculas grandes. Además, el cribado de las macromoléculas en función del tamaño molecular podría ocurrir a medida que las macromoléculas difundiesen a través de una serie de excepcionales cadenas de vesículas fusionadas que abarcan la anchura total de la célula endotelial. N20-5

TABLA 20-3 Permeabilidad capilar a las macromoléculas

MACROMOLÉCULA	RADIO DE LA ESFERA EQUIVALENTE (nm)*	PERMEABILIDAD APARENTE (cm/s)
Mioglobina	1,9	$0{,}5 \times 10^{-6}$
Albúmina plasmática†	3,5	$0{,}01 \times 10^{-6}$
Ferritina	6,1	~0

*Radio de Stokes-Einstein.
†Valor representativo para el músculo esquelético.
Datos de Pappenheimer JR: Passage of molecules through capillary walls. Physiol Rev 33:387-423, 1953.

La transcitosis no es tan simple como la carga luminal y la descarga basal de barcos transbordadores, ya que la célula puede procesar parte de la carga. Aunque la superficie luminal de las células endoteliales capta ferritina (750 kDa) con avidez, solamente una porción diminuta de la ferritina sometida a endocitosis se transloca hasta el lado opuesto de la célula (v. tabla 20-3). El resto permanece durante un tiempo en los compartimentos intracelulares, donde finalmente se degrada.

Tanto la transcitosis como las cadenas de vesículas fusionadas son menos notorias en los capilares cerebrales. La presencia de zonas de oclusión continuas y el escaso grado de transcitosis son responsables de la permeabilidad aparentemente mucho menor a las macromoléculas de la barrera hematoencefálica.

INTERCAMBIO CAPILAR DE AGUA

La transferencia de líquido a través de los capilares es convectiva y depende de las fuerzas hidrostáticas y osmóticas netas (es decir, fuerzas de Starling)

La vía para el movimiento de líquidos a través de la pared capilar es una combinación de vías transcelulares y paracelulares. Las membranas de la célula endotelial expresan de forma constitutiva canales para agua **acuaporina 1** (AQP1) (v. pág. 110). Es probable que la AQP1 constituya la principal vía *transcelular* para el movimiento del agua. Las hendiduras interendoteliales, ventanas y huecos pueden ser el sustrato anatómico de la vía *paracelular*.

El mecanismo principal para la transferencia de gases y solutos es la *difusión,* mientras que el mecanismo principal para la transferencia neta de líquido a través de la membrana capilar es la **convección.** Como ya apuntó Ernest Starling en 1896, N20-6 las dos fuerzas impulsoras para la convección del líquido, o movimiento de agua en masa, a través de la pared capilar son la diferencia de presión hidrostática transcapilar y la diferencia de presión osmótica *efectiva,* conocida también como diferencia de presión osmótica coloidal o diferencia de presión oncótica (v. pág. 128).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N20-5 Vías rápidas y lentas para el intercambio de macromoléculas a través de las paredes capilares

Colaboración de Emile Boulpaep

La transcitosis clásica proporciona una **vía** relativamente **lenta.** Una **vía rápida** es proporcionada de manera infrecuente por cadenas transitorias de vesículas fusionadas que parecen abarcar la anchura total de la célula endotelial. Cualquier grado de difusión diferencial a través de esta vía rápida será un **cribado.**

N20-6 Ernest Henry Starling

Colaboración de Emile Boulpaep

Ernest Starling (1866-1927) nació en Londres y se educó en el Guy's Hospital Medical School (MB, 1889). Tras graduarse empezó como ayudante de fisiología en dicha institución. En 1890 comenzó a trabajar a tiempo parcial en el University College, Londres, donde pronto entabló una relación de por vida con *sir* William M. Bayliss.

Starling fue profesor de fisiología en el University College, Londres, donde lideró trabajos en dos áreas cardiovasculares, el corazón y la microcirculación. Su nombre se ligó a la ley de Starling del corazón, que describe la dependencia del volumen sistólico del volumen telediastólico (v. págs. 524-526), y a la ecuación de Starling, que describe el movimiento de líquidos a través de la pared capilar (v. págs. 467-468). Además, Starling y Bayliss introdujeron conjuntamente el concepto de *hormona* y acuñaron el término como parte de su descubrimiento de la secretina, la primera hormona identificada. Tanto él como Bayliss también demostraron que el peristaltismo intestinal es un reflejo ganglionar.

La obra de Starling *Principles of Human Physiology* (1912; 14.ª edición con *sir* Charles A. Evans, 1968) fue un texto de fisiología de referencia en la primera mitad del siglo XX.

BIBLIOGRAFÍA

Whonamedit? Ernest Henry Starling. http://www.whonamedit.com/doctor.cfm/1188.html. Consultado en mayo de 2015.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

TABLA 20-4 Términos en la ecuación de Starling

TÉRMINO	DEFINICIÓN	UNIDADES
J_V	Flujo de volumen a través de la pared capilar	$cm^3 \cdot cm^{-2} \cdot s^{-1}$ o $[cm^3/(cm^2 \cdot s)]$
L_p	Conductividad hidráulica*	$cm \cdot s^{-1} \cdot (mmHg)^{-1}$ o $[cm/(s \cdot mmHg)]$
P_c	Presión hidrostática capilar	mmHg
P_{if}	Presión hidrostática tisular (líquido intersticial)	mmHg
π_c	Presión osmótica coloidal capilar causada por las proteínas plasmáticas	mmHg
π_{if}	Presión osmótica coloidal tisular (líquido intersticial) causada por las proteínas y proteoglucanos intersticiales	mmHg
σ	Promedio del coeficiente de reflexión osmótica coloidal	(adimensional, varía entre 0 y 1)
F	Flujo de líquido a través de la pared capilar	cm^3/s
S_f	Área de superficie funcional	cm^2

*Por otro lado, la permeabilidad de la pared capilar al agua puede expresarse en términos de permeabilidad al agua (P_f; *unidades:* cm/s). N20-7 En este caso las fuerzas hidrostáticas y osmóticas se expresan en unidades de osmolalidad.

La **diferencia de presión hidrostática (ΔP)** a través de la pared capilar es la diferencia entre la presión intravascular (es decir, la presión hidrostática capilar, P_c) y la presión extravascular (es decir, la presión hidrostática del líquido intersticial, P_{if}). Obsérvese que el término *hidrostática* abarca a todas las fuentes de presión intravascular, no solo a la derivada de la fuerza de la gravedad; usamos este término aquí en oposición a *osmótica*.

La **diferencia de presión osmótica coloidal ($\Delta\pi$)** a través de la pared capilar es la diferencia entre la presión osmótica coloidal intravascular generada por las proteínas plasmáticas (π_c) y la presión osmótica coloidal extravascular causada por las proteínas y proteoglucanos intersticiales (π_{if}). Una ΔP positiva tiende a *sacar* agua de la luz capilar, mientras que una $\Delta\pi$ positiva *atrae* agua hacia la luz capilar.

La hipótesis de Starling para describir el volumen del flujo *(F)* o el flujo de volumen (J_V) de un líquido a través de la pared capilar está entroncado en la ecuación siguiente, que se parece mucho a la ecuación 5-26:

$$J_v = L_p[\underbrace{(P_c - P_{if})}_{\substack{\Delta P \\ \text{Diferencia de presión hidrostática}}} - \sigma \underbrace{(\pi_c - \pi_{if})}_{\substack{\Delta\pi \\ \text{Diferencia de presión osmótica coloidal}}}] = F/S_f \qquad \textbf{(20-8)}$$

Presión de filtración neta (es decir, fuerza impulsora neta)

En la tabla 20-4 se describen los términos de esta ecuación. La ecuación está escrita de modo que el flujo de agua que abandona el capilar es positivo y el flujo que entra en el capilar es negativo.

La **conductividad hidráulica (L_p)** N20-7 es la constante de proporcionalidad que relaciona la fuerza impulsora neta con el J_V y expresa la permeabilidad total proporcionada por el conjunto de los canales de AQP1 y la vía paracelular.

Según la ley de van't Hoff, la diferencia de presión osmótica coloidal teórica ($\Delta\pi_{teórica}$) es proporcional a la diferencia de concentración proteica ($\Delta[X]$):

$$\Delta\pi_{teórica} = RT\Delta[X] \qquad \textbf{(20-9)}$$

Sin embargo, como las paredes capilares permiten el paso o excluyen a las proteínas de un modo *imperfecto,* la diferencia de presión osmótica coloidal observada ($\Delta\pi_{obs}$) es menor que la ideal. El cociente $\Delta\pi_{obs}/\Delta\pi_{teórica}$ es el **coeficiente de reflexión (σ),** N20-8 que describe cómo una barrera semipermeable excluye o «refleja» a un soluto X a medida que el agua se mueve a través de la barrera impulsada por los gradientes de presión hidrostática u osmótica.

El valor de σ puede oscilar de 0 a 1. Cuando σ es 0 el agua en movimiento «arrastra» al soluto perfectamente, que se mueve con el agua y no ejerce ninguna presión osmótica a través de la barrera. Cuando σ es 1 la barrera descarta por completo al soluto mientras el agua pasa a su través, y el soluto ejerce su presión osmótica completa o ideal. Cuando σ es mayor de 0 la membrana criba al soluto (deja pasar sólo una parte del soluto). El valor de σ para las proteínas plasmáticas es cercano a 1.

Dado que los solutos pequeños como los iones Na^+ y Cl^- cruzan libremente el endotelio, su valor de σ es cero y no están incluidos en la ecuación de Starling para la pared capilar (v. ecuación 20-8). De este modo, al cambiar las concentraciones intravascular o intersticial de dichos «cristaloides» no se crea una fuerza impulsora osmótica neta a través de la pared capilar. (Por el contrario, como las membranas plasmáticas tienen un valor de $\sigma_{NaCl} = 1$ eficaz, un gradiente de NaCl *sí* mueve agua entre los compartimentos *intracelular e intersticial*).

La fuerza impulsora neta en la ecuación de Starling (v. ecuación 20-8), $[(P_c - P_{if}) - \sigma(\pi_c - \pi_{if})]$, recibe un nombre especial y se llama **presión de filtración neta.** La **filtración** del líquido desde el capilar al espacio tisular ocurre cuando la presión de filtración neta es positiva. En el caso especial en el que el valor de σ para las proteínas es 1, el líquido que abandona el capilar está libre de proteínas; este proceso se denomina ultrafiltración. Por el contrario, la **absorción** de líquido desde el espacio tisular al espacio vascular se produce cuando la presión de filtración neta es negativa. En el extremo arterial del capilar la presión de filtración neta suele ser positiva, de modo que se produce filtración. En el extremo venoso la presión de filtración neta suele ser negativa, de modo que se produce absorción. Sin embargo, tal y como se comenta más adelante, algunos órganos no cumplen esta norma general.

En los cuatro apartados siguientes examinaremos cada una de las cuatro fuerzas de Starling que constituyen la presión de filtración neta: P_c, P_{if}, π_c y π_{if}.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N20-7 Conductividad hidráulica frente al coeficiente de permeabilidad del agua

Colaboración de Emile Boulpaep

La **conductividad hidráulica (L_p)** es el coeficiente que relaciona el flujo de agua J_v (*unidades:* $cm^3 \cdot cm^{-2} \cdot s^{-1}$) con la fuerza impulsora neta en unidades de presión (ΔP o $\Delta\pi$; *unidades:* mmHg).

$$J_v = L_p[\underbrace{(P_c - P_{if})}_{\substack{\Delta P \\ \text{Diferencia de presión hidrostática}}} - \sigma \underbrace{(\pi_c - \pi_{if})}_{\substack{\Delta\pi \\ \text{Diferencia de presión osmótica coloidal}}}] \quad \textbf{(NE 20-4)}$$

Presión de filtración neta (es decir, fuerza impulsora neta)

Así pues, las unidades del L_p son $cm \cdot s^{-1} \cdot (mmHg)^{-1}$. Estos son términos usados en la ecuación 20-8 y en la tabla 20-4.

El **coeficiente de permeabilidad del agua** o coeficiente de permeabilidad osmótica o coeficiente de filtración (P_f) es el coeficiente que relaciona el flujo del agua (J_v; *unidades:* moles $\cdot$ $cm^{-2} \cdot s^{-1}$) con la fuerza impulsora neta en unidades de diferencia de concentración ($\Delta[X]$; *unidades:* moles $\cdot$ cm^{-3}):

$$J_V = P_f \Delta[X] \quad \textbf{(NE 20-5)}$$

Así pues, las unidades del P_f son $cm \cdot s^{-1}$.

¿Cuál es la relación entre los dos factores de proporcionalidad L_p y P_f? Podemos demostrar que:

$$P_f = \left(\frac{RT}{V_W}\right) L_p \quad \textbf{(NE 20-6)}$$

Aquí R es la constante del gas universal (0,082055 atm $\cdot$ l $\cdot$ $mol^{-1} \cdot K^{-1}$) = 62,4 mmHg $\cdot$ l $\cdot$ $mol^{-1} \cdot K^{-1}$), T es la temperatura absoluta y V_W es el volumen molar parcial del agua (0,018 l $\cdot$ mol^{-1}). Obsérvese que el factor de conversión P_f-L_p depende de la temperatura. A 37 °C,

$$\frac{RT}{V_W} = \frac{62,4(\text{mmHg})\text{l} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1} \cdot 310\text{K}}{0,018\ \text{l} \cdot \text{mol}^{-1}} = 1.074.667\ \text{mmHg} \quad \textbf{(NE 20-7)}$$

De este modo, a 37 °C,

$$P_f = (1.074.667\ \text{mmHg})L_p \quad \textbf{(NE 20-8)}$$

Esta conversión tiene sentido, ya que multiplicando L_p, que está en unidades de $cm \cdot s^{-1} \cdot (mmHg)^{-1}$, por (mmHg) nos da $cm \cdot s^{-1}$, que son las unidades del P_f.

N20-8 Coeficiente de reflexión

Colaboración de Emile Boulpaep

Para que no se nos olvide… ¡ella sigue aquí!

Si una membrana semipermeable excluye *perfectamente* a un soluto (X), entonces una diferencia de concentración del soluto X ($\Delta[X]$) genera una diferencia de presión osmótica que es exactamente la misma que el valor previsto teóricamente (v. ecuación 20-9, reproducida aquí):

$$\Delta\pi_{\text{teoría}} = RT\Delta[X] \quad \textbf{(NE 20-9)}$$

En este caso R es la constante del gas (0,082055 atm $\cdot$ l $\cdot$ $mol^{-1} \cdot K^{-1}$) y T es la temperatura absoluta (K). La ecuación NE 20-9 se conoce como **ley de van't Hoff.** Como RT a 37 °C es igual a 25,4 atm $\cdot$ l $\cdot$ mol^{-1} o 19.332 mmHg $\cdot$ l $\cdot$ mol^{-1}, una diferencia de presión osmótica de 1 mM debería ejercer una presión osmótica ideal ($\Delta\pi_{\text{teoría}}$) de 19,3 mmHg (v. pág. 128).

Por otra parte, si la membrana excluye al soluto de un modo *imperfecto,* la presión osmótica observada ($\Delta\pi_{\text{obs}}$) es menor que la ideal. El **coeficiente de reflexión para el soluto X (σ)** es el cociente de la presión osmótica observada frente a la prevista:

$$\sigma = \frac{\Delta\pi_{\text{obs}}}{\Delta\pi_{\text{teoría}}} \quad \textbf{(NE 20-10)}$$

El coeficiente de reflexión es la propiedad de una membrana semipermeable que da lugar a la presión osmótica *observada* (π_{obs}), generada por una diferencia de concentración $\Delta[X]$, que es menor que la presión osmótica teórica para una membrana ideal ($\pi_{\text{teoría}}$). El coeficiente de reflexión es adimensional y oscila entre 0 y 1. Cuando $\sigma = 1$, la membrana excluye al soluto perfectamente y es un osmómetro ideal. Cuando $\sigma = 0$, la membrana trata al soluto de la misma forma que al agua dejándolo pasar, y el soluto no genera presión osmótica.

Dado que el endotelio capilar tiene múltiples vías de «permeabilidad» para las macromoléculas, y dado que la permeabilidad es diferente para las distintas macromoléculas, σ en la ecuación 20-8 (reproducida aquí):

$$J_v = L_p[\underbrace{(P_c - P_{if})}_{\substack{\Delta P \\ \text{Diferencia de presión hidrostática}}} - \sigma \underbrace{(\pi_c - \pi_{if})}_{\substack{\Delta\pi \\ \text{Diferencia de presión osmótica coloidal}}}] \quad \textbf{(NE 20-4)}$$

Presión de filtración neta (es decir, fuerza impulsora neta)

es en realidad el *promedio* del coeficiente de reflexión de las proteínas para la pared capilar.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

La presión arterial capilar (P_c) disminuye desde unos 35 mmHg en el extremo arteriolar hasta unos 15 mmHg en el extremo venular

La presión arterial capilar también se denomina con poco rigor presión *hidrostática* capilar para distinguirla de la presión *osmótica coloidal* capilar. Es posible registrar la P_c solamente en un órgano expuesto e idealmente en un tejido delgado (p. ej., el mesenterio) que permita una buena transiluminación. Canulamos el lumen capilar con una micropipeta fina (diámetro de la punta <5 µm) llena de suero salino y heparina. La luz de la micropipeta se conecta a un manómetro que tiene un brazo lateral acoplado a una jeringa. Inmediatamente después de la canulación del capilar la sangre comienza a subir lentamente por la pipeta. Una lectura de la presión en este momento infravaloraría la P_c real, ya que la presión de la pipeta es menor que la P_c. La jeringa permite aplicar la suficiente presión a la luz de la pipeta como para que pueda alcanzarse un verdadero equilibrio de presión cuando el líquido deje de fluir desde y hacia la pipeta. Empleando esta estrategia llamada de **punto nulo,** la presión registrada es la P_c verdadera. En la piel humana la P_c es de unos 35 mmHg en el extremo arteriolar y de unos 15 mmHg en el extremo venular.

Cuando la presión arteriolar es de 60 mmHg y la presión venular es de 15 mmHg, la presión capilar media no es el valor medio de 37,5 mmHg, sino solamente de 25 mmHg (tabla 20-5, fila superior). La explicación para esta diferencia es que normalmente la resistencia precapilar corriente arriba supera a la resistencia poscapilar corriente abajo (el cociente R_{post}/R_{pre} normalmente es 0,3; v. págs. 451-452). Sin embargo, la presión capilar media no es un valor constante y uniforme. En el capítulo previo vimos que la P_c varía con los cambios en R_{pre} y R_{post} (v. ecuación 19-3). La P_c también varía con los cambios en otros cuatro parámetros: 1) presión corriente arriba y corriente abajo, 2) localización, 3) tiempo y 4) fuerza de la gravedad.

Presión arteriolar (P_a) y venular (P_v) Como la R_{post} es menor que la R_{pre}, la P_c se parece más a la P_v que a la P_a (v. pág. 451). Así pues, al aumentar la P_a en 10 mmHg a un cociente R_{post}/R_{pre} de 0,3 constante, la P_c aumenta solamente en 2 mmHg (v. tabla 20-5, fila del medio). Por otra parte, al aumentar la P_v en 10 mmHg aumenta la P_c en 8 mmHg (v. tabla 20-5, fila inferior).

Localización La presión capilar difiere notablemente entre los tejidos. Por ejemplo, una P_c alta de unos 50 mmHg en los capilares glomerulares renales es necesaria para la ultrafiltración (v. pág. 744). Los capilares retinianos en el ojo tienen una P_c alta porque están bañados en humor vítreo que está bajo una presión de unos 20 mmHg (v. págs. 360-361). Para mantener la luz de los capilares a la vista de la fuerza de compresión externa se necesita una mayor P_c. Los capilares pulmonares tienen valores de P_c inusualmente *bajos,* de 5 a 15 mmHg, lo cual minimiza la ultrafiltración que de otro modo conduciría a la acumulación de líquido de edema en los espacios aéreos alveolares (v. pág. 684).

TABLA 20-5 Efecto de los cambios de presión corriente arriba y corriente abajo sobre la presión capilar*

	P_a (mmHg)	P_c (mmHg)	P_v (mmHg)
Control	60	25	15
Presión arteriolar aumentada	70	27	15
Presión venular aumentada	60	33	25

* R_{post}/R_{pre} constante = 0,3.

Tiempo La presión arterial capilar varía considerablemente de un momento a otro en una localización concreta en función del diámetro arteriolar y del tono del esfínter precapilar (es decir, R_{pre}). En los capilares individuales estas fluctuaciones conducen a momentos de filtración neta y otros de absorción neta de líquido.

Fuerza de la gravedad Finalmente, el efecto de la fuerza de la gravedad sobre la P_c es el mismo que el comentado para la presión arterial y la venosa. De este modo, un lecho capilar situado por debajo de la altura del corazón tiene una P_c mayor que un lecho capilar situado a la altura del corazón.

La presión del líquido intersticial (P_{if}) es ligeramente negativa, salvo en los órganos encapsulados

El intersticio consta de una fase sólida y de una fase líquida. La fase sólida está formada por fibras de colágeno y proteoglucanos. En la fase líquida solamente una pequeña fracción de agua intersticial está totalmente «libre» y es capaz de moverse bajo la influencia de las fuerzas de convección. La mayor parte del agua está atrapada en geles (p. ej., proteoglucanos) en los que el agua y solutos pequeños se mueven mediante difusión. Antiguamente se pensaba que la P_{if} en la fase líquida estaba ligeramente por encima de la presión barométrica por todo el intersticio, pero determinaciones más recientes señalan que la P_{if} es subatmosférica en muchos tejidos.

La estimación de la P_{if} es sumamente difícil, ya que la sonda usada para realizar la determinación es bastante más grande que el espacio intersticial; así pues, la propia medición puede alterar la P_{if}. Si se introduce una sonda percutáneamente y se utiliza de inmediato el método de punto nulo N20-9 para medir la P_{if} (como hemos señalado anteriormente para la presión capilar), los valores son de +1 a +2 mmHg. Sin embargo, durante las 4 o 5 horas siguientes el valor medido disminuye hasta −1 o −2 mmHg. Arthur Guyton implantó una esfera de plástico perforada y hueca bajo la piel para llevar a cabo un registro a largo plazo de la P_{if} (fig. 20-7). Una vez que la herida hubiera curado, la presión en el interior de la esfera podría llegar a ser tan baja como −2 a −10 mmHg al cabo de 1 a 2 semanas. Con otra estrategia, en la que se inserta en el

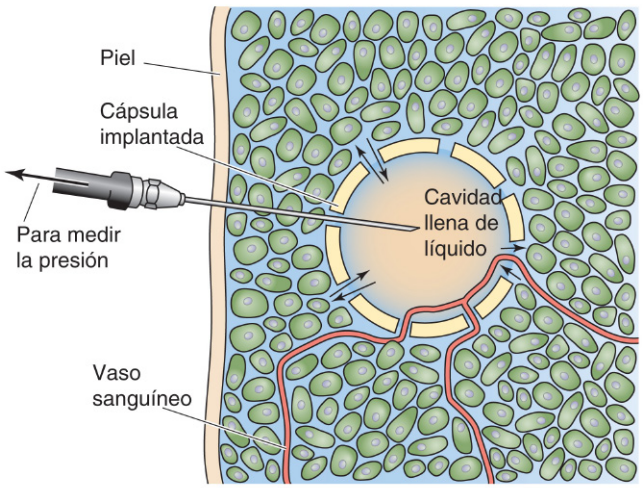


Figura 20-7 Medición a largo plazo de la presión del líquido intersticial mediante la implantación de una cápsula.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N20-9 Técnica del punto nulo para medir la presión intersticial

Colaboración de Emile Boulpaep

Como ya se señaló en las páginas 469-470, la medición de la presión intersticial (P_{if}) supone un reto desde el punto de vista técnico. Si uno mide la P_{if} introduciendo percutáneamente una aguja pequeña y registrando inmediatamente la presión necesaria para forzar la salida del líquido desde la aguja y hacia el líquido intersticial se obtienen valores de +1 a +5 mmHg. Sin embargo, esta técnica tiene algunos puntos débiles. En primer lugar, el mero acto de empujar el líquido para que salga de la aguja distorsiona los espacios intersticiales estrechos durante esta medición breve. En segundo lugar, el líquido intersticial está en realidad en varios microcompartimentos separados por tejido conjuntivo; el líquido inyectado no puede comunicarse libremente entre todos estos microcompartimentos. Como resultado, tendríamos que esperar a que se disipasen las distorsiones.

El método del «punto nulo» resuelve algunas de las dificultades anteriormente mencionadas. En este caso el experimentador realiza una serie de ajustes en la presión hacia arriba y hacia abajo en el interior de la sonda para intentar evitar cualquier movimiento neto de líquido hacia o desde el líquido intersticial (es decir, hacia fuera o hacia dentro de la aguja). En experimentos cortos este método del punto nulo para medir la P_{if} (v. pág. 469) nos da valores de +1 a +2 mmHg. Sin embargo, durante las 4 a 5 horas siguientes el valor medido disminuye hasta −1 a −2 mmHg. De este modo, las determinaciones de P_{if} a corto plazo, incluso aquellas en las que se use el método del punto nulo, son intrínsecamente deficientes. Como se señala en el texto, Guyton resolvió estas desventajas obteniendo un registro de la P_{if} a largo plazo.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

tejido una fina aguja hipodérmica rellena con fibras empapadas en salino, también se alcanzan valores subatmosféricos.

Un valor de −2 mmHg es un promedio razonable en *tejidos laxos,* como el pulmón y el tejido subcutáneo. La P_{if} es ligeramente negativa debido a la eliminación de líquido por parte de los vasos linfáticos (v. más adelante). La P_{if} es positiva en el interior de los *compartimentos cerrados rígidos,* como la médula ósea o el cerebro. También es positiva en *órganos encapsulados,* como el riñón, donde la P_{if} es de +1 a +3 mmHg en el interior del parénquima. La expansión de los vasos de alta presión en el riñón empuja al líquido intersticial contra una cápsula fibrosa inquebrantable, elevando la P_{if}. El mismo principio se aplica al músculo esquelético rodeado de capas de fascia. En algunos casos no es el líquido intersticial sino otro compartimento especializado el que proporciona la presión alrededor de los capilares. En el caso de los capilares glomerulares renales el compartimento externo relevante es el espacio de Bowman (v. págs. 743-744), lleno de filtrado glomerular hasta una presión de aproximadamente +10 mmHg. En el caso de los capilares pulmonares el compartimento externo relevante es el alvéolo, cuya presión varía durante el ciclo respiratorio (v. pág. 622).

La P_{if} también es sensible a que se añada líquido al compartimento intersticial. Cuando se añaden pequeñas cantidades de líquido al compartimento intersticial el intersticio se comporta como un sistema de baja complianza, de manera que la P_{if} aumenta de forma notoria para la pequeña cantidad de líquido añadida. Si se añade más líquido se alterará la fase sólida de fibras de colágeno y del gel de proteoglucanos, de manera que en ese momento pueden acumularse volúmenes grandes con un pequeño incremento adicional de la presión. En este rango de volumen alto el compartimento intersticial se comporta entonces como un sistema de alta complianza. Esta complianza elevada se manifiesta sobre todo en los tejidos subcutáneos laxos, que pueden acomodar más líquido de edema (cuadro 20-1) que el músculo.

La presión osmótica coloidal capilar (π_c), que refleja la presencia de proteínas plasmáticas, es de unos 25 mmHg

La diferencia de presión osmótica coloidal a través del endotelio capilar se debe exclusivamente a proteínas plasmáticas como albúmina, globulinas y fibrinógeno. La concentración total de proteínas plasmáticas es de ~7,0 g/dl, lo que se corresponde con ~1,5 mM de proteínas. Según la ley de van't Hoff (v. ecuación 20-9), estas proteínas ejercerían una presión osmótica de unos 28 mmHg si fuesen reflejadas perfectamente por la pared capilar ($\sigma = 1$). De hecho, el valor de σ se aproxima a 1 para las principales proteínas plasmáticas, como la albúmina (3,5 a 5,5 g/dl) y las globulinas (2,0 a 3,5 g/dl), de modo que la presión osmótica coloidal real ($\sigma\pi_c$) en los capilares es de unos 25 mmHg. Este valor es el mismo que si hubiera solutos osmóticamente activos a una concentración de ~1,3 mM. Obsérvese que, dada la propia definición de la presión osmótica coloidal, hemos ignorado los efectos osmóticos de los solutos pequeños en el plasma, que tienen una *osmolalidad* de 290 mOsm (v. pág. 105). N20-10

La π_c varía apreciablemente a lo largo de la longitud del capilar. De hecho, la mayoría de los lechos capilares filtran <1% del líquido que entra en el extremo arteriolar. Así pues, la pérdida de líquido libre de proteínas no concentra las proteínas plasmáticas de una manera cuantificable a lo largo del capilar y no eleva de forma apreciable la π_c.

Dado que los laboratorios clínicos refieren las concentraciones de proteínas plasmáticas en gramos por decilitro y no todas las proteínas tienen el mismo peso molecular, una concentración plasmática de 7 g/dl puede producir valores de π_c diferentes en función de la *composición* proteica del plasma. Como la albúmina tiene un peso molecular mucho menor que la γ-globulina, la reposición de 1 gramo de la γ-globulina más pesada con 1 gramo de albúmina más liviana elevará la π_c. Si bien la ley de van't Hoff (v. ecuación 20-9) predice una relación *lineal* entre la presión osmótica y la concentración, la presión osmótica coloidal aumenta de manera más pronunciada incluso cuando el cociente albúmina/globulina se mantiene constante en 1,8 (fig. 20-8, curva naranja). N20-11 Obviamente, el grado de la pendiente de la curva varía de una proteína plasmática a otra, ya que todas tienen pesos moleculares diferentes.

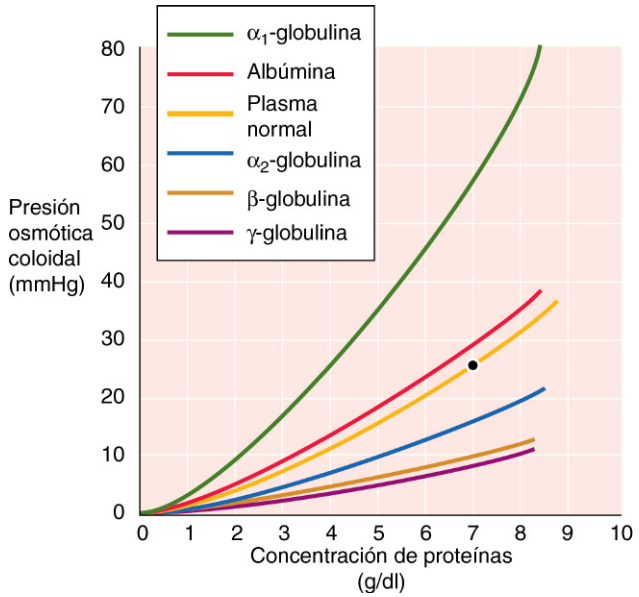


Figura 20-8 Dependencia de la presión osmótica coloidal de la concentración de proteínas plasmáticas. El punto de la curva naranja señala que el plasma normal, una mezcla de proteínas a una concentración de 7 g/dl, tiene una presión osmótica coloidal (π_c) de 25 mmHg.

La π_c no solo varía de manera notable con la composición y la concentración de las proteínas, sino que el coeficiente de reflexión para los coloides también varía ampliamente entre los órganos. Los valores más bajos de σ (es decir, máxima permeabilidad) están en los lechos capilares discontinuos (p. ej., en el hígado), los valores intermedios están en los capilares musculares y los valores más altos ($\sigma = 1$) están en los lechos capilares continuos del cerebro.

Las proteínas plasmáticas son algo más que sustancias meramente osmóticas. Como también transportan cargas negativas, el **efecto Donnan** N20-12 (v. fig. 5-15) provoca un incremento en las concentraciones de los cationes (v. pág. 104) y en la presión osmótica coloidal de la luz capilar.

La presión osmótica coloidal del líquido intersticial (π_{if}) varía entre 0 y 10 mmHg según los órganos

Es difícil medir la presión osmótica coloidal del líquido intersticial, ya que es prácticamente imposible obtener muestras no contaminadas. Como primera aproximación, por lo general asumimos que la π_{if} es la misma que la presión osmótica coloidal de la *linfa*. El contenido proteico de la linfa varía notablemente de una región a otra; por ejemplo, es de 1 a 3 g/dl en las piernas, de 3 a 4 g/dl en el intestino y de 4 a 6 g/dl en el hígado. Estos datos de la linfa predicen que la π_{if} oscile entre 3 y 15 mmHg. Sin embargo, la concentración proteica en el líquido intersticial es probablemente algo mayor que en la linfa. Un valor promedio para la π_{if} en todo el cuerpo oscila alrededor de 3 mmHg, una cifra que es sustancialmente menor que el valor de 25 mmHg para la π_c en la luz capilar.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N20-10 Presión osmótica total frente a presión osmótica coloidal del plasma

Colaboración de Emile Boulpaep

La **presión osmótica total** del plasma sanguíneo que contiene ~290 miliosmoles/l de solutos puede computarse mediante la ecuación de van't Hoff (v. ecuación 20-9, reproducida aquí):

$$\Delta\pi_{\text{teoría}} = RT\Delta[X] \qquad \textbf{(NE 20-9)}$$

Como se describe en N20-8, RT puede expresarse como 19.332 mmHg · l · mol^{-1}. Así pues, para una Δ[X] de 0,29 moles/l (es decir, 290 mOsm),

$$\Delta\pi_{\text{teoría}} = RT\Delta[X]$$

$$= \left(\frac{19.332\ \text{mmHg} \times \text{l}}{\text{mol}}\right) \times \left(0{,}29\ \frac{\text{mol}}{\text{l}}\right) = 5.597\ \text{mmHg} \qquad \textbf{(NE 20-11)}$$

Esta presión de 5.597 mmHg se corresponde con 7,4 atm. Si en el lado contrario del endotelio capilar hubiera agua destilada, y si la pared capilar reflejase a todos los solutos en el plasma sanguíneo (es decir, si la pared fuese perfectamente impermeable a todos los solutos, pero permeable al agua), entonces la diferencia de presión osmótica a través de la pared capilar sería de 7,4 atm. Sin embargo, estas condiciones no son válidas. En primer lugar, la mayoría de los solutos en el plasma sanguíneo también están en el líquido intersticial, aproximadamente a las mismas concentraciones. En segundo lugar, incluso cuando existan pequeñas diferencias de concentración a través de la pared capilar para estos solutos pequeños como el Na^+ o el Cl^- (llamados a veces cristaloides), estos solutos no ejercerán ninguna presión osmótica *efectiva* a través de la pared capilar porque la atraviesan con suma facilidad. Es decir, estos cristaloides tienen un coeficiente de reflexión (σ N20-8) de cero.

Como se afirma en el texto (v. pág. 470), la **presión osmótica coloidal (π_c)** del plasma sanguíneo es solamente de 25 mmHg, la cual es minúscula si se compara con la presión osmótica total (5.597 mmHg). La presión osmótica coloidal es generada exclusivamente por la diferencia de concentración de los solutos a través de la pared capilar con un coeficiente de reflexión de aproximadamente 1, es decir, las proteínas del plasma sanguíneo. La diferencia de concentración para estas proteínas es de unos 1,3 mM. Así pues,

$$\pi_c = RT\Delta[X]$$
$$= (19{,}3\ \text{mmHg/mM}) \times (1{,}3\ \text{mM})$$
$$= 25\ \text{mmHg} \qquad \textbf{(NE 20-12)}$$

N20-11 Efectos de los cambios en el H_2O del plasma sobre la presión osmótica coloidal

Colaboración de Emile Boulpaep

Las curvas de la figura 20-8 muestran una dependencia no lineal de la presión osmótica coloidal de la concentración de las proteínas plasmáticas. La falta de linealidad de estas curvas adquiere relevancia clínica cuando una ganancia o una pérdida de agua plasmática alteran la concentración de proteínas en el plasma. Como cabría esperar, incrementos o decrementos idénticos en el H_2O del plasma, causados por una ganancia o una pérdida en el líquido extracelular, ejercen cambios sobre la presión osmótica coloidal del signo contrario. Sin embargo, estos cambios en la presión osmótica coloidal no tienen la misma magnitud.

Por ejemplo, si asumimos un volumen plasmático normal de 3.000 ml y una concentración de proteínas en plasma de 7,0 g/dl, entonces una pérdida de 300 ml de agua plasmática aumentará la concentración de proteínas plasmáticas hasta 7,78 g/dl (una ganancia de 0,78 g/dl), mientras que una ganancia de 300 ml de agua plasmática disminuirá la concentración de proteínas en plasma hasta 6,36 g/dl (una pérdida de 0,64 g/dl). Estos dos cambios idénticos en el agua plasmática *no* dan lugar al mismo cambio en la presión osmótica coloidal. En primer lugar, el cambio absoluto en la concentración de proteínas plasmáticas es menor para los 300 ml de sobrehidratación que para los 300 ml de deshidratación. En segundo lugar, como la curva de «plasma normal» de la figura 20-8 no es lineal, el cambio en la presión osmótica coloidal es mayor en la dirección del aumento de la concentración de proteínas (es decir, durante la deshidratación, cuando las curvas de la fig. 20-8 aumentan su pendiente) que en la dirección de la disminución de la concentración de proteínas (es decir, durante una sobrehidratación equivalente).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N20-12 Efecto Donnan a través de la pared capilar

Colaboración de Emile Boulpaep

Las proteínas plasmáticas son algo más que agentes osmóticos. También transportan cargas negativas netas. Así pues, la albúmina y otras proteínas plasmáticas pueden actuar como aniones que contrarrestan a algunos de los cationes del plasma sanguíneo. Como el endotelio es relativamente impermeable a las proteínas, la concentración de proteínas en el líquido intersticial es menor que en el capilar. El resultado es un «efecto Donnan» (v. pág. 104) a través de la pared endotelial, de manera que en el equilibrio la composición de los cationes y los aniones en el líquido intersticial no es idéntica a la del plasma libre de proteínas del capilar (v. tabla 5-2). Si adoptásemos la suposición simplista de que la pared capilar excluye a todas las proteínas desde el líquido intersticial, los cocientes de concentración en equilibrio para los cationes y aniones monovalentes serían los siguientes:

$$\frac{[\text{Catión}^+]_{\text{líquido intersticial}}}{[\text{Catión}^+]_{\text{plasma libre de proteínas}}} = 0{,}95 \quad \text{(para cationes monovalentes)}$$

$$\frac{[\text{Anión}^-]_{\text{líquido intersticial}}}{[\text{Anión}^-]_{\text{plasma libre de proteínas}}} = 1{,}05 \quad \text{(para aniones monovalentes)}$$

(NE 20-13)

Así pues, el efecto Donnan condiciona que la luz capilar tenga concentraciones mayores de cationes y menores de aniones que la solución intersticial sin proteínas.

Como se señala en la página 129, una propiedad general del equilibrio de Gibbs-Donnan es que, después de que los iones permeables alcanzan el equilibrio electroquímico previsto a través de una barrera que separa dos compartimentos, el compartimento que contiene a los iones impermeables presenta una osmolalidad mayor que el compartimento del cual se han excluido a los iones impermeables (v. fig. 5-15). Así pues, al igual que la presencia de proteínas impermeables en el citoplasma da lugar a tumefacción celular debido a las fuerzas de Donnan, la presencia de aniones impermeables en la luz capilar origina el movimiento de agua desde el intersticio hacia la luz capilar.

Obsérvese que el movimiento de agua que hemos elegido hasta ahora para esta descripción *no* se debe a la presión osmótica ejercida por las proteínas plasmáticas per se. Más bien, estamos teniendo en cuenta la diferencia de presión osmótica que surge por la distribución desigual del Na^+ y el Cl^- entre la luz capilar (c) y el intersticio (if). Por analogía con el cálculo mostrado en la ecuación 5-31, podemos calcular la fuerza osmótica prevista teóricamente ($\Delta\pi_{\text{teoría}}$) como consecuencia de la diferencia en las osmolalidades de iones pequeños permeables (ΔOsm):

$$\Delta\pi_{\text{teoría}} = RT\,\Delta\text{Osm} \qquad \textbf{(NE 20-14)}$$

Por supuesto, fue el equilibrio de Gibbs-Donnan el que fijó esta diferencia en la osmolalidad total a través de la pared capilar. Como los principales iones pequeños a cualquiera de los lados de la pared capilar son el Na^+ y el Cl^-,

$$\Delta\pi_{\text{teoría}} = RT[([NA^+]_c + [Cl^-]_c) - ([NA^+]_{if} + [Cl^-]_{if})] \qquad \textbf{(NE 20-15)}$$

Usando los valores de la tabla 5-2 para el plasma libre de proteínas y para el líquido intersticial tenemos lo siguiente:

$$\Delta\pi_{\text{teoría}} = RT[([153\ \text{mM}]_c + [110\ \text{mM}]_c) - ([145\ \text{mM}]_{if} + [116\ \text{mM}]_{if})]$$

$$\Delta\pi_{\text{teoría}} = RT[2\ \text{mM}]$$

(NE 20-16)

Como RT a 37 °C es igual a 19.332 mmHg/M, una diferencia de osmolalidad de 1 mM ejerce una presión osmótica ideal de 19,332 mmHg. Así pues, el equilibrio de Gibbs-Donnan para el Na^+ y el Cl^- genera una diferencia de presión osmótica teórica de:

$$\Delta\pi_{\text{teoría}} = 38{,}7\ \text{mmHg (debida al Na}^+\text{ y Cl}^-\text{)} \qquad \textbf{(NE 20-17)}$$

Desde el punto de vista fisiológico, la diferencia osmótica de 38,7 mmHg causada por la distribución desigual de los iones pequeños no tiene consecuencias para el movimiento del agua a través de la pared capilar, ya que el capilar no *refleja* al Na^+ o al Cl^- (es decir, $\sigma_{Na} = \sigma_{Cl} = 0$), y por tanto estos solutos no generan una presión osmótica *efectiva*. En N20-8 puede consultarse la descripción del coeficiente de reflexión (σ).

Como ya se introdujo en la página 128 y se comentó con más profundidad en la página 469, la única diferencia de presión osmótica *efectiva* a través de la pared capilar es la causada directamente por las propias proteínas plasmáticas actuando como solutos. Esta diferencia de presión osmótica *efectiva* es la **presión osmótica coloidal,** que tiende a arrastrar agua hacia la luz del capilar.

$$\Delta\pi = \pi_c - \pi_{if} = 25\ \text{mmHg (debida a coloides)} \qquad \textbf{(NE 20-18)}$$

Como se muestra en la tabla 20-6, la fuerza fisiológica que se opone a la presión osmótica coloidal ($\Delta\pi$) es la diferencia entre la presión hidrostática capilar (P_c) y la presión hidrostática del líquido intersticial (P_{if}).

En la descripción precedente vimos que como la pared capilar es completamente permeable al Na^+ y al Cl^-, las únicas diferencias de concentración transmurales que cuentan son las de los coloides. ¿Qué sucedería si la pared capilar fuese una membrana osmótica ideal, permeable al agua pero no a ningún soluto (es decir, ni a los iones ni a las proteínas)? En este caso hipotético, la diferencia de presión osmótica total a través de la pared capilar sería la suma de la $\Delta\pi_{\text{iones pequeños}}$ (o 38,7 mmHg) causada por los iones pequeños y la $\Delta\pi$ (o 25 mmHg) causada por los coloides, que totaliza unos 64 mmHg. Por supuesto, la diferencia de presión hidrostática ($P_c - P_{if}$) nunca sería lo suficientemente grande como para evitar el movimiento neto del agua hacia la luz del capilar típico.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CUADRO 20-1 Edema intersticial

El edema (del griego *oidema* [tumefacción]) se caracteriza por un exceso de sal y agua en el espacio extracelular, y en particular en el intersticio. El edema puede asociarse a cualquier enfermedad que conduzca a una retención de sal y a la expansión del volumen del líquido extracelular, y en particular a enfermedades renales, cardíacas y hepáticas (v. pág. 838). Sin embargo, el edema intersticial también puede aparecer sin una retención global de sal y agua por alteraciones microcirculatorias que afecten a las fuerzas de Starling. Independientemente de la causa, el edema resultante puede ser generalizado (p. ej., tumefacción generalizada del tejido subcutáneo que a menudo se manifiesta por primera vez como hinchazón facial) o localizado (p. ej., limitado a una región del cuerpo). En este cuadro nos centraremos en cómo el edema puede deberse a cambios en parámetros que están incluidos en la ecuación de Starling.

Fuerzas hidrostáticas

Cuando una persona se mantiene en **bipedestación** durante un cierto tiempo aumenta la presión venosa y por tanto la presión capilar (P_c) en las piernas debido a la fuerza de la gravedad. El resultado es un movimiento de líquido hacia el espacio tisular. En la mayoría de los casos el sistema linfático puede captar el líquido intersticial adicional y devolverlo al espacio vascular manteniendo un equilibrio hídrico adecuado. Para que el líquido regrese es preciso que se contraigan los músculos de las piernas para que compriman a las venas y los vasos linfáticos y propulsen el líquido hacia arriba, a través de las válvulas situadas en estos vasos, y en dirección al corazón (v. págs. 474-476). Si la persona en bipedestación no contrae dichos músculos, la trasudación de líquido puede superar el retorno linfático causando edema intersticial.

Los pulmones son un órgano particularmente sensible a un equilibrio hídrico adecuado. Incrementos leves en la presión hidrostática de los capilares pulmonares (hipertensión pulmonar) pueden dar lugar a **edema pulmonar.** Esta patología disminuye la complianza (distensibilidad) pulmonar (dificultando el insuflado de los pulmones; v. pág. 610) y también puede comprometer gravemente el intercambio gaseoso a través del lecho capilar pulmonar (v. págs. 661-663). Una insuficiencia cardíaca del lado izquierdo provoca que la sangre regrese de vuelta a los vasos pulmonares, con lo que aumentan las presiones vasculares pulmonares y aparece edema pulmonar.

En la insuficiencia cardíaca del lado derecho la sangre regresa de vuelta a las venas sistémicas. Como resultado se produce un aumento en la presión venosa central (es decir, la presión en el interior de las grandes venas sistémicas que desembocan en el lado derecho del corazón) causando un aumento de la P_c en las extremidades inferiores y en las vísceras abdominales. El líquido trasudado procedente de los capilares hepáticos e intestinales puede abandonar el espacio intersticial y entrar en la cavidad peritoneal provocando **ascitis.** N20-18

Fuerzas osmóticas coloidales

En el **síndrome nefrótico,** una manifestación de diversas enfermedades renales, se pierden proteínas en la orina. El resultado es un descenso en la presión osmótica coloidal del plasma, una menor capacidad de los capilares para retener líquido y edema periférico generalizado.

Durante el **embarazo,** la síntesis de proteínas plasmáticas por la madre no mantiene el mismo ritmo que el volumen plasmático en expansión y las demandas nutricionales del feto. Como resultado disminuyen los valores de proteínas plasmáticas maternas. Lo mismo sucede en la **malnutrición proteica.** Aunque es menos grave que en el síndrome nefrótico, el descenso de la presión osmótica coloidal capilar conduce sin embargo a que aparezca edema en las extremidades.

En la deshidratación se observa el efecto contrario. Un déficit de sal y agua provoca un *aumento* en la concentración de proteínas plasmáticas, lo que incrementa la presión osmótica coloidal capilar y de este modo se arrastra líquido desde el espacio intersticial. El resultado es una disminución de la turgencia del espacio intersticial. Este efecto se aprecia fácilmente pellizcando la piel, la cual se muestra incapaz de regresar a su posición firme habitual.

Propiedades de la pared capilar

La **inflamación** causa la liberación de sustancias vasodilatadoras, como histamina y citocinas, hacia el tejido circundante. La vasodilatación aumenta el número de capilares abiertos y por tanto el área de superficie funcional (S_f). Las citocinas ensanchan las hendiduras interendoteliales y provocan un descenso del coeficiente de reflexión (σ) para las proteínas. El efecto neto es un aumento de la filtración desde la luz capilar hacia el intersticio, de manera que la tumefacción tisular es uno de los rasgos distintivos de la inflamación.

Los traumatismos craneales graves pueden provocar **edema cerebral,** un resultado de una anomalía de la barrera endotelial normalmente hermética de los vasos cerebrales (v. págs. 285-286). Como la rigidez del cráneo impide la expansión del cerebro, el edema cerebral puede provocar obstrucción de la microcirculación cerebral.

Los vasos sanguíneos se deterioran durante la isquemia, cuando el flujo sanguíneo hasta los tejidos se reduce de manera notable o bien se detiene por completo, lo que provoca un aumento de la conductividad hidráulica (L_p) y una disminución del coeficiente de reflexión. Una vez restablecido el flujo sanguíneo **(reperfusión)** estos cambios dan lugar a edema local. Si el aumento de la permeabilidad fuese sustancial, grandes cantidades de proteínas plasmáticas se moverían libremente hacia el espacio intersticial, disipando el gradiente osmótico coloidal a través de la pared capilar y agravando el edema.

Drenaje linfático

El drenaje linfático puede deteriorarse cuando se extirpan ganglios linfáticos en la cirugía oncológica o cuando los vasos linfáticos se obstruyen por neoplasias malignas. La disminución del drenaje linfático da lugar a edema local corriente arriba desde los ganglios afectados.

Parece que la π_{if} aumenta a lo largo del eje del capilar (tabla 20-6). Los valores más bajos están cerca del extremo arteriolar, donde el intersticio recibe líquido libre de proteínas desde los capilares como resultado de la filtración. Los valores más altos se localizan cerca del extremo venular, donde el intersticio pierde líquido libre de proteínas hacia el capilar como resultado de la absorción.

El principio de Starling predice la ultrafiltración en el extremo arteriolar y la absorción en el extremo venular de la mayoría de los lechos capilares

Las fuerzas ideales que actúan sobre el movimiento de los líquidos a través del capilar se muestran en la figura 20-9*A*. Usando la ecuación de Starling y los valores de la tabla 20-6 podemos calcular la transferencia neta de líquido (J_V) tanto en el extremo arteriolar como en el extremo venular de un capilar típico:

$$\begin{aligned} J_v &= L_p[(P_c - P_{if}) - (\sigma_c - \sigma\pi_{if})] \\ \text{Extremo arteriolar}: J_v &= L_p[(35-(-2)) - (25-0{,}1)] \\ &= L_p(+12\ \text{mmHg}) \\ \text{Extremo venular}: J_v &= L_p[(15-(-2)) - (25-3)] \\ &= L_p(-5\ \text{mmHg}) \end{aligned} \quad \textbf{(20-10)}$$

Por tanto, la presión de filtración neta es positiva (a favor de la filtración) en el extremo arteriolar y gradualmente va realizando

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N20-18 Relleno transcapilar

Colaboración de Emile Boulpaep

Cuando se produce una hemorragia significativa ocurren los cambios contrarios a los responsables del edema intersticial. Durante una hipotensión hemorrágica grave la presión capilar disminuye y el líquido se desplaza desde el espacio tisular hacia el espacio vascular, como ya se comentó en las páginas 585-586. Este movimiento de líquido, conocido como **relleno transcapilar,** ayuda a reponer el líquido perdido con la hemorragia y por tanto sirve de mecanismo compensador de las pérdidas sanguíneas. La cantidad de líquido que puede reponerse desde el intersticio del músculo esquelético es bastante significativa. Como este líquido está libre de células, disminuye el hematocrito sanguíneo y el cuadro se conoce como **hemodilución.**

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

TABLA 20-6 Valores típicos de las fuerzas impulsoras transcapilares para el movimiento de líquidos en tejidos holgados no encapsulados

	PRESIÓN ARTERIAL CAPILAR (P_c)	PRESIÓN DEL LÍQUIDO INTERSTICIAL (P_{if})	PRESIÓN OSMÓTICA COLOIDAL CAPILAR EFECTIVA ($\sigma\pi_c$)	PRESIÓN OSMÓTICA COLOIDAL DEL LÍQUIDO INTERSTICIAL EFECTIVA ($\sigma\pi_{if}$)	FUERZA NETA
Extremo arteriolar	+35 mmHg	−2 mmHg	+25 mmHg	+0,1 mmHg*	+12 mmHg
Extremo venular	+15 mmHg	−2 mmHg	+25 mmHg	+3 mmHg	−5 mmHg

*La presión osmótica coloidal efectiva baja solo prevalece en el compartimento del líquido del subglucocáliz (v. fig. 20-10*B*).

su transición hacia valores negativos (a favor de la absorción) en el extremo venular (v. fig. 20-9*B*). Existe un equilibrio en el punto donde las fuerzas de filtración y reabsorción se equilibran entre sí y no ocurre ningún movimiento neto de agua a través de la pared capilar.

La presión de filtración neta varía de un tejido a otro, a veces de forma considerable. Por ejemplo, en la mucosa intestinal la P_c es mucho menor que la π_c y por tanto la absorción ocurre continuamente a lo largo de toda la longitud del capilar. Por otra parte, en los capilares glomerulares la P_c supera a la π_c en la mayor parte de la red, de manera que la filtración puede producirse a lo largo de toda la longitud del capilar (v. págs. 745-746). La conductividad hidráulica también puede afectar al perfil de filtración o de absorción a lo largo del capilar. Como las hendiduras interendoteliales van agrandándose hacia el extremo venular del capilar, la L_p aumenta a lo largo del capilar desde el extremo arteriolar al venular.

Ignorando la filtración glomerular en los riñones, Landis y Pappenheimer calcularon una filtración de unos 20 l/día en el extremo arteriolar del capilar y una absorción de unos 16 a 18 l/día en el extremo venular para una *filtración* neta de 2 a 4 l/día desde la sangre hasta el líquido intersticial. Estos 2 a 4 litros de filtración neta no se producen de manera uniforme en todos los lechos capilares. El *flujo* de líquido a través de un grupo de capilares *(F)* es el producto del *flujo* (J_V) por el área de superficie funcional (S_f): $F = J_V \cdot S_f$. Así pues, la filtración neta de líquido en un órgano no solo depende de la presión de filtración neta y de la conductividad hidráulica de la pared capilar (términos que contribuyen a la J_V) sino también del área de superficie de los capilares que han de perfundirse. Por ejemplo, el ejercicio recluta un mayor número de capilares abiertos en el músculo, elevando la S_f y aumentando por tanto la filtración.

En los capilares continuos la barrera endotelial para el intercambio de líquido es más compleja que la considerada por Starling

La contribución de Landis y Pappenheimer fue introducir los valores medidos experimentalmente en la ecuación de Starling (v. ecuación 20-8) y calcular la filtración total del cuerpo y las tasas de absorción, y según la diferencia, la filtración neta. Como el cálculo de 2 a 4 litros de filtración neta concordaba bien con el flujo linfático total, la comunidad científica aceptó la totalidad del análisis de Landis-Pappenheimer. Sin embargo, para los capilares continuos las estimaciones de filtración y absorción de Landis-Pappenheimer son bastante más altas que las señaladas por los datos experimentales modernos. Para explicar esta discrepancia se han propuesto dos motivos. En primer lugar, las hipótesis de Starling acerca de la naturaleza de la barrera capilar eran manifiestamente simplistas. En otras palabras, asumía que una sola barrera separaba dos compartimentos uniformes bien definidos (fig. 20-10*A*). Así pues, según la ecuación 20-8, la dependencia del J_V de la presión de filtración neta debería ser lineal, como se indica en el diagrama del recuadro de la figura 20-10*A*. En segundo lugar, Landis y Pappenheimer usaron: 1) valores de la P_c que solamente son válidos a la altura del corazón (es decir, ignorando la fuerza de la gravedad); 2) valores de la P_c que no están sometidos a los caprichos vasomotores; 3) valores irrealmente bajos de π_{if} (que augurarían una mayor absorción), y 4) valores de P_{if} y de π_{if} que son invariables. N20-13

Ha aparecido un modelo revisado para el intercambio de líquidos a través de endotelios continuos (v. pág. 462) con zonas de oclusión (v. pág. 461) para explicar las discrepancias entre las predicciones clásicas de Starling y los datos modernos. El modelo revisado tiene dos características. En primer lugar, la barrera principal para la presión osmótica coloidal, es decir, la «membrana» semipermeable que refleja las proteínas, pero deja pasar al agua y a otros solutos, no es *enteramente* capilar, sino solamente el glucocáliz luminal y en particular el glucocáliz que recubre las hendiduras paracelulares (v. fig. 20-10*B*). En segundo lugar, la superficie abluminal del glucocáliz no está en contacto directo con el conjunto del líquido intersticial sino que está bañada por el **líquido del subglucocáliz** en la porción superior de la larga hendidura paracelular, un tercer componente. Así pues, el flujo a través de la barrera del glucocáliz no depende de la P_{if} y de la π_{if} en la masa de líquido intersticial, sino de parámetros comparables en el líquido del subglucocáliz (P_{sg} y π_{sg}):

$$J_V = L_p[(P_c - P_{sg}) - \sigma(\pi_c - \pi_{sg})] \qquad \textbf{(20-11)}$$

Examinemos ahora las predicciones de esta ecuación para tres estados.

1. **Durante la ultrafiltración (es decir, cuando J_V es positivo).** En este caso la presión hidrostática en el líquido del subglucocáliz, es decir, en el líquido que está en contacto directo con la superficie abluminal del glucocáliz, es mayor que en el conjunto del líquido intersticial (es decir, $P_{sg} > P_{if}$ en la fig. 20-10*B*). Así pues, el líquido se mueve desde el espacio del subglucocáliz a lo largo de la hendidura paracelular hasta el líquido intersticial. Además, siempre y cuando el ultrafiltrado libre de proteínas penetre en el espacio del subglucocáliz, la presión osmótica coloidal en el líquido del subglucocáliz será baja ($\pi_{sg} < \pi_{if}$). Tanto el aumento de la P_{sg} como el descenso en la π_{sg} tienden a oponerse a la filtración.
   Como las proteínas penetran en el espacio intersticial a través de la vía de los poros grandes (v. pág. 467), la π_{if} en el conjunto del compartimento intersticial es aproximadamente la de la linfa. Sin embargo, con tasas de ultrafiltración altas esta π_{if} carece de efecto osmótico sobre la barrera del glucocáliz porque las proteínas no pueden difundir en contra del flujo por convección del líquido desde la luz hasta el intersticio. Por otra parte, si la tasa de ultrafiltración es baja, las proteínas intersticiales pueden difundir desde el espacio intersticial hacia la hendidura paracelular, elevando la π_{sg} y promoviendo la ultrafiltración.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N20-13 Hipótesis de Landis y Pappenheimer

Colaboración de Emile Boulpaep

Las determinaciones directas de cuatro parámetros de la ecuación de Starling (P_c, P_{if}, π_c, π_{if}) en órganos con flujo linfático bajo, como el músculo esquelético, indican que $P_c > [P_{if} + \sigma (\pi_c - \pi_{if})]$ a lo largo de toda la longitud del capilar. Estos valores pronosticarían ritmos de filtración neta irrealmente altos que son incompatibles con el bajo flujo linfático observado.

Landis y Pappenheimer habían estimado que la filtración neta en todo el cuerpo de solo 2-4 litros (descartando la filtración glomerular renal) concordaría con el flujo linfático total, debido a los valores concretos que ellos emplearon en la ecuación clásica de Starling.

1. Landis y Pappenheimer usaron valores arteriales y venosos de la P_c que solo pueden ser correctos a la altura del corazón. Como se muestra en la figura 17-8 de la página 418, la fuerza de la gravedad puede añadir 95 mmHg a la presión transmural en las arterias nutricias de la extremidad y puede elevar la P_c hasta 90 a 100 mmHg, la cual predice una filtración a lo largo de toda la longitud del capilar.
2. Landis y Pappenheimer ignoraron los cambios dinámicos en la P_c. La vasomoción condiciona que la P_c oscile cíclicamente entre valores altos y bajos, creando períodos alternantes de filtración y reabsorción.
3. Landis y Pappenheimer asumieron valores arteriales bajos de π_{if}.
4. Landis y Pappenheimer asumieron que los valores de la P_{if} y la π_{if} no variaban en el tiempo, mientras que la tasa de filtración determina por sí misma la P_{if} y la π_{if}. A ritmos de filtración altos la P_{if} tiende a aumentar oponiéndose a una filtración adicional. A tasas de filtración altas la π_{if} tiende a disminuir, oponiéndose también a una filtración adicional.

En realidad, como se señala en la página 472, la filtración neta de la totalidad del cuerpo (descartando la filtración glomerular renal) es incluso mucho menor que los 2 a 4 litros estimados por Landis y Pappenheimer, ya que la barrera endotelial no es una membrana simple que separa a dos compartimentos con concentraciones fijas y solutos bien agitados y la barrera muestra una efectiva asimetría osmótica. Colocar la barrera osmótica proteica en el glucocáliz y considerar un rango dinámico de presiones osmóticas coloidales del subglucocáliz (π_{sg}) independientes de la π_{if} del conjunto del líquido conlleva implicaciones importantes. En primer lugar, la presión de filtración neta es bastante menor de la esperada por la ecuación de Starling y esto explica por qué los flujos linfáticos reales son menores que las tasas de filtración netas postuladas por los valores en su conjunto de P_c, P_{if}, π_c y π_{if}. En segundo lugar, durante la inversión del flujo (es decir, absorción) las proteínas en el líquido del subglucocáliz deben concentrarse rápidamente para prevenir toda la absorción. De este modo, el equilibrio hídrico total del intersticio se mantiene fundamentalmente, no por la absorción venosa, sino por la función linfática.

BIBLIOGRAFÍA

Landis EM: Capillary pressure in frog mesentery as determined by microinjection methods. Am J Physiol 75548-570, 1925–1926.

Landis EM. The capillary blood pressure in mammalian mesentery as determined by the micro-injection method. Am J Physiol 1930;93:353-62.

Landis EM, Pappenheimer JR. Exchange of substances through the capillary walls. In: Hamilton WF, Dow P, editors. Handbook of Physiology, Section 2: Circulation, vol 2. Washington, DC: American Physiological Society; 1963. p. 961-1034.

Levick JR. Revision of the Starling principle: New views of tissue fluid balance. J Physiol 2004;557:704.

Pappenheimer JR, Soto-Rivera A. Effective osmotic pressure of the plasma proteins and other quantities associated with the capillary circulation in the hindlimbs of cats and dogs. Am J Physiol 1948;152:471-91.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

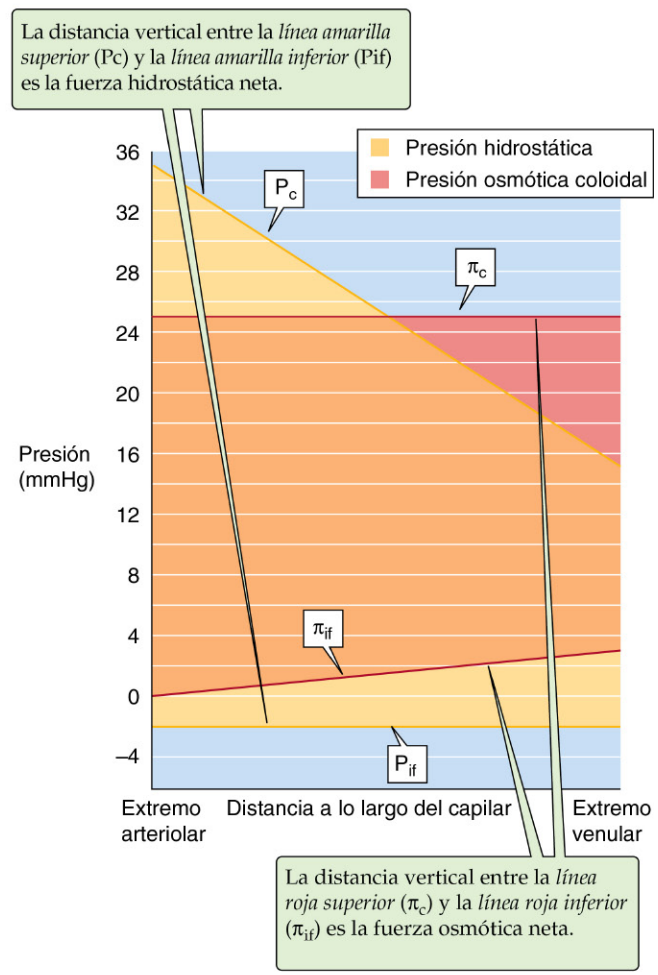


Figura 20-9 Fuerzas de Starling a lo largo de un capilar. En **A** las líneas amarillas son perfiles ideales de las presiones hidrostáticas capilar (P_c) e intersticial (P_{if}). Las líneas rojas son presiones osmóticas coloidales ideales del capilar (π_c) y el intersticio (π_{if}). En **B** la presión de filtración neta es $(P_c - P_{if}) - \sigma(\pi_c - \pi_{if})$.

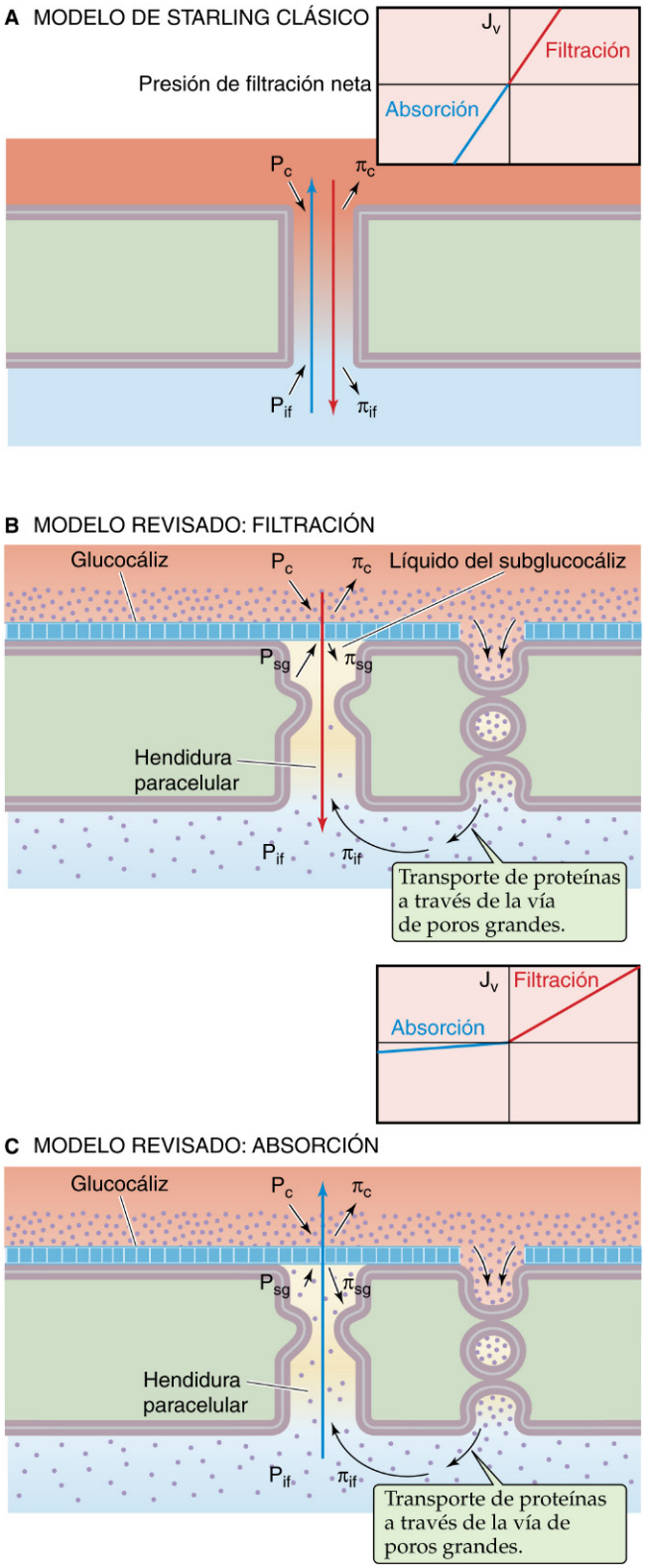


Figura 20-10 Modelos de intercambio de líquido a través de endotelios continuos con uniones interendoteliales. J_v, flujo de volumen; P_c, presión hidrostática capilar; P_{if}, presión hidrostática del líquido intersticial; P_{sg}, presión hidrostática del subglucocáliz; π_c, presión osmótica coloidal capilar; π_{if}, presión osmótica coloidal del líquido intersticial; π_{sg}, presión osmótica coloidal del subglucocáliz.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

2. **Cuando el flujo neto disminuye hasta prácticamente cero (es decir, J_V es ~0).** En este caso los parámetros en el líquido del subglucocáliz (es decir, P_{sg} y π_{sg}) deberían estar muy próximos a los valores en el conjunto del líquido intersticial (es decir, P_{if} y π_{if}), y el modelo revisado sería equivalente al modelo clásico de Starling (v. fig. 20-10*A*).
3. **Durante la absorción (es decir, inversión del flujo, donde J_V es negativo).** En este caso el agua y los solutos pequeños se mueven desde el espacio del subglucocáliz hasta la luz capilar, dejando atrás y concentrando a las proteínas en el espacio del subglucocáliz (v. fig. 20-10*C*). El aumento resultante de la π_{sg} (v. ecuación 20-11) se opone a una absorción adicional, y de hecho puede hacer que se detenga con rapidez. Este efecto explica por qué el diagrama es casi plano en el cuadrante inferior izquierdo del recuadro entre las figuras 20-10*B* y *C*.

Así pues, una comprensión mayor de la estructura de la barrera endotelial para las proteínas establece correctamente dos predicciones. En primer lugar, los flujos son menores que los previstos por Starling para las fuerzas impulsoras del conjunto, ya que la fuerza impulsora real a través de la barrera del glucocáliz (v. ecuación 20-11) es menor que la fuerza impulsora neta en la ecuación de Starling (v. ecuación 20-8). En segundo lugar, la magnitud del flujo para una fuerza impulsora neta concreta es mayor para la ultrafiltración que para la absorción, lo que se denomina asimetría o rectificación osmótica.

VASOS LINFÁTICOS

Los vasos linfáticos devuelven el exceso de líquido intersticial a la sangre

Los vasos linfáticos se originan en el intersticio en forma de pequeños canales de paredes finas compuestos por células endoteliales que a continuación se juntan para formar vasos de mayor calibre (fig. 20-11). Los **vasos linfáticos iniciales** (denominados antiguamente vasos linfáticos terminales) se parecen a los capilares pero con numerosas uniones interendoteliales que se comportan como microválvulas unidireccionales, llamadas también **válvulas linfáticas primarias.** Los filamentos de anclaje sujetan los vasos linfáticos iniciales al tejido conjuntivo circundante. Las paredes de los **vasos linfáticos colectores** más grandes se parecen a las de las venas pequeñas y constan de endotelio y poco músculo liso. Los vasos linfáticos grandes, al igual que las venas, tienen una serie de **válvulas linfáticas secundarias** que limitan el movimiento retrógrado de la linfa. Los ganglios linfáticos están localizados a lo largo del trayecto de los vasos linfáticos colectores. Finalmente, los grandes vasos linfáticos drenan en las venas subclavias izquierda y derecha.

A la altura de los vasos linfáticos iniciales, las uniones interendoteliales tienen pocas uniones estrechas o moléculas de adhesión que conecten a las células endoteliales vecinas. Como

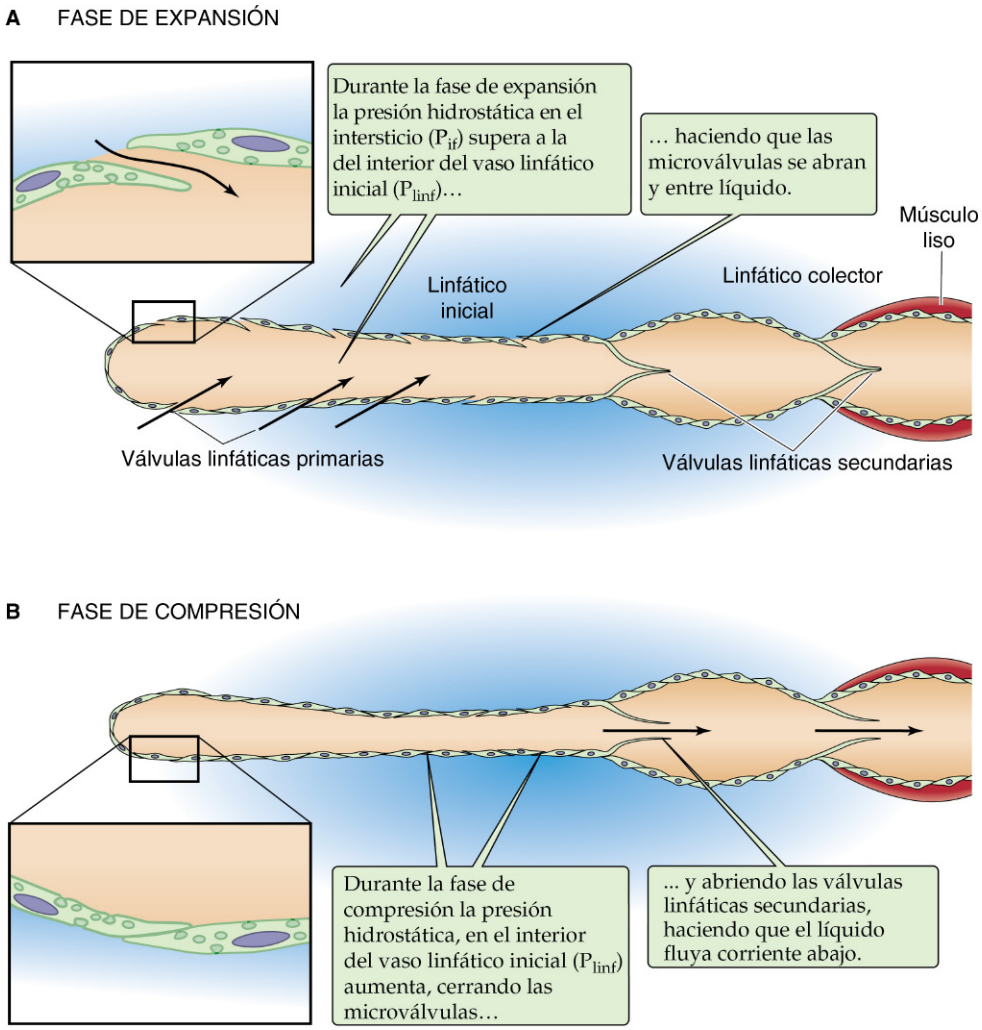


Figura 20-11 Flujo de linfa en los vasos linfáticos iniciales y colectores.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

resultado, lengüetas de células endoteliales pueden solaparse entre sí y actuar a modo de microválvulas como las recién descritas. Aunque los vasos linfáticos iniciales pueden aparecer colapsados y sin mostrar actividad contráctil, un gradiente de presión desde el líquido intersticial hasta la luz linfática deforma a las células endoteliales, de modo que las microválvulas se abren y el líquido entra en el vaso linfático inicial durante la fase de expansión (v. fig. 20-11*A*). Durante este tiempo las válvulas linfáticas secundarias están cerradas.

La presión externa (p. ej., desde el músculo esquelético) cierra las microválvulas y hace que el líquido entre en los vasos linfáticos más grandes a través de válvulas linfáticas secundarias ahora abiertas (v. fig. 20-11*B*).

La mayoría de los órganos contiene vasos linfáticos iniciales y colectores, pero el músculo esquelético y el intestino solamente tienen vasos linfáticos iniciales dentro de su tejido. Los vasos linfáticos están ausentes en el cerebro. Son más prevalentes en la piel y en los sistemas genitourinario, respiratorio y gastrointestinal.

Como ya hemos visto, la filtración en el extremo arteriolar de los capilares supera a la absorción en el extremo venular en 2 a 4 l/día. Sin embargo, el líquido no se acumula normalmente en el intersticio, ya que este exceso de líquido y proteínas se mueve hacia los vasos linfáticos. De este modo, los vasos linfáticos devuelven cada día a la circulación de 2 a 4 litros de líquido intersticial, manteniéndose un estado estable. En un modelo de linfedema congénito, los ratones con ausencia de vasos linfáticos iniciales tienen una P_{if} y una π_{if} elevadas, así como expansión del volumen intersticial (es decir, edema), un hallazgo que recalca el papel de los vasos linfáticos para el retorno de líquido y proteínas desde el espacio intersticial a la sangre.

Flujo en los vasos linfáticos iniciales La presión hidrostática en los vasos linfáticos iniciales (P_{linf}) oscila entre −1 mmHg y +1 mmHg. Puesto que la presión media del líquido intersticial es algo más *negativa* que estos valores, ¿qué es lo que proporciona la fuerza impulsora para que el líquido intersticial se mueva hacia los vasos linfáticos terminales? Los incrementos transitorios en la P_{if} elevan temporalmente la P_{if} por encima de la P_{linf}. De hecho, los incrementos en la P_{if} media pueden causar un aumento del flujo linfático (fig. 20-12).

Como el intersticio muestra una complianza variable (v. pág. 470), el líquido añadido al intersticio en su rango de complianza baja aumenta sustancialmente la P_{if}, proporcionando la fuerza impulsora para que el líquido entre en los vasos linfáticos. En este mismo rango de valores de P_{if}, el flujo linfático es especialmente sensible a los incrementos en la P_{if} (parte más empinada de la curva en la fig. 20-12). De este modo, el flujo de salida linfático se equilibra bastante bien con el exceso de filtración capilar, de manera que el volumen del líquido intersticial varía muy poco. La situación es muy diferente si el intersticio ya se ha expandido y está en su rango de complianza alta. En este caso, el líquido añadido al intersticio solo incrementa de forma moderada la ya de por sí P_{if} elevada (p. ej., desde +2 a +4 mmHg). En este rango de valores de la P_{if}, la captación linfática no es muy sensible a los incrementos de la P_{if} (porción aplanada de la curva en la fig. 20-12). Así pues, en este caso el retorno linfático no compensa bien el exceso de filtración capilar, de modo que aumenta más el volumen del líquido intersticial (es decir, el edema engendra más edema).

Durante la respiración, al caminar y durante el peristaltismo intestinal se produce una compresión y una relajación intermitente de los vasos linfáticos. Cuando la P_{linf} en un segmento situado corriente abajo desciende por debajo del valor de la de un segmento situado corriente arriba, la aspiración de líquido genera un flujo unidireccional. Esta succión es la principal responsable de los valores subatmosféricos de la P_{if} observada en muchos tejidos.

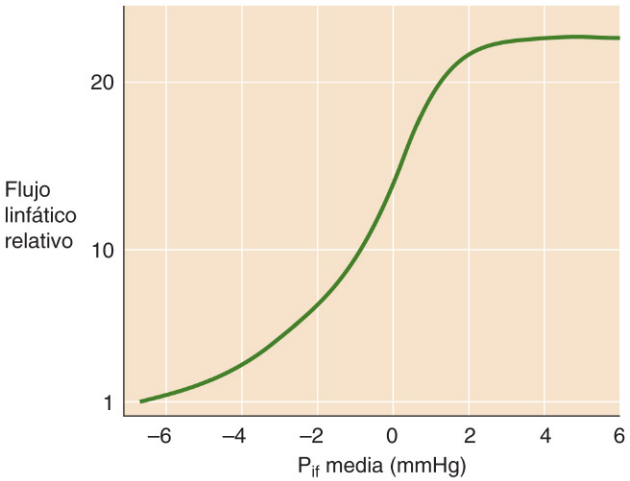


Figura 20-12 Dependencia del flujo linfático de la presión intersticial.

Flujo en los vasos linfáticos colectores Las presiones en los vasos linfáticos colectores van desde +1 a +10 mmHg y aumentan progresivamente con cada válvula a lo largo del vaso. A medida que aumenta la P_{linf} en los vasos linfáticos colectores, el músculo liso de las paredes linfáticas se contrae activamente mediante un mecanismo **miogénico** intrínseco que, como comentaremos más adelante, también desempeña cierto papel en los vasos sanguíneos. De este modo, la oclusión corriente abajo de un vaso linfático aumenta la P_{linf} y por tanto la frecuencia de las contracciones del músculo liso, mientras que una oclusión situada corriente arriba hace lo contrario. Debido a la presencia de las válvulas unidireccionales, la contracción del músculo liso impulsa a la linfa hacia las venas. La contracción y relajación rítmica de las CMLV que comentaremos para los vasos sanguíneos en la **vasomoción** también ocurre en los vasos linfáticos y es esencial para la propulsión de la linfa.

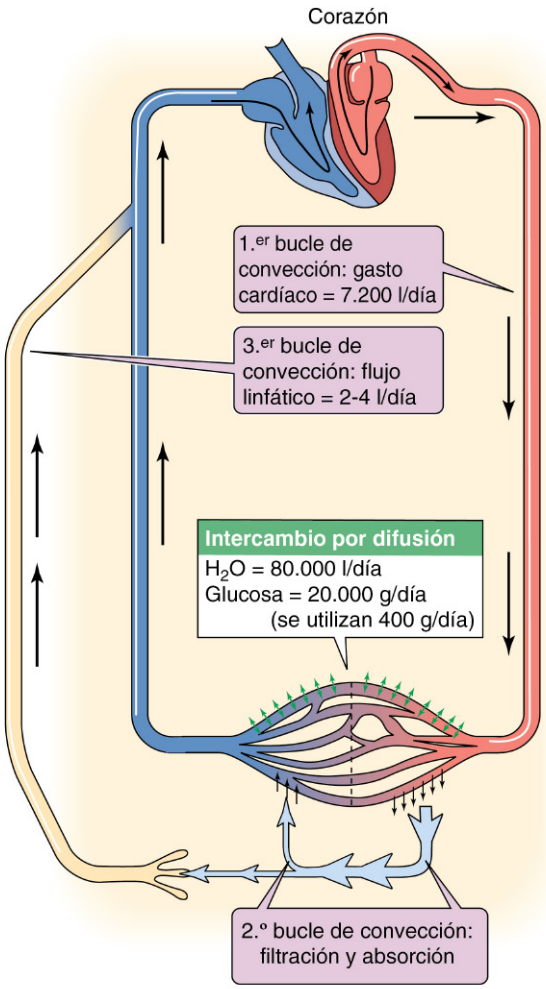
Aparte del tono vasomotor, una serie de procesos pasivos también propulsan la linfa hacia la sangre. Al igual que sucede en los vasos linfáticos iniciales, la contracción del músculo esquelético, los movimientos respiratorios y las contracciones intestinales comprimen de forma pasiva los vasos linfáticos colectores. Esta acción de bombeo intermitente desplaza la linfa hacia las venas.

Transporte de proteínas y células Las proteínas que entraron en el líquido intersticial desde los capilares no pueden regresar a la circulación debido al gradiente químico adverso a través de la pared endotelial capilar. La acumulación de estas macromoléculas en el intersticio genera un gradiente de difusión desde el intersticio hasta la linfa que complementa al movimiento de convección de estas macromoléculas (junto con el líquido) hacia el sistema linfático. En una persona normal los vasos linfáticos devuelven 100 a 200 gramos de proteínas a la circulación cada día. Incluso antes de que la linfa llegue a los ganglios linfáticos contiene leucocitos que se han desplazado desde la sangre hacia el intersticio, pero no eritrocitos ni plaquetas. Los ciclos de compresión y relajación de los vasos linfáticos no solo favorecen el movimiento de líquido, sino que además aumentan el recuento de leucocitos en la linfa.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org



	Flujo linfático (3.er bucle)	Entrada al capilar (2.º bucle)	Salida desde el capilar (2.º bucle)
LÍQUIDO	2-4 l/día	16-18 l/día	20 l/día
PROTEÍNAS	95-195 g/día	5 g/día	100-200 g/día
GLUCOSA			20 g/día

Figura 20-13 Bucles de convección del líquido y las proteínas extracelulares.

La circulación de los líquidos extracelulares consta de tres bucles de convección: sangre, líquido intersticial y linfa

El líquido extracelular se mueve en *tres bucles de convección* (fig. 20-13). El primero es el **bucle cardiovascular.** Asumiendo un gasto cardíaco de 5 l/min, el flujo de convección de la sangre a través de la circulación en reposo es de 7.200 l/día. El segundo es el **bucle transvascular,** en el cual el líquido sale de los capilares en su extremo arteriolar y hacia los capilares en su extremo venular. Sin contar el riñón, cuyos glomérulos filtran una ingente cantidad de líquido (v. pág. 739), Landis y Pappenheimer calcularon que el resto de tejidos del cuerpo filtran unos 20 l/día en el extremo arteriolar de sus capilares y reabsorben de 16 a 18 litros en su extremo venular. Como ya hemos señalado (v. págs. 472-474), tanto los valores de filtración como los de absorción están sobrevalorados. No obstante, la diferencia entre la filtración y la reabsorción, de 2 a 4 l/día, es una estimación razonable del tercer bucle de líquido, el **bucle linfático.**

Aparte del intercambio por convección también ocurre un *intercambio por difusión* de agua y solutos a través de los capilares. El intercambio por difusión del **agua** ocurre a un ritmo mucho mayor que con el movimiento por convección. Los investigadores han observado gracias a la administración de óxido de deuterio como marcador, que este intercambio por difusión ronda los 80.000 l/día a través de todos los capilares sistémicos del cuerpo. Este valor es un orden de magnitud mayor que el flujo sanguíneo en el bucle cardiovascular y tres órdenes de magnitud mayor que el flujo por convección en el bucle de filtración/absorción transvascular de la microcirculación. Sin embargo, la difusión de las moléculas de agua es un proceso de *intercambio* que no contribuye de manera apreciable al movimiento *neto* del agua. En otras palabras, cada día difunden fuera de los capilares 80.000 litros de agua y otros 80.000 difunden de vuelta.

En el caso de los **solutos pequeños** que pueden difundir a través del endotelio capilar, el tráfico es bastante diferente al de los bucles de convección para el agua. Tomemos como ejemplo la glucosa. El plasma contiene unos 100 mg/dl de glucosa, los eritrocitos tienen poca glucosa y el gasto cardíaco del *plasma* es de unos 2,75 l/min (asumiendo un hematocrito del 45%). Por tanto, el corazón bombea cada día unos 4.000 gramos de glucosa que entra en el intersticio por dos mecanismos. En primer lugar, la glucosa se disuelve en el agua filtrada desde el extremo arteriolar de los capilares. Cada día este proceso de filtración lleva 20 litros × 100 mg/dl = 20 gramos de glucosa hacia el intersticio. En segundo lugar, cada día entran en el intersticio por difusión unos 20.000 gramos de glucosa. La convección solo puede aportar una pequeña parte de los aproximadamente 400 gramos de glucosa que el cuerpo consume cada día, mientras que la mayor parte viene aportada por la difusión. No obstante, los 400 g/día de glucosa metabolizada suponen una fracción minúscula de la cantidad que entra en el intersticio mediante difusión. De este modo, la mayor parte de la glucosa que difunde al intersticio también difunde de regreso.

El tráfico de **proteínas** proporciona otro patrón de los bucles circulatorios. El plasma contiene 7 g/dl de proteínas, y asumiendo un volumen plasmático de 3 litros en un ser humano de 70 kg, el contenido total de proteínas en el plasma es de unos 210 gramos. Considerando un gasto cardíaco de *plasma* de 2,75 l/min, el corazón bombea cada día unos 277.000 gramos de proteínas a través de la circulación. De estas proteínas, 100 a 200 gramos, lo que supone prácticamente la totalidad del contenido plasmático de proteínas, se mueven diariamente a través de las paredes capilares por medio de un sistema de poros grandes por una ruta transcelular (v. pág. 467) y en menor medida mediante arrastre de solventes (v. pág. 467). Dado que solo pequeñas cantidades de las proteínas filtradas regresan a la circulación mediante arrastre de solventes en el extremo venular de los capilares (~5 g/día), la práctica totalidad de las proteínas filtradas (95 a 195 g/día) dependen del bucle linfático de convección para su recuperación final.

REGULACIÓN DE LA MICROCIRCULACIÓN

La contracción activa del músculo liso vascular regula la resistencia precapilar que controla el flujo sanguíneo capilar

El tono del músculo liso en las arteriolas, las metaarteriolas y los esfínteres precapilares (v. págs. 459-460) determina la resistencia del acceso a los lechos capilares. Esta resistencia corriente arriba del

booksmedicos.org

booksmedicos.org

lecho capilar se conoce también como **resistencia precapilar (R_{pre})** o aferente. La resistencia global de un lecho de la microcirculación es la suma de la R_{pre}, la resistencia del lecho capilar propiamente dicho (R_{cap}) y la **resistencia poscapilar (R_{post})** o eferente**.**

¿Cómo influyen dichas resistencias en el flujo sanguíneo a través de un lecho capilar (F_{cap})? Podemos responder a esta pregunta reordenando la expresión parecida a la ley de Ohm que se introdujo como la ecuación 17-1:

$$F_{cap} = \frac{\Delta P}{R_{total}} = \frac{P_a - P_v}{R_{pre} + R_{cap} + R_{post}} \quad \textbf{(20-12)}$$

P_a es la presión inmediatamente antes del comienzo de la resistencia precapilar y P_v es la presión justo después del final de la resistencia poscapilar. Como la R_{cap} agregada es pequeña y el cociente R_{post}/R_{pre} suele ser de ~0,3, la R_{pre} suele ser mucho mayor que la $R_{cap} + R_{post}$. Como la R_{pre} es el determinante más importante de la resistencia total, el flujo capilar es casi inversamente proporcional a la R_{pre}. Así pues, la modulación de la contractilidad de las CMLV en los vasos *precapilares* constituye el principal mecanismo para ajustar la perfusión de un tejido concreto.

Las células del músculo liso pueden funcionar como un sincitio cuando se asocian mediante uniones en hendidura (músculo liso unitario) o pueden funcionar independientemente unas de otras, tal y como lo hacen las fibras del músculo esquelético (músculo liso multiunitario; v. pág. 243). La mayor parte del músculo liso vascular tiene una organización multiunitaria. A diferencia del músculo esquelético, las CMLV reciben numerosas entradas excitadoras e inhibidoras (v. pág. 251). Además, dichas entradas no solo proceden de sinapsis químicas (es decir, control nervioso) sino también de sustancias químicas circulantes (es decir, control humoral). La contracción real de las CMLV puede producirse tras la actividad eléctrica del músculo liso en forma de potenciales de acción, ondas de despolarización lenta o despolarizaciones graduadas sin espigas. Las CMLV pueden mostrar variaciones rítmicas espontáneas de la tensión que son el origen de los cambios periódicos en la resistencia vascular y del flujo microcirculatorio en un proceso denominado **vasomoción.** Estas contracciones espontáneas y rítmicas del músculo liso pueden deberse a corrientes de marcapasos o a ondas de despolarización lentas con incrementos asociados en la $[Ca^{2+}]_i$ de las CMLV (v. pág. 244). Algunas sustancias humorales también pueden desencadenar directamente la contracción de las CMLV mediante incrementos de la $[Ca^{2+}]_i$ sin fluctuaciones cuantificables en el potencial de membrana (acoplamiento farmacomecánico; v. pág. 247).

Las CMLV tienen un mecanismo de contracción molecular diferente al del músculo esquelético, aunque el desencadenante de la contracción más importante en ambos casos es un aumento de la $[Ca^{2+}]_i$. Dicho aumento de la $[Ca^{2+}]_i$ en el músculo esquelético desencadena la contracción a través de la interacción con la troponina C, mientras que un aumento de la $[Ca^{2+}]_i$ en las CMLV desencadena la contracción gracias a la activación de la calmodulina (v. pág. 60). El complejo Ca^{2+}-calmodulina (Ca^{2+}-CaM) activa a la cinasa de cadena ligera de la miosina (MLCK; v. pág. 247), la cual fosforila a su vez a la cadena ligera de la miosina (MLC) reguladora en cada cabeza de la miosina (v. pág. 247). La fosforilación de la MLC permite que la miosina interaccione con la actina generando la contracción. La relajación se produce cuando la MLC fosfatasa desfosforila a la MLC. Aparte de los cambios en la $[Ca^{2+}]_i$, los cambios en la actividad de la MLCK propiamente dicha pueden modular la contracción de las CMLV. La fosforilación de la MLCK mediante una proteína-cinasa dependiente de AMPc (proteína-cinasa A, o PKA) o una proteína-cinasa dependiente del GMPc (proteína-cinasa G, o PKG) inactivan a la enzima e *impide* la contracción. De este modo, el Ca^{2+}, el AMPc y el GMPc intracelulares son los segundos mensajeros principales para la modulación del tono vascular.

Contracción del músculo liso vascular Los cambios siguientes favorecen la contracción:

- $\uparrow[Ca^{2+}]_i \rightarrow \uparrow Ca^{2+}$-CaM $\rightarrow \uparrow$actividad de MLCK $\rightarrow \uparrow$fosforilación de MLC $\rightarrow$ contracción de las CMLV.
- $\downarrow[AMPc]_i \rightarrow \downarrow$PKA $\rightarrow \downarrow$fosforilación de MLCK $\rightarrow \uparrow$actividad de MLCK $\rightarrow \uparrow$fosforilación de MLC $\rightarrow$ contracción de las CMLV.
- $\downarrow[GMPc]_i \rightarrow \downarrow$PKG $\rightarrow \downarrow$fosforilación de MLCK $\rightarrow \uparrow$actividad de MLCK $\rightarrow \uparrow$fosforilación de MLC $\rightarrow$ contracción de las CMLV.

Relajación del músculo liso vascular Los cambios siguientes favorecen la relajación:

- $\downarrow[Ca^{2+}]_i \rightarrow \downarrow Ca^{2+}$-CaM $\rightarrow \downarrow$actividad de la MLCK $\rightarrow \downarrow$fosforilación de la MLC $\rightarrow$ relajación de las CMLV.
- $\uparrow[AMPc]_i \rightarrow \uparrow$PKA $\rightarrow \uparrow$fosforilación de la MLCK $\rightarrow \downarrow$actividad MLCK $\rightarrow \downarrow$fosforilación de la MLC $\rightarrow$ relajación de las CMLV.
- $\uparrow[GMPc]_i \rightarrow \uparrow$PKG $\rightarrow \uparrow$fosforilación de la MLCK $\rightarrow \downarrow$actividad de la MLCK $\rightarrow \downarrow$fosforilación de la MLC $\rightarrow$ relajación de las CMLV.

Varias proteínas de membrana (canales, transportadores y receptores) desempeñan un cometido en el control del tono de las CMLV. Junto con sus vías de señalización y transducción asociadas, estas proteínas de membrana dan lugar a contracción (es decir, vasoconstricción) o a relajación (es decir, vasodilatación). En la tabla 20-7 se enumeran los mecanismos nerviosos de la regulación de las CMLV. En la tabla 20-8 se enumeran los mecanismos paracrinos/endocrinos de la regulación de las CMLV.

Los metabolitos tisulares regulan el flujo sanguíneo local en lechos vasculares concretos independientemente de la regulación sistémica

Las CMLV no solo controlan la resistencia de las arteriolas (es decir, R_{pre}) y por tanto el flujo sanguíneo local, sino también la resistencia de las arterias terminales pequeñas, y por tanto desempeñan un papel importante en la regulación de la presión arterial sistémica. En el capítulo 23 describimos este control de la presión arterial (una función de todo el cuerpo) a través de las CMLV de las arterias pequeñas y las arteriolas que están bajo el control de mecanismos *centrales,* como son el sistema nervioso autónomo y sustancias humorales sistémicas (p. ej., angiotensina II). Sin embargo, el tema de este apartado son los *mecanismos reguladores locales* que utilizan las arteriolas para regular el flujo sanguíneo a lo largo de lechos vasculares concretos. Estos mecanismos de control locales pueden dominar a cualquiera de las influencias nerviosas o humorales sistémicas.

Los mecanismos de control local son: 1) la actividad miogénica, y 2) factores humorales y químicos locales. La **regulación miogénica** hace referencia al modo *intrínseco* de control de la actividad, en el cual el estiramiento de la membrana de las CMLV activa a canales catiónicos no selectivos sensibles al estiramiento. El resultado es una despolarización que afecta a la actividad de marcapasos, desencadenando de este modo la contracción de las CMLV.

Los **factores químicos** más notorios son la P_{O_2}, la P_{CO_2} y el pH intersticial, así como las concentraciones locales de K^+, ácido láctico, ATP, ADP y adenosina (tabla 20-9). La osmolalidad total también puede aportar alguna contribución. La regulación

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

TABLA 20-7 Mecanismos nerviosos que subyacen en la contracción y la relajación del músculo liso vascular

Vasoconstricción
Vasoconstricción en la mayoría de los vasos sanguíneos (p. ej., piel) Liberación simpática de NA → α_1-AR en las CMLV → $G\alpha_{q/11}$ → ↑PLC → ↑$[Ca^{2+}]_i$ → contracción de las CMLV
Vasoconstricción en algunos vasos sanguíneos Liberación simpática de NA → α_2-AR en las CMLV → $G\alpha_{i/o}$ → ↓AC → ↓$[AMPc]_i$ → ↓PKA → ↓fosforilación de MLCK → contracción de las CMLV
Vasoconstricción en algunos vasos sanguíneos Liberación simpática (cotransmisión) de NA + otros neurotransmisores (p. ej., ATP y NPY) → múltiples receptores: α_1-AR + P2X + Y1R
Vasodilatación
Vasodilatación en la mayoría de los vasos sanguíneos (p. ej., músculo) Liberación de adrenalina desde la médula suprarrenal → β_2-AR en las CMLV → $G\alpha_s$ → ↑AC → ↑$[AMPc]_i$ → ↑PKA → ↑fosforilación en MLCK → relajación de las CMLV
Vasodilatación en los vasos sanguíneos del tejido eréctil Coliberación parasimpática de múltiples neurotransmisores a) ACh → receptor muscarínico presináptico M_2 en neuronas noradrenérgicas → $G\alpha_i$ → ↓AC → ↓$[AMPc]_i$ en la neurona → disminución de la actividad adrenérgica b) ACh → receptor muscarínico M_3 en la célula endotelial → $G\alpha_q$ → PLC → ↑Ca^{2+} → ↑NOS → ↑[NO] → difusión de NO a las CMLV → receptor para NO en el interior de las CMLV → ↑sGC → ↑$[GMPc]_i$ → ↑PKG → ↑fosforilación de MLCK → relajación de CMLV c) Coliberación de NO → ↑sGC en el interior de las CMLV → ↑$[GMPc]_i$ d) Coliberación de VIP → VIPR1 y VIPR2 en las CMLV → $G\alpha_s$ → ↑AC → ↑$[AMPc]_i$ → ↑PKA → ↑fosforilación de MLCK → relajación
Vasodilatación en los vasos sanguíneos de las glándulas salivales Liberación parasimpática de ACh → receptor M_3 en la célula glandular → $G\alpha_{q/11}$ → ↑[calicreína] → ↑[bradicinina] → receptor B_2 en la célula endotelial → liberación de NO
Vasodilatación en los vasos sanguíneos de las glándulas sudoríparas Liberación colinérgica simpática de ACh → receptor M_3 en la célula glandular → $G\alpha_{q/11}$ → ↑[calicreína] → ↑[bradicinina] → receptor B_2 en la célula endotelial → liberación de NO
Vasodilatación en los vasos sanguíneos del músculo (respuesta anticipatoria) Liberación colinérgica simpática (cotransmisión) de ACh + otros neurotransmisores a) ACh → receptor muscarínico presináptico M_2 en neuronas noradrenérgicas → $G\alpha_i$ → ↓AC → ↓$[AMPc]_i$ en la neurona → ↓liberación de NA por la neurona → ↓vasoconstricción b) mNO, NPY, VIP, CGRP → receptores en las CMLV

AC, adenilato-ciclasa; ACh, acetilcolina; AR, adrenorreceptor; CGRP, péptido relacionado con el gen de la calcitonina; CMLV, células del músculo liso vascular; NA, noradrenalina; NPY, neuropéptido Y; P2X, canal catiónico dependiente de ligando purinérgico; PLC, fosfolipasa C; sGC, guanilato-ciclasa soluble; VIP, péptido intestinal vasoactivo; VIPR, receptor del péptido intestinal vasoactivo; Y1R, receptor 1 del neuropéptido Y.

local de las CMLV por parte de la P_{O_2}, la P_{CO_2} y el pH *intersticial* es distinta de la regulación de la presión arterial sistémica por parte de los quimiorreceptores periféricos, que responden a cambios en la P_{O_2}, la P_{CO_2} y el pH *arterial* (v. págs. 710-713) e inician un reflejo neural complejo que modula la actividad de las CMLV (v. pág. 544). En el caso del control *local*, los cambios químicos en el líquido intersticial actúan *directamente* sobre las CMLV a través de uno de los tres sistemas de segundos mensajeros anteriormente mencionados (es decir, Ca^{2+}, AMPc y GMPc intracelular). Los cambios que acompañan normalmente al aumento del metabolismo (p. ej., P_{O_2} baja, P_{CO_2} alta y pH bajo) provocan vasodilatación sistémica. Dichos cambios en la P_{CO_2}, la P_{CO_2} y el pH tienen efectos opuestos en la circulación pulmonar (v. pág. 687).

Como el flujo sanguíneo puede ser capaz por sí mismo de aclarar los intermediarios metabólicos anteriormente mencionados, puede producirse una vasomoción (v. pág. 475) a través de un sistema de retroalimentación local. Por ejemplo, si la P_{O_2} disminuye como resultado de un aumento en el consumo local de O_2, la vasodilatación que le sigue aumentará el suministro de O_2 a las células que están realizando el metabolismo y esto provocará a su vez un aumento de la P_{O_2} intersticial local. Con el aumento de la P_{O_2} aumentará el tono vascular. La cronología de la liberación y el aclaramiento de los factores químicos determinarán la frecuencia de la vasomoción. El volumen del líquido intersticial alrededor de las células activas, que es el volumen en el que se distribuyen los metabolitos vasoactivos, también afecta a esta periodicidad, ya que interviene en el retraso para que aumente o disminuya la concentración de sustancias vasoactivas. Por último, las fluctuaciones espontáneas en el metabolismo pueden conferir una periodicidad adicional a la vasomoción.

El endotelio de los lechos capilares es la fuente de varios compuestos vasoactivos, como el óxido nítrico, el factor hiperpolarizante derivado del endotelio y la endotelina

En la tabla 20-10 se enumeran varios factores endoteliales que actúan sobre los vasos sanguíneos.

Óxido nítrico El óxido nítrico (NO), denominado originalmente factor de relajación derivado del endotelio (EDRF) es un vasodilatador potente y también inhibe la agregación plaquetaria, induce la disgregación de las plaquetas e inhibe la adhesión plaquetaria.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

TABLA 20-8 Mecanismos endocrinos/paracrinos que subyacen en la contracción y la relajación del músculo liso vascular

Vasoconstricción

Angiotensina II (ANG II)
→ receptor AT_1 → ↑$G\alpha_{q/11}$ → ↑PLC → ↑$[IP_3]_i$ → receptor de IP_3 en RS → ↑liberación de Ca^{2+} → ↑$[Ca^{2+}]_i$

Arginina vasopresina (AVP) = hormona antidiurética (ADH)
→ receptor V_{1A} → ↑$G\alpha_{q/11}$ → ↑PLC → ↑$[IP_3]_i$ → receptor de IP_3 en RS → ↑liberación de Ca^{2+} → ↑$[Ca^{2+}]$

Serotonina = 5-hidroxitriptamina (5-HT)
→ receptor $5\text{-}HT_{2A}$ o $5\text{-}HT_{2B}$ → ↑$G\alpha_{q/11}$ → ↑PLC → ↑$[IP_3]_i$ → receptor de IP_3 en RS → ↑liberación de Ca^{2+} → ↑$[Ca^{2+}]_i$

Neuropéptido Y (NPY)
→ receptor Y1R → ↑$G\alpha_{i/o}$ → ↓AC → ↓$[AMPc]_i$ → ↓PKA → ↓fosforilación de MLCK → ↑actividad de MLCK → ↑fosforilación de MLC

Endotelina (ET)
→ receptor ET_A de ET en las CMLV → ↑$G\alpha_{q/11}$ → ↑PLC → ↑$[IP_3]_i$ → receptor de IP_3 en RS → ↑liberación de Ca^{2+} → ↑$[Ca^{2+}]_i$

Tromboxano A_2 (TXA_2)
→ receptor TP
a) → canales de Ca^{2+} abiertos → ↑entrada de Ca^{2+} → ↑$[Ca^{2+}]_i$
b) → ↑ion superóxido O_2^- → ↓NO

$[ATP]_o$
→ receptor P2X (canal de Ca^{2+} ligando dependiente = canal de Ca^{2+} operado por un receptor = ROC) → ↑entrada de Ca^{2+} → ↑$[Ca^{2+}]_i$

$[Adenosina]_o$
→ receptor A_1 en las CMLV → ↑$G\alpha_i$/o → ↓AC → ↓$[AMPc]_i$ → ↓PKA
→ receptor A_3 en las CMLV → ↑$G\alpha_{q/11}$ → ↑PLC → ↑$[IP_3]_i$ → receptor de IP_3 en RS → ↑liberación de Ca^{2+} → ↑$[Ca^{2+}]_i$

Vasodilatación

Histamina
→ receptor H_2 → ↑$G\alpha_s$ → ↑AC → ↑$[AMPc]_i$ → ↑PKA → ↑fosforilación de MLCK → ↓actividad de MLCK → ↓fosforilación de MLC

Péptido intestinal vasoactivo (VIP)
→ receptores VIPR1 y VIPR2 → ↑$G\alpha_s$ → ↑AC → ↑$[AMPc]_i$ → ↑PKA
a) → ↑fosforilación de MLCK → ↓actividad de MLCK → ↓fosforilación de MLC
b) → canales de K^+ voltaje dependientes y Ca^{2+} dependientes abiertos → hiperpolarización → canales de Ca^{2+} cerrados → ↓$[Ca^{2+}]_i$

Péptido natriurético auricular (ANP)
→ receptor NPR1 → ↑guanilato-ciclasa → ↑[GMPc] → ↑PKG
a) → ↑fosforilación de MLCK → ↓actividad de MLCK → ↓fosforilación de MLC
b) → ↑SERCA2 en RS → ↓$[Ca^{2+}]_i$

NO liberado por las células endoteliales
→ penetra en las CMLV → ↑guanilato-ciclasa soluble → ↑[GMPc] → ↑PKG
a) → ↑fosforilación de MLCK → ↓actividad de MLCK → ↓fosforilación de MLC
b) → ↑SERCA2 en RS → ↓$[Ca^{2+}]_i$

Prostaciclina (PGI_2) y prostaglandina E_2 (PGE_2)
PGI_2 → receptor IP
PGE_2 → receptor EP_2 o EP_4 → $G\alpha_s$ → ↑AC → ↑$[AMPc]_i$ → ↑PKA → ↑fosforilación de MLCK → ↓actividad de MLCK → ↓fosforilación de MLC

Bradicinina
→ receptor B2R en las células endoteliales → ↑$G\alpha_{q/11}$
a) → ↑PLC → ↑$[IP_3]_i$ → ↑$[Ca^{2+}]_i$ → ↑eNOS → ↑liberación de NO
b) → ↑PLA_2 → ↑liberación de PGI_2 y PGE_2

$[ATP]_o$
→ receptor P2Y metabotrópico → ↑$G\alpha_{q/11}$ → ↑PLC → ↑$[IP_3]_i$ → ↑$[Ca^{2+}]_i$ → ↑eNOS → ↑liberación de NO

$[Adenosina]_o$
→ receptores A_{2A} y A_{2B} en las CMLV → ↑$G\alpha_s$ → ↑AC → ↑$[AMPc]_i$ → ↑PKA
a) → canales de K_{ATP} → hiperpolarización → canales de Ca^{2+} cerrados → ↓$[Ca^{2+}]_i$
b) → ↑fosforilación de MLCK → ↓actividad de MLCK → ↓fosforilación de MLC
→ receptor A_1 en la célula endotelial → ↑eNOS → ↑liberación de NO

AC, adenilato-ciclasa; canal K_{ATP}, canal de K^+ sensible a ATP; CMLV, células del músculo liso vascular; IP_3, inositol trifosfato; P2Y, receptor purinérgico acoplado a proteína G; PLA_2, fosfolipasa A_2; PLC, fosfolipasa C; RS, retículo sarcoplásmico; SERCA2, Ca ATPasa 2 del retículo sarcoplásmico y endoplásmico.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

TABLA 20-9 Cambios metabólicos locales que causan vasodilatación en la circulación sistémica

CAMBIO	MECANISMO
$\downarrow Po_2$	$\downarrow[ATP]_i$, ↑liberación de adenosina, ↑liberación de PGI_2, ↑liberación de NO
$\uparrow Pco_2$	$\downarrow pH_o$
↓pH	$\downarrow pH_o$
$\uparrow[K^+]_o$ N20-17	Hiperpolarización transitoria → cierra los canales de Ca^{2+} con puertas dependientes del voltaje
$\uparrow$[Ácido láctico]$_o$	Probablemente $\downarrow pH_o$
$\downarrow[ATP]_i$	Abre los canales K_{ATP}
$\uparrow[ATP]_o$	Activa a los receptores purinérgicos P2Y
$\uparrow[ADP]_o$	Activa a los receptores purinérgicos P2Y
$\uparrow$[Adenosina]$_o$	Activa al receptor de adenosina A_2

Nota: el subíndice *i* hace referencia a los niveles intracelulares y el subíndice *o* hace referencia a los niveles intersticiales.
Canal K_{ATP}, canal de K^+ sensible a ATP.

TABLA 20-10 Sustancias vasoactivas producidas por las células endoteliales

VASODILATADORES	VASOCONSTRICTORES
Óxido nítrico (NO)	Endotelina (ET)
Factor hiperpolarizador derivado del endotelio (EDHF)	Factor 1 constrictor derivado del endotelio ($EDCF_1$)
Prostaciclina (PGI_2)	Factor 2 constrictor derivado del endotelio ($EDCF_2$)

La bradicinina y la acetilcolina estimulan a la NO sintetasa III (NOS III, o eNOS), una isoforma de la NOS (v. pág. 66) que forma parte de las células endoteliales. El incremento en la tensión de deslizamiento, es decir, en la fuerza que actúa sobre las células endoteliales a lo largo del eje del flujo sanguíneo, también puede estimular a la enzima. La NOS III, cuya actividad depende del Ca^{2+} y del CaM, cataliza la formación de NO a partir de la arginina. El NO, un gas lipófilo con una semivida corta, sale de las células endoteliales, difunde localmente y penetra en las CMLV. Dentro de estas últimas está el «receptor» para el NO, una guanilato-ciclasa soluble (v. págs. 66-67) que convierte el GTP en GMP cíclico (GMPc). La proteína-cinasa dependiente del GMPc (es decir, PKG) fosforila a continuación a la MLCK (v. pág. 247), a las bombas de Ca SERCA (v. pág. 118) y a los canales BK_{Ca} de K^+ (v. tabla 6-2, familia n.º 2). La fosforilación *inhibe* a la MLCK, dando lugar de este modo a una disminución neta en la fosforilación de la MLC y a una disminución en la interacción entre la miosina y la actina. La fosforilación *activa* al SERCA, disminuyendo de este modo la $[Ca^{2+}]_i$. Finalmente, la fosforilación *activa* al BK_{Ca} causando hiperpolarización. A través de estos tres efectos complementarios el NO liberado por las células endoteliales relaja a las CMLV produciendo vasodilatación.

La cascada mediada por el NO es uno de los mecanismos para la vasodilatación más importantes en el sistema circulatorio. Los médicos han usado nitratos orgánicos exógenos (p. ej., nitroglicerina) durante décadas para dilatar vasos periféricos con la finalidad de mitigar el dolor de la angina de pecho. Estos vasodilatadores potentes ejercen su actividad mediante degradación química, liberando de este modo NO cerca de las CMLV. Una vía similar de relajación del músculo liso mediada por el NO está implicada en la fisiología de la erección del pene (v. pág. 1106), como lo demuestra la acción de fármacos para la disfunción eréctil como el Viagra (sildenafilo), que inhibe a la enzima fosfodiesterasa 5 para reducir la hidrólisis del GMPc y aumentar de este modo la $[GMPc]_i$.

Factor hiperpolarizador derivado del endotelio Además de liberar NO, las células endoteliales liberan otro factor relajante en respuesta a la acetilcolina, el factor hiperpolarizador derivado del endotelio (EDHF). El EDHF relaja las CMLV haciendo que su potencial de membrana sea más negativo.

Prostaciclina (prostaglandina I_2) La prostaciclina-sintetasa (v. fig. 3-11) metaboliza al ácido araquidónico y al vasodilatador prostaciclina (prostaglandina I_2, o PGI_2). Esta sustancia aumenta la $[AMPc]_i$ y favorece la fosforilación de la MLCK, la cual disminuye a la larga la fosforilación de las MLC. La PGI_2 es especialmente importante para la dilatación de los vasos pulmonares al nacer (v. pág. 1162).

Endotelinas Las células endoteliales producen péptidos de 21 residuos que dan lugar a una **vasoconstricción** extremadamente potente y de larga duración en la mayoría de las CMLV. Muchas patologías agudas y crónicas, como la hipoxia, favorecen la liberación de endotelina (ET), la cual existe en forma de tres isopéptidos: ET-1, ET-2 y ET-3. El precursor de la **ET-1** es la *preproendotelina*, la cual es convertida por la célula endotelial en *proendotelina* y posteriormente en *endotelina* madura, la cual se libera. El subtipo del receptor para la ET para la vasoconstricción es el ET_A. También existen otros receptores para la ET. El ET_{B1} actúa como mediador de la vasodilatación, el ET_{B2} actúa como mediador de la vasoconstricción y el ET_C aún no tiene asignada una función definitiva. Los receptores ET_A predominan en zonas de alta presión de la circulación, mientras que los receptores ET_B predominan en zonas de baja presión de la circulación.

La unión de la ET a cualquiera de los subtipos de receptores da lugar a la larga a un aumento de la $[Ca^{2+}]_i$. En la respuesta de *vasoconstricción,* la unión de la ET-1 a los receptores ET_A actúa a través de la vía de la fosfolipasa C para generar inositol trifosfato, para liberar Ca^{2+} desde los depósitos intracelulares y para elevar la $[Ca^{2+}]_i$ (v. pág. 60). En una segunda fase tardía, aún no del todo comprendida, el Ca^{2+} que penetra desde el exterior contribuye a aumentar la $[Ca^{2+}]_i$. N20-14 El aumento de la $[Ca^{2+}]_i$ activa al complejo Ca^{2+}-CaM, estimulando a la MLCK para fosforilar las MLC y culminar en la contracción.

Tromboxano A_2 Las células endoteliales y las plaquetas metabolizan el ácido araquidónico a través de la vía de la ciclooxigenasa para producir tromboxano A_2 (TXA_2; v. pág. 64). Esta sustancia activa a los receptores del complejo TXA_2/prostaglandina H_2 (TP), lo que da lugar a la apertura de canales de Ca^{2+} de tipo L y al consiguiente aumento de la $[Ca^{2+}]_i$. Además, la activación del complejo TP aumenta los niveles del radical aniónico superóxido O_2^- (v. pág. 1238) en la CMLV. A su vez, el O_2^- reacciona con el NO, reduciendo de este modo el efecto vasodilatador del NO.

Otros factores endoteliales La *anoxia* produce un efecto inesperado en algunas arterias sistémicas del perro: un *aumento* en la tensión dependiente del endotelio mediado por un factor putativo, el $EDCF_1$ (factor 1 de constricción derivado del endotelio). En algunas arterias de perro el *estiramiento* rápido suscita una contracción que también depende del endotelio. Este factor putativo, $EDCF_2$,

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N20-14 Incremento tardío de la $[Ca^{2+}]_i$ en respuesta a la endotelina

Colaboración de Emile Boulpaep

La endotelina puede mediar un segundo incremento de la $[Ca^{2+}]_i$ en una fase tardía a través de múltiples vías, como los canales de Ca^{2+}, canales catiónicos no selectivos, cinasas y otros sistemas de segundos mensajeros.

N20-17 Vasodilatación causada por aumentos en la $[K^+]_o$

Colaboración de Emile Boulpaep

¿Por qué un aumento transitorio de la $[K^+]_o$ da lugar a una hiperpolarización paradójica transitoria en lugar de la despolarización que cabría esperar por la ecuación de Nernst (v. ecuación 6-5)?

En primer lugar, el efecto es transitorio porque el aumento de la $[K^+]_o$ dura muy poco, de modo que la vasodilatación posterior eliminaría el exceso de K^+ extracelular.

En segundo lugar, el aumento de la $[K^+]_o$ provoca que el V_m (potencial de membrana) se vuelva más negativo (una hiperpolarización), incluso aunque el E_K (potencial de equilibrio para el K^+) se vuelva más positivo (v. ecuación 6-5). El motivo es que la conductancia de las CMLV depende sobre todo de los canales de K^+ rectificadores de entrada (canales Kir; v. fig. 7-20). Una propiedad peculiar de los canales Kir es que un aumento de la $[K^+]_o$ no solo da lugar a que se desplace el E_K hacia valores más positivos, sino que además aumenta la pendiente de la conductancia (es decir, la pendiente de la curva corriente-voltaje en el E_K). Normalmente, las CMLV no viven en el E_K sino a voltajes más positivos (−30 a −40 mV), lo que refleja las contribuciones de otras conductancias (p. ej., Na^+) con potenciales de equilibrio más positivos. En el texto introdujimos la ecuación 6-12 (mostrada aquí como ecuación NE 20-19):

$$V_m = \frac{G_K}{G_m}E_K + \frac{G_{Na}}{G_m}E_{Na} + \frac{G_{Ca}}{G_m}E_{Ca} + \frac{G_{Cl}}{G_m}E_{Cl}\ldots \qquad \textbf{(NE 20-19)}$$

Aquí G_K, G_{Na}, G_{Ca}, G_{Cl}, etc. representan conductancias de membrana para cada ion, mientras que G_m representa la conductancia de membrana total. De este modo, el cociente G_K/G_m representa la conductancia fraccionada para el K^+. Por tanto, la ecuación nos dice que el V_m no solo depende de los diversos potenciales de equilibrio, sino también de sus conductancias fraccionadas respectivas. Así pues, si un incremento de la $[K^+]_o$ causa simultáneamente: 1) un leve descenso en el valor absoluto del E_K, y 2) un incremento mayor de la G_K, el valor absoluto del producto $(G_K/G_m)E_K$ será mayor. Como el producto $(G_K/G_m)E_K$ es un valor negativo, el efecto neto es que el valor computado del V_m es más negativo (es decir, una hiperpolarización).

En principio, un segundo fenómeno puede contribuir a la hiperpolarización. El aumento de la $[K^+]_o$ potenciará la actividad de la bomba de sodio-potasio electrogénica, dando lugar a un aumento de la corriente de salida de la bomba y por tanto a hiperpolarización.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

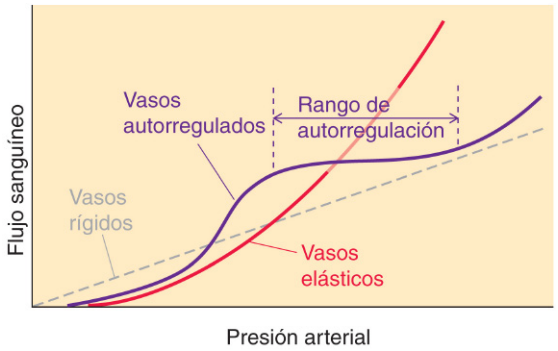


Figura 20-14 Autorregulación del flujo sanguíneo.

podría ser un anión superóxido, ya que la superóxido-dismutasa previene las contracciones.

La autorregulación estabiliza el flujo sanguíneo a pesar de las fluctuaciones grandes en la presión arterial sistémica

Como vimos en el capítulo 17, la relación entre presión y flujo de un vaso rígido ideal es lineal (fig. 20-14, línea gris). Sin embargo, en la mayoría de los vasos reales (es decir, elásticos) los incrementos en la presión causan una dilatación que reduce la resistencia y dan lugar a un flujo descrito por una curva más empinada que lineal (v. fig. 20-14, curva roja). Sin embargo, algunos lechos vasculares se comportan de un modo distinto. A pesar de los cambios importantes en la presión arterial sistémica, y de los cambios en la presión impulsora, estos lechos vasculares especiales mantienen el flujo sanguíneo local dentro de un margen estrecho. Este fenómeno se denomina **autorregulación.** Estos lechos vasculares se comportan más o menos como tubos rígidos a presiones de perfusión muy bajas o muy altas (v. fig. 20-14, curva púrpura). Sin embargo, en el rango de presión fisiológica en el cual ocurre la autorregulación, los cambios en la presión de perfusión tienen un efecto escaso sobre el flujo. Más bien, los aumentos en la *presión* conducen a incrementos en la *resistencia* que mantienen el flujo sanguíneo dentro de un rango cuidadosamente controlado.

La conducta autorreguladora tarda cierto tiempo en desarrollarse y se debe a un proceso activo. Si la presión de perfusión aumentase de forma brusca, veríamos que inmediatamente después del aumento de la presión el diagrama de presión y flujo se parecería más al de un tubo rígido como en el de la figura 20-14. Sin embargo, el tono arteriolar vascular se autoajusta a continuación lentamente para generar el diagrama de presión y flujo autorregulador característico. La contracción de las CMLV que subyace en la autorregulación es *autónoma;* es decir, que es enteramente local e independiente de mecanismos nerviosos o endocrinos. Tanto los mecanismos miogénicos como los metabólicos desempeñan un papel importante en los ajustes del tono del músculo liso durante la autorregulación. Por ejemplo, el estiramiento de las CMLV que acompaña al incremento de la presión de perfusión desencadena una **contracción miogénica** que disminuye el flujo sanguíneo. Además, el incremento en la P_{O_2} (o el descenso en la P_{CO_2} o el aumento del pH) que acompaña al aumento de la presión de perfusión desencadena una vasoconstricción metabólica que reduce el flujo sanguíneo (v. tabla 20-9).

La autorregulación es útil, al menos por dos motivos. En primer lugar, con un incremento en la presión de perfusión la autorregulación evita el desperdicio que supone la perfusión de órganos en los que el flujo ya es suficiente. En segundo lugar, con un descenso en la presión de perfusión la autorregulación mantiene el flujo capilar y la presión capilar. La autorregulación es muy importante en estas condiciones en los órganos que son sumamente sensibles a la isquemia o la hipoxia (en particular el corazón, el cerebro y los riñones) y en órganos cuyo trabajo sea filtrar la sangre (de nuevo los riñones).

TABLA 20-11 Sustancias que influyen sobre el crecimiento vascular

PROMOTORES	INHIBIDORES
Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)	Endostatina
Factores de crecimiento de los fibroblastos (FGF)	Angiostatina
Angiopoyetina 1 (ANGPT1)	Angiopoyetina 2 (ANGPT2)

Los vasos sanguíneos proliferan en respuesta a factores de crecimiento por un proceso denominado angiogénesis

La anatomía de la microcirculación permanece bastante constante en los adultos. Algunas excepciones notables son el crecimiento de vasos nuevos durante la cicatrización de heridas, durante la inflamación y en el crecimiento tumoral, así como en el endometrio durante el ciclo menstrual. El incremento de la densidad capilar es importante en el entrenamiento físico (v. págs. 1220-1222) y en la aclimatación a la altitud (v. pág. 1232).

El desarrollo de vasos nuevos se denomina **angiogénesis.** El primer paso es la disolución de la membrana basal venular en una localización concreta, seguido de la activación y la proliferación de células endoteliales previamente quiescentes. Las células nuevas, atraídas por factores de crecimiento, migran para formar un tubo. A la larga, las gemaciones del tubo conectan entre sí, permitiendo el flujo de la sangre y el desarrollo de músculo liso vascular a medida que va autoestableciéndose un nuevo entramado vascular. La angiogénesis se basa en el equilibrio entre una regulación positiva y otra negativa. El cuerpo produce normalmente algunos factores para favorecer la angiogénesis y otros que la inhiben (tabla 20-11).

Promotores del crecimiento vascular Los principales péptidos que inducen la angiogénesis son dos polipéptidos: el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y el factor de crecimiento de los fibroblastos (FGF). Ambos interaccionan con receptores tirosina-cinasa específicos del endotelio (v. págs. 68-70). El **VEGF,** relacionado con el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) y un mitógeno para las células endoteliales vasculares, es sintetizado por los fibroblastos y con frecuencia por las células cancerosas. El factor VII de la coagulación activado (FVIIa; v. pág. 442) promueve la producción de VEGF.

El **FGF** es un mediador de numerosas respuestas celulares durante el desarrollo embrionario, fetal y posnatal. En los seres humanos existen al menos 22 FGF diferentes. El FGF2 (conocido también como factor de crecimiento de los fibroblastos básicos o bFGF) tiene una actividad angiogénica particular.

El VEGF y el FGF2 promueven la expresión de la NOS. El NO resultante favorece la proliferación y la migración de células endoteliales, así como la diferenciación de los tubos vasculares.

La dificultad para lograr una aplicación de estos factores de crecimiento en el tejido diana es uno de los principales obstáculos de su aplicación terapéutica. Una estrategia ha sido unir el factor de crecimiento a pequeñas partículas que se administran en la circulación coronaria. Los ensayos clínicos con la administración local

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

o sistémica de FGF2 a pacientes con cardiopatía isquémica han obtenido una eficacia contradictoria. Se está usando un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante contra el VEGF (Avastin) en pacientes con cáncer pulmonar no microcítico avanzado.

Otros factores de crecimiento tienen efectos angiogénicos indirectos diferentes de los del VEGF o el FGF. Las **angiopoyetinas** (ANGPT1 y ANGPT2) son proteínas que actúan a través de un receptor tirosina-cinasa (Tie2) expresado casi en exclusiva en las células endoteliales. La ANGPT1 es necesaria para el desarrollo vascular *embrionario* y la ANGPT2, que normalmente es un antagonista de la ANGPT1 en el receptor Tie2, es necesaria para el remodelado angiogénico *posnatal.* La **angiogenina,** N20-15 un miembro de la familia de la ribonucleasa (RNasa), normalmente está presente en el plasma, pero a niveles demasiado bajos como para producir efectos proliferativos. Los niveles de angiogenina en plasma aumentan en los pacientes con cáncer. Los receptores de superficie regulados en las células endoteliales se unen a la angiogenina, la cual tras un proceso de endocitosis la traslada al núcleo, donde su actividad RNasa es esencial para su efecto angiogénico.

Inhibidores del crecimiento vascular El concepto de la antiangiogénesis fue avanzado por primera vez por Judah Folkman como una estrategia para detener el crecimiento tumoral. Tanto él como sus colaboradores han descrito dos péptidos, la angiostatina y la endostatina, que son inhibidores de la angiogénesis.

La **angiostatina** es un fragmento de plasminógeno que contiene una región kringle, una proteína fibrinolítica clave (v. pág. 446). La angiostatina se origina por la escisión proteolítica del plasminógeno por parte de enzimas del tejido conjuntivo, como metaloproteinasas y elastasa de la matriz. La angiostatina inhibe la angiogénesis al potenciar la apoptosis de las células endoteliales e inhibir la migración y la formación del tubo, más que afectando a la proliferación. La angiostatina recombinante está probándose en pacientes con cáncer de pulmón avanzado.

La **endostatina** es un producto de degradación peptídica del colágeno XVIII. Se sintetiza en la matriz extracelular de tumores.

Podemos ilustrar la importancia de la angiogénesis recalcando tres situaciones clínicas en las que la angiogénesis desempeña un papel importante. En primer lugar, durante la arteriopatía coronaria es importante mejorar el crecimiento vascular, cuando la isquemia crónica del corazón da lugar al desarrollo de vasos nuevos y por tanto al desarrollo de una circulación colateral. En segundo lugar, la angiogénesis potencia el aporte sanguíneo a un tumor, promoviendo por tanto su crecimiento y abriendo la ruta principal por la que las células tumorales saldrán desde el tumor primario para dar lugar a la formación de metástasis. Los oncólogos están explorando el uso de inhibidores de la angiogénesis para tratar el cáncer. En tercer lugar, la angiogénesis puede ser importante en la retinopatía diabética, en la cual la proliferación vascular puede causar ceguera.

BIBLIOGRAFÍA

La lista de referencias está disponible en www.StudentConsult.com.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N20-15 Angiogenina

Colaboración de Emile Boulpaep

Aunque inicialmente se identificó en cultivos de células tumorales, la angiogenina está presente en el plasma normal y es un mitógeno para las células endoteliales normales. La **angiogenina,** una proteína soluble de 14 kDa, es un mediador de diversas funciones, aparte de serlo en la angiogénesis. Por ejemplo, es un microbicida que desempeña cierto papel en la inmunidad innata.

La angiogenina pertenece a la superfamilia de las **ribonucleasas** (**RNasas;** v. pág. 98). La RNasa A es el prototipo de esa familia y la angiogenina se ha encuadrado como **RNasa 5.** Las diferencias estructurales entre la angiogenina y otras RNasas radica en el lugar ribonucleolítico y en la zona de ligamiento al receptor. La actividad ribonucleolítica y la actividad angiogénica de la angiogenina pueden separarse, ya que la proteína puede modificarse y, por tanto, conservar su actividad ribonucleolítica pero perder su actividad angiogénica.

Las células endoteliales sensibles a la angiogenina expresan un receptor específico en su membrana celular. Tras unirse al receptor, parte de la angiogenina sufre una endocitosis rápida y se transloca hasta el núcleo. De hecho, la angiogenina contiene una secuencia de localización nuclear específica. Además, otra porción de la angiogenina unida a su receptor puede desencadenar una serie de cascadas de señalización intracelulares. Ambas vías dan lugar a crecimiento celular y a neovascularización. La angiogenina desempeña un papel en la vascularización, no solo en las neoplasias, sino también en otros procesos patológicos no malignos (p. ej., en la retinopatía diabética).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

BIBLIOGRAFÍA

Libros y revisiones

Aukland K, Reed RK. Interstitial-lymphatic mechanism in the control of extracellular fluid volume. Physiol Rev 1993;73:1-78.

Davies PF. Flow-mediated endothelial mechanotransduction. Physiol Rev 1995;75:519-60.

Grossman JD, Morgan JP. Cardiovascular effects of endothelin. News Physiol Sci 1997;12:113-7.

Hudlicka O, Brown M, Egginton S. Angiogenesis in skeletal and cardiac muscle. Physiol Rev 1992;72:369-417.

Khurana R, Simons M, Martin JF, Zachary IC. Role of angiogenesis in cardiovascular disease: A critical appraisal. Circulation 2005;112:1813-24.

Michel CC. Fluid exchange in the microcirculation. J Physiol 2004;557:701-2.

Moncada S, Higgs A. The discovery of nitric oxide and its role in vascular biology. Br J Pharmacol 2006;147:S193-201.

Schmid-Schönbein GW, Zweifach BW. Fluid pump mechanisms in initial lymphatics. News Physiol Sci 1994;9:67-71.

Segal SS. Regulation of blood flow in the microcirculation. Microcirculation 2005;12:33-45.

Tello-Montoliu A, Patel JV, Lip GY. Angiogenin: A review of the pathophysiology and potential clinical applications. J Thrombosis Haemostasis 2006;4:1864-74.

Artículos de revista

Adamson RH, Lenz JF, Zhang X, et al. Oncotic pressures opposing filtration across non-fenestrated rat microvessels. J Physiol 2004;557:889-907.

Buga GM, Gold ME, Fukuto JM, Ignarro LJ. Shear-stress induced release of nitric oxide from endothelial cells grown on beads. Hypertension 1991;17:187-93.

Furchgott RF, Zawadzki V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. Nature 1988;336:385-8.

Krogh A. The number and distribution of capillaries in muscles with calculation of the oxygen pressure head necessary for supplying the tissue. J Physiol 1919;52:409-15.

Landis EM: The capillary pressure in frog mesentery as determined by micro-injection methods. Am J Physiol 75:548-570, 1925–1926.

O'Reilly MS, Holmgren L, Shing Y, et al. Angiostatin: A novel angiogenesis inhibitor that mediates the suppression of metastases by a Lewis lung carcinoma. Cell 1994;79:315-28.

Rees DD, Palmer RMJ, Moncada S. Role of endothelium-derived nitric oxide in the regulation of blood pressure. Proc Natl Acad Sci U S A 1989;86:3375-8.

Starling EH. On the absorption of fluids from connective tissue spaces. J Physiol 1896;19:312-26.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CAPÍTULO 21

ELECTROFISIOLOGÍA CARDÍACA Y EL ELECTROCARDIOGRAMA

W. Jonathan Lederer

Las distintas células cardíacas desempeñan funciones diferentes y sumamente especializadas, pero todas son activas desde el punto de vista eléctrico. Normalmente, la señal eléctrica del corazón se origina en un grupo de células situadas en la parte alta de la aurícula derecha que se despolarizan espontáneamente para extenderse a continuación por todo el corazón de una célula a otra (fig. 21-1). Como dicho potencial de acción se propaga por todo el corazón, transportado a veces por células que forman vías de conducción especializadas y a veces por las mismas células que generan la fuerza de la contracción, adquiere apariencias muy distintas en las diferentes células (fig. 21-2). Basándonos en la velocidad de la fase ascendente podemos caracterizar a los potenciales de acción en lentos (nodos sinoauricular y auriculoventricular) o rápidos (miocitos auriculares, fibras de Purkinje y miocitos ventriculares).

Dado que la excitación de los miocitos cardíacos desencadena la contracción, en un proceso denominado *acoplamiento de excitación y contracción* (v. pág. 229), la propagación de los potenciales de acción debe acompasarse cuidadosamente para sincronizar la contracción ventricular y optimizar por tanto la expulsión de la sangre. En este capítulo nos centraremos en las corrientes de membrana responsables de la génesis y la transmisión de los potenciales de acción en el tejido cardíaco. También examinaremos cómo registrar el flujo eléctrico del corazón colocando una serie de electrodos sobre la superficie del cuerpo para crear una de las herramientas diagnósticas más simples disponibles para el médico pero de mayor utilidad, el electrocardiograma.

ELECTROFISIOLOGÍA DE LAS CÉLULAS CARDÍACAS

El potencial de acción cardíaco comienza en células musculares especializadas del nodo sinoauricular y a continuación se propaga de forma ordenada por todo el corazón

El potencial de acción cardíaco se origina en un grupo de células llamado **nodo sinoauricular (SA)** (v. fig. 21-1) situado en la aurícula derecha. Estas células se despolarizan espontáneamente y descargan potenciales de acción a un ritmo intrínseco y regular que suele oscilar entre 60 a 100 veces por minuto en un individuo en reposo. Las aferencias parasimpáticas y simpáticas pueden modular esta actividad de **marcapasos** intrínseca, o *automaticidad* (v. págs. 397-398).

Los potenciales de acción se propagan de una célula a otra de la misma forma que se conduce el potencial de acción a lo largo de un único axón largo, gracias a que las células cardíacas están acopladas eléctricamente mediante uniones en hendidura (fig. 21-3*A*). Un potencial de acción espontáneo originado en el nodo SA se conducirá de una célula a la siguiente por todo el músculo de la aurícula derecha y se propagará a la aurícula izquierda. Aún se debate la existencia de distintas vías de conducción en las aurículas. Una décima de segundo después de su origen la señal llega al **nodo auriculoventricular (AV)** (v. fig. 21-1). El impulso no se propaga directamente desde las aurículas a los ventrículos debido a la presencia de un **anillo auriculoventricular** fibroso. En lugar de ello, la única vía disponible es que el impulso discurra desde el nodo AV hasta el **sistema de fibras de His-Purkinje,** un entramado de células de conducción especializadas que transportan la señal al músculo de ambos ventrículos.

El potencial de acción cardíaco se conduce de una célula a otra a través de uniones en hendidura

La influencia eléctrica de una célula cardíaca sobre otra depende de la diferencia de voltaje entre las células y de la resistencia de la unión en hendidura que las conecta. Una **unión en hendidura** (v. pág. 205) es una **sinapsis eléctrica** (v. fig. 21-3*A*) que permite que la corriente eléctrica fluya entre dos células vecinas. Según la ley de Ohm, la corriente que fluye entre la célula A y la célula B adyacente (I_{AB}) es proporcional a la diferencia de voltaje entre las dos células (ΔV_{AB}) pero inversamente proporcional a la resistencia eléctrica entre ellas (R_{AB}):

$$I_{AB} = \frac{V_A - V_B}{R_{AB}} = \frac{\Delta V_{AB}}{R_{AB}} \qquad \textbf{(21-1)}$$

Cuando la R_{AB} es muy pequeña (es decir, cuando las células están íntimamente acopladas), las uniones en hendidura representan barreras mínimas al flujo de la corriente despolarizante.

Imaginemos que varias células interconectadas se encuentran todas ellas en su potencial de reposo normal (v. fig. 21-3*B*). Un potencial de acción que se propague desde la izquierda de la célula A inyectará una corriente despolarizante a la célula A. Como resultado, la célula se despolariza hasta V_A, algo más positivo que V_B. Como consecuencia, una pequeña corriente despolarizante (es decir, cargas positivas) se desplazará también desde la célula A a la célula B para despolarizar a esta última. A su vez, la corriente procedente de la célula B despolarizará la célula C. Mediante este proceso las células más próximas a la fuente de la corriente son las que sufrirán una mayor despolarización.

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

booksmedicos.org

booksmedicos.org

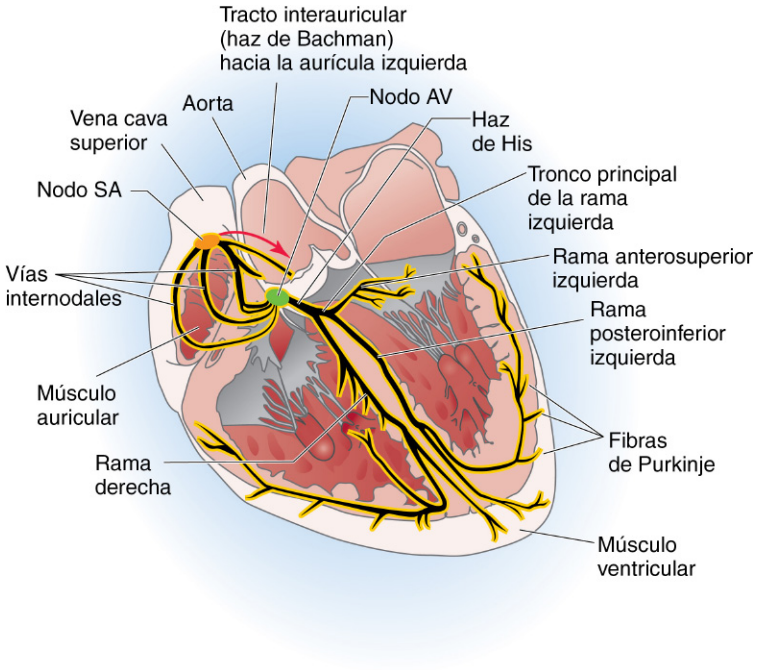


Figura 21-1 Vías de conducción a través del corazón. Se muestra un corte a través del eje largo del corazón.

Imaginemos que la corriente inyectada procedente de la región activa del corazón a la izquierda despolariza la célula A justo hasta su umbral (v. fig. 21-3*C,* curva roja) pero que la célula A no haya disparado un potencial de acción. En ese instante la corriente que pasa desde la célula A a la célula B no podrá llevar a la célula B hasta su umbral. Por supuesto, la célula A acabará descargando un potencial de acción, y en el proceso se despolarizará lo bastante como para inyectar la corriente suficiente en la célula B y llevarla hasta su umbral. De este modo, el potencial de acción se propagará anterógradamente por la cadena de células, pero con relativa lentitud. Por otra parte, si la región activa de la izquierda inyecta *más* corriente a la célula A (v. fig. 21-3*C,* curva azul) produciendo una despolarización mayor en esta célula, la corriente que pasará hasta la célula B será mayor y suficiente como para despolarizar a dicha célula más allá de su umbral de voltaje para disparar un potencial de acción regenerativo. Sin embargo, en este instante la corriente que pasa desde la célula B a la célula C aún no es suficiente como para desencadenar un potencial de acción en esta última célula. Para ello habrá que esperar hasta que la región activa se acerque más a la célula C, pero la espera no es tan larga como en el primer ejemplo (curva roja en la fig. 21-3*C*). Así pues, el potencial de acción se propaga más rápido en este segundo ejemplo (curva azul en la fig. 21-3*C*).

En principio podríamos lograr que el potencial de acción se propagase más rápido en sentido anterógrado por la cadena de células de dos formas. En primer lugar, podríamos permitir que se abriesen más canales iónicos en la región activa del corazón, de manera que la corriente de despolarización fuese mayor (curva azul en la fig. 21-3*C*). En segundo lugar, podríamos disminuir el umbral para el potencial de acción regenerativo («umbral más negativo» en la fig. 21-3*C*), de modo que incluso la corriente pequeña representada por la curva roja fuese ahora suficiente como para disparar a la célula B.

Al igual que sucede en el axón nervioso que conduce un potencial de acción, las corrientes intracelulares y extracelulares en el músculo cardíaco deben ser iguales y de sentidos opuestos. En la región activa del corazón (a la izquierda de la célula A en la fig. 21-3*B*), las células han alcanzado el umbral y sus potenciales de acción proporcionan la *fuente* de la corriente que despolarizará a las células que están acercándose al umbral (p. ej., células A y B). Dado que la célula A se está despolarizando en y más allá de su umbral, sus canales de Na^+ y Ca^{2+} se están abriendo, permitiendo que estos cationes (es decir, carga positiva) penetren en la célula. La carga positiva que penetra en la célula A no solo despolariza a dicha célula, sino que también genera un flujo de carga positiva a la célula B llamado **corriente intracelular.** Este flujo de carga positiva descarga la capacitancia de membrana de la célula B, despolarizándola y liberando cargas positivas extracelulares que estaban asociadas a la membrana. El movimiento de esta carga positiva extracelular desde los alrededores de la célula B hacia la región extracelular situada alrededor de la célula A constituye la denominada **corriente extracelular.** El flujo de corriente intracelular desde la célula A a la célula B y el flujo de la corriente extracelular desde los alrededores de la célula B hasta los alrededores de la célula A son iguales pero opuestos. Es el flujo de esta corriente *extracelular* en el corazón el que da origen a un vector eléctrico instantáneo que cambia con el tiempo. Cada punto en un **electrocardiograma (ECG)** es la suma de muchos de estos vectores eléctricos generados por muchas células cardíacas.

Los potenciales de acción cardíacos tienen hasta cinco fases características

El tiempo de inicio, la forma y la duración del potencial de acción son característicos de las diferentes regiones del corazón, reflejando de este modo su diversidad funcional (v. fig. 21-2). Dichas distinciones surgen porque los miocitos de cada región cardíaca tienen una serie de canales y una anatomía características. Como base de los potenciales de acción cardíacos hay cuatro corrientes de membrana principales dependientes del tiempo y del voltaje (tabla 21-1):

N21-1

booksmedicos.org

booksmedicos.org

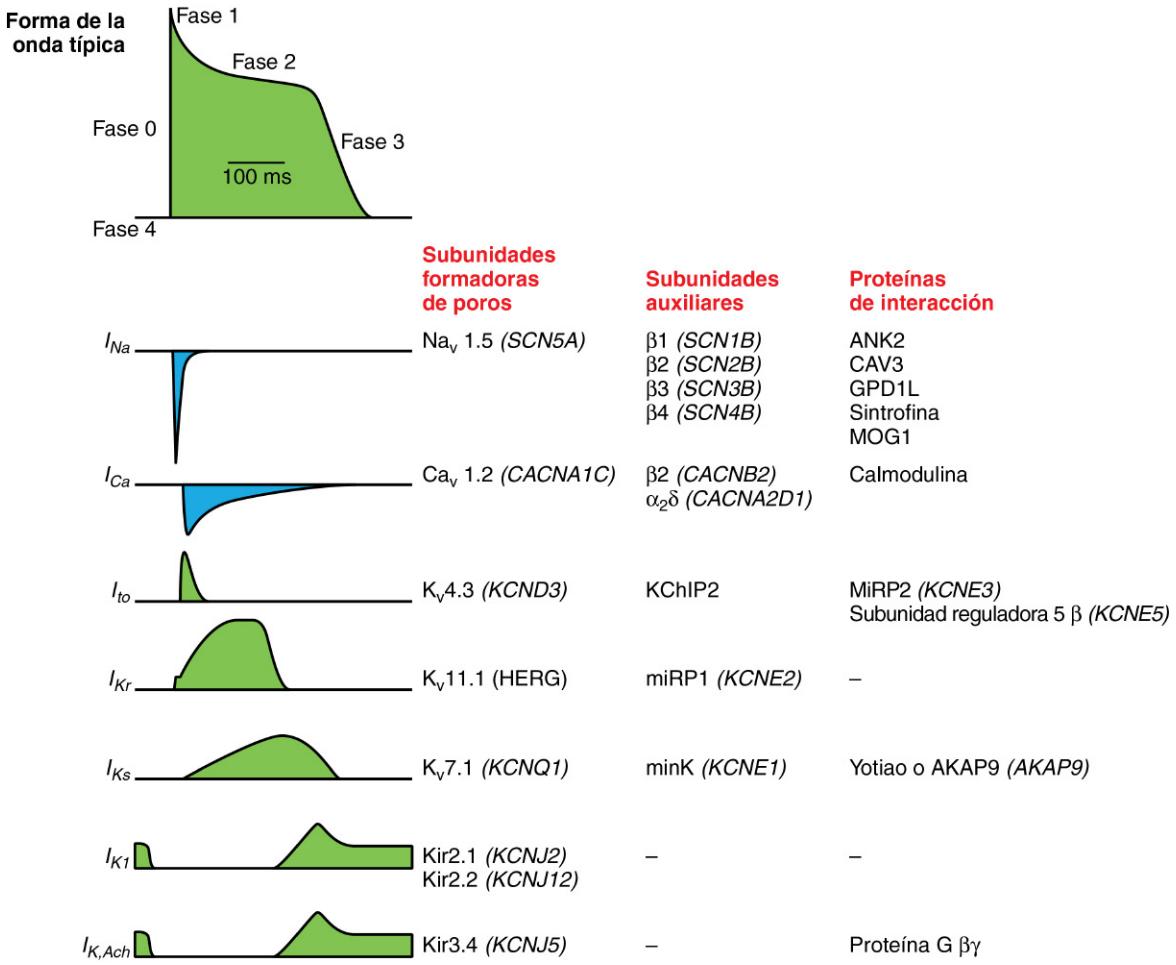
N21-1 Canales iónicos cardíacos

Colaboración de W. Jonathan Lederer

El número de canales iónicos diferentes en las células cardíacas ha crecido de un modo espectacular gracias al desarrollo de nuevas herramientas. Mientras que la función a nivel celular y de órgano sigue la presentación del texto y de esta colaboración, algunas sutilezas en la función detallada pueden depender de subtipos de canales adicionales que pueden expresarse a diferentes niveles y que pueden cambiar bajo situaciones de estrés o durante una enfermedad. Por ejemplo, las células cardíacas no solo expresan el canal de sodio «cardíaco» (Nav1.5) sino también otros tipos de canales del sodio (p. ej., Nav1.4, que está normalmente en el músculo esquelético; v. tabla 7-1). Aparte del canal de Ca^{2+} de tipo L, los miocitos cardíacos también pueden expresar el canal de Ca^{2+} de tipo T (v. tabla 7-2). En muchas enfermedades aumenta la expresión de los canales de Ca^{2+} de tipo T. Los miocitos ventriculares y auriculares pueden expresar canales de K^+ con una diversidad mucho mayor que la señalada en el texto. Además, una serie de canales de K^+ cambia a menudo en los procesos patológicos. En la eFigura 21-1 se enumeran algunos canales importantes y cómo contribuyen al potencial de acción cardíaco.

BIBLIOGRAFÍA

George AL Jr. Molecular and genetic basis of sudden cardiac death. J Clin Invest 2013;123:75-83.



eFigura 21-1 Corrientes de membrana que subyacen al potencial de acción cardíaco. En la parte superior izquierda se muestra la evolución en el tiempo del potencial de acción, mientras que las corrientes típicas se representan debajo a la izquierda. Se muestra la evolución en el tiempo de las corrientes entrantes *(azul)* y salientes *(verde)*. A la derecha se muestran los componentes de cada tipo de canal. (En George AL Jr: J Clin Invest 123:75-83, 2013.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

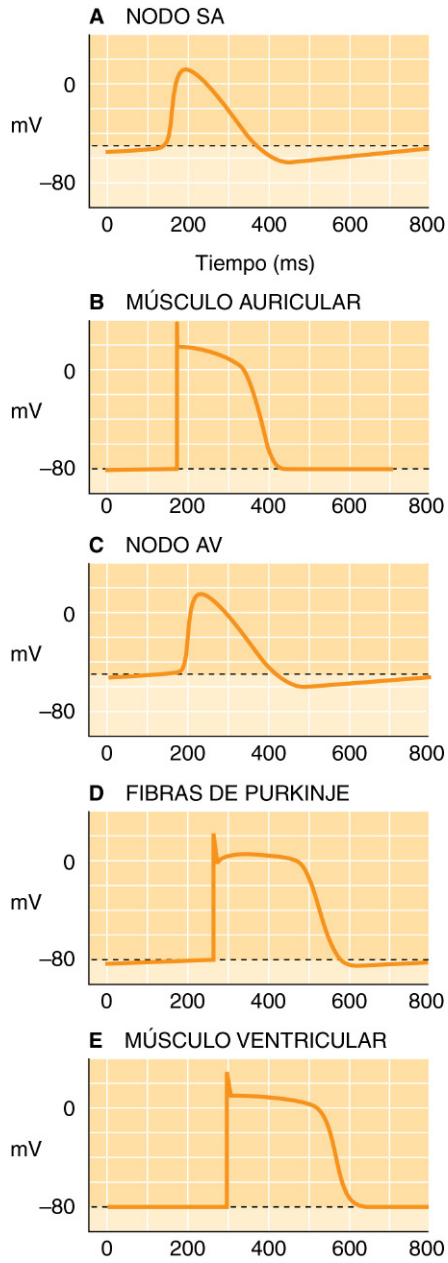


Figura 21-2 Potenciales de acción cardíacos. Se muestran las formas características de los potenciales de acción en cinco localizaciones a lo largo de la propagación de la excitación.

1. La **corriente de Na^+** (I_{Na}) es responsable de la fase de **despolarización** rápida del potencial de acción en el músculo auricular y ventricular y en las fibras de Purkinje.
2. La **corriente de Ca^{2+}** (I_{Ca}) es responsable de la fase de **despolarización** rápida del potencial de acción en el nodo SA y en el nodo AV; también desencadena la contracción en todos los miocitos cardíacos.
3. La **corriente de K^+** (I_K) es responsable de la fase de **repolarización** del potencial de acción en todos los miocitos cardíacos.
4. La **corriente de marcapasos** (I_f) es responsable, al menos en parte, de la actividad marcapasos en las células del nodo SA, en las células del nodo AV y en las fibras de Purkinje.

Aparte de estas cuatro corrientes los canales transportan otras muchas corrientes en el músculo cardíaco. Asimismo, dos transportadores *electrogénicos* N21-2 transportan la corriente a través de las membranas plasmáticas: el intercambiador de Na-Ca de tipo 1 (NCX1; v. págs. 123-124) y la bomba de Na-K (v. págs. 115-117).

Tradicionalmente los cambios en el **potencial de membrana (V_m)** durante el potencial de acción cardíaco se han dividido en fases independientes, tal y como se ilustra en la figura 21-4*A* para los potenciales de acción cardíacos del nodo SA y en la figura 21-4*B* para aquellos del músculo ventricular.

La **fase 0** es la fase ascendente del potencial de acción. Si dicho ascenso se debiese solamente a la I_{Ca} (v. fig. 21-4*A*) sería lento. Si se debiese a la I_{Ca} y la I_{Na} (v. fig. 21-4*B*) sería rápido.

La **fase 1** es el componente de repolarización rápida del potencial de acción (cuando existe). Esta fase se debe a la inactivación casi total de la I_{Na} o la I_{Ca} y también puede depender de la activación de una corriente menor de K^+ no nombrada previamente y que se denomina I_{to} (corriente transitoria de salida [*transient outward current*]).

La **fase 2** es la fase de meseta del potencial de acción, bastante notable en el músculo ventricular. Depende de la entrada continua de iones Ca^{2+} o Na^+ a través de sus canales principales y de una corriente de membrana menor debida al intercambiador de Na-Ca, el NCX1. N21-2

La **fase 3** es el componente de repolarización del potencial de acción. Depende de la I_K (v. tabla 21-1).

La **fase 4** constituye la fase diastólica eléctrica del potencial de acción. El V_m durante la fase 4 se denomina **potencial diastólico;** el V_m más *negativo* durante la fase 4 es el **potencial diastólico máximo.** En las células de los nodos SA y AV los cambios en la I_K, la I_{Ca} y la I_f producen la actividad de marcapasos durante la fase 4. Las fibras de Purkinje también muestran actividad de marcapasos, pero solo usan la I_f. El músculo auricular y el ventricular carecen de corrientes dependientes del tiempo durante la fase 4.

La corriente de Na^+ es la corriente más intensa en el corazón

La corriente de Na^+ (v. tabla 21-1) es la corriente más grande en el músculo cardíaco y puede estar mediada por más de 200 canales de Na^+ por micra cuadrada de membrana. Estos canales abundan en los músculos ventricular y auricular, en las fibras de Purkinje y en las vías de conducción especializada de las aurículas. Esta corriente no está presente en las células de los nodos SA y AV.

El canal que subyace a la I_{Na} es un canal de Na^+ voltaje dependiente clásico, con subunidades α y β_1 (v. págs. 182-185). Una subunidad α específica de corazón (Nav1.5) posee varios sitios de fosforilación que la hacen sensible a la estimulación por parte de la proteína-cinasa dependiente del AMPc (v. pág. 57). N21-3

Los canales de Na^+ están cerrados a valores del potencial de reposo negativos de las células del músculo ventricular. Sin embargo, estos canales se activan rápidamente (en 0,1 a 0,2 ms) en respuesta a una despolarización local provocada por los potenciales de acción propagados y producen una corriente masiva de entrada que es la base de la rápida fase ascendente del potencial de acción cardíaco (fase 0 en la fig. 21-4*B*). Si el V_m permanece en un valor positivo, estos canales se cierran gradualmente en un proceso conocido como **inactivación.** Este proceso, que es más lento que la activación, pero aún así es bastante rápido (semivida de 1 ms), es parcialmente responsable de la repolarización rápida del potencial de acción (fase 1). Durante la fase de meseta o fase 2 del potencial de acción cardíaco, con valores de potencial de membrana ligeramente más positivos que 0 mV, se conserva un pequeño componente pero importante de esta corriente ($I_{Na,tardía}$). El nivel mantenido de la I_{Na} ayuda a prolongar la fase 2. N21-4

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N21-2 Corrientes cardíacas conducidas por transportadores electrogénicos

Colaboración de W. Jonathan Lederer

Aparte de los canales enumerados en la tabla 21-1, en el músculo cardíaco hay otros muchos canales. La distribución de esta amplia serie de corrientes de membrana dependientes del tiempo y del voltaje (v. tabla 21-1) difiere en cada uno de los tipos celulares cardíacos. Además, existen aún *otros* canales de membrana (no mostrados en la tabla 21-1) que son responsables de las corrientes «de fondo» que no hemos comentado, que *no* son voltaje-dependientes y que *no* son tiempo-dependientes. Estas corrientes de fondo pueden estar moduladas por diversos factores y ayudar a darle forma al potencial de acción.

Aparte de todos estos canales, las células cardíacas tienen dos transportadores *electrogénicos* que también conducen corriente a través de las membranas plasmáticas: el intercambiador de Na-Ca y la bomba de Na-K.

Intercambiador de Na-Ca

El intercambiador de Na-Ca (NCX; v. págs. 123-124 y 126) es un transportador electrogénico que normalmente desplaza tres iones de Na^+ hacia el interior celular para *sacar* un ion Ca^{2+} usando el gradiente electroquímico para el Na^+ como fuente de energía para el transporte. En estas condiciones el intercambiador de Na-Ca produce una corriente despolarizadora o entrante (es decir, un movimiento neto de carga positiva hacia dentro). Sin embargo, si se invierte este gradiente electroquímico, como sucede *transitoriamente* durante la fase inicial del potencial de acción cardíaco (debido al V_m positivo), el intercambiador de Na-Ca también puede ser capaz de invertir y mediar la *entrada* de Ca^{2+} y en una corriente neta saliente. Más tarde, durante el potencial de acción cardíaco, el intercambiador de Na-Ca regresa a su dirección operativa original (es decir, sacar Ca^{2+} y corriente entrante). Durante la fase de meseta del potencial de acción, la corriente entrante mediada por el intercambiador de Na-Ca tiende a prolongar el potencial de acción.

Bomba de Na-K

La bomba de Na-K también es un transportador electrogénico que normalmente desplaza dos iones de K^+ hacia el interior de la célula por cada tres iones de Na^+ que transporta hacia el exterior de la célula usando como fuente de energía el ATP (v. págs. 115-117). Por tanto, esta bomba produce una corriente hiperpolarizadora o saliente. Los esteroides cardiotónicos (como digoxina y ouabaína) inhiben a la bomba de Na-K y por tanto dan lugar a un aumento de la $[Na^+]_i$. Esta inhibición también disminuye la corriente saliente transportada por la bomba y por tanto despolariza a la célula.

N21-3 Canales de Na^+ cardíacos

Colaboración de W. Jonathan Lederer, Emile Boulpaep y Walter Boron

Los canales que subyacen en la I_{Na} son un canal de Na^+ clásico voltaje-dependiente, con una subunidad α y una β_1 (v. pág. 187 y fig. 7-12*A*). La subunidad cardíaca α difiere de la subunidad cerebral α en que tiene un bucle citoplásmico largo que conecta la primera y segunda repeticiones de sus seis segmentos transmembrana. Este bucle largo tiene varios lugares de fosforilación y le aporta al canal cardíaco una cualidad específica: la fosforilación por una proteína-cinasa dependiente del AMPc (proteína-cinasa A o PKA; v. pág. 57) *estimula* al canal cardíaco pero *inhibe* al canal cerebral.

N21-4 Corriente de Na^+ tardía

Colaboración de W. Jonathan Lederer

Aunque la finalidad principal de la I_{Na} en los miocitos ventriculares y auriculares es apoyar la despolarización rápida del potencial de membrana durante la fase ascendente del potencial de acción cardíaco y aportar la corriente entrante necesaria para la conducción rápida, su función tiene otros muchos aspectos. Una fracción residual pequeña de los canales de la I_{Na} puede inactivarse de forma incompleta o quedar en un modo cinético distinto tras la fase 1 del potencial de acción. Esto permite que dichos canales contribuyan a la corriente, denominada ahora $I_{Na,tardía}$, que perdura bastante en las fases 2 y 3 de los potenciales de acción ventricular y auricular. Tanto la corriente entrante como el flujo de entrada de Na^+ atribuidos a la $I_{Na,tardía}$ pueden contribuir a cambios proarrítmicos en el comportamiento de los miocitos. Como muchos procesos patológicos aumentan la $I_{Na,tardía}$ se está intentando con ahínco identificar y probar sustancias terapéuticas que bloqueen la $I_{Na,tardía}$ con un impacto mínimo sobre la I_{Na} precoz o normal (Maier y Sossalla, 2013). Siguen sin conocerse las modificaciones postraduccionales concretas de las subunidades proteicas del canal de Na^+ que subyacen al estado tardío del canal de Na^+, pero están investigándose activamente.

BIBLIOGRAFÍA

Maier LS, Sossalla S. The late Na current as a therapeutic target: Where are we? J Mol Cell Cardiol 2013;61:44-50.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

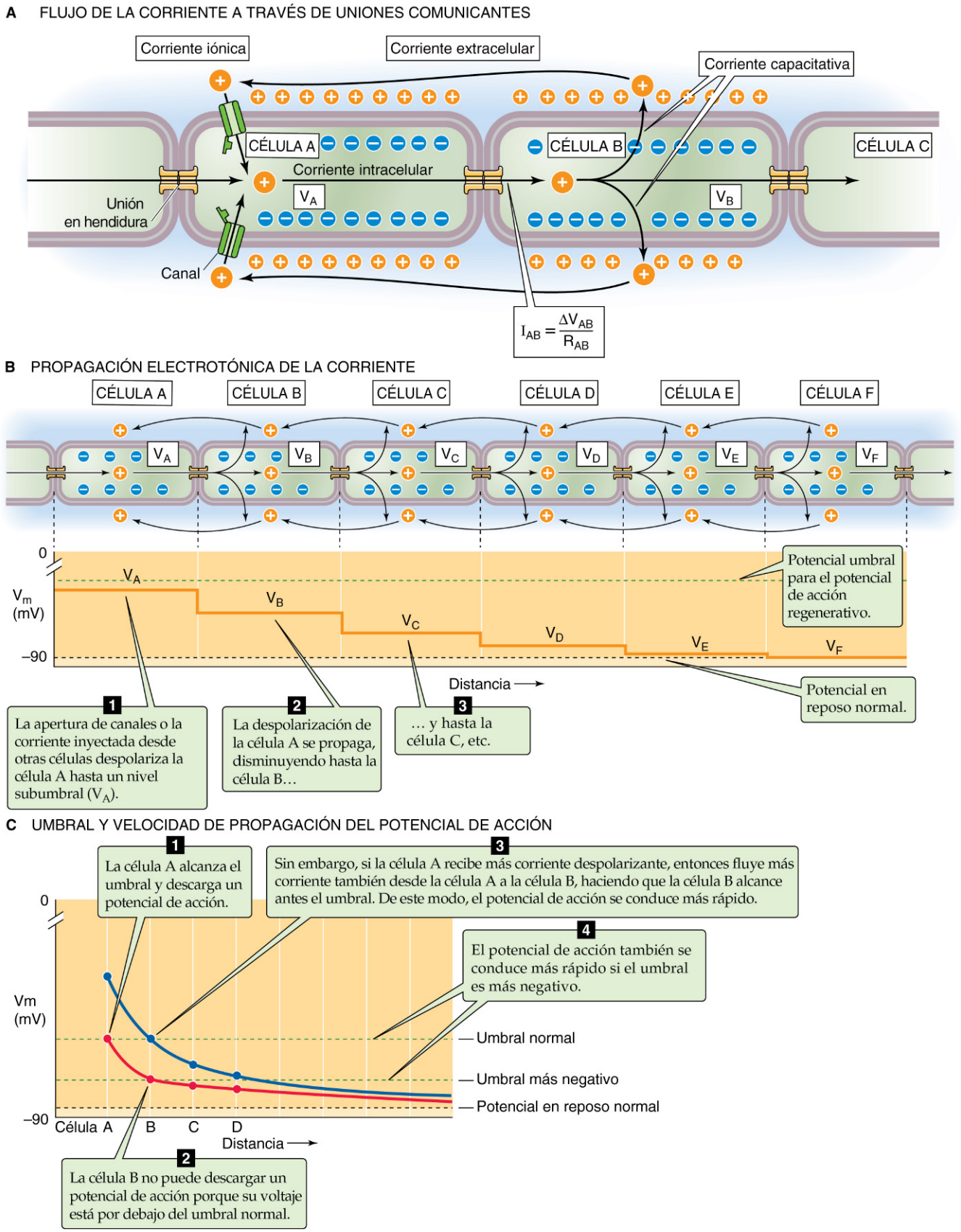


Figura 21-3 Conducción en el corazón. **A,** Un potencial de acción conduciéndose de izquierda a derecha genera una corriente intracelular que fluye desde las células completamente despolarizadas en la izquierda a través de uniones en hendidura y hacia la célula A. La despolarización de la célula A determina que la corriente fluya desde la célula A a la célula B (I_{AB}). Parte de la I_{AB} descarga la capacitancia de la célula B (despolarizando la célula B) y parte fluye corriente abajo hasta la célula C. **B,** Despolarización subumbral de la célula A que decae con la distancia. **C,** La velocidad de conducción aumenta cuanto mayor es la despolarización de la célula A *(curva azul frente a roja)* o cuanto más negativo sea el umbral.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

TABLA 21-1 Principales corrientes de membrana cardíacas que dependen del tiempo y de una puerta dependiente del voltaje

CORRIENTE	NOMBRE	PROTEÍNA DEL CANAL	SÍMBOLO GÉNICO HUMANO	POTENCIAL INVERSO DE LA CORRIENTE (mV)	INHIBIDORES
I_{Na}	Corriente de Na^+	Nav1.5 (canal de Na^+ voltaje-dependiente)	*SCN5A*	+60	TTX Anestésicos locales
I_{Ca}	Corriente de Ca^{2+}	Cav1.2 (canal de Ca^{2+} de tipo L)	*CACNA1C*	+120	Nifedipino Verapamilo
I_K	I_{to}	Kv4.3 + KChIP2	*KCND3* + *KNCIP2*	−100	Tedisamil
	Repolarizante I_{KR}	Kv11.1 (HERG) + miRP1*	*KCNH2* + *KCNE2*	−100	Ba^{2+} Cs^+ TEA Dofetilida E4031
	Repolarizante I_{KSS}	Kv7.1 (KvLQT1) + minK*	*KCNQ1* + *KCNE1*	−100	HMR1556 L-768, 673 Benzopirano cromanol
	I_{K1}	Kir2.1 Kir2.2	*KCNJ2* *KCNJ12*	−100	Ba^{2+} ML133
	$I_{K,ACh}$ activada por la proteína G	Kir3.4 (GIRK4)*	*KCNJ5*	−100	
	Corriente sensible a ATP, K_{ATP}	Kir6.1 + SUR1 o SUR2* Kir6.2 + SUR1 o SUR2*	*KCNJ8* + *ABCC8* o *ABCC9* *KCNJ11* + *ABCC8* o *ABCC9*	−100	Glibenclamida
I_f (Na^+ + K^+)	Corriente marcapasos	HCN4	*HCN4*	−35	Cs^+

GIRK, canal de K^+ rectificador hacia dentro activado por la proteína G; HERG, gen relacionado con el éter-à-go-go (relacionado con la familia Kv de los genes del canal de K^+); KChIP2, proteína 2 que interacciona con el canal Kv; TEA, tetraetilamonio; TTX, tetrodotoxina.
*Son canales heteromultiméricos.

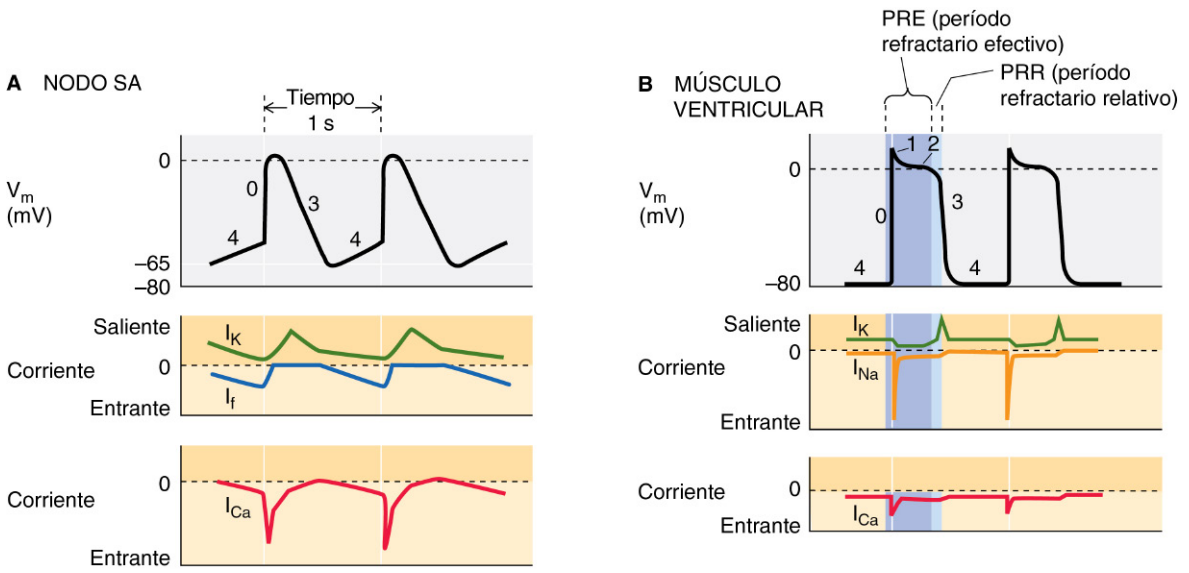


Figura 21-4 Fases de los potenciales de acción cardíacos. Los registros de esta figura son ideales. I_K, I_{Na}, I_{Ca} e I_f son corrientes a través de canales de K^+, Na^+, Ca^{2+} y catiónicos no selectivos, respectivamente.

En tejidos cardíacos diferentes a los nodos SA y AV la propagación regenerativa del potencial de acción depende en gran parte de la *magnitud* de la I_{Na} (v. fig. 21-3*C*). La despolarización producida por la corriente de Na^+ no solo activa la I_{Na} en las células vecinas, sino que también activa otras corrientes de membrana en la misma célula, incluyendo la I_{Ca} y a la I_K. Por ejemplo, a diferencia del músculo esquelético donde la duración del potencial de acción es relativamente breve, la despolarización en los miocitos cardíacos iniciada por el Nav1.5 activa el canal de Ca^{2+} cardíaco de tipo L (Cav1.2; v. apartado siguiente), lo que prolonga enormemente la fase de despolarización del potencial de acción cardíaco debido a larga duración de los fenómenos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

de apertura. La lidocaína, un anestésico local y **antiarrítmico,** funciona bloqueando parcialmente la I_{Na}.

La corriente de Ca^{2+} en el corazón pasa a través de canales de Ca^{2+} de tipo L

La corriente de Ca^{2+} (I_{Ca}; v. tabla 21-1) está presente en todos los miocitos cardíacos. El canal de Ca^{2+} de tipo L (Cav1.2; v. págs. 191-193) es el canal dominante en el corazón. Los canales de Ca^{2+} de tipo T, con propiedades biofísicas y farmacológicas diferentes, también están presentes, pero en menor cantidad.

El papel de la I_{Ca} en el nodo SA, al igual que otras corrientes de membrana dependientes del tiempo y del voltaje, es contribuir a la actividad de marcapasos. Tanto en el nodo SA como en el nodo AV, la I_{Ca} es la corriente entrante responsable de la fase ascendente (fase 0) de los potenciales de acción de los nodos SA y AV. Como las células nodales carecen de la más intensa I_{Na}, sus fases ascendentes son más lentas que en el músculo auricular y ventricular (comparar *A* y *B* de la fig. 21-4). Por tanto, la menos intensa I_{Ca} descarga la capacitancia de las células vecinas en los nodos SA y AV con menos rapidez, de modo que la velocidad del potencial de acción propagado es mucho más lenta que en cualquier otro tejido cardíaco. Este rasgo en el nodo AV da lugar a un **retraso eléctrico** entre la contracción auricular y la contracción ventricular que proporciona más tiempo para que las aurículas vacíen la sangre en los ventrículos.

Aunque es menor, la I_{Ca} se suma a la I_{Na} durante la fase ascendente de los potenciales de acción de los músculos ventricular y auricular y de las fibras de Purkinje. De esta forma aumenta la velocidad del potencial de acción conducido en estos tejidos. Al igual que la I_{Na}, la I_{Ca} no produce prácticamente corriente a potenciales muy negativos, ya que los canales están cerrados. A valores más positivos del V_m los canales de Ca^{2+} se *activan* rápidamente (en aproximadamente 1 ms) y se *inactivan* (semivida de 10 a 20 ms) mediante un proceso tiempo-dependiente y completamente distinto. **N21-5** Una I_{Ca} pequeña permanece durante la fase 2 del potencial de acción ayudando a prolongar la meseta. En las células musculares auriculares y ventriculares el Ca^{2+} que penetra a través de los canales de Ca^{2+} de tipo L activa la liberación de Ca^{2+} desde el retículo sarcoplásmico (RS) mediante la liberación de Ca^{2+} inducida por calcio (v. págs. 242-243). Los **antagonistas de los canales del Ca^{2+} de tipo L,** como verapamilo, diltiazem y nifedipino, actúan inhibiendo la I_{Ca}.

La corriente de K^+ repolarizadora se activa lentamente

Los potenciales de acción cardíacos duran dos órdenes de magnitud más que los potenciales de acción en el músculo esquelético, ya que la corriente repolarizante de K^+ se activa muy lentamente, y en el caso de los miocitos auriculares, las fibras de Purkinje y los miocitos ventriculares con un retraso considerable. La **corriente repolarizante de K^+** (I_K; v. tabla 21-1) está en todos los miocitos cardíacos y es responsable de la repolarización de la membrana al final del potencial de acción (fase 3 en la fig. 21-4*A, B*). Dos corrientes subyacen en la I_K, un componente relativamente rápido (I_{KR}) transportado por canales heteroméricos HERG/miRP1 y un componente relativamente lento (I_{KS}) transportado por canales KvL heteroméricos QT1/minK (v. cuadro 7-3). **N21-6** La corriente de membrana I_K es muy pequeña a potenciales negativos. Con la despolarización se activa lentamente (20 a 100 ms), pero no se inactiva. En las células de los nodos SA y AV contribuye a la actividad de marcapasos mediante una desactivación lenta a voltaje diastólico.

Además de la I_K, en el tejido cardíaco hay otras corrientes de K^+.

Corriente de K^+ temprana de salida (corriente de tipo A) Las células musculares auriculares y ventriculares poseen cierta corriente transitoria temprana de salida (I_{to}). Esta corriente se activa mediante la despolarización, pero se inactiva con rapidez. Contribuye a la repolarización de la fase 1 y es análoga a las corrientes de tipo A (v. pág. 193) que se ven en los nervios. Un canal Kv4.3 actúa como mediador en la corriente de tipo A en el corazón y otros tipos de células.

Corriente de K^+ activada por proteína G La acetilcolina activa los receptores muscarínicos y, a través de las subunidades βγ de una proteína G, activa a una corriente saliente de K^+ mediada por canales de K^+ GIRK (v. págs. 197-198). Esta corriente es notoria en las células de los nodos SA y AV, en las que disminuye el ritmo de marcapasos mediante hiperpolarización celular. También desacelera la propagación del potencial de acción a través del nodo AV.

Corriente K_{ATP} Los canales de K^+ sensibles a ATP (K_{ATP}; v. pág. 198), activados por una [ATP] intracelular baja, son abundantes y pueden desempeñar cierto papel en la regulación eléctrica del funcionamiento contráctil. Estos canales son octámeros que constan de cuatro subunidades (Kir6.1 o Kir6.2) que forman el poro de un canal rectificador de entrada y cuatro receptores de sulfonilurea (SUR1 o SUR2).

La corriente I_f está mediada por un canal catiónico no selectivo

La corriente marcapasos (I_f) se observa en las células de los nodos SA y AV y en las fibras de Purkinje (v. fig. 21-4*A*, curva azul). El canal que subyace a esta corriente es un canal catiónico inespecífico llamado **HCN** (activado por *h*iperpolarización, *n*ucleótido *c*íclico-dependiente; v. págs. 162-165), siendo el HCN4 el dominante en el corazón del adulto. Como los canales HCN conducen tanto K^+ como Na^+, el potencial de inversión de la I_f se sitúa alrededor de los −20 mV, entre los potenciales de Nernst para el K^+ (aproximadamente −90 mV) y para el Na^+ (aproximadamente +50 mV). Los canales HCN tienen la propiedad inusual (de ahí el subíndice *f* para corriente «*funny*» o extraña) de que no conducen a valores de Vm positivos sino que se activan por la *hiperpolarización* al final de la fase 3. La activación es lenta (100 ms) y la corriente no se inactiva. De este modo, la I_f produce una corriente *despolarizante* de entrada mientras se activa lentamente al final de la fase 3. La I_f no es la única corriente que contribuye a la actividad de marcapasos; en las células de los nodos SA y AV la I_{Ca} y la I_K también contribuyen de un modo significativo a la despolarización de la fase 4.

Los diferentes tejidos cardíacos combinan de un modo peculiar las corrientes iónicas para generar potenciales de acción característicos

La forma del potencial de acción es diferente en las distintas células cardíacas gracias a una combinación singular de diversas corrientes, corrientes tanto voltaje- como tiempo-dependientes comentadas en los cuatro apartados anteriores, como corrientes «de fondo», presentes en cada tipo celular. **N21-7** En el capítulo 6 introdujimos la ecuación 6-12 en la que se describe el V_m en términos de conductancia para iones diferentes (G_{Na}, G_K, G_{Ca}, G_{Cl}) respecto a la conductancia total de la membrana (G_m) y los potenciales de equilibrio (E_{Na}, E_K, E_{Ca}, E_{Cl}):

$$V_m = \frac{G_K}{G_m} E_K + \frac{G_{Na}}{G_m} E_{Na} + \frac{G_{Ca}}{G_m} E_{Ca} + \frac{G_{Cl}}{G_m} E_{Cl} \ldots \qquad \textbf{(21-2)}$$

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N21-5 Evolución en el tiempo de la corriente de Ca^{2+} en el músculo ventricular

Colaboración de W. Jonathan Lederer

En la figura 21-4*B,* el panel inferior (trazado rojo) ilustra la evolución en el tiempo de la corriente de Ca^{2+} durante un potencial de acción en un miocito ventricular.

Durante la fase 4 en reposo, cuando V_m alcanza su valor negativo máximo, los canales de Ca^{2+} están en su mayoría cerrados y la I_{Ca} es una corriente entrante muy pequeña. Tras la despolarización producida por el canal de Na^+ muy rápido durante la fase 0 los canales de Ca^{2+} se *activan* (en aproximadamente 1 ms), produciendo el rápido descenso de la I_{Ca} que se ve en el registro rojo en la figura 21-4*B.*

A continuación, mediante un proceso completamente distinto y tiempo-dependiente, los canales de Ca^{2+} *se inactivan* a los potenciales positivos (semivida, 10 a 20 ms), produciendo una disminución de la corriente entrante hacia el final de la fase 1 en la figura 21-4*B.* Junto con la inactivación de los canales de Na^+ y la apertura de los canales Kv4.3 que subyacen en la I_{to}, la inactivación de los canales de Ca^{2+} contribuye a la pequeña repolarización que define a la fase 1 (v. fig. 21-4*B*). Obsérvese que, tanto para la activación como para la inactivación, los canales de Ca^{2+} cardíacos son aproximadamente un orden de magnitud más lentos que los canales de Na^+ cardíacos.

Durante la fase 2 del potencial de acción permanece una I_{Ca} pequeña que ayuda a prolongar la meseta. Esta fase está representada por la porción plana del registro rojo de la I_{Ca} desplazada por debajo de la línea de corriente cero sombreada en la figura 21-4*B.*

Durante la fase 3, a medida que el V_m regresa a potenciales negativos suceden dos cosas en los canales de Ca^{2+}. En primer lugar, los canales de Ca^{2+} todavía activos (que fueron activados por valores de V_m positivos) sufrirán un proceso de *desactivación* (causado por valores de V_m negativos). En segundo lugar, los canales de Ca^{2+} que habían estado inactivados durante la fase 2 empiezan ahora a *recuperarse de la inactivación.* El efecto neto es que permanece una corriente minúscula de Ca^{2+} durante la fase 4 […] que nos hace retroceder al principio de esta descripción.

N21-6 Corrientes de K^+ cardíacas

Colaboración de W. Jonathan Lederer, Emile Boulpaep y Walter Boron

En la tabla 21-1 se enumeran cinco corrientes de K^+:

- I_{to}: corriente transitoria hacia fuera que ocurre durante la fase 1 del potencial de acción. Junto con la inactivación de los canales de Na^+ y (un poco después) la inactivación de los canales de Ca^{2+}, la I_{to} contribuye a la pequeña repolarización que define a la fase 1 (v. fig. 21-4*B*). El canal de K^+ de tipo Shaker (v. págs. 193-196) Kv4.3 transporta la I_{to}.
- I_{KR}: corriente de K^+ repolarizadora rápida, que es la corriente que surge a partir de los canales heteromultiméricos compuestos de subunidades HERG y miRP.
- I_{Ks}: corriente de K^+ repolarizadora lenta, que surge a partir de canales heteromultiméricos diferentes compuestos de las subunidades KvLQT1 y minK. En la terminología antigua la *corriente rectificadora de K^+ tardía* es la suma de I_{KR} e I_{KS}.
- I_{K1}: corriente rectificadora de entrada que prevalece en el potencial en reposo. Los canales son miembros de la familia Kir (genes *KCNJ*). Los canales se cierran durante la fase 0 y se reabren al final de la fase 3.
- GIRK: canales rectificadores de K^+ de entrada activados por proteína G (también son parte de la familia Kir; v. págs. 197-198) que se abren en respuesta a la ACh. Al igual que muchos canales de K^+, los canales GIRK están compuestos de dos subunidades GIRK diferentes agrupadas en tetrámeros.
- K_{ATP}: canales de K^+ inhibidos por ATP intracelular (al igual que los GIRK, forman parte de la familia IR de los canales de K^+; v. págs. 197-198) que contribuyen a la corriente de fondo de K^+. El canal K_{ATP} es un tetrámero compuesto de dos subunidades diferentes, como sucede en los canales de K^+ GIRK y en los canales que dan lugar a las corrientes de I_{KR} e I_{KS}.

N21-7 Colaboración de las corrientes iónicas al potencial de acción

Colaboración de W. Jonathan Lederer

La ecuación 21-2 nos da el V_m en términos de conductancias ponderadas de los diferentes iones. Otra manera menos general de expresar este concepto es la ecuación de Goldman-Hodgkin-Katz (GHK) que ya se introdujo en el capítulo 6. La ecuación GHK (expresada como ecuación 6-9 y reproducida aquí) relaciona el V_m con la permeabilidad celular a los diferentes iones (P_{Na}, P_K, P_{Cl}), así como con las concentraciones intracelulares y extracelulares de estos iones:

$$V_{rev} = \frac{RT}{F} \ln \left(\frac{P_K[K^+]_e + P_{Na}[Na^+]_e + P_{Cl}[Cl^-]_i}{P_K[K^+]_i + P_{Na}[Na^+]_i + P_{Cl}[Cl^-]_e} \right)$$

En la ecuación GHK subyacen varias suposiciones, entre las que están que: 1) el voltaje varía linealmente con la distancia a través de la membrana (suposición de campo constante); 2) los iones se mueven independientemente unos de otros; 3) los iones solamente son impulsados por sus gradientes electroquímicos; 4) las permeabilidades son constantes, y 5) la corriente de membrana total es cero (es decir, las corrientes iónicas individuales suman cero y el V_m es constante). Si bien derivamos esta ecuación con estas suposiciones, que no son estrictamente reales durante el potencial de acción, la ecuación encarna no obstante la idea de que los cambios en las permeabilidades y las concentraciones de iones concretos afectarán a la forma del potencial de acción.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Por tanto, cuando la contribución relativa de una corriente de membrana en particular adquiere dominancia, el V_m se acerca al potencial de equilibrio para dicha corriente de membrana (tabla 21-2). La rapidez del cambio en el V_m durante el potencial de acción depende de la magnitud de cada una de las corrientes (ecuación 21-2). Cada corriente no solo afecta de un modo *independiente* a la forma del potencial de acción, sino que las corrientes dependientes de tiempo y de voltaje interaccionan entre sí porque influyen y son influidas por el V_m. Otras influencias importantes en la forma del potencial de acción cardíaco son la capacitancia de la membrana de cada célula y la geometría de la vía de conducción (p. ej., nodo AV, haz de His, músculo ventricular) a medida que el potencial de acción se propaga de una célula a otra en este sincitio funcional a través de uniones en hendidura. Por tanto, es fácil comprender a nivel conceptual cómo el complemento de canales iónicos particulares de una célula en concreto, las propiedades de estos canales en un instante de tiempo concreto, las concentraciones iónicas intracelulares y la geometría de la célula pueden contribuir a la forma de un potencial de acción. N21-8

El nodo SA es el principal marcapasos del corazón

El concepto de actividad marcapasos El corazón normal tiene tres tejidos con actividad de marcapasos intrínseca: el nodo SA, el nodo AV y las fibras de Purkinje. El término de **actividad marcapasos** hace referencia a la despolarización espontánea tiempo-dependiente que da lugar a un potencial de acción en una célula por lo demás silente. Cualquier célula cardíaca con actividad marcapasos puede iniciar el latido cardíaco. El marcapasos con la frecuencia más alta será el que desencadene un potencial de acción que se propagará por todo el corazón. En otras palabras, el marcapasos más rápido fija la frecuencia cardíaca y vence al resto de marcapasos más lentos. De este modo, los marcapasos cardíacos tienen una jerarquía entre ellos basada en su frecuencia intrínseca. Hay dos principios fundamentales que forman la base de la actividad marcapasos. El primero es que las corrientes de membrana despolarizantes o entrantes interaccionan con las corrientes de membrana hiperpolarizantes o salientes para establecer ciclos regulares de despolarización y repolarización espontáneos. El segundo es que en una célula concreta estas corrientes interaccionan durante la fase 4 dentro de un rango estrecho de potenciales diastólicos: entre −70 y −50 mV en las células del nodo SA y AV, y entre −90 y −65 mV en las fibras de Purkinje.

TABLA 21-2 Potenciales de equilibrio

ION	CONCENTRACIÓN INTRACELULAR (mM)	CONCENTRACIÓN EXTRACELULAR (mM)	POTENCIAL DE EQUILIBRIO (mV)
Na^+	10	145	+72
K^+	120	4,5	−88
Cl^-	35	116	−32
H^+	pH = 7,1	pH = 7,4	−19
Ca^{2+}	0,0001	1,0	+123

Nodo SA El nodo SA está en la aurícula derecha y es el foco principal desde el que se origina la señal eléctrica en el corazón de los mamíferos (tabla 21-3). Es la región eléctrica más pequeña del corazón y constituye el *marcapasos normal más rápido,* con una frecuencia intrínseca de unos 60 latidos/minuto o más rápida en un individuo en reposo. Las células del nodo SA son osciladores estables cuyas corrientes están siempre variando en el tiempo. N21-9 Las interacciones entre tres corrientes de membrana tiempo y voltaje-dependientes (I_{Ca}, I_K e I_f) controlan la ritmicidad intrínseca del nodo SA. La suma de la corriente *saliente decreciente* (I_K; curva verde en la fig. 21-4*A*) y dos corrientes *entrantes crecientes* (I_{Ca} e I_f; curvas roja y azul en la fig. 21-4*A*) produce la lenta despolarización tipo marcapasos (fase 4) característica del nodo SA. El potencial diastólico máximo (es decir, el V_m más negativo) de las células del nodo SA, que ocurre durante la fase 4 del potencial de acción, está entre −60 y −70 mV. A medida que aumenta el V_m hacia su umbral situado aproximadamente en −55 mV, la I_{Ca} va activándose progresivamente y acaba por convertirse en regenerativa, produciendo la fase ascendente del potencial de acción. Esta despolarización apaga (es decir, inactiva) a la I_f y todo el proceso vuelve a empezar de nuevo. N21-10

Las corrientes de membrana comentadas en el párrafo anterior están bajo el control de sustancias locales y circulantes (p. ej., acetilcolina, adrenalina y noradrenalina) y también son dianas para agentes terapéuticos diseñados para modular el ritmo del corazón (p. ej., antagonistas de los canales del Ca^{2+} y bloqueantes β-adrenérgicos).

TABLA 21-3 Propiedades eléctricas de diferentes tejidos cardíacos

NOMBRE DEL TEJIDO	FUNCIÓN	PRINCIPALES CORRIENTES DEPENDIENTES DEL TIEMPO Y DEL VOLTAJE	EFECTO β-ADRENÉRGICO (p. ej., ADRENALINA)	EFECTO COLINÉRGICO (p. ej., ACh)
Nodo SA	Marcapasos primario	I_{Ca}, I_K, I_f	↑Velocidad de conducción ↑Ritmo del marcapasos	↓Ritmo del marcapasos ↓Velocidad de conducción
Músculo auricular	Expulsa sangre desde las aurículas	I_{Na}, I_{Ca}, I_K	↑Fuerza de la contracción	Efecto escaso
Nodo AV	Marcapasos secundario	I_{Ca}, I_K, I_f	↑Velocidad de conducción ↑Ritmo del marcapasos	↓Ritmo del marcapasos ↓Velocidad de conducción
Fibras de Purkinje	Conducción rápida del potencial de acción Marcapasos terciario	I_{Na}, I_{Ca}, I_K, I_f	↑Ritmo del marcapasos	↓Ritmo del marcapasos
Músculo ventricular	Expulsa sangre desde los ventrículos	I_{Na}, I_{Ca}, I_K	↑Contractilidad	Efecto escaso

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N21-8 Modelo matemático del corazón

Colaboración de W. Jonathan Lederer

En este capítulo y a lo largo del texto, se hacen referencias a modelos matemáticos y a la forma en la que se aplican para comprobar interpretaciones de datos y para integrar los hallazgos experimentales dentro de un contexto fisiológico más amplio. Esta estrategia se utiliza cada vez más en la enseñanza, en las pruebas de fármacos y en investigaciones experimentales, y se usará en el futuro para una medicina más personalizada. En el corazón y en otros órganos, tejidos y células, la principal debilidad de los modelos matemáticos es su validación: ¿cómo sabemos que la elección de variables desconocidas o inciertas colocadas en el modelo matemático es óptima e imparcial? Esta selección se está llevando a cabo actualmente mediante programas y estrategias de optimización que, si son satisfactorias, pueden usarse para mejorar la medicina personalizada. Existen cursos para empezar a aplicar métodos de «biología de sistemas» para todo.

En Internet existen numerosos recursos. El Virtual Cell es un entorno para los médicos, los científicos y los estudiantes que desean investigar relaciones cuantitativas en biología. Se trata de un recurso financiado por el National Institutes of Health y al que se puede acceder y usar de forma gratuita. Lo importante es que la comunidad de usuarios que comparte sus modelos y sus códigos de modelado está creciendo.

BIBLIOGRAFÍA

Sarkar AX, Christini DJ, Sobie EA. Exploiting mathematical models to illuminate electrophysiological variability between individuals. J Physiol 2012;590(Pt 11):2555-67.

Sobie EA, Lee YS, Jenkins SL, Iyengar R. Systems biology—biomedical modeling. Sci Signal 2011;4(tr2).

Sobie EA, Sarkar AX. Regression methods for parameter sensitivity analysis: Applications to cardiac arrhythmia mechanisms. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc 2011;2011:4657-60.

VCell—The Virtual Cell. http://www.nrcam.uchc.edu/. Consultado en agosto de 2015.

N21-10 Control de la actividad de marcapasos

Colaboración de W. Jonathan Lederer

Las interacciones de las tres corrientes de membrana (I_f, $I_{Ca,L}$ [corriente del canal del Ca^{2+} de tipo L] e I_K) contribuyen a la actividad marcapasos en el nodo SA y el nodo AV en el corazón, tal y como se muestra en el texto. Otras dos corrientes entrantes pueden contribuir a la actividad marcapasos en condiciones normales, la $I_{Ca,T}$ y la I_{NCX} (corriente de canal del Ca^{2+} de tipo T y corriente del intercambiador de Na-Ca, respectivamente). Los modelos matemáticos **N21-8** y las pruebas experimentales respaldan los papeles que podrían desempeñar estos mecanismos sobre la actividad marcapasos en condiciones normales. Trabajos de investigación en marcha en numerosos laboratorios intentan determinar la magnitud con la que estos mecanismos adicionales pueden influir en la actividad marcapasos normal y patológica. La contribución dependiente del intercambiador de Na-Ca se ha apodado *reloj del* Ca^{2+}. La esencia del «reloj» es la liberación Ca^{2+} subcelular dependiente del tiempo (chispas de Ca^{2+}) desde el RS en las células de los nodos SA y AV. Cuando esto sucede, las chispas de Ca^{2+} subcelulares activan una I_{NCX} entrante (despolarizante).

N21-9 Potencial de acción del nodo sinoauricular

Colaboración de W. Jonathan Lederer

La figura 21-4*A* ilustra las fases del potencial de acción del nodo SA y las corrientes subyacentes.

Durante la fase 0 del potencial de acción la I_{Ca} *se activa* regenerativamente (v. el registro en el panel inferior de la fig. 21-4*A*, específicamente la fase de descenso rápida), produciendo una fase ascendente rápida del V_m. La I_{Ca} depende de canales de Ca^{2+} de tipo T y L.

En la transición entre las fases 0 y 3 la I_{Ca} comienza a *inactivarse,* una característica que inicia el proceso de la repolarización. Obsérvese que las fases 1 y 2 no se ven en el nodo SA, ya que la inactivación de la I_{Ca} se combina con la activación lenta de la I_K para dar lugar a la fase 3 de repolarización del potencial de acción.

A medida que el V_m se aproxima al potencial diastólico máximo al inicio de la fase 4 se producen tres cambios lentos en la membrana que son la base para la fase 4 de actividad marcapasos:

1. La I_K se desactiva lentamente con el tiempo (a lo largo de cientos de milisegundos), produciendo una corriente saliente decreciente (v. registro verde en el panel del medio de la fig. 21-4*A*, y en especial el declive lento de la corriente saliente durante la fase 4).
2. La I_{Ca} contribuye a la corriente entrante (es decir, despolarizante) de la siguiente manera. Aunque el V_m se ha vuelto más negativo al final de la fase 3, todavía es lo suficientemente positivo como para mantener la I_{Ca} *parcialmente activada* (aunque muy poco) desde el potencial de acción previo. Por otra parte, al final de la fase 3 el V_m sigue siendo lo suficientemente negativo como para causar que la I_{Ca} se *recupere lentamente desde la inactivación* (recordar que la recuperación desde la inactivación y la activación de la I_{Ca} son procesos independientes). De este modo, a medida que se recupera la I_{Ca} de la inactivación a lo largo de cientos de milisegundos sigue habiendo una I_{Ca} entrante creciente y pequeña que tiende a despolarizar a las células del nodo SA durante la fase 4 (v. el registro del panel inferior de la fig. 21-4*A*, y en especial la fase descendente lenta de la corriente entrante durante la fase 4).
3. La I_f se activa lentamente a medida que el V_m se vuelve lo suficientemente negativo al final de la fase 3. El resultado es una corriente entrante lentamente creciente (es decir, despolarizante) (v. registro azul en el panel intermedio de la fig. 21-4*A*, y específicamente la fase descendente bastante rápida de la corriente entrante durante la fase 4).

De este modo, durante la fase 4 la suma de una corriente *de*creciente *saliente* (I_K) y dos corrientes (I_{Ca} e I_f) *crecientes* entrantes produce la despolarización de marcapasos lenta asociada al nodo SA.

A medida que el V_m aumenta desde unos −65 mV hacia el umbral de unos −55 mV durante la despolarización de marcapasos, la I_{Ca} va activándose crecientemente y termina volviéndose regenerativa, produciendo la fase ascendente rápida del potencial de acción […] que nos lleva de nuevo al inicio de esta descripción. Obsérvese que la inactivación de la I_f tiende a oponerse al ascenso rápido del V_m durante la fase 0. Sin embargo, la activación de la I_{Ca} supera a la inactivación de la I_f.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Nodo AV El nodo AV, situado inmediatamente por encima del anillo AV, es la zona secundaria de origen de la señal eléctrica en el corazón de los mamíferos. Normalmente el nodo AV se excita por un impulso que llega hasta él a través de vías de conducción auriculares especializadas (v. más adelante). Al igual que el nodo SA, la ritmicidad intrínseca del nodo AV depende de la interacción de tres corrientes de membrana tiempo y voltaje-dependientes: I_K, I_{Ca} e I_f. Desde el punto de vista eléctrico los nodos SA y AV comparten muchas propiedades; tienen potenciales de acción, mecanismos de marcapasos y sensibilidades farmacológicas similares, así como una conducción lenta parecida de los potenciales de acción. Como el ritmo de marcapasos intrínseco del nodo AV es más lento (aproximadamente 40 latidos/min) que el del nodo SA, no determina la frecuencia del corazón; su actividad de marcapasos se considera secundaria. Sin embargo, en caso de que fallase el nodo SA el nodo AV podría asumir el control del corazón e impulsarlo satisfactoriamente.

Fibras de Purkinje El sistema de fibras de His-Purkinje se origina en el nodo AV con el haz de His que se divide para formar las ramas izquierda y derecha (v. fig. 21-1). La rama derecha conduce la señal eléctrica hasta el ventrículo derecho y la rama izquierda conduce la señal hasta el ventrículo izquierdo. La anatomía de la rama izquierda es variable, pero con frecuencia se divide en dos ramas principales, el fascículo (o hemibanda) anterosuperior izquierdo y el fascículo posteroinferior izquierdo.

Las células de las fibras de Purkinje son las que tienen el ritmo de marcapasos intrínseco más lento (20 latidos/min o menos). Así pues, las fibras de Purkinje solamente se convierten en marcapasos funcionales si fracasan los marcapasos del nodo SA y el nodo AV, y se las considera marcapasos terciarios. Por otra parte, el haz de His y las fibras de Purkinje constituyen un sistema de conducción eficaz en el interior de los ventrículos, ya que conducen los potenciales de acción con más rapidez que cualquier otro tejido dentro del corazón (tabla 21-4).

El potencial de acción de las fibras de Purkinje se basa en cuatro corrientes de membrana voltaje- y tiempo-dependientes: I_{Na} (que no está presente en las células de los nodos SA y AV), I_{Ca}, I_K e I_f. El potencial diastólico máximo se sitúa en torno a −80 mV. Desde dicho V_m negativo estas células producen una despolarización de marcapasos muy lenta (fase 4) que depende de la I_f. N21-11 Debido a su ritmo lento de despolarización de marcapasos, y por tanto por la incertidumbre de que lleguen a alcanzar el umbral para desencadenar un potencial de acción, las células de las fibras de Purkinje no se consideran marcapasos fiables. Normalmente el potencial de acción que pasa a través del nodo AV activa las células de las fibras de Purkinje, dando lugar al ascenso rápido (fase 0) mediado por la I_{Na} y la I_{Ca}. Como la I_{Na} es grande, las fibras de Purkinje conducen los potenciales de acción rápidamente.

TABLA 21-4 Velocidad de conducción en diferentes tejidos cardíacos

TEJIDO	VELOCIDAD DE CONDUCCIÓN (m/s)
Nodo SA	0,05
Vías auriculares	1
Nodo AV	0,05
Haz de His	1
Sistema de Purkinje	4
Músculo ventricular	1

Los miocitos auriculares y ventriculares descargan potenciales de acción pero carecen de actividad de marcapasos

El potencial de reposo de los miocitos auriculares y ventriculares es sustancialmente más negativo (aproximadamente −80 mV) que el potencial diastólico máximo de las células de marcapasos de los nodos SA y AV (v. fig. 21-1).

Músculo auricular En el interior de cada aurícula el potencial de acción se propaga entre los miocitos cardíacos a través de una vía directa de una célula a otra. El potencial de acción auricular depende de tres corrientes de membrana dependientes del tiempo y del voltaje fundamentales: I_{Na}, I_K e I_{Ca}. El músculo auricular carece de actividad espontánea normal (es decir, actividad marcapasos). Se ha propuesto que el músculo auricular tiene cuatro ramas de conducción especiales (v. fig. 21-1). Una de ellas, el **haz de Bachmann** (tracto interauricular anterior), está dentro de la aurícula y conduce el potencial de acción cardíaco desde el nodo SA hasta la aurícula izquierda. Otras tres vías internodales, las vías internodales anterior, media y posterior, parece que conducen el potencial de acción desde el nodo SA al nodo AV. Por tanto, el primer paso en la propagación del potencial de acción cardíaco es la despolarización de las aurículas, siguiendo un eje general de derecha a izquierda y hacia abajo (fig. 21-5, paso 1).

Si se bloquea la vía de conducción a través del nodo AV los ventrículos no se activarán eléctricamente y no se contraerán. La actividad espontánea que puede surgir en las células de las fibras de Purkinje puede aportar la señal eléctrica necesaria para activar a los ventrículos, pero esta activación solo ocurre normalmente a un ritmo muy bajo y la actividad de marcapasos de las fibras de Purkinje es bastante poco fiable.

Músculo ventricular Una vez que el potencial de acción alcanza el nodo AV discurre hasta el entramado de fibras de His-Purkinje y sale de nuevo al músculo ventricular. El único acceso eléctrico normal entre el músculo auricular y los ventrículos es el nodo AV. Debido a esta única conexión eléctrica entre las aurículas y los ventrículos, hay una secuencia de actividad eléctrica ordenada y perfectamente definida a través de la red de His-Purkinje de conducción rápida hasta los ventrículos. El potencial de acción se conduce de una célula a otra en el interior del músculo ventricular. En los pasos 2 a 6 de la figura 21-5 se resume la secuencia de acontecimientos en la activación ventricular, que se completa en aproximadamente 100 ms:

Paso 2: el tabique se despolariza de izquierda a derecha.

Paso 3: se despolariza la región anteroseptal.

Paso 4: el miocardio siempre se despolariza desde el endocardio (células que revisten a los ventrículos) hacia el epicardio (células en la superficie externa del corazón). El ápex del ventrículo izquierdo se despolariza cuando las fibras de Purkinje están aún en proceso de conducir el potencial de acción hasta la base del ventrículo izquierdo.

Paso 5: la despolarización se propaga desde el ápex hasta la base a través de las fibras de Purkinje. Esta propagación hasta la base comienza incluso aunque la señal en el vértice esté propagándose aún desde el endocardio al epicardio. La última región en despolarizarse es la región posterobasal del ventrículo izquierdo.

Paso 6: los ventrículos están completamente despolarizados.

El músculo ventricular tiene tres corrientes de membrana principales voltaje y tiempo-dependientes: I_{Na}, I_{Ca} e I_K (v. fig. 21-4*B*). El músculo ventricular carece de I_f y las células del músculo ventricular sano no muestran actividad marcapasos. Empezando desde

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N21-11 Potencial de acción de la fibra de Purkinje

Colaboración de W. Jonathan Lederer

Como se señala en el texto, el potencial de acción de las fibras de Purkinje depende de cuatro corrientes de membrana dependientes del tiempo y del voltaje:

- I_{Na} (no presente en las células de los nodos SA y AV).
- I_{Ca}.
- I_K.
- I_f.

Al igual que en el músculo ventricular, el potencial diastólico máximo de las fibras de Purkinje (−80 mV) es lo suficientemente negativo, de modo que durante la fase 4 del potencial de acción queda muy poca o nada de corriente I_{Na} activa (v. curva naranja en el panel intermedio de la fig. 21-4*B* para el músculo ventricular).

A diferencia de los nodos SA y AV, en las fibras de Purkinje el potencial diastólico máximo también es lo suficientemente negativo, de modo que durante la fase 4 del potencial de acción queda muy poca o nada corriente I_{Ca} activa (v. curva roja en el panel inferior de la fig. 21-4*A* para el nodo SA).

También a diferencia de las células del nodo SA y AV, en las células de las fibras de Purkinje la I_K se desactiva rápidamente y no parece que contribuya a la despolarización de marcapasos de la fase 4 del potencial de acción (v. curva verde en el panel intermedio en la fig. 21-4*A* para el nodo SA).

Sin embargo, a los valores de V_m más negativos que prevalecen en las células de las fibras de Purkinje, la I_f se activa más completamente que en las células de los nodos SA y AV durante la fase 4 del potencial de acción (v. curva azul en el panel intermedio de la fig. 21-4*A* para el nodo SA). La activación tiempo-dependiente de la I_f produce una corriente entrante (es decir despolarizante) que subyace a la actividad marcapasos. Sin embargo, esta estimulación cardíaca sucede a una frecuencia muy baja, de manera que la actividad de marcapasos de las células de Purkinje no determina normalmente la «frecuencia cardíaca» de los ventrículos.

Normalmente, las células de las fibras de Purkinje se activan por el potencial de acción propagado a través del nodo AV. La fase ascendente rápida (fase 0) está mediada por la I_{Na} y la I_{Ca}. La repolarización rápida (fase 1) ocurre por la inactivación de la I_{Na} y la activación de la I_{to} (v. tabla 21-1 y p. 485). La meseta (fase 2) refleja principalmente una pequeña corriente mantenida hacia dentro a través de la I_{Na} y la I_{Ca}. Finalmente, la repolarización (fase 3) empieza con la activación de la I_K.

Al igual que en otros tejidos de marcapasos en el corazón, la ritmicidad intrínseca de las fibras de Purkinje es la diana de las sustancias terapéuticas, las neurohormonas y los cambios fisiológicos (p. ej., cambios en la frecuencia cardíaca).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

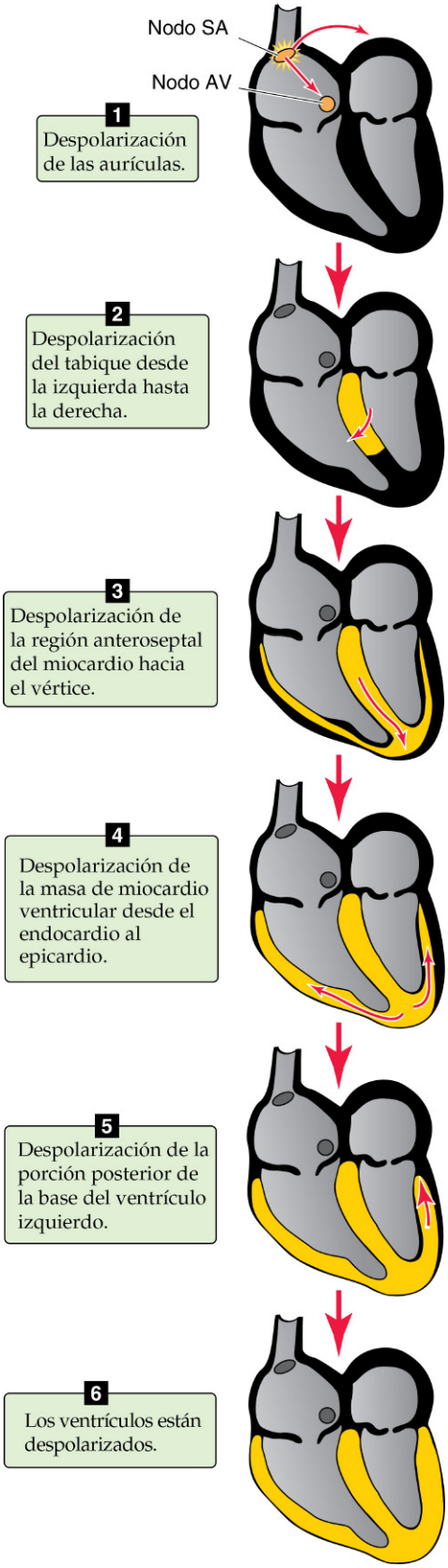


Figura 21-5 Secuencia de la despolarización en el tejido cardíaco.

un potencial en reposo de −80 mV, el rápido ascenso del potencial de acción ventricular procede de la activación de la I_{Na} por un estímulo externo (p. ej., un impulso propagado al músculo por una fibra de Purkinje o por una célula vecina del músculo ventricular). La corriente de Ca^{2+} es de particular importancia para el músculo ventricular, ya que proporciona el flujo de entrada de Ca^{2+} que activará la liberación de este ion desde el RS. La repolarización rápida (fase 1), la meseta (fase 2) y la repolarización (fase 3) parecen estar gobernadas por mecanismos similares a los observados en las fibras de Purkinje. N21-11 Sin embargo, la fase de meseta está prolongada en el músculo ventricular porque las corrientes entrantes y salientes son bastante estables durante este tiempo (curvas verde, naranja y roja en la fig. 21-4*B*).

Una vez que el músculo ventricular se ha activado eléctricamente, desarrolla refractariedad a una activación adicional. Este **período refractario efectivo** surge porque las corrientes entrantes (I_{Na} e I_{Ca}) que son responsables de la activación se inactivan en gran medida por la despolarización de la membrana (v. fig. 21-4*B*). El período refractario efectivo es lo mismo que el período refractario *absoluto* en el nervio y en el músculo esquelético. Durante el período refractario efectivo un estímulo eléctrico adicional carece de efectos sobre el potencial de acción. Al final de la meseta las células empiezan a repolarizarse a medida que va aumentando la magnitud de la I_K. El **período refractario relativo** se inicia a medida que la I_{Ca} y la I_{Na} empiezan a recuperarse de la inactivación. Durante este período un estímulo eléctrico adicional puede generar un potencial de acción pero de menor amplitud que el habitual. La refractariedad le proporciona al corazón una medida de seguridad eléctrica, ya que impide que marcapasos redundantes (que pueden surgir patológicamente) desencadenen **latidos ectópicos.** Una contracción extrasistólica haría del corazón una bomba menos eficiente. La refractariedad también evita la tetania (v. pág. 241), una característica observada en el músculo esquelético. La tetania del corazón implicaría una sístole perpetua y no más contracciones.

La acetilcolina y las catecolaminas modulan la actividad de marcapasos, la velocidad de conducción y la contractilidad

En principio, tres mecanismos pueden ralentizar el ritmo de descarga del nodo SA (es decir, un efecto cronotrópico negativo). En primer lugar, puede disminuir la pendiente de la despolarización durante la fase 4, alargando de este modo el tiempo necesario para que el V_m alcance el umbral (fig. 21-6*A*, curva azul). De este modo la diástole es más larga y disminuye la frecuencia cardíaca. En segundo lugar, el potencial diastólico máximo puede volverse más negativo (v. fig. 21-6*B*, curva verde). En este caso el V_m empieza la fase 4 a un potencial más negativo y de este modo tarda más en alcanzar el umbral, suponiendo que la pendiente de la despolarización de la fase 4 no haya variado. En tercer lugar, el umbral para el potencial de acción puede volverse más positivo (v. fig. 21-6*C*, curva púrpura). Asumiendo que no cambia el potencial diastólico máximo (es decir, punto de inicio) ni la pendiente de la despolarización de la fase 4, el V_m requerirá más tiempo para alcanzar un umbral positivo. Obviamente, la combinación de estos tres mecanismos tendría un efecto potenciador. Por el contrario, las células del nodo SA pueden usar cada uno de estos tres mecanismos en el sentido opuesto para incrementar el ritmo de descarga (efecto cronotrópico positivo).

Acetilcolina El nervio vago, que es parasimpático (v. pág. 339), libera acetilcolina (ACh) a los nodos SA y AV y ralentiza la actividad marcapasos intrínseca por los tres mecanismos comentados en el párrafo anterior. En primer lugar, la ACh disminuye la I_f en el

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

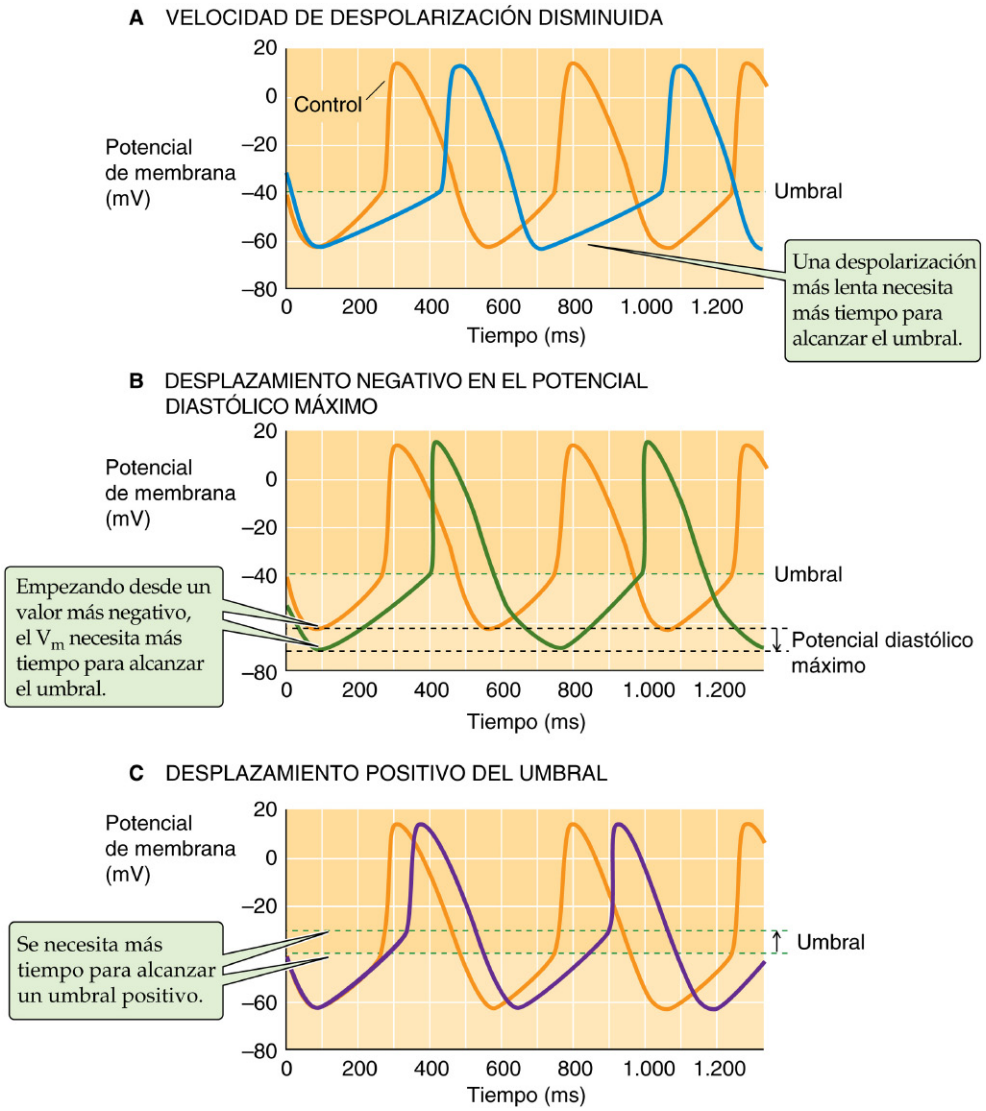


Figura 21-6 Modulación de la actividad de marcapasos.

nodo SA (v. tabla 21-1), reduciendo la pendiente de despolarización de la fase 4 (v. fig. 21-6*A*). En segundo lugar, la ACh abre los canales GIRK aumentando la conductancia relativa del K^+ y haciendo que el potencial diastólico máximo de las células del nodo SA sea más negativo (v. fig. 21-6*B*). En tercer lugar, la ACh reduce la I_{Ca} en el nodo SA, disminuyendo de este modo la pendiente de despolarización de la fase 4 (v. fig. 21-6*A*) y desplazando también el umbral hasta valores más positivos (v. fig. 21-6*C*). Estos tres efectos cooperan para alargar el tiempo para que el nodo SA se despolarice hasta su umbral; el efecto neto es una disminución de la frecuencia cardíaca. Los efectos de la ACh sobre las corrientes en el nodo AV son parecidos a sus efectos en el nodo SA. Sin embargo, como el marcapasos normalmente no reside en el nodo AV, el efecto fisiológico de la ACh sobre el nodo AV es ralentizar la **velocidad de conducción.** El mecanismo se basa en la inhibición de la I_{Ca} que también vuelve el umbral más positivo para las células del nodo AV. La velocidad de conducción disminuye porque a la célula le resulta más difícil despolarizar a las células vecinas. N21-12

Catecolaminas La inervación simpática del corazón es abundante, liberando sobre todo noradrenalina. Además, la médula suprarrenal también libera adrenalina a la circulación. Las catecolaminas, que actúan a través de receptores β_1-adrenérgicos, producen un aumento de la frecuencia cardíaca por dos mecanismos. En primer lugar, aumentan la I_f en las células nodales incrementando de este modo la pendiente de despolarización de la fase 4 (es decir, lo opuesto al efecto de la fig. 21-6*A*). En segundo lugar, las catecolaminas aumentan la I_{Ca} en todas las células miocárdicas. El incremento de la I_{Ca} en las células del nodo SA y AV aumenta la pendiente de despolarización de la fase 4 (es decir, el efecto contrario que en la fig. 21-6*A*) y también hace que el umbral se vuelva más negativo (es decir, lo opuesto al efecto de la fig. 21-6*C*). Obsérvese que las catecolaminas no parecen modificar el potencial diastólico máximo. Sin embargo, sí acortan el potencial de acción como resultado de las acciones que ejercen sobre varias corrientes concretas.

Las catecolaminas aumentan la fuerza de la contracción **(efecto inotrópico positivo)** en el músculo auricular y ventricular por cuatro motivos. En primer lugar, el aumento de la I_{Ca} (es decir, flujo de entrada de Ca^{2+}) conduce a un aumento local mayor de la $[Ca^{2+}]_i$ y también a una mayor liberación de Ca^{2+} inducida por Ca^{2+} (v. págs. 242-243) desde el RS. En segundo lugar, las catecolaminas aumentan la sensibilidad del canal de liberación de Ca^{2+} del RS al Ca^{2+} citoplásmico (v. pág. 230). En tercer lugar, las catecolaminas

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N21-12 Efecto de la acetilcolina sobre la velocidad de conducción de las fibras de Purkinje

Colaboración de W. Jonathan Lederer

Como se señala en el texto, la ACh desacelera la conducción tanto en el nodo SA como en el nodo AV. Las fibras de Purkinje son el tercer grupo (y el más lento) de células en el corazón con actividad de marcapasos intrínseca. Informes recientes sugieren que la ACh también disminuye la actividad intrínseca de las fibras de Purkinje, presumiblemente a través de una reducción de la I_f.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CUADRO 21-1 Maniobras vagales

Si un paciente padece una **taquicardia auricular,** como un **flúter (aleteo) auricular** o una **fibrilación auricular,** los impulsos eléctricos desde el nodo AV y por encima pueden alcanzar los ventrículos y llevarlos a una frecuencia muy alta. La frecuencia ventricular puede volverse tan alta que se obstaculiza la eficacia de bombeo de los ventrículos. Como todos los impulsos activadores de los ventrículos deben pasar a través del nodo AV, la administración de ACh para desacelerar la conducción del impulso a través del nodo AV puede desacelerar la frecuencia ventricular. Así pues, las denominadas maniobras vagales, que aumentan la actividad parasimpática, también pueden disminuir la frecuencia ventricular. Un ejemplo es la liberación mediante la llamada **maniobra de Valsalva.** Durante esta maniobra se realiza una espiración forzada contra las vías respiratorias cerradas (p. ej., gruñendo mientras se levanta un objeto pesado), elevando de este modo la presión intratorácica. Posteriormente, la apertura de las vías respiratorias permite que disminuya la presión intratorácica, de manera que la presión transmural aumentada en ese momento estira a la aorta, estimulando a los barorreceptores aórticos y desencadenando una activación refleja del nervio vago (v. pág. 534). Otra alternativa consiste en masajear la bifurcación de la carótida en el cuello para estirar directamente la pared del seno carotídeo, estimulando de este modo a los barorreceptores. Por tanto, con cualquiera de estas maniobras la eferencia de los barorreceptores indicará a los centros del tronco encefálico para que estimulen al nervio vago, desacelerando entonces al corazón.

Los compuestos digitálicos (v. pág. 117) también se pueden usar para tratar las taquicardias supraventriculares, ya que estos fármacos pueden aumentar el tono vagal y disminuir el tono simpático, desacelerando por tanto la conducción de los impulsos auriculares a través del nodo AV. Los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva pueden tener un tono vagal de base bajo y un tono simpático alto. En dichos pacientes los fármacos digitálicos aumentan la contractilidad cardíaca (v. pág. 530) y el gasto cardíaco, causando un incremento reflejo del tono vagal. N21-17

también potencian el bombeo de calcio hacia el RS mediante la estimulación de la bomba de calcio SERCA (v. pág. 118), incrementando de este modo los depósitos de Ca^{2+} para una liberación posterior. En cuarto lugar, el aumento de la I_{Ca} presenta más Ca^{2+} al SERCA, de modo que los depósitos de Ca^{2+} del RS aumentan con el paso del tiempo. Los cuatro mecanismos determinan una mayor disponibilidad de Ca^{2+} para la troponina C, permitiendo una contracción más fuerte (cuadro 21-1).

EL ELECTROCARDIOGRAMA

Un ECG consta por lo general de cinco ondas

El electrocardiograma (ECG) representa la herramienta clínica estándar para medir la actividad eléctrica del corazón. Es un registro de las pequeñas señales *extracelulares* producidas por el movimiento de los potenciales de acción a través de los miocitos cardíacos. Para obtener un ECG de 12 derivaciones se colocan dos **electrodos** en las extremidades superiores, dos en las extremidades inferiores y seis en localizaciones estándar sobre el tórax. En diferentes combinaciones, los electrodos de los miembros generan las seis derivaciones de los miembros (tres estándar y tres aumentadas) y los electrodos situados en el pecho generan las seis derivaciones precordiales. En una **derivación** un electrodo será el lado positivo de un voltímetro y uno o más electrodos el lado negativo. Por tanto, una derivación registra la fluctuación en la diferencia de voltaje entre electrodos positivos y negativos. Variando los electrodos que se consideran positivos y negativos se registrará un ECG de 12 derivaciones. Cada derivación mira al corazón desde un ángulo y un plano únicos; es decir, desde lo que en esencia es su punto de vista particular.

Las fluctuaciones en el voltaje extracelular registrado por cada derivación varían desde fracciones de un milivoltio hasta varios milivoltios. Estas fluctuaciones se llaman **ondas** y se las denomina con letras del alfabeto (fig. 21-7). N21-13 La onda **P** refleja la despolarización del músculo auricular derecho e izquierdo. El complejo **QRS** representa la despolarización del músculo ventricular. La onda **T** representa la repolarización de ambos ventrículos. Finalmente, una onda **U,** rara vez visible, puede reflejar la repolarización del músculo papilar. La forma y la magnitud de estas ondas son diferentes en cada derivación, ya que cada una ve la actividad eléctrica del corazón desde una posición concreta en el espacio. Willem Einthoven ganó en 1924 el Premio Nobel en Fisiología o Medicina por sus descubrimientos acerca del mecanismo del ECG. N21-14

Como el aparato de ECG utiliza electrodos adheridos a la piel para medir la suma de la actividad eléctrica del corazón se necesitan amplificadores especiales. El aparato de ECG dispone además de filtros eléctricos que reducen el ruido eléctrico. El movimiento de las extremidades, la respiración, la tos, los escalofríos y un contacto deficiente entre la piel y el electrodo generan artefactos en el ECG registrado.

Como el movimiento de la carga (es decir, la onda de actividad eléctrica que se propaga por el corazón) tiene una **dirección** y una **magnitud** tridimensionales, la señal medida en un ECG es un **vector.** El sistema que utilizan los médicos para medir el vector eléctrico del corazón tridimensional y dependiente del tiempo es simple de entender y fácil de poner en práctica, si bien su interpretación puede suponer un reto.

Un par de electrodos del ECG definen a una derivación

Para registrar el vector eléctrico dependiente del tiempo del corazón, el médico o el técnico de ECG construyen un sistema de derivaciones en dos planos perpendiculares entre sí. El **plano frontal** se define por las seis **derivaciones de los miembros** (fig. 21-8*A*). El **plano transversal** perpendicular se define por las seis **derivaciones precordiales** (v. fig. 21-8*B*). Cada derivación es un eje en uno de los dos planos sobre el cual proyecta el corazón su actividad eléctrica. El registro del ECG desde una sola derivación muestra cómo contempla dicha derivación los cambios de voltaje del corazón dependientes del tiempo.

Los antiguos aparatos de ECG registraban datos de 12 derivaciones secuencialmente, de una en una. De este modo, eventos relativamente raros capturados en una derivación podían no quedar reflejados en ninguna de las otras obtenidas en momentos diferentes. Los aparatos de ECG modernos registran sincrónicamente en grupos de 3 o 12. Como el vector eléctrico real del corazón consta solamente de una señal vectorial dependiente del tiempo, podría pensarse que un registro de tres derivaciones bastaría para localizar la señal vectorial en el espacio. En principio esto es cierto: solo se necesitan dos derivaciones en un plano y una derivación en otro plano para definir por completo el vector eléctrico original del corazón en todo momento. Sin embargo, los registros de 12 derivaciones son sumamente útiles, ya que una señal de interés puede ser más sencilla de ver en una derivación que en otra. Por ejemplo, un infarto agudo de miocardio que afecte a la porción inferior (diafragmática) del corazón podría visualizarse fácilmente en las derivaciones II, III y aVF pero pasar completamente desapercibido (o generar los denominados cambios recíprocos) en el resto de derivaciones.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

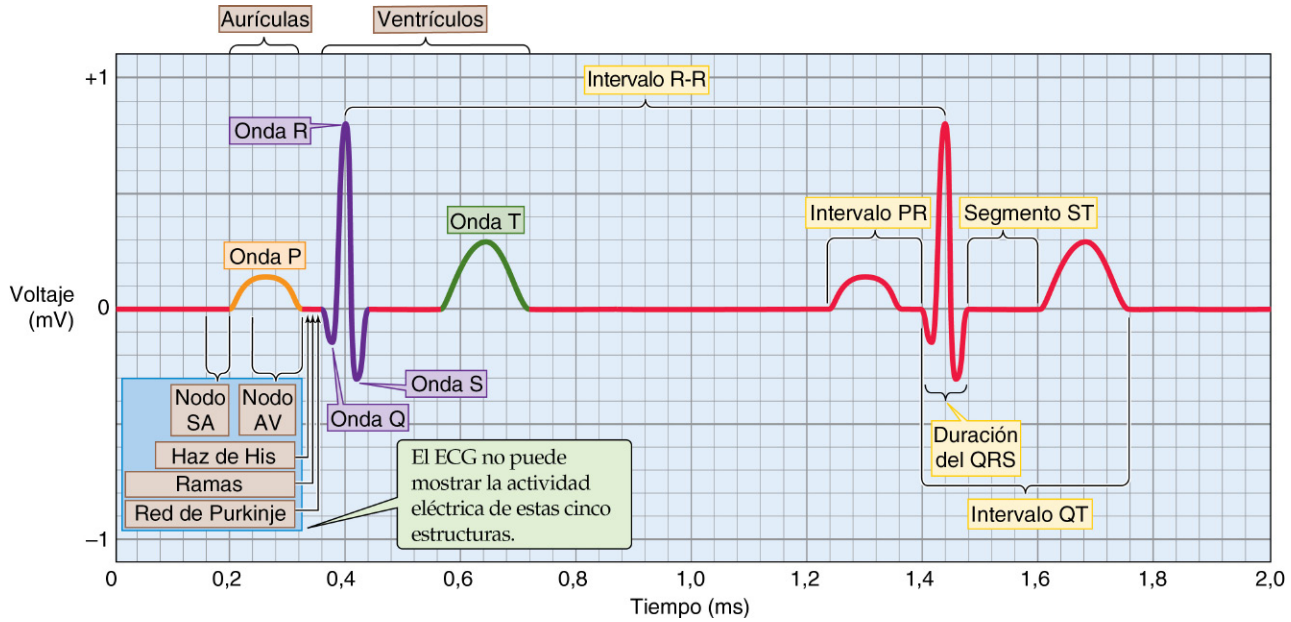


Figura 21-7 Componentes del registro del ECG.

Las derivaciones de los miembros El ECG de 12 derivaciones se obtiene colocando al paciente relajado en decúbito supino y conectando cuatro electrodos a las extremidades (v. fig. 21-8*A*). Desde el punto de vista eléctrico, el torso y las extremidades se contemplan como un triángulo equilátero (triángulo de Einthoven) con un vértice en la ingle y los otros dos en las articulaciones de los hombros (fig. 21-9*A*). Como el cuerpo es un «conductor de volumen» eléctrico, una conexión eléctrica a un brazo equivale eléctricamente a una conexión en la articulación del hombro y una conexión en cualquiera de las piernas equivale a una conexión en la ingle. Por convención, la pierna izquierda representa a la ingle. El cuarto electrodo, conectado a la pierna derecha, se usa como toma de tierra. Las tres derivaciones de los miembros iniciales representan la diferencia entre dos de los electrodos de las extremidades:

- **I** (conexión positiva al brazo izquierdo, conexión negativa al brazo derecho). Esta derivación define un eje en el plano frontal a 0 grados (v. fig. 21-9*A, B*).
- **II** (positiva en la pierna izquierda y negativa en brazo derecho). Esta derivación define un eje en el plano frontal a 60 grados.
- **III** (positiva en la pierna izquierda, negativa en el brazo izquierdo). Esta derivación define un eje en el plano frontal a 120 grados.

Una reconstrucción electrónica de la conexión de las tres extremidades define un punto de referencia eléctrico en el medio del corazón (v. fig. 21-9*A*) que constituye la conexión negativa para las derivaciones de los miembros «unipolares» aumentadas y para las derivaciones del tórax. Las tres derivaciones de los miembros unipolares comparan un electrodo de una extremidad con el promedio de las otras dos:

- **aVR** (conexión positiva en el brazo *derecho [right],* conexión negativa definida electrónicamente en el medio del corazón): el eje definido por esta derivación en el plano frontal es de −150 grados (v. fig. 21-9*B*). La *a* representa aumentado y la *V* representa unipolar.
- **aVL** (conexión positiva en brazo *izquierdo [left],* conexión negativa en el medio del corazón): el eje definido por esta derivación en el plano frontal es de −30 grados.
- **aVF** (conexión positiva en la pierna izquierda *[foot],* conexión negativa en el medio del corazón): el eje definido por esta extremidad en el plano frontal es de +90 grados.

Así pues, los extremos positivo y negativo de estas seis derivaciones definen ejes cada 30 grados en el plano frontal (v. fig. 21-9*B*).

Las derivaciones precordiales Las derivaciones precordiales están en el plano transversal, perpendicular al plano de las derivaciones frontales. La conexión positiva es una de seis localizaciones diferentes sobre la pared torácica (v. fig. 21-8*B*) y la conexión negativa está definida electrónicamente en el medio del corazón por el promedio de las tres derivaciones de los miembros. Las derivaciones resultantes se denominan V_1 a V_6, donde *V* significa unipolar:

- **V_1:** cuarto espacio intercostal a la derecha del esternón.
- **V_2:** cuarto espacio intercostal a la izquierda del esternón.
- **V_4:** quinto espacio intercostal en la línea medioclavicular.
- **V_3:** a mitad de camino entre V_2 y V_4.
- **V_6:** quinto espacio intercostal en la línea medioaxilar.
- **V_5:** a mitad de camino entre V_4 y V_6.

En raras ocasiones también es posible generar **derivaciones especiales** empleando la misma conexión negativa usada para las derivaciones precordiales y de los miembros unipolares y una conexión de «sonda» positiva. Las derivaciones especiales que se usan son las derivaciones esofágicas y la derivación intracardíaca (p. ej., la usada para obtener un registro desde el haz de His).

Un modelo bicelular simple puede explicar cómo puede surgir un ECG simple

Podemos ilustrar cómo surge un ECG a partir de la propagación de los potenciales de acción a través del sincitio funcional de los miocitos examinando la actividad eléctrica en dos células cardíacas vecinas, A y B, conectadas por uniones en hendidura (fig. 21-10*A*). La despolarización y el potencial de acción empiezan en primer lugar en la célula A (V_A en la fig. 21-10*A*, registro verde). La corriente desde la célula A despolariza entonces a la célula B a través de uniones en hendidura y tras un breve período de tiempo dispara un potencial de acción en la célula B (V_B). Si restamos el registro del V_B del registro del V_A obtenemos un registro del voltaje intracelular de la *diferencia* entre $V_A - V_B$ (v. fig. 21-10*B*).

Ya hemos visto que según la ley de Ohm (v. ecuación 21-1), la corriente *intracelular* desde la célula A a la célula B (I_{AB}) es

booksmedicos.org

booksmedicos.org

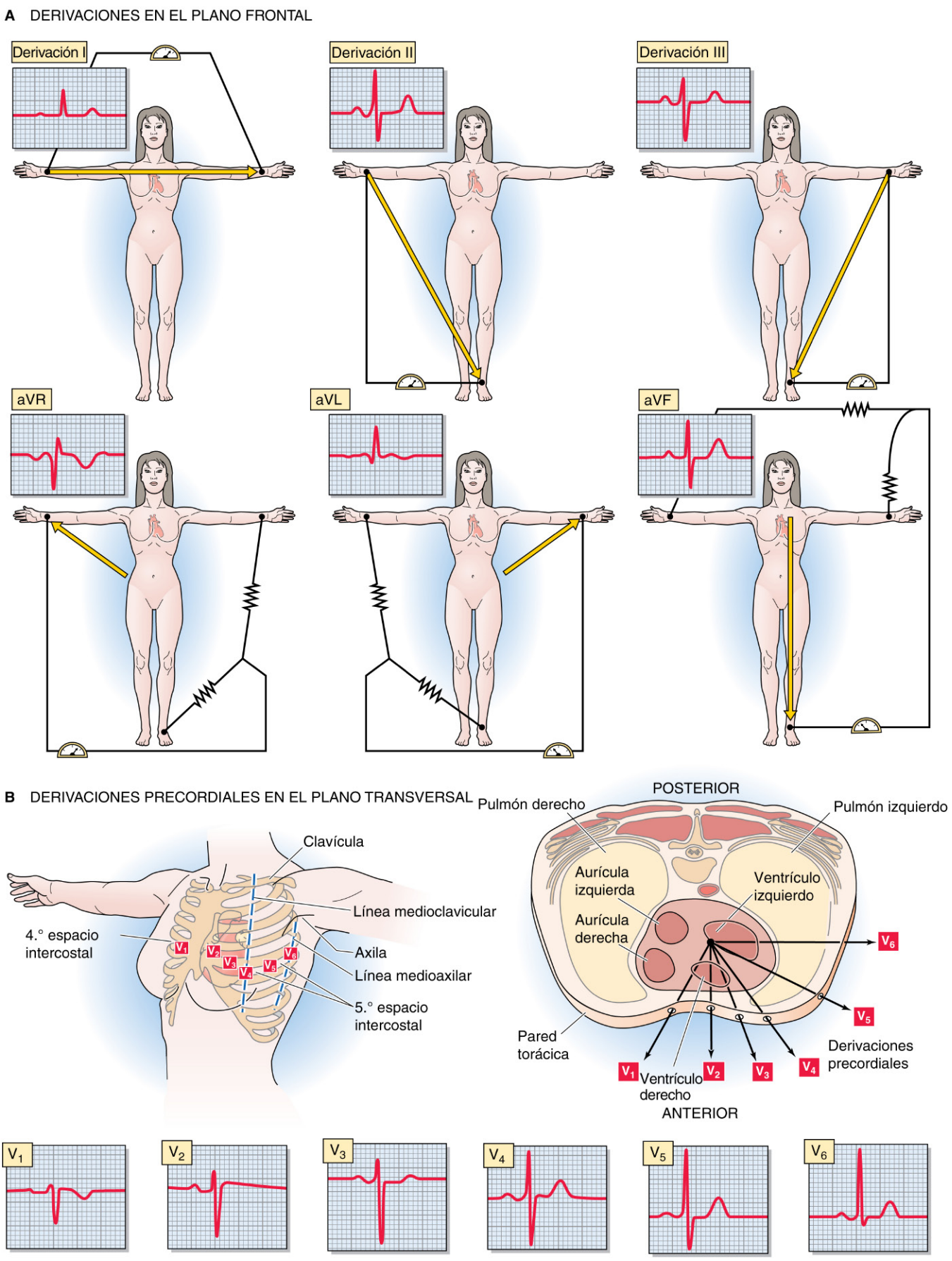


Figura 21-8 Derivaciones del ECG.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

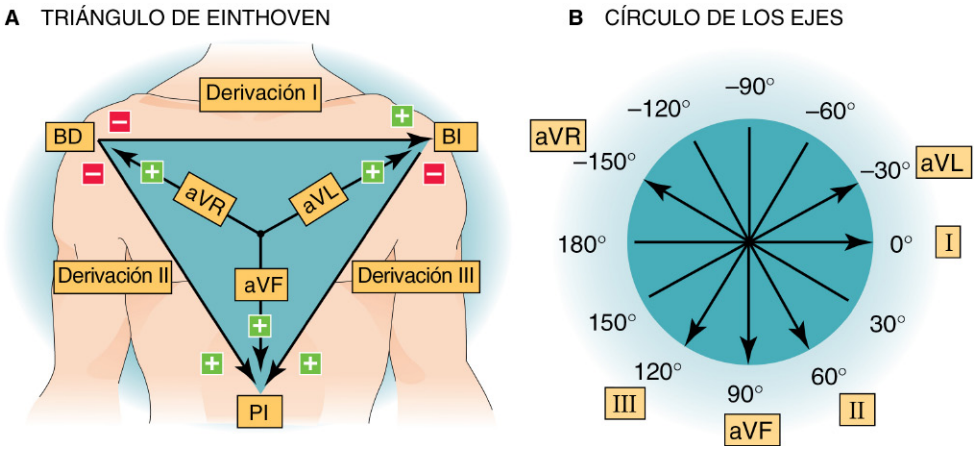


Figura 21-9 Ejes de las derivaciones de los miembros. **A,** Las derivaciones de los miembros en el plano frontal se comportan como si estuviesen localizadas en los hombros (BD [brazo derecho] y BI [brazo izquierdo]) e ingle (PI [pierna izquierda]). Las derivaciones I, II y III están separadas entre sí por 60°. Las derivaciones aumentadas, referenciadas al centro del corazón, cruzan cada uno de los ángulos de 60° formados por las derivaciones I, II y III. **B,** Translación de cada una de las seis derivaciones frontales, de modo que pasan a través de un punto común para definir un sistema polar de coordenadas, proporcionando proyecciones del corazón a intervalos de 30°.

proporcional a la ($V_A - V_B$). La corriente *extracelular* que fluye desde la región de la célula B a la región de la célula A es igual, pero en la dirección opuesta, a la corriente que fluye desde la célula A a la célula B. Imaginemos que un voltímetro extracelular tiene su electrodo negativo colocado a la izquierda de la célula A y que su electrodo positivo está a la derecha de la célula B (formando una derivación con un eje de 0 grados). Durante el ascenso del potencial de acción de la célula A mientras la célula B está aún en reposo, la ($V_A - V_B$) y la I_{AB} son positivas y el voltímetro detecta una diferencia *positiva* en el voltaje (v. fig. 21-10*C*), parecido al complejo QRS en el ECG real. Más tarde, durante la recuperación del potencial de acción de la célula A, mientras la célula B está aún despolarizada, la ($V_A - V_B$) y la I_{AB} son negativas y el voltímetro detecta una diferencia *negativa* en el voltaje. A partir de la diferencia de voltaje extracelular en la figura 21-10*C* podemos concluir que cuando la onda de despolarización se desplaza *hacia* la derivación positiva hay una desviación positiva en la diferencia del voltaje *extracelular*.

Si colocamos los dos electrodos en la unión entre las dos células, con la conexión positiva en la parte baja y la conexión negativa en la parte alta, creamos una derivación con un eje de 90° en la dirección del flujo de la corriente (v. fig. 21-10*D*). En estas condiciones no apreciamos ninguna diferencia en el voltaje, ya que los dos electrodos extracelulares detectan el mismo voltaje en cada instante de tiempo. De este modo, cuando una derivación está perpendicular a la onda de despolarización, la desviación medida de dicha derivación es **isoeléctrica.**

Si colocamos nuestros electrodos extracelulares en una tercera configuración, con el electrodo positivo en la izquierda y el electrodo negativo en la derecha, observamos una desviación *negativa* durante la despolarización de la célula A, ya que la onda de despolarización está *alejándose* del electrodo positivo (v. fig. 21-10*E*).

Este modelo bicelular simple demuestra que la onda de despolarización se comporta como un vector, con magnitud y dirección. En el cuadro 21-2 se muestran dos métodos prácticos para determinar la dirección (o el eje) del vector.

El equivalente del QRS en el registro del voltaje extracelular de nuestro análisis bicelular simplista se debe a una onda de *despolarización* que está propagándose. El equivalente de la onda T es negativo si se compara con el equivalente del QRS, y refleja la onda de *repolarización*. Si la célula A tiene un potencial de acción que es más largo que el de la célula B (de modo que la corriente positiva se propaga de nuevo desde A a B una vez que se completa el potencial de acción en B), entonces el equivalente de la onda T se desviará hacia arriba, tal y como sucede en la mayoría de los ECG. Así pues, por término medio, los miocitos ventriculares que se despolarizan los últimos son los primeros en repolarizarse. En otras palabras, las células B tienen potenciales de acción más breves que las células A.

¿Qué le sucedió a la onda P que vemos en un ECG real? La onda P refleja la despolarización de los miocitos *auriculares*. En nuestro modelo podríamos representar a la onda P introduciendo un segundo par de miocitos (es decir, células auriculares) y dejándoles que descarguen sus potenciales de acción mucho antes que los dos miocitos ventriculares.

ARRITMIAS CARDÍACAS

Cualquier cambio en el ritmo cardíaco que se aleje del ritmo sinusal normal se define como una **arritmia.** Aunque algunas arritmias son patológicas, e incluso potencialmente mortales, otras son normales y convenientemente adaptativas, como la taquicardia sinusal y la arritmia sinusal.

La **taquicardia sinusal** es una frecuencia cardíaca más rápida de la normal impulsada por el nodo sinusal. Esta arritmia se observa en personas atemorizadas o sobresaltadas, o durante un ejercicio normal. En raras ocasiones la taquicardia sinusal puede ser patológica, como por ejemplo en pacientes con hipertiroidismo agudo (v. págs. 1011-1013).

La **arritmia sinusal** es la denominación de un fenómeno normal: un cambio sutil en la frecuencia cardíaca que ocurre con cada ciclo respiratorio. La inspiración acelera la frecuencia cardíaca (v. págs. 547-548) mientras que la espiración la desacelera. Las respiraciones profundas exageran estos cambios cíclicos. La magnitud del efecto puede variar notablemente de un individuo a otro. La frecuencia cardíaca sigue bajo el control del ritmo marcapasos del nodo SA. La pérdida de una arritmia sinusal puede ser un signo de disfunción autónoma, como el que se observa en pacientes con diabetes.

Aunque la lista de arritmias patológicas es bastante larga, hay dos problemas básicos que son responsables de la práctica totalidad de las arritmias: una alteración de la conducción y una alteración de la automaticidad (cuadro 21-3).

booksmedicos.org

booksmedicos.org

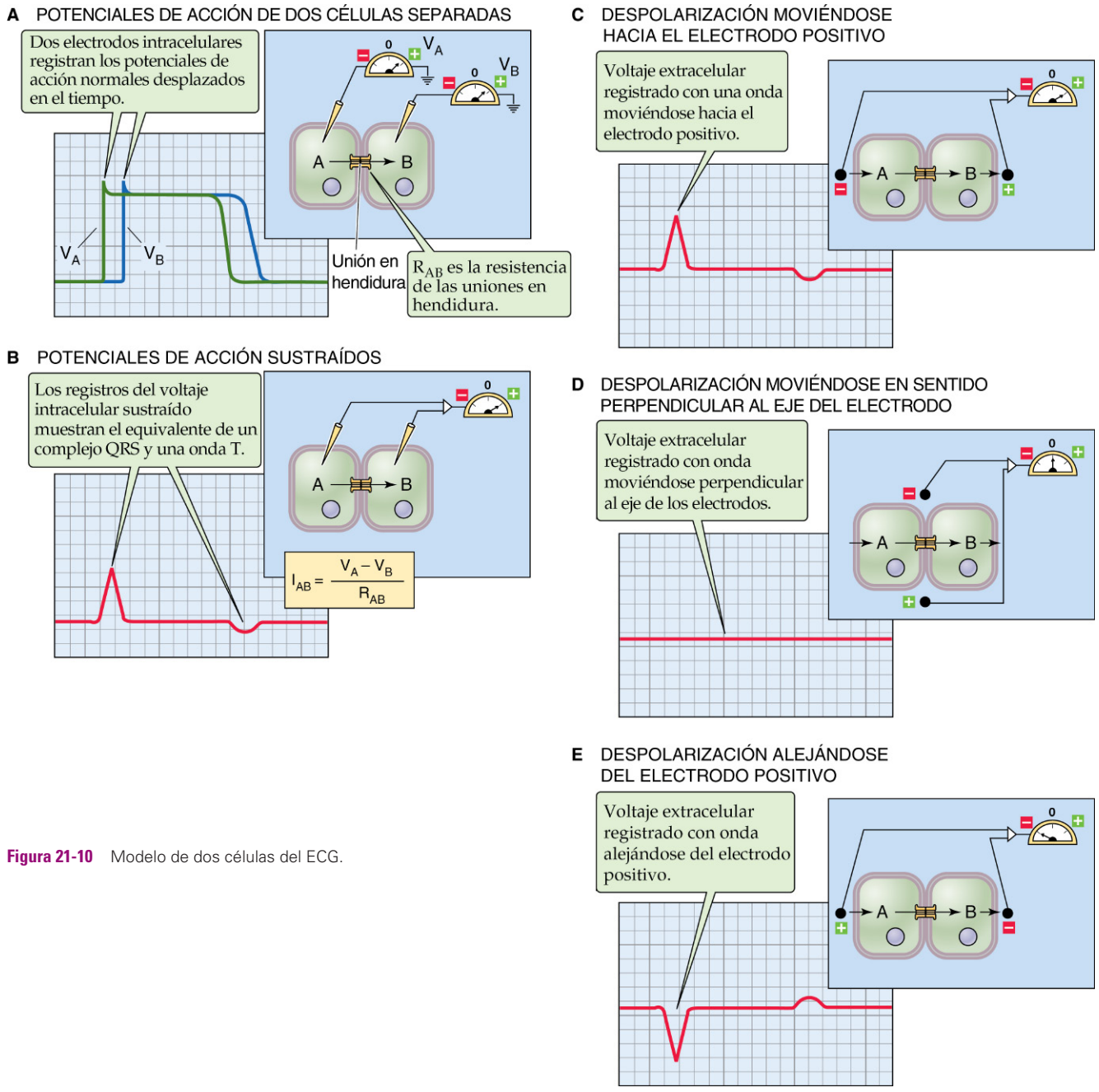


Figura 21-10 Modelo de dos células del ECG.

Las anomalías de la conducción son la principal causa de las arritmias

Los trastornos de la conducción constituyen la categoría más importante de arritmias cardíacas. Sus causas pueden ser múltiples y pueden ocurrir en cualquier punto a lo largo de la vía de conducción. Pueden ser parciales o completos y las dos causas más importantes de trastornos de la conducción son la despolarización y una anomalía anatómica.

Cuando se lesiona un tejido (p. ej., por estiramiento o anoxia), el desequilibrio de las corrientes iónicas puede conducir a una **despolarización.** A su vez, esta despolarización inactiva parcialmente a la I_{Na} y a la I_{Ca} desacelerando la propagación de la corriente (es decir, ralentizando la conducción). Como resultado el tejido puede volverse menos excitable (bloqueo de conducción parcial) o completamente inexcitable (bloqueo de conducción completo).

Otro tipo de trastorno de la conducción es la presencia de una vía de conducción aberrante que refleja una **anomalía anatómica.** Un ejemplo sería la existencia de una vía de conducción accesoria que transmite rápidamente un potencial de acción desde las aurículas a los ventrículos sorteando el nodo AV, que normalmente impone un cierto retraso a la conducción. Los pacientes con síndrome de Wolff-Parkinson-White, un trastorno frecuente, tienen una vía accesoria llamada haz de Kent. La existencia de una segunda vía entre las aurículas y los ventrículos predispone a los individuos afectados a desarrollar arritmias supraventriculares (v. págs. 502-504).

Bloqueo de conducción parcial (o incompleto) Existen tres tipos de bloqueos de conducción parcial importantes: conducción ralentizada, bloqueo intermitente y bloqueo unidireccional. Retrasaremos la descripción del bloqueo unidireccional hasta haber comentado los fenómenos de reentrada.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CUADRO 21-2 Interpretación básica del electrocardiograma

Un ECG proporciona una medición directa de la frecuencia, el ritmo y el vector eléctrico dependiente del tiempo del corazón. También proporciona información fundamental acerca del origen y la propagación del potencial de acción cardíaco en el interior del corazón. Como las diferentes porciones del corazón se activan secuencialmente, podemos atribuir los cambios dependientes del tiempo en el vector eléctrico del corazón a diferentes regiones. La onda P refleja la despolarización auricular. El complejo QRS se corresponde con la despolarización ventricular. La onda T refleja la repolarización ventricular.

El papel del ECG tiene una serie de cuadrículas de cuadraditos pequeños de 1 mm y cuadrados más grandes de 5 mm. El eje vertical está calibrado a 0,1 mV/mm; el eje horizontal (tiempo) a 0,04 s/mm (cuadradito pequeño) o 0,2 s/5 mm (cuadrado grande). Así pues, cinco cuadrados grandes corresponden a 1 segundo (fig. 21-11). En la tabla 21-5 se resumen los pasos para la interpretación de un ECG.

Frecuencia

Podemos medir la frecuencia de dos maneras. El método directo consiste en medir el número de segundos entre dos ondas del mismo tipo, por ejemplo, el intervalo R-R. El cociente de 60 dividido por el intervalo en segundos es la frecuencia cardíaca en latidos por minuto.

Un método alternativo rápido es bastante popular (tabla 21-6). Se mide el número de cuadrados grandes que forman un intervalo R-R y se recuerda la serie 300, 150, 100, 75, 60, 50, que se corresponde con un intervalo de uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis cuadrados grandes. De este modo, la frecuencia es = 300/(número de cuadrados grandes). Por ejemplo, si cuatro cuadrados grandes separan dos ondas R, la frecuencia cardíaca es de 75 latidos /min.

Ritmo

La determinación del ritmo es más compleja. Hay que preguntarse lo siguiente: ¿cuál es el marcapasos del corazón?, ¿cuál es la vía de conducción desde el marcapasos hasta la última célula en los ventrículos?, ¿está funcionando con regularidad el marcapasos y a la velocidad correcta? El marcapasos normal es el nodo SA; la señal se propaga entonces a través del nodo AV y luego activa los ventrículos. Cuando el corazón sigue esta vía a una frecuencia normal y en esta secuencia, el ritmo se denomina ritmo sinusal normal. N21-18

El examen meticuloso de los intervalos, duraciones y segmentos en el registro del ECG puede revelar mucho acerca de la propagación del potencial de acción (v. fig. 21-7). La duración de la **onda P** indica cuánto tarda la despolarización auricular. El **intervalo PR** indica cuánto tarda el potencial de acción en conducirse a través del nodo AV antes de activar a los ventrículos. La **duración del QRS** revela cuánto tarda la onda de despolarización en propagarse por los ventrículos. El **intervalo QT** indica cuánto tiempo permanecen despolarizados los ventrículos y por tanto es una medida grosera de la duración del potencial de acción «ventricular». El segmento QT se acorta a medida que aumenta la frecuencia cardíaca, lo que refleja los potenciales de acción más breves que se observan a frecuencias altas. Además, otras muchas alteraciones en estas ondas y en los segmentos que las separan reflejan cambios fisiológicos y fisiopatológicos importantes en el corazón.

Vector (o eje) de una onda en el plano frontal

La determinación del flujo de la corriente a través del corazón no es un mero ejercicio intelectual, sino que tiene gran importancia clínica. El eje normal de la despolarización ventricular en el plano frontal está entre −30 y +90 grados. Sin embargo, este eje puede cambiar en varias situaciones patológicas, como la hipertrofia de una o ambas paredes ventriculares (una secuela frecuente de la hipertensión grave o prolongada) y los bloqueos de conducción en una o varias de las vías de conducción ventriculares.

Podemos utilizar dos estrategias para medir el eje en el plano frontal (es decir, mediante las derivaciones de los miembros). La primera es más precisa, pero la segunda es más rápida y sencilla y suele ser suficiente con fines clínicos.

La primera estrategia es el **método geométrico.** Aplica nuestros conocimientos de los ejes de las diferentes derivaciones y la magnitud medida de la onda proyectada en al menos dos derivaciones en el plano frontal. Consta de cinco pasos:

Paso 1: **medir** la altura de la onda en los registros del ECG en dos derivaciones usando cualquier unidad arbitraria (p. ej., número de cuadrados). Una *desviación positiva* es aquella que se eleva por encima de la línea de base y una *desviación negativa* es aquella que desciende por debajo de la línea de base. En el ejemplo de la figura 21-12*A* estamos estimando el eje de la onda R del complejo QRS. La onda R está +2 unidades en la derivación II y −1 unidad en la derivación aVR.

Paso 2: **marcar** la altura de las desviaciones medidas en las líneas de la derivación correspondiente en un círculo de ejes. Cualquier unidad de medida será suficiente, siempre y cuando se use la misma unidad para ambas marcas. Empezando desde el centro del círculo, marcar una *desviación positiva* hacia la *punta de flecha* y una *desviación negativa* hacia la *cola de la flecha*.

Paso 3: **dibujar** líneas perpendiculares a los ejes de la derivación a través de cada una de las dos marcas.

Paso 4: **conectar** el centro del círculo de ejes (cola del vector) con la intersección de las dos líneas perpendiculares (cabeza del vector). En nuestro ejemplo la intersección está cerca del eje aVF.

Paso 5: **calcular** el eje del vector que se corresponde con la onda R usando la escala de «ángulos» del círculo de ejes. En este caso el vector está aproximadamente a 95° en el sentido de las agujas del reloj hacia la derivación aVF (es decir, 90°).

La segunda estrategia es el **método de inspección** cualitativo. Explota las magnitudes variables de la onda de interés en los registros de diferentes derivaciones. Cuando la onda es isoeléctrica (es decir, no hay desviación o las desviaciones positivas y negativas son iguales), entonces el vector eléctrico responsable para dicha proyección debe ser perpendicular a la derivación isoeléctrica, como ya vimos en el modelo bicelular de la figura 21-10*D*. La estrategia de inspección consta de dos pasos:

Paso 1: **identificar una derivación en la que la onda de interés sea isoeléctrica** (o casi isoeléctrica). En el ejemplo de la figura 21-12*B* el complejo QRS es isoeléctrico en aVL (−30 grados). El vector debe ser perpendicular (o casi perpendicular) a dicha derivación (es decir, aVL). En nuestro ejemplo el vector debe apuntar a 90° desde −30° y por tanto está a +60° o a −120°. Como las derivaciones en el plano frontal definen el eje cada 30°, cada derivación tiene otra derivación con la cual está perpendicular.

Paso 2: **identificar una derivación en la que la onda sea fundamentalmente positiva.** En la figura 21-12*B* sería la derivación II. El vector debe situarse aproximadamente en la misma dirección que la orientación de dicha derivación. Como la derivación II está a +60°, el eje del vector de la onda QRS debe estar a +60° y no a −120°.

Si la onda de interés no es isoeléctrica en ninguna derivación, habrá que encontrar en qué proyecciones son de una magnitud y de un signo parecido. El vector tiene un eje a mitad de camino entre estas dos derivaciones.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N21-13 Nomenclatura y duraciones de las ondas electrocardiográficas

Colaboración de Emile Boulpaep (y solicitada por Walter Boron)

Las diversas **ondas** del ECG se nombran P, Q, R, S, T y U.

- **Onda P:** una desviación pequeña, normalmente positiva, antes del complejo QRS.
- **Complejo QRS:** un grupo de ondas que pueden abarcar una onda Q, una onda R y una onda S; sin embargo, hay que tener en cuenta que no todos los complejos QRS constan de las tres ondas.
- **Onda Q:** la onda negativa inicial del complejo QRS.
- **Onda R:** la primera onda positiva del complejo QRS o la única onda si el complejo es por completo positivo.
- **Onda S:** la onda negativa que sigue a la onda R.
- **Onda QS:** la única onda si la totalidad del complejo es negativa.
- **Onda R':** onda positiva extra, si la totalidad del complejo contiene más de dos o tres desviaciones.
- **Onda S':** onda negativa extra, si la totalidad del complejo contiene más de dos o tres desviaciones.
- **Onda T:** una desviación que ocurre tras el complejo QRS y el segmento isoeléctrico siguiente (es decir, el segmento ST que definiremos más adelante).
- **Onda U:** una pequeña desviación que aparece a veces tras la onda T (normalmente del mismo signo que la onda T).

Aparte de las designaciones totalmente *cualitativas* de la onda definidas arriba, los cardiólogos pueden usar letras mayúsculas y minúsculas para calibrar la amplitud de las ondas Q, R y S.

- **Letras mayúsculas Q, R, S:** se usan para las desviaciones de una amplitud relativamente grande.
- **Letras minúsculas q, r, s:** se usan para las desviaciones de una amplitud relativamente pequeña. Por ejemplo, un complejo **rS** indica una onda R pequeña seguida de una onda S grande.

Los diferentes **intervalos** son los siguientes:

- **Intervalo PR:** medido desde el inicio de la onda P hasta el inicio del complejo QRS; normalmente dura entre 0,12 y 0,2 segundos (tres a cinco cuadraditos en el registro).
- **Intervalo QRS:** medido desde el inicio al final del complejo QRS, como se ha definido antes; normalmente dura <0,12 segundos.
- **Intervalo QT:** medido desde el inicio del complejo QRS hasta el final de la onda T; el intervalo QT es un índice del potencial de acción ventricular global; su duración depende de la frecuencia cardíaca, ya que el potencial de acción se acorta al aumentar la frecuencia cardíaca.
- **Intervalo R-R:** intervalo entre dos complejos QRS consecutivos; su duración es igual a la duración del ciclo cardíaco.
- **Segmento ST:** desde el final del complejo QRS al inicio de la onda T.

N21-14 Willem Einthoven

En http://www.nobel.se/medicine/laureates/1924/index.html (consultada en marzo de 2015) puede consultarse más información acerca de Willem Einthoven y el trabajo que le llevó a ganar su Premio Nobel.

N21-17 ¿Cómo aumentan los digitálicos el tono vagal?

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

El efecto de los digitálicos aumentando el tono vagal probablemente es indirecto. Los compuestos digitálicos incrementan la contractilidad cardíaca (v. pág. 530), lo cual aumenta el gasto cardíaco. El incremento resultante en el volumen circulante efectivo (v. págs. 554-555) alivia los reflejos barorreceptores de alta presión (v. págs. 534-536) y de baja presión (v. págs. 546-547), aumentando de este modo el tono parasimpático y ejerciendo el efecto opuesto sobre el tono simpático.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

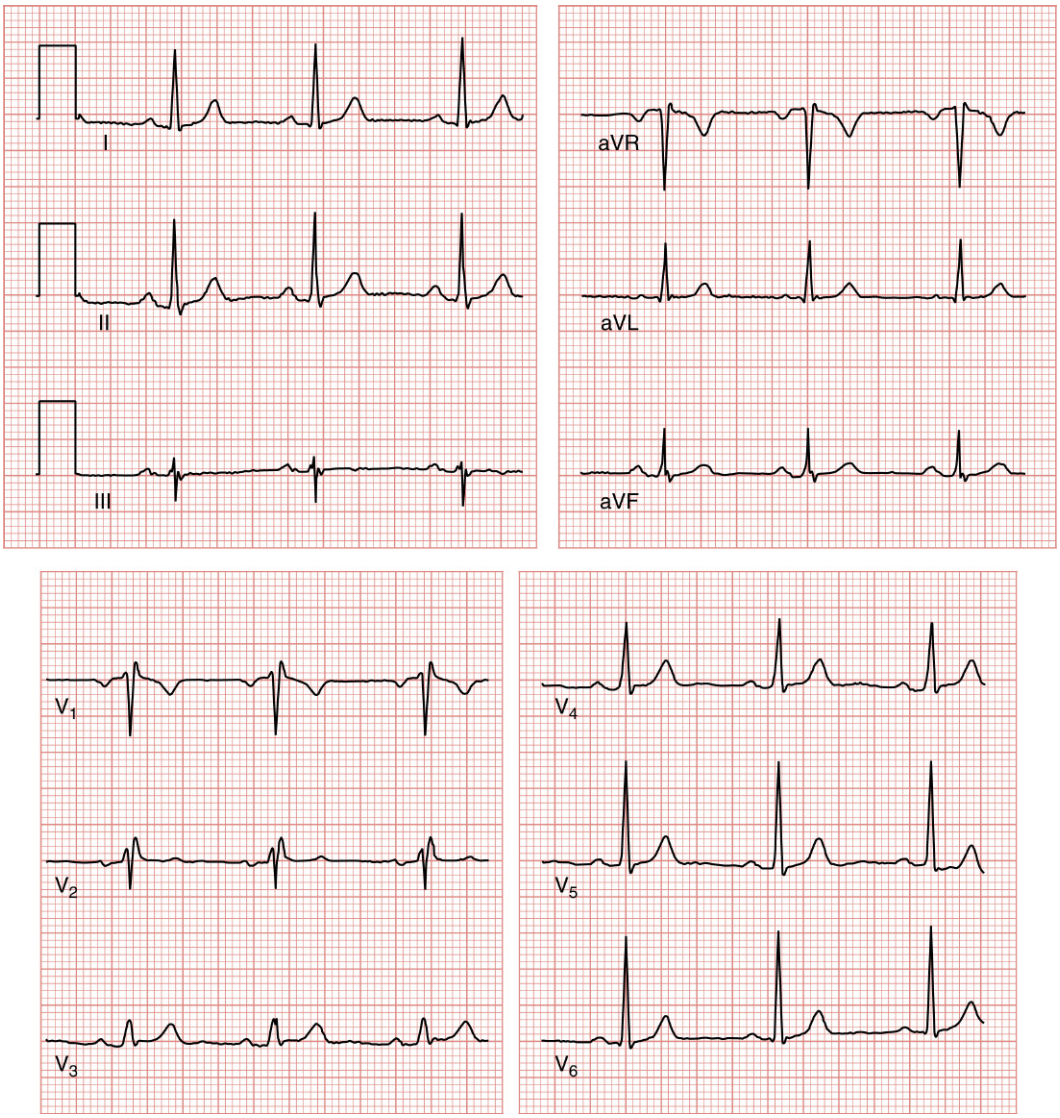


Figura 21-11 Registro ECG normal de 12 derivaciones. Los registros se obtuvieron sincrónicamente, tres derivaciones a la vez (I, II y III simultáneamente; aVR, aVL y aVF simultáneamente; V_1, V_2 y V_3 simultáneamente; y V_4, V_5 y V_6 simultáneamente). A la izquierda de cada uno de los tres registros en el panel superior izquierdo se puede ver un pulso de calibración de 1 mV, 200 ms. Las derivaciones están marcadas en los trazados. (Agradecemos a la Division of Cardiology, University of Maryland School of Medicine, la obtención de este ECG del autor.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

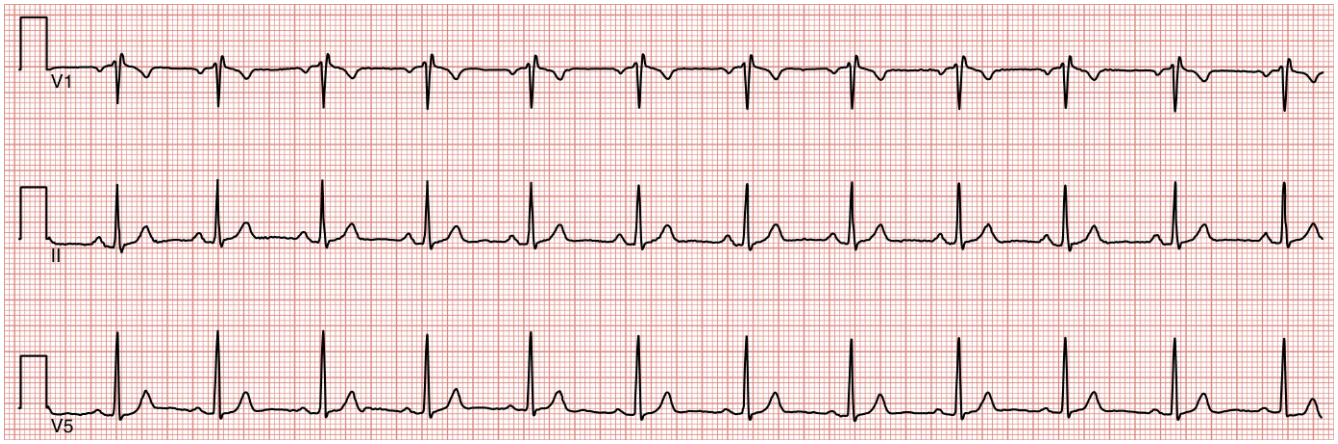
booksmedicos.org

booksmedicos.org

N21-18 Tira de ritmo electrocardiográfica

Colaboración de W. Jonathan Lederer

Para determinar el «ritmo» cardíaco, como ya se comentó en el cuadro 21-2, es preciso observar durante un intervalo de tiempo algo mayor que el usado para obtener los trazados ECG mostrados en la figura 21-11. La tira de ritmo en la eFigura 21-2 muestra las derivaciones V_1, II y V_5 obtenidas simultáneamente durante un período prolongado.



eFigura 21-2 Tira de ECG para valorar el ritmo cardíaco. (Agradecemos a la Division of Cardiology, University of Maryland School of Medicine, la obtención de este registro ECG del autor.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

TABLA 21-5 Estrategia de ocho pasos para la lectura de un electrocardiograma

1	Búsqueda de ondas P
2	Determinar la relación de las ondas P con los complejos QRS
3	Identificar el marcapasos
4	Medir las frecuencias cardíacas a partir de ondas diferentes (p. ej., intervalo P-P, intervalo R-R)
5	Caracterizar la forma del complejo QRS (es decir, estrecho frente a ancho)
6	Examinar las características del segmento ST
7	Estimar el eje medio del QRS (y los ejes de otras ondas de interés)
8	Examinar el ritmo cardíaco (p. ej., examinar un registro ECG de 20 a 30 s en la derivación II)

TABLA 21-6 Determinación de la frecuencia cardíaca a partir del electrocardiograma

INTERVALO R-R (EN NÚMERO DE CUADRADOS GRANDES DE 0,2 S)	CÁLCULO	FRECUENCIA CARDÍACA (latidos/min)
1	300/1	300
2	300/2	150
3	300/3	100
4	300/4	75
5	300/5	60
6	300/6	50

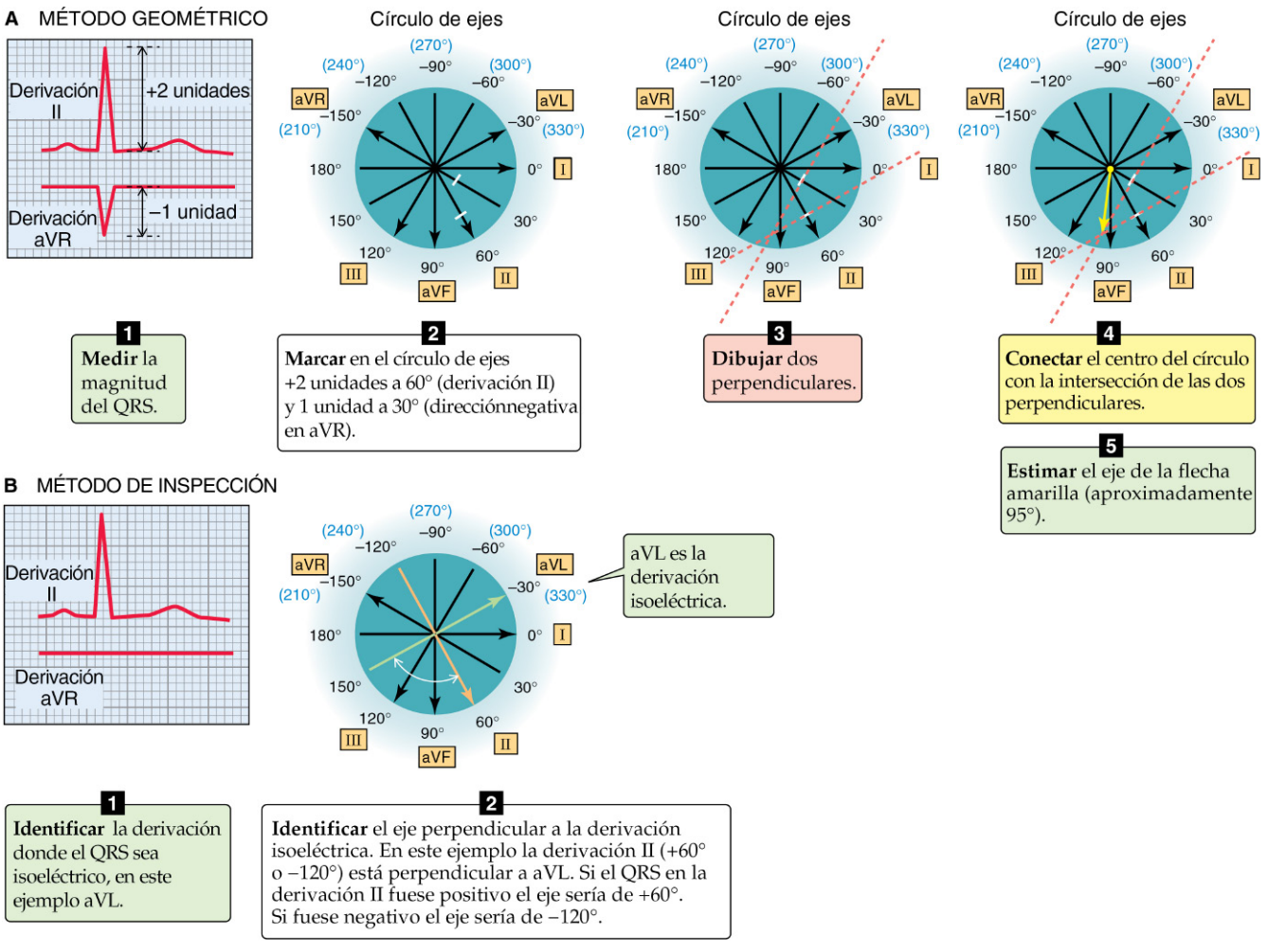


Figura 21-12 Estimación del eje del ECG en el plano frontal.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CUADRO 21-3 Infarto de miocardio

Un infarto agudo de miocardio, o ataque al corazón, comienza con la obstrucción de una arteria coronaria. La región del miocardio irrigada por dicha arteria coronaria se ve privada de oxígeno y morirá a menos que se reanude en breve el flujo sanguíneo. Durante las fases iniciales las células miocárdicas están eléctricamente activas pero su función está deteriorada, lo cual genera cambios característicos en el ECG. Un bloqueo completo pero transitorio del flujo sanguíneo al miocardio, incluso aunque no conlleve la muerte celular, puede dar lugar a un patrón de cambios ECG parecidos a los observados durante la fase aguda de un infarto de miocardio. Como el flujo sanguíneo es regional, las áreas de infarto también son regionales. De este modo, el médico puede observar mejor los cambios de la actividad eléctrica examinando las derivaciones ECG concretas que proporcionen la mejor visión de la región miocárdica implicada.

El primer cambio eléctrico asociado a un infarto agudo de miocardio es la aparición de **ondas T picudas,** seguido poco después de una **inversión de la onda T.** Estos cambios en la onda T no son específicos del infarto y son reversibles si se restablece el flujo sanguíneo.

El cambio siguiente, y uno de los más característicos del infarto agudo de miocardio, es la **elevación del segmento ST.** Este cambio ocurre porque los miocitos más próximos al epicardio se despolarizan por la lesión anóxica celular, pero siguen acoplados eléctricamente. Volviendo al modelo de las dos células (fig. 21-13*A*), consideremos que la célula de la izquierda (célula A) es normal y que la célula de la derecha (célula B) está dañada. La figura 21-13*B* muestra la corriente extracelular, que es proporcional a las diferencias en los potenciales de acción de las dos células mostradas en la figura 21-13*A*. Como la célula B tiene un potencial en reposo más positivo que la célula A pero la misma meseta durante el potencial de acción, la diferencia de voltaje entre la célula A y la célula B está deprimida en todas partes, salvo en el segmento ST, lo que hace que se eleve. Este es precisamente el cambio ECG que se ve con un infarto agudo de miocardio.

Los períodos breves de **vasoespasmo coronario** también pueden producir elevación del ST, presumiblemente por el mismo mecanismo. La reperfusión rápida de las arterias coronarias tras un bloqueo agudo puede dar lugar a una recuperación completa de las células miocárdicas, como lo indica la naturaleza efímera de los cambios ECG.

La **isquemia** sin muerte celular secundaria a un grado de obstrucción fijo (p. ej., el causado por un trombo o aterosclerosis) suele asociarse a menudo a cambios en el ECG, normalmente del segmento ST y de la onda T. Sin embargo, estos cambios son bastante variables, presumiblemente por una alteración de la duración del potencial de acción en las regiones afectadas. Los pacientes que experimentan dolor torácico con el esfuerzo (angina) por una disminución del flujo sanguíneo coronario presentan con frecuencia cambios ECG durante el episodio de angina que consisten en **depresión del segmento ST** e inversión de la onda T.

Con la muerte celular irreversible el ECG muestra normalmente la aparición de **ondas Q profundas** (una desviación negativa grande al inicio del complejo QRS). Las ondas Q se desarrollan solamente en aquellas derivaciones que recubren o que están cerca de la región del infarto. Las ondas Q señalan una zona del miocardio que se ha vuelto eléctricamente silente. Como los potenciales de acción no pueden propagarse en la zona infartada, el vector neto de las áreas restantes de despolarización ventricular señalan por defecto hacia una dirección *que se aleja* de esta zona. El resultado es una desviación *negativa* profunda en el ECG en las derivaciones apropiadas. De este modo, un infarto de la pared inferior inscribe ondas Q profundas en las derivaciones II, III y aVF. Un infarto que afecte a la pared anterior muscular grande del corazón inscribirá ondas Q profundas en algunas de las derivaciones precordiales (V_1 a V_6).

No todos los infartos generan ondas Q profundas; los únicos cambios visibles pueden ser una inversión de la onda T y depresión del segmento ST. Desde el punto de vista clínico, estos infartos se comportan como infartos incompletos y los pacientes corren el riesgo de padecer un segundo fenómeno completo. Por tanto, a estos pacientes es preciso estudiarlos y aplicarles tratamientos agresivos para prevenir infartos futuros.

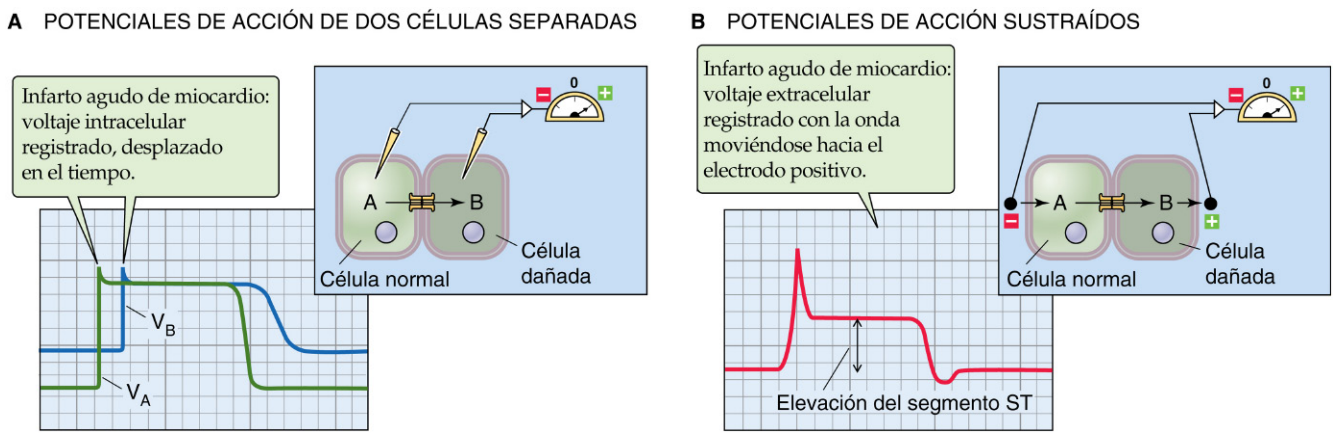


Figura 21-13 Modelo de dos células de un infarto de miocardio. **A,** La célula B dañada *(registro azul)* tiene un potencial en reposo menor, pero la meseta de su potencial de acción está al mismo nivel que el de la célula normal *(registro verde)*. **B,** Una vez sustraídos los registros en A, la elevación aparente del segmento ST es la misma que la diferencia en los potenciales de reposo; las regiones TP y PR están deprimidas.

En la **conducción ralentizada** el tejido conduce todos los impulsos, pero más lentamente de lo normal. El **bloqueo AV de primer grado** refleja una *desaceleración* de la conducción a través del nodo AV. En el ECG el bloqueo AV de primer grado aparece como un PR inusualmente largo (compárese *A* y *B* en la fig. 21-14).

Un segundo ejemplo de bloqueo de conducción parcial es el **bloqueo intermitente,** en el cual el tejido conduce algunos impulsos pero no otros. En el nodo AV el bloqueo intermitente da lugar a un **bloqueo AV de segundo grado,** del cual hay dos tipos. Ambos reflejan un acoplamiento incompleto (es decir,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

intermitente) de las aurículas con los ventrículos. En el **bloqueo tipo Mobitz I** (o bloqueo de Wenckebach), el intervalo PR va alargándose gradualmente de un ciclo al siguiente hasta que el nodo AV fracasa por completo, saltándose una despolarización ventricular (v. fig. 21-14*C*). Con el bloqueo tipo Mobitz I lo más frecuente es ver el fracaso de la conducción a los ventrículos cada tres o cuatro latidos auriculares. En un **bloqueo tipo Mobitz II,** el intervalo PR es constante de un latido a otro, pero cada determinado número de latidos se pierde una despolarización ventricular. En la figura 21-14*D* el primer ciclo cardíaco es normal. Sin embargo, la segunda onda P no va seguida de un QRS o una onda T. En lugar de ello el registro ECG es plano hasta que una tercera onda P llega en el momento previsto, siguiéndose de un complejo QRS y una onda T. De este modo decimos que desaparece cada un segundo QRS (bloqueo 2:1).

Otra forma de bloqueo de conducción intermitente, denominado **bloqueo dependiente de la frecuencia,** refleja una enfermedad observada a menudo en ramas grandes del sistema de fibras de His-Purkinje (es decir, ramas del haz). Cuando la frecuencia cardíaca supera un valor crítico, el sistema ventricular fracasa debido presumiblemente a que el sistema de conducción carece del tiempo suficiente para repolarizarse. Con el fracaso intermitente del sistema de fibras de His-Purkinje el impulso se propaga lentamente y de manera ineficiente por los ventrículos conduciéndose de un miocito al siguiente. Este fracaso, ya sea intermitente o continuo, se conoce como **bloqueo de rama** y aparece en el ECG como un ensanchamiento intermitente del complejo QRS (v. fig. 21-14*E*). Como este bloqueo altera la propagación coordinada del potencial de acción por los ventrículos, la contracción resultante pierde cierta eficiencia.

Bloqueo de conducción completo En el bloqueo completo, o **bloqueo AV de tercer grado,** no se conducen impulsos a través de la zona afectada en ninguna dirección. Por ejemplo, el **bloqueo completo** en el nodo AV impide que ningún impulso eléctrico supraventricular desencadene una contracción ventricular. De este modo, el bloqueo nodal AV secciona eléctricamente las aurículas y los ventrículos, de manera que cada cavidad late bajo el control de su propio marcapasos. Esta situación se denomina **disociación AV.** Los únicos marcapasos ventriculares disponibles para iniciar la contracción cardíaca son las células de las fibras de Purkinje, muy poco fiables y lentas. Así pues, puede disminuir el gasto cardíaco y, junto con él, la presión arterial. Por dicho motivo, la disociación AV constituye una emergencia médica que obliga a la colocación de un marcapasos ventricular artificial para intentar salvar la vida del paciente. El bloqueo completo aparece en el ECG como ondas P espaciadas con regularidad (es decir, el nodo SA activa adecuadamente a las aurículas) y con QRS y ondas T espaciadas irregularmente, con una frecuencia baja y sin una relación fija con las ondas P (v. fig. 21-14*F*).

Reentrada Un trastorno de la conducción puede conducir a la aparición de un foco independiente de actividad marcapasos. Esta clase de trastorno de la conducción se denomina reentrada (o excitación reentrante o movimiento en círculo). Es una de las principales causas de arritmias clínicas. Ocurre cuando una onda de despolarización discurre por un círculo aparentemente sin fin. Un circuito de reentrada tiene tres requisitos: 1) un bucle de conducción cerrado; 2) una región de bloqueo unidireccional (al menos brevemente), y 3) una conducción de los potenciales de acción lo suficientemente lenta alrededor del bucle.

Antes de ahondar en la reentrada es preciso que comentemos un defecto de la conducción que es esencial para que aparezca la reentrada, el bloqueo unidireccional. El **bloqueo unidireccional** es un tipo de bloqueo de conducción parcial en el cual el impulso viaja en una dirección pero no en la opuesta. El bloqueo unidireccional puede originarse como consecuencia de una despolarización local o bien por cambios patológicos de la anatomía funcional. El tejido cardíaco normal puede conducir impulsos en ambas direcciones (fig. 21-15*A*). Sin embargo, después de que se desarrolla una lesión anatómica asimétrica pueden permanecer muchas más células en un lado de la lesión que en el otro. Cuando la conducción prosigue en la dirección desde el lado donde hay muchas células sanas hasta donde hay menos, la corriente puede ser suficiente como para excitar a esas pocas (derecha a izquierda en la fig. 21-15*B*). Por el contrario, cuando la conducción tiene lugar en el sentido opuesto, las pocas células sanas pueden no generar la corriente suficiente como para excitar a la región con muchas células sanas (izquierda a derecha en la fig. 21-15*B*). El resultado es un bloqueo unidireccional.

Regresemos ahora al problema de la reentrada. Imaginemos que un impulso está bajando por las dos ramas de una fibra de Purkinje bifurcada y que está a punto de alcanzar a un grupo de miocitos ventriculares, es decir, un *bucle de conducción cerrado* (v. fig. 21-15*C*). En este caso, las zonas refractarias respectivas impiden la reentrada de los impulsos desde la derecha a la izquierda y viceversa. Introduzcamos ahora una lesión que cause un *bloqueo de conducción unidireccional* en la rama izquierda de la fibra de Purkinje. Cuando el impulso alcance la bifurcación se propagará en ambas direcciones (v. fig. 21-15*D,* paso 1). Sin embargo, el impulso no puede continuar más allá del bloqueo unidireccional en la rama izquierda. El impulso que baja por la rama derecha estimulará a las células conductoras distales (v. fig. 21-15*D,* paso 2), dejándolas en un período refractario efectivo (v. pág. 491). Cuando el impulso alcance al músculo ventricular comenzará a viajar de vuelta hacia la rama izquierda dañada (paso 3). En este punto, las células en la rama derecha normal seguirán en el período refractario. El impulso alcanzará finalmente la rama izquierda dañada y viajará en sentido retrógrado por esta rama, llegando y sobrepasando la región del bloqueo de conducción unidireccional (paso 4). Finalmente, el impulso alcanzará de nuevo la bifurcación (paso 5). Como ha transcurrido el tiempo suficiente para las células de la bifurcación y de la rama derecha como para recuperarse de su período refractario, el impulso puede moverse de nuevo en sentido retrógrado por la parte principal de la fibra de Purkinje y también en sentido ortógrado por la rama derecha una segunda vez.

Si se mantuviese este movimiento de reentrada (pasos 2 → 5 → 2, y así sucesivamente), la frecuencia de la reentrada aventajaría normalmente al ritmo del marcapasos nodal SA (frecuencia del paso 1) pudiendo provocar varias taquiarritmias, ya que el marcapasos más rápido es el que determina la frecuencia cardíaca. La excitación de reentrada puede ser responsable de las taquicardias auricular y ventricular, así como de las fibrilaciones auricular y ventricular y de muchas otras arritmias. La reentrada puede ocurrir en bucles grandes (v. fig. 21-15*D*) o en bucles pequeños que consten enteramente de células miocárdicas.

Vías de conducción accesorias El **síndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW),** mencionado anteriormente (v. pág. 497), es un ejemplo frecuente de una vía de conducción accesoria, que en este caso proporciona un circuito corto (es decir, haz de Kent) que cortocircuita el retraso en el nodo AV. La vía accesoria rápida no está compuesta de fibras de Purkinje, sino de células musculares. Conduce el potencial de acción directamente desde las aurículas al tabique ventricular, despolarizando parte del músculo septal antes de que la despolarización lo haya alcanzado por la vía

booksmedicos.org

booksmedicos.org

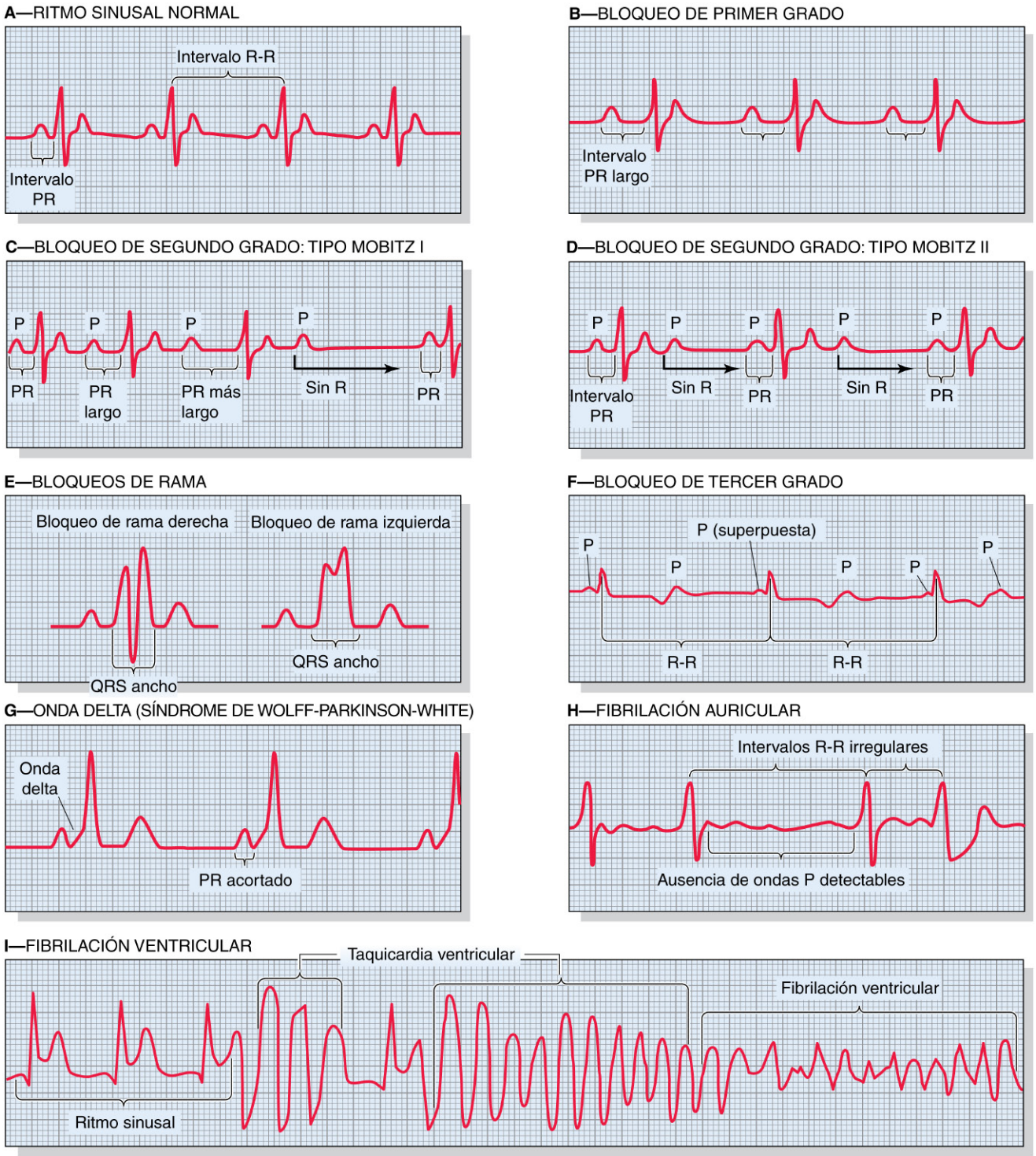


Figura 21-14 ECG patológicos. En **E** se aprecia un bloqueo de rama derecha en las derivaciones precordiales V_1 o V_2; en las derivaciones V_5 o V_6 se aprecia un bloqueo de rama izquierda. (Modificada de Chernoff HM: Workbook in Clinical Electrocardiography. Nueva York, Medcom, 1972.)

nodal AV normal, más lenta. Como resultado, la despolarización ventricular se prolonga más de lo normal en el tiempo, dando lugar a un complejo QRS más ancho de lo normal. La dirección general de la despolarización ventricular está invertida, de manera que los acontecimientos que subyacen normalmente en la onda Q del complejo QRS tienen el eje opuesto al que se ve normalmente. Esta despolarización temprana, o **preexcitación,** aparece como una **onda delta** positiva pequeña al inicio del complejo QRS (v. fig. 21-14*G*). Además, dado que el tiempo entre la despolarización auricular y la despolarización ventricular (es decir, el inicio de la onda delta) está acortado, el intervalo entre la onda P y el complejo QRS está acortado.

La vía de conducción aberrante en el síndrome de WPW también establece un bucle que puede cumplir los requisitos para la reentrada y asociarse por tanto a una **taquicardia supraventricular.** Aunque por lo general se trata de una afección benigna, puede asociarse al menos con una crisis de taquicardia supraventricular en el 50% de los individuos afectados. Las dos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

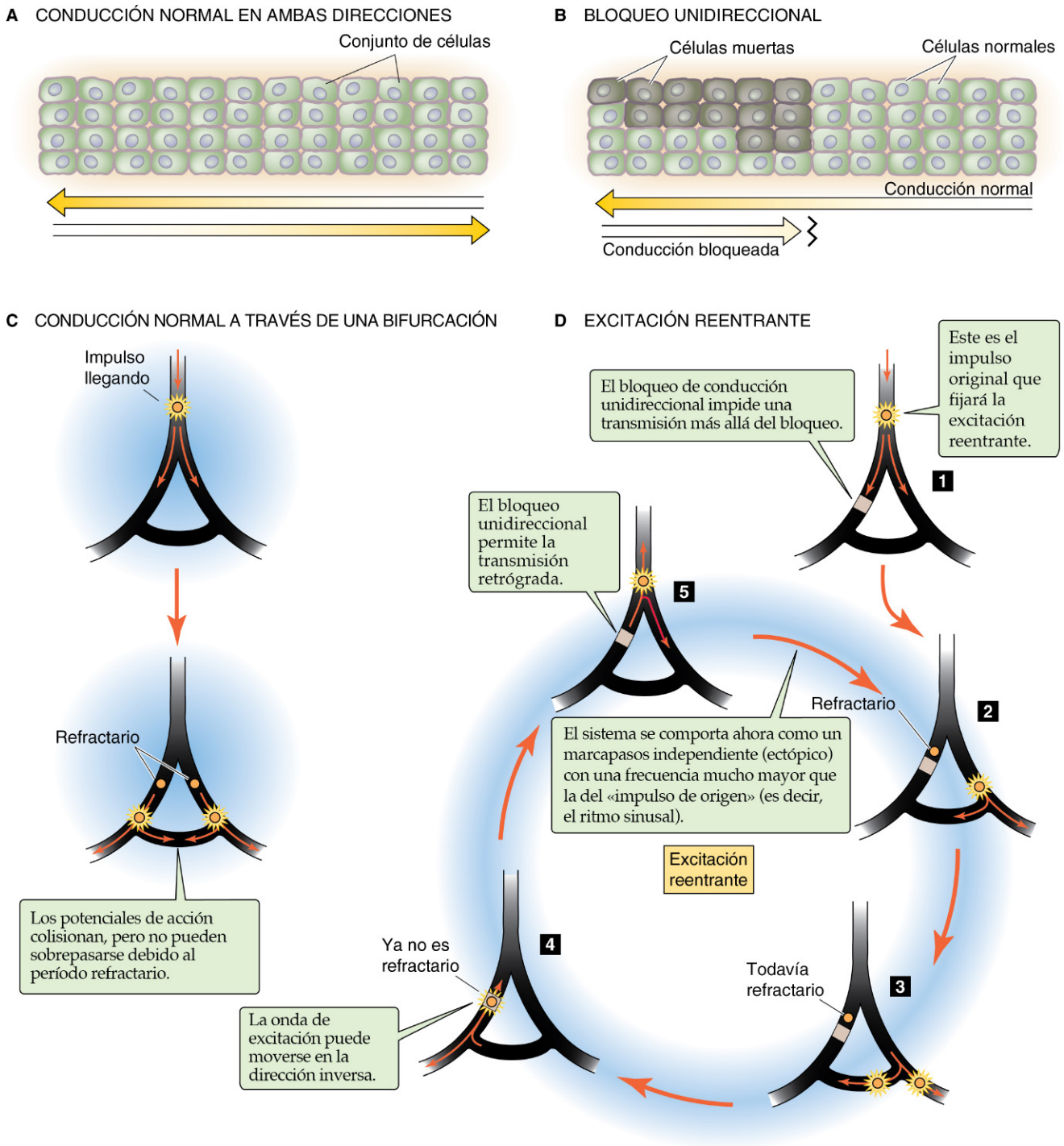


Figura 21-15 Conducción anormal.

taquicardias supraventriculares que se ven con más frecuencia en esta población son la taquicardia supraventricular paroxística y la fibrilación auricular (v. más adelante). La **taquicardia paroxística supraventricular (TPSV)** es una taquicardia regular con una frecuencia ventricular que suele superar los 150 latidos/min. Puesto que la despolarización ventricular sigue ocurriendo a través de la vía de conducción normal, el aspecto del complejo QRS es normal.

Si la dirección de la conducción para la reentrada durante un episodio de TPSV va en la dirección opuesta (es decir, en sentido anterógrado por la vía accesoria y de vuelta a través del nodo AV), la forma del complejo QRS puede ser anormal. Esta situación puede generar una TPSV con complejos QRS anchos y de formas irregulares, ya que la despolarización ventricular no sucede a lo largo de las ramas normales. Unas pocas personas con síndrome de WPW tienen más de una vía accesoria, de manera que pueden existir múltiples bucles de reentrada.

Fibrilación En la fibrilación hay numerosas regiones de actividad eléctrica reentrantes, lo que genera un caos eléctrico que no se asocia a una contracción eficaz. La **fibrilación auricular** N21-15 (v. fig. 21-14*H*) se observa a menudo en pacientes de edad avanzada, a veces con valvulopatía mitral o arteriopatía coronaria, pero a menudo sin signos de una cardiopatía de base. El bucle de reen-

booksmedicos.org

booksmedicos.org

trada en el interior de la aurícula se desplaza de forma rápida y no controlada, generando una sucesión rápida de potenciales de acción que pueden alcanzar los 500 por minuto. Este circuito de reentrada errante se convierte con facilidad en el marcapasos más rápido del corazón, sobrepasando el ritmo del nodo SA y bombardeando al nodo AV. Afortunadamente, el nodo AV no puede repolarizarse con la suficiente rapidez como para dar paso a todos esos impulsos. Solo algunos de ellos pasarán a los ventrículos, dando lugar a la aparición irregular de complejos QRS sin ondas P detectables. La línea de base entre los complejos QRS puede aparecer recta o puede mostrar fluctuaciones pequeñas y rápidas. Aunque solo algunos impulsos auriculares alcanzan los ventrículos, la frecuencia ventricular puede ser bastante alta.

Como las aurículas funcionan fundamentalmente como bombas de refuerzo (v. pág. 508), muchos pacientes toleran la fibrilación auricular sin efectos nocivos e incluso pueden no ser conscientes de que la padecen. Otros pueden sufrir notablemente por la pérdida de la contracción auricular coordinada, sobre todo los ancianos o aquellos que padecen otras cardiopatías. En la mayoría de los individuos es preciso intentar reconvertir el ritmo hacia un ritmo sinusal normal si fuese posible, bien por medios eléctricos o farmacológicos. En caso de que no fuese factible, entonces las tentativas deben dirigirse al menos hacia la reducción de la conducción a través del nodo AV. Por ejemplo, los compuestos digitálicos aumentan la estimulación parasimpática y disminuyen la estimulación simpática del nodo AV, reduciendo la velocidad de la conducción AV y por tanto la frecuencia ventricular (v. pág. 493). Los bloqueantes β-adrenérgicos y los antagonistas de los canales del Ca^{2+} también se usan para controlar la frecuencia ventricular.

La **fibrilación ventricular** (v. fig. 21-14*I*) es una emergencia médica vital. El corazón es incapaz de generar gasto cardíaco porque los ventrículos no son capaces de bombear sangre sin una despolarización ventricular coordinada.

Las alteraciones de la automaticidad pueden originarse en el nodo sinusal o en un foco ectópico

La automaticidad de cualquier tejido cardíaco puede cambiar. Las células de marcapasos pueden experimentar una alteración de la automaticidad o incluso su ausencia completa. Por el contrario, otras células que normalmente carecen de automaticidad (p. ej., músculo ventricular) pueden convertirse en marcapasos «ectópicos». Estos trastornos de la automaticidad constituyen la segunda categoría más importante de las arritmias cardíacas.

Descarga de actividad dependiente de despolarización Un desplazamiento positivo en el potencial diastólico máximo acerca el V_m al umbral para la descarga de un potencial de acción y puede inducir automaticidad en un tejido cardíaco que en condiciones normales carecería de actividad marcapasos. El desarrollo de actividad espontánea inducida por despolarización depende de la interacción de la corriente de Ca^{2+} (I_{Ca}) y la corriente repolarizadora de K^+ (I_K). Este mecanismo puede producir una despolarización marcapasos más rápida en las células de los nodos SA y AV, haciendo que aceleren su estimulación cardíaca. También puede aumentar la frecuencia del marcapasos intrínseco en las células de las fibras de Purkinje que normalmente tienen una actividad de marcapasos muy lenta.

La actividad espontánea inducida por despolarización es particularmente importante en tejidos sin actividad de marcapasos (p. ej., músculo ventricular), que normalmente no muestran despolarización diastólica. Los factores que prolongan significativamente la duración del potencial de acción pueden causar una actividad espontánea inducida por despolarización. Durante la fase de repolarización la I_{Na} permanece inactivada porque la célula está muy despolarizada (fig. 21-16*A*). Sin embargo, la I_{Ca} ha tenido el tiempo suficiente para recuperarse de la inactivación, y como la célula sigue despolarizada desencadena una desviación positiva y lenta en el V_m conocida como **posdespolarización temprana (PDPT).** N21-16 Finalmente, aumenta la I_K y el V_m retorna al potencial de reposo. Estas PDPT, si son más grandes que la mostrada en la figura 21-16*A*, pueden desencadenar una extrasístole. Las extrasístoles ventriculares aisladas (conocidas como contracciones ventriculares prematuras o CVP entre otros muchos términos) pueden aparecer en personas normales. Las alteraciones en el metabolismo celular del Ca^{2+} (comentadas en el apartado siguiente) pueden aumentar la tendencia de un potencial de acción prolongado a producir una extrasístole. Irónicamente, una clase de fármacos usados para tratar las arritmias pueden convertirse en *arritmógenos* al producir PDPT. Por ejemplo, la quinidina puede producir este peligroso efecto adverso, presumiblemente a través de la inhibición de los canales de Na^+ y algunos de los canales de K^+, lo que prolonga el potencial de acción ventricular.

Más de una extrasístole, conocida como **salva de extrasístoles** (v. fig. 21-16*B*), es patológica. Una salva de tres o más extrasístoles ventriculares es el requisito mínimo para el diagnóstico de una **taquicardia ventricular.** Esta arritmia es potencialmente mortal, ya que degenera en fibrilación ventricular (v. fig. 21-14*I*), la cual se asocia a un gasto cardíaco insignificante. La frecuencia cardíaca en la taquicardia ventricular es mucho más rápida de lo normal, habitualmente entre 120 y 150 latidos/min (o más rápida) y el marcapasos que impulsa al latido cardíaco se localiza en el propio ventrículo. La frecuencia cardíaca en la taquicardia ventricular puede llegar a ser tan rápida que el corazón es incapaz de bombear sangre de un modo eficaz.

Síndrome de QT largo Los pacientes con síndrome de QT largo (SQTL) tienen un potencial de acción ventricular prolongado y son propensos a desarrollar arritmias ventriculares. En concreto, son susceptibles de desarrollar una forma de taquicardia ventricular conocida como **torsade de pointes,** en la cual los complejos QRS cambian constantemente sus ejes y su amplitud alrededor de una línea de base. El SQTL puede ser congénito o adquirido. La forma congénita puede implicar mutaciones de los canales de Na^+ cardíacos (v. págs. 188-189) o de K^+ (v. pág. 195). La forma adquirida del SQTL, mucho más frecuente, puede deberse a diversos trastornos electrolíticos (especialmente hipopotasemia e hipocalcemia) o por medicación prescrita o de libre disposición (p. ej., varios antiarrítmicos, antidepresivos tricíclicos y algunos antihistamínicos no sedantes cuando se toman juntamente con ciertos antibióticos, y en especial con la eritromicina).

La sobrecarga de Ca^{2+} y algunos cambios metabólicos también pueden causar arritmias

Sobrecarga de Ca^{2+} La sobrecarga de Ca^{2+} en el corazón tiene numerosas causas posibles. Uno de los factores más frecuentes es la intoxicación digitálica. Otra es la despolarización asociada a lesiones. La sobrecarga de Ca^{2+} ocurre cuando aumenta la $[Ca^{2+}]_i$, haciendo que el RS secuestre demasiado Ca^{2+}. Sobrecargado de esta forma, el RS comienza a vaciar Ca^{2+} de forma cíclica y espontánea y a continuación lo vuelve a captar. La liberación de Ca^{2+} puede ser lo suficientemente grande como para estimular a un canal catiónico no selectivo activado por Ca^{2+} y al intercambiador Na-Ca (v. págs. 123-124). N21-2 Estas corrientes se combinan para producir una I_{ti}, una **corriente transitoria de entrada** que produce

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N21-15 Fibrilación auricular

Colaboración de W. Jonathan Lederer

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardíaca más frecuente. A menudo se manifiesta con síntomas modestos o asintomáticamente y puede diagnosticarse en un ECG rutinario cuando no pueden identificarse con claridad ondas P y el complejo QRS aparece a intervalos «irregularmente irregulares». Comparada con la fibrilación ventricular con su letalidad extrema y rápida, la FA provoca una patología más modesta. Es una arritmia que depende de la alteración de las propiedades eléctricas celulares, de problemas en la organización tisular (p. ej., fibrosis) y de diversos aspectos de base (p. ej., aumento de la presión arterial, aumento del volumen vascular, duración de la fibrilación). La cardioversión funciona mejor solamente cuando se aplica precozmente en el transcurso de la enfermedad y a menudo solo consigue una mejoría a corto plazo. Como la FA se observa a menudo en el contexto de una gran fibrosis auricular y con varios focos de reentrada eléctrica generalizados en ambas aurículas, pueden ser beneficiosos los cambios estructurales cruentos en las vías de conducción auricular. Desde un punto de vista conceptual, estos procedimientos intentan evitar que la actividad eléctrica procedente de varios focos de reentrada impacte en el nodo AV. La realización de cicatrices auriculares para bloquear la conducción de las regiones de reentrada puede ser de ayuda. Normalmente se denominan ablaciones de «laberinto» y suponen procedimientos como la congelación controlada o la destrucción mediante radiofrecuencia de un laberinto complejo en regiones afectadas de las aurículas. La FA suele tener un componente dependiente del Ca^{2+} y a menudo se emplean fármacos para mitigar dicho componente.

N21-16 Actividad desencadenada

Colaboración de W. Jonathan Lederer

Tanto las **posdespolarizaciones tempranas (PDPT**; v. pág. 505) como las **posdespolarizaciones retrasadas (PDPR**; v. pág. 506) subyacen a una forma de arritmia llamada **actividad desencadenada,** que es un latido o una serie de latidos anormales espontáneos.

La automaticidad natural generada por las células marcapasos (p. ej., en el nodo SA) puede ocurrir sin ningún potencial de acción precedente. Por el contrario, para la actividad desencadenada se necesita al menos un potencial de acción precedente. Así pues, si ocurre una posdespolarización pero no se alcanza el umbral, la célula acabará por regresar a su potencial de reposo y no se producirá ninguna actividad desencadenada. No obstante, si una posdespolarización alcanza el umbral puede generar un potencial de acción inusual a partir del cual puede originarse o no otra posdespolarización. Así pues, es posible generar un tren de despolarizaciones espontáneas antes de que la célula regrese finalmente a su potencial de reposo. En el caso de un solo potencial de acción inusual, la actividad eléctrica generaría una extrasístole. En el caso de un tren de despolarizaciones, la actividad eléctrica generaría una salva de extrasístoles.

La diferencia entre las PDPT y las PDPR es que la despolarización adicional en una posdespolarización *temprana* ocurre durante la fase 2 o 3. Por el contrario, con la posdespolarización *retrasada* la despolarización adicional tiene lugar durante la fase 4. Las taquiarritmias ventriculares que se ven en el síndrome de QT largo (SQTL) son un ejemplo de arritmias causadas por posdespolarizaciones *tempranas*. Algunas arritmias inducidas por digitálicos son ejemplos de arritmias causadas por posdespolarizaciones *retrasadas*.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

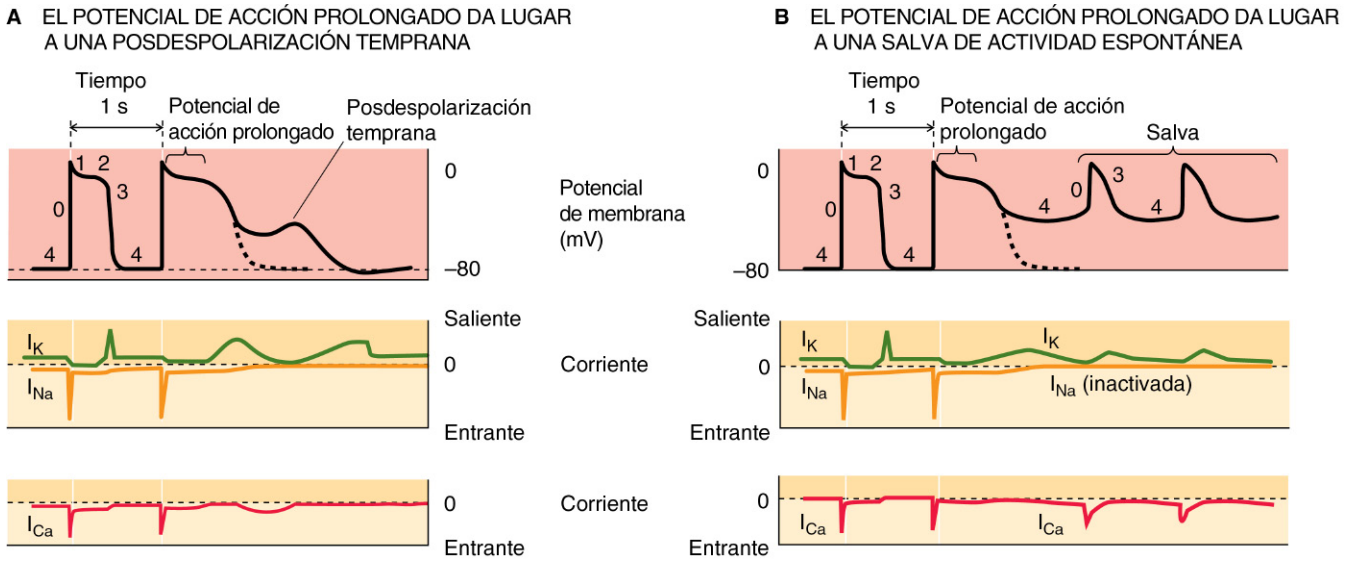


Figura 21-16 Automaticidad anormal en el músculo ventricular. Los registros en esta figura son ideales. **A,** El potencial de acción prolongado mantiene inactivada a la I_{Na} pero permite que interaccionen la I_{Ca} y la I_K y produzcan por tanto una despolarización espontánea, la posdespolarización temprana. **B,** La posdespolarización alcanza el umbral desencadenando una secuencia de varios potenciales de acción lentos de tipo marcapasos que generan extrasístoles.

una **posdespolarización retrasada (PDPR).** N21-16 Cuando la I_{ti} es suficientemente grande puede despolarizar a la célula más allá de su umbral y generar un potencial de acción espontáneo.

Cambios de la conducción dependientes del metabolismo Durante la isquemia y la anoxia ocurren muchos fenómenos celulares, como una disminución de los niveles de ATP intracelulares. Este descenso en la $[ATP]_i$ activa al canal de K^+ sensible al ATP (K_{ATP}), muy abundante en los miocitos cardíacos. De este modo, cuando la $[ATP]_i$ disminuye lo suficiente el K_{ATP} está menos inhibido y las células tienden a volverse menos excitables (es decir, el K_{ATP} ayuda a mantener el V_m cercano al E_K). La activación de este canal podría explicar en parte la desaceleración o el bloqueo de la conducción que puede ocurrir durante la isquemia o en el período periinfarto.

Disociación electromecánica En raras ocasiones los pacientes que han sido reanimados de una parada cardíaca muestran un fenómeno conocido como disociación electromecánica, en el que la actividad ECG del corazón no se acompaña de bombeo de sangre. En muchos casos no se comprende la base de la disociación electromecánica. Sin embargo, en otros casos la causa es obvia. Por ejemplo, el corazón de un paciente con un derrame pericárdico grande puede manifestar una actividad eléctrica normal, pero el líquido entre el corazón y el pericardio puede presionar al corazón (taponamiento cardíaco) e impedir un bombeo eficaz.

BIBLIOGRAFÍA

La lista de referencias está disponible en www.StudentConsult.com.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

BIBLIOGRAFÍA

Libros y revisiones

Antzelevitch C. Cellular basis and mechanism underlying normal and abnormal myocardial repolarization and arrhythmogenesis. Ann Med 2004;36(Suppl 1):5-14.

Bers DM. Excitation-Contraction Coupling and Cardiac Contractile Force. 2nd ed. Boston: Kluwer Academic Publishers; 2001.

Bers DM. Cardiac excitation-contraction coupling. Nature 2002;415:198-205.

Chernoff HM. Workbook in Clinical Electrocardiography. New York: Medcom Press; 1972.

Deal KK, England SK, Tamkun MM. Molecular physiology of cardiac potassium channels. Physiol Rev 1996;76:49-67.

Einthoven W: The string galvanometer and the measurement of action currents of the heart. Nobel Lecture in Physiology or Medicine, vol 2. Amsterdam, Elsevier, 1964.

George AL Jr. Molecular and genetic basis of sudden cardiac death. J Clin Invest 2013;123:75-83.

Hiraoka M, Furukawa T. Functional modulation of cardiac ATP-sensitive K^+ channels. News Physiol Sci 1998;13:131-7.

Irisawa H, Brown HF, Giles W. Cardiac pacemaking in the sinoatrial node. Physiol Rev 1993;73:197-227.

Keating MT, Sanguinetti MC. Molecular and cellular mechanisms of cardiac arrhythmias. Cell 2001;104:569-80.

Kleber AG, Rudy Y. Basic mechanisms of cardiac impulse propagation and associated arrhythmias. Physiol Rev 2004;84:431-88.

Levick JR. An Introduction to Cardiovascular Physiology. 2nd ed Oxford: Butterworth-Heinemann; 1995.

Noble D. Modeling the heart. Physiology 2004;19:191-7.

Sanguinetti MC, Keating MT. Role of delayed rectifier potassium channels in cardiac repolarization and arrhythmias. News Physiol Sci 1997;12:152-7.

Winsor T. The electrocardiogram in myocardial infarction. Clin Symp 1977;29:1-29.

Artículos de revista

Cheng H, Lederer WJ, Cannell MB. Calcium sparks: Elementary events underlying excitation-contraction coupling in heart muscle. Science 1993;262:740-4.

Pogwizd SM, Schlotthauer K, Li L, et al. Arrhythmogenesis and contractile dysfunction in heart failure: Roles of sodium-calcium exchange, inward rectifier potassium current, and residual beta-adrenergic responsiveness. Circ Res 2001;88:1159-67.

Weidmann S. Effect of current flow on the membrane potential of cardiac muscle. J Physiol 1951;115:227-36.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CAPÍTULO 22

EL CORAZÓN COMO BOMBA

Emile L. Boulpaep

EL CICLO CARDÍACO

La secuencia de acontecimientos mecánicos y eléctricos que se repiten con cada latido cardíaco se denomina **ciclo cardíaco.** La **duración** del ciclo cardíaco es la inversa de la frecuencia cardíaca:

$$\text{Duración (s/latido)} = \frac{60\,(\text{s/min})}{\text{frecuencia cardíaca (latidos/min)}} \qquad \textbf{(22-1)}$$

Por ejemplo, para una frecuencia cardíaca de 75 latidos/min el ciclo cardíaco dura 0,8 s u 800 ms.

El cierre y la apertura de las válvulas cardíacas definen las cuatro fases del ciclo cardíaco

La bomba cardíaca es una bomba de dos tiempos. Al igual que una bomba con un pistón alternante, el corazón alterna entre una fase de llenado y una fase de vaciado. En condiciones normales el marcapasos eléctrico en el nodo sinoauricular (v. pág. 490) determina la duración del ciclo cardíaco, y las propiedades eléctricas del sistema de conducción cardíaco y de los miocitos cardíacos determinan la duración relativa de la contracción y la relajación. Este patrón se mantiene estable mientras la frecuencia cardíaca no cambie.

Las **aurículas** cardíacas son cámaras pequeñas. La aurícula derecha recibe el retorno venoso sistémico desoxigenado de las venas cava superior e inferior. La aurícula izquierda recibe sangre oxigenada de los pulmones a través de la circulación pulmonar. Ambas aurículas funcionan más como reservorios pasivos que como bombas mecánicas. Sin embargo, se contraen y dicha contracción aumenta ligeramente el llenado ventricular y el gasto cardíaco (cuadro 22-1).

Las válvulas de acceso a los ventrículos se denominan **válvulas AV (auriculoventriculares).** Permiten que la sangre fluya solamente en una dirección, desde las aurículas a los ventrículos. La válvula localizada entre la aurícula *derecha* y el ventrículo derecho es la **válvula tricúspide,** ya que tiene tres valvas o cúspides. La válvula localizada entre la aurícula *izquierda* y el ventrículo izquierdo es la **válvula mitral,** ya que solo tiene dos valvas que se asemejan al birrete de un obispo.

Las válvulas de salida de los ventrículos se denominan **válvulas semilunares.** También permiten que la sangre fluya en una sola dirección, desde cada ventrículo a un gran vaso de salida. Tanto la **válvula pulmonar,** localizada entre el ventrículo derecho y la arteria pulmonar, como la **válvula aórtica,** localizada entre el ventrículo izquierdo y la aorta, tienen tres valvas.

Las válvulas cardíacas se abren pasivamente cuando la presión en la cavidad anterior a la válvula supera a la posterior, y se cierran pasivamente cuando la presión en la cavidad posterior a la válvula supera a la anterior. El movimiento de los velos valvulares puede detectarse mediante ecocardiografía (v. pág. 427); su cierre genera **ruidos cardíacos** que pueden escucharse con un estetoscopio. El estetoscopio también puede detectar fugas en las válvulas que permiten el reflujo de la sangre a través del orificio valvular (regurgitación), así como lesiones estenóticas que estrechan la apertura valvular forzando a la sangre a pasar a través de un espacio más estrecho (estenosis). Durante ciertas fases del ciclo cardíaco la sangre que pasa a través de lesiones **regurgitantes** o **estenóticas** da lugar a ruidos característicos denominados **soplos** (v. cuadro 17-1).

El ciclo cardíaco puede dividirse artificialmente en fases de muchas maneras. Sin embargo, desde el punto de vista de los ventrículos y las posiciones de sus válvulas debemos considerar un mínimo de cuatro **fases** distintas:

- *Fase de llenado.* La válvula de entrada está abierta y la de salida cerrada.
- *Contracción isovolumétrica.* Ambas válvulas están cerradas y no hay flujo sanguíneo.
- *Fase de vaciado.* La válvula de salida está cerrada y la de entrada abierta.
- *Relajación isovolumétrica.* Ambas válvulas están cerradas y no hay flujo sanguíneo.

En la tabla 22-1 se resumen estas cuatro fases y los acontecimientos clave del ciclo cardíaco. Obsérvese que en el lado derecho y en el lado izquierdo del corazón ocurren los mismos eventos.

Es frecuente separar estas fases en dos partes. La **sístole** abarca a las fases 2 y 3, cuando los ventrículos están contrayéndose, mientras que la **diástole** abarca a las fases 4 y 1, cuando los ventrículos están relajándose. A una frecuencia cardíaca de 75 latidos/min (duración del ciclo = 800 ms) la sístole ocupa unos 300 ms y la diástole unos 500 ms. Al aumentar la frecuencia cardíaca, y por tanto disminuir la longitud del ciclo, la diástole se acorta relativamente más que la sístole.

Por conveniencia, los acontecimientos de la tabla 22-1 comienzan poco tiempo después del inicio de la diástole, con la apertura de las válvulas AV y el inicio del llenado ventricular (fase 1).

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CUADRO 22-1 Importancia (e irrelevancia) de la contracción auricular

La importancia relativa de la contracción auricular a la función cardíaca global es evidente en los pacientes que desarrollan fibrilación auricular (v. fig. 21-14*H*), una arritmia asociada a la pérdida de la «patada» auricular. En esta arritmia, la actividad eléctrica caótica, que bombardea a las aurículas con hasta 500 impulsos por minuto desde todas las direcciones, impide la acción concertada de las fibras musculares cardíacas auriculares necesaria para una contracción auricular coordinada. Como resultado las aurículas fibrilan, imitando una bolsa de gusanos culebreando. En personas sanas con corazones por lo demás sanos, la pérdida de la contracción auricular no suele causar síntomas en reposo, o quizás solo una sensación de latidos cardíacos rápidos o irregulares (es decir, el resultado de la fibrilación auricular). Sin embargo, si el paciente padece un compromiso miocárdico (p. ej., por una cardiopatía isquémica, una hipertensión prolongada o una estenosis mitral), o si padece una disfunción de otros órganos (p. ej., enfisema crónico), la pérdida de la contracción auricular puede reducir aún más el gasto cardíaco condicionando que el paciente desarrolle una insuficiencia cardíaca congestiva florida (v. cuadro 22-4) o incluso un estado de shock (es decir, la presión arterial es tan baja que compromete la perfusión de los tejidos periféricos). El médico puede tratar sin prisas a un paciente con un corazón por lo demás normal, o incluso no tratarle, aunque teniendo siempre en cuenta que los pacientes con fibrilación auricular tienen un riesgo alto de desarrollar trombosis auricular y por tanto posiblemente una embolia cerebral o un ictus. En los pacientes con un miocardio comprometido puede ser necesaria una cardioversión química o eléctrica urgente.

TABLA 22-1 Acontecimientos en el ciclo cardíaco

ACONTECIMIENTOS VALVULARES	ACONTECIMIENTOS DE LA CÁMARA CARDÍACA	FASE	
Apertura de las válvulas AV (tricúspide y mitral)	Llenado ventricular rápido	1	Diástole
	Disminución del llenado ventricular; diástasis	1	Diástole
	Contracción auricular (llenado ventricular adicional)	1	Diástole
Cierre de las válvulas AV (tricúspide y mitral)	Contracción ventricular isovolumétrica (con todas las válvulas cerradas)	2	Sístole
Apertura de las válvulas semilunares (pulmonar y aórtica)	Eyección ventricular rápida (acortamiento muscular rápido)	3	Sístole
	Eyección ventricular reducida (acortamiento muscular más lento)	3	Sístole
Cierre de las válvulas semilunares (pulmonar y aórtica)	Relajación ventricular isovolumétrica (con todas las válvulas cerradas)	4	Diástole
Apertura de las válvulas AV (tricúspide y mitral)			

Las cuatro fases del ciclo cardíaco están acompañadas de cambios en el volumen ventricular, la presión y el flujo N22-1

La figura 22-1 ilustra los cambios en la presión y el volumen que suceden durante el ciclo cardíaco. Las cuatro líneas verticales señalan la cronología de los cuatro *acontecimientos valvulares* que determinan el final de cada una de las cuatro fases definidas previamente:

- El cierre de la válvula AV finaliza la fase 1.
- La apertura de la válvula semilunar finaliza la fase 2.
- El cierre de la válvula semilunar finaliza la fase 3.
- La apertura de la válvula AV finaliza la fase 4.

Las formas de los trazados de la presión para el lado derecho (v. fig. 22-1*A*) y el lado izquierdo (v. fig. 22-1*B*) del corazón son bastante parecidas, salvo que las presiones en el lado derecho son una versión a menor escala de las del lado izquierdo. En ambos casos los trazados comienzan en el *medio* de la fase 1; es decir, en el período de llenado lento al final de la diástole denominado **diástasis** (del griego *dia* [aparte] + *histanai* [colocado]). Obsérvese que los cambios de volumen en el ventrículo izquierdo son exactamente los mismos que en el ventrículo derecho, ya que los gastos cardíacos de ambos lados del corazón son prácticamente idénticos (v. pág. 414). Para ilustrarlo nos centraremos en los registros del corazón *izquierdo* (v. fig. 22-1*B*).

Período de diástasis (mitad de la fase 1) Durante la diástasis se abre la válvula mitral, pero fluye poca sangre desde la aurícula izquierda al ventrículo izquierdo; el volumen ventricular aumenta lentamente y se aproxima a su valor de meseta. Las presiones en la aurícula izquierda y el ventrículo izquierdo aumentan lentamente, impulsadas por la presión en las venas pulmonares, que es ligeramente mayor. La presión auricular discurre paralela a la presión ventricular, o un poco por encima, ya que la válvula mitral está completamente abierta y el flujo entre las dos cámaras es mínimo. La onda P del electrocardiograma (ECG; v. pág. 493), que se corresponde con la excitación auricular, aparece al final de esta fase.

Contracción auricular (final de la fase 1) Inmediatamente tras la onda P se produce la contracción auricular, la cual provoca que una cantidad variable de sangre pase al ventrículo izquierdo. En una persona en reposo la contracción auricular transfiere al ventrículo izquierdo un volumen de sangre que representa <20% del volumen sistólico posterior, a menudo mucho menos. Esta cifra puede aumentar hasta el 40% durante un ejercicio intenso (v. cuadro 22-1). La contracción auricular causa un leve incremento de la presión intraauricular y un aumento comparable de la presión y el volumen ventricular. Durante todo este período, la presión aórtica disminuye a medida que la sangre fluye hacia la periferia.

Contracción isovolumétrica (fase 2) La sístole empieza cuando los ventrículos comienzan a despolarizarse, lo que se manifiesta por el complejo QRS en el ECG. Los ventrículos se contraen y poco después la presión del ventrículo izquierdo supera a la de la aurícula izquierda (primer cruce de los trazados de presión

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N22-1 Carl J. Wiggers

Colaboración de Walter Boron

Carl J. Wiggers (1883-1963) fue el director del Departamento de Fisiología en la Western Reserve University in Cleveland (1918-1953), sustituyendo a John Macleod (1903-1918). N51-3 Fue el mentor de varias docenas de fisiólogos renombrados, como Corneille Heymans. N23-2

Wiggers realizó numerosas contribuciones en el campo de la fisiología cardiovascular, siendo una de ellas la curva de presión-volumen, conocida como **diagrama de Wiggers.**

BIBLIOGRAFÍA

Case Western Reserve University: Physiology and biophysics: History. http://physiology.case.edu/about_us/history/. Consultado el 29 de mayo de 2015.

Wikipedia. s.v. Carl J. Wiggers. Última modificación el 30 de abril de 2015. http://en.wikipedia.org/wiki/Carl_J._Wiggers. Consultado el 29 de mayo de 2015.

http://www.the-aps.org/fm/presidents/introcjw.html. Consultado el 30 de agosto de 2015.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

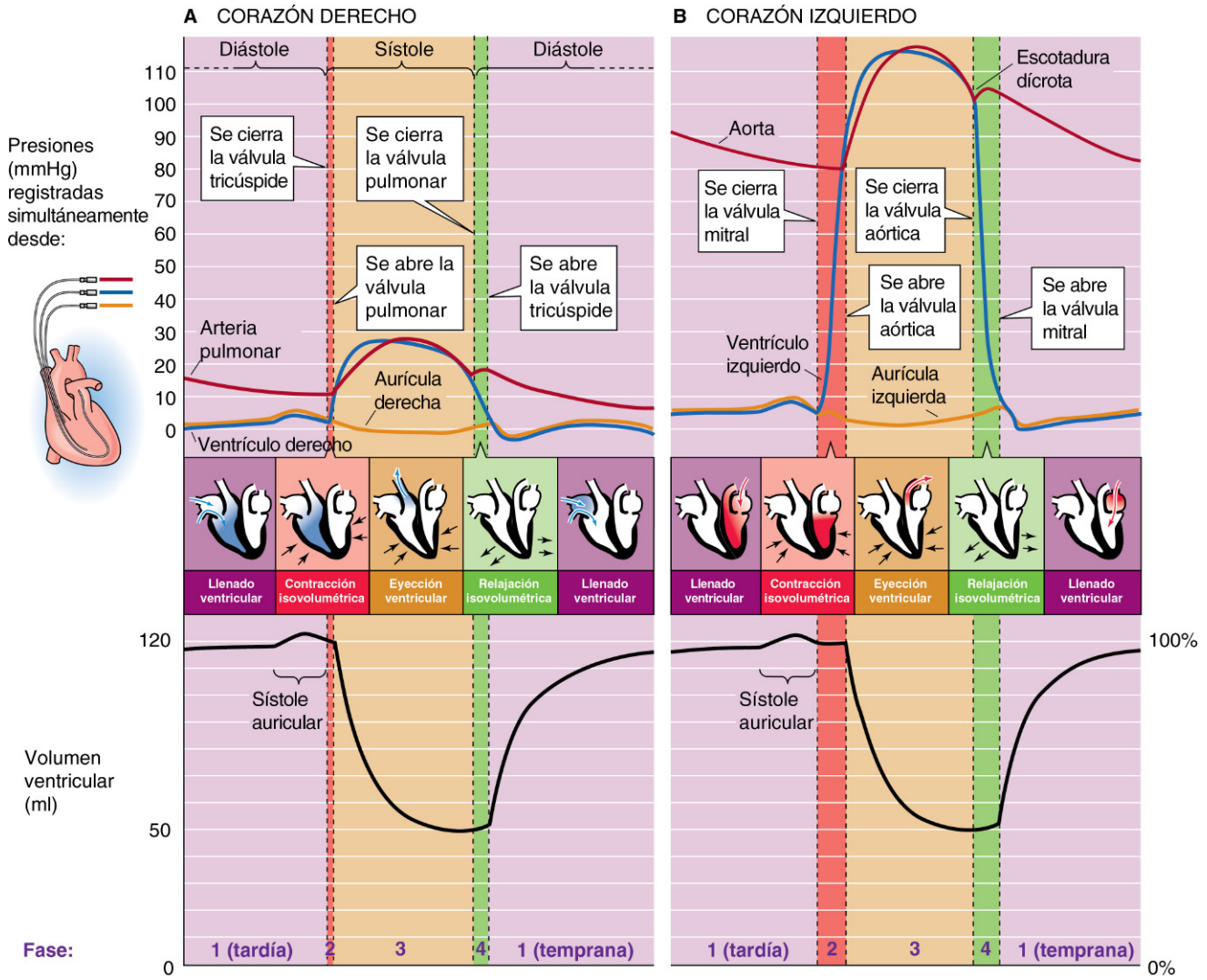


Figura 22-1 Presiones y volúmenes ventriculares durante el ciclo cardíaco. **A,** Corazón derecho. **B,** Corazón izquierdo. El recuadro muestra la colocación de catéteres usados para realizar mediciones de presión en el corazón derecho.

azul y naranja en la fig. 22-1*B,* arriba). Como resultado la *válvula mitral se cierra*. Durante todo este tiempo la válvula aórtica se ha mantenido cerrada. Así pues, el ventrículo izquierdo se contrae con las válvulas mitral y aórtica cerradas. Como la sangre no tiene ningún sitio donde ir, el resultado es una contracción isovolumétrica que provoca que la presión en el ventrículo izquierdo aumente rápidamente y llegue a superar a la presión de la aorta (primer cruce entre los trazados azul y rojo), causando la apertura de la válvula aórtica.

Expulsión (eyección) del flujo de salida (fase 3) La expulsión (eyección) comienza cuando *se abre la válvula aórtica*. Durante la primera parte de la fase 3, **eyección rápida,** la presión ventricular (trazado azul en la fig. 22-1*B,* arriba) continúa aumentando, seguida inmediatamente de una rápida elevación de la presión aórtica, que al principio es ligeramente menor (trazado rojo). Acompañando a estos incrementos rápidos de la presión se produce una reducción abrupta del volumen ventricular (v. fig. 22-1*B,* abajo) a medida que la sangre fluye hacia la aorta. La presión aórtica continúa aumentando y llega a superar a la presión ventricular (segundo cruce de los trazados azul y rojo en la fig. 22-1*B,* arriba) justo antes de que empiecen a disminuir las presiones aórtica y ventricular. A pesar de la inversión del gradiente de presión a través de la válvula aórtica, las cúspides de la válvula aórtica no se cierran instantáneamente debido a la inercia del flujo sanguíneo, N22-2 que imparte una energía cinética considerable a la sangre. Durante la parte final de la fase 3, **eyección reducida,** decrece la velocidad del descenso del volumen ventricular y tanto la presión ventricular como la aórtica disminuyen. Durante toda la fase de eyección fluyen unos 70 ml de sangre hacia la aorta, dejando en el ventrículo unos 50 ml.

Relajación isovolumétrica (fase 4) Al final de la fase de eyección, el flujo de sangre a través de la válvula aórtica desciende a valores extremadamente bajos hasta que incluso se invierte la dirección (es decir, se da un flujo retrógrado o negativo). En este punto la *válvula aórtica se cierra,* lo que define el inicio de la diástole. En el momento en que el flujo sanguíneo en la aorta se vuelve brevemente positivo (es decir, anterógrado) hay una pequeña elevación en el trazado de la presión aórtica. El resultado es la **escotadura dícrota** (del griego *dikrotos* [doble latido]), o **incisura,** y la onda dícrota posterior que interrumpe la tendencia general descendente de la presión aórtica. Como la válvula aórtica y la mitral están cerradas y no puede entrar sangre en el ventrículo izquierdo, este es un

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N22-2 Componente inercial del flujo en la aorta

Colaboración de Emile L. Boulpaep

Como se describe en N22-3, cuando la presión y el flujo fluctúan la relación $\Delta P = F \cdot R$ similar a la ley de Ohm debería sustituirse por $\Delta P = F \cdot Z$, donde Z es una **impedancia mecánica** compleja. En este término de impedancia se engloban componentes que describen a la impedancia elástica, la impedancia viscosa (de resistencia) y la impedancia inercial.

En la figura 22-1*B* (y también en el panel superior de la fig. 22-2) las *curvas de presión* para el ventrículo izquierdo (curva azul) y la aorta (curva roja) se cruzan en el medio de la fase de eyección. Aun así, la válvula aórtica no se cierra en dicho instante, a pesar de la inversión aparente del gradiente de presión. La *curva de flujo* en la aorta (curva negra en el segundo panel de la fig. 22-2) es otra prueba de que la válvula aórtica permanece abierta: incluso tras la aparente inversión del gradiente de presión inmediatamente después de la eyección máxima el flujo sanguíneo sigue siendo positivo durante el resto de la fase de eyección.

El flujo sanguíneo en la aorta es un buen ejemplo de un caso en el que la dinámica del flujo tiene un carácter fundamentalmente **inercial.** Durante la eyección la aorta recibe la totalidad del volumen sistólico del ventrículo izquierdo a una velocidad lineal alta. Así pues, la energía cinética (1/2 mv^2) es grande, ya que el flujo aórtico transporta una gran cantidad de masa de sangre *(m)* a una velocidad alta *(v).* El *término distensibilidad* (fundamentalmente distensibilidad radial) dentro de la impedancia compleja de la aorta no es tan importante, ya que el flujo axial es mucho más importante que el flujo radial. El *término resistencia viscosa* dentro de la impedancia compleja de la aorta es mínimo, ya que el radio de la aorta es grande y la resistencia es inversamente proporcional a r^4 (v. ecuación 17-11). Así pues, la impedancia inercial en la aorta se convierte en un determinante fundamental de la impedancia global *Z.*

La dominancia de la impedancia inercial se ilustra por el hallazgo de que la válvula aórtica no se cierra a pesar de la inversión del gradiente de presión entre el ventrículo izquierdo y el arco aórtico cuando se mide mediante catéteres permanentes con *orificios laterales.* Como se muestra en la figura 17-11, el parámetro «presión lateral» no tiene en cuenta el momento cinético (es decir, las fuerzas de Bernouilli) a lo largo del eje del flujo sanguíneo. Si incluyésemos el componente inercial en nuestra medición de la ΔP, midiendo la presión con catéteres de cara a la corriente, como lo demuestra el catéter más alto de la figura 17-11, no observaríamos ninguna inversión de la presión. Así pues, no se viola ninguno de los principios de la ecuación $\Delta P = F \cdot Z$, es decir, que la sangre sigue fluyendo siguiendo el gradiente de energía.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

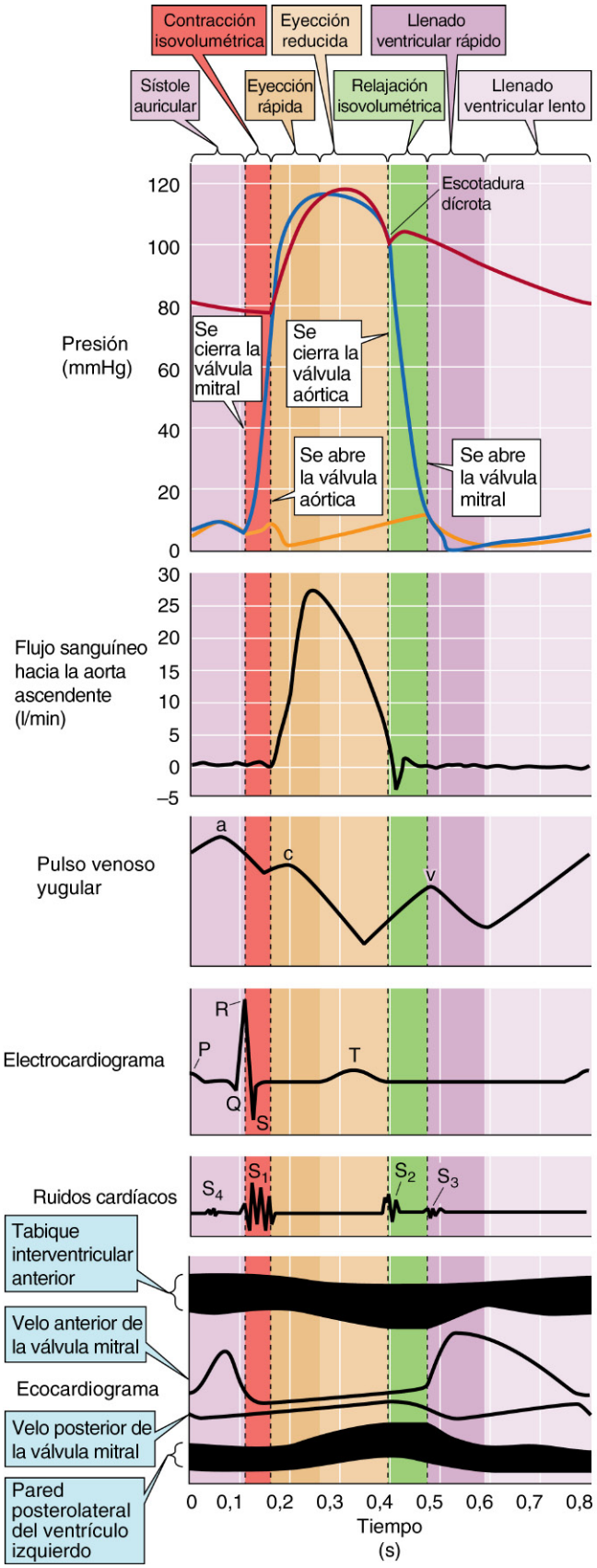


Figura 22-2 Fenómenos mecánicos, eléctricos, acústicos y ecocardiográficos en el ciclo cardíaco. *Arriba,* una repetición de la figura 22-1*B* con tres modificaciones: 1) el ciclo cardíaco comienza con la contracción auricular; 2) la fase 1 del ciclo cardíaco tiene tres subpartes: llenado ventricular rápido, llenado ventricular lento y sístole auricular, y 3) la fase 3 tiene dos subpartes: eyección ventricular rápida y reducida.

período de relajación isovolumétrica. La presión en el ventrículo izquierdo disminuye rápidamente.

Período de llenado ventricular rápido (comienzo de la fase 1) La *válvula mitral se abre* cuando la presión ventricular desciende por debajo de la existente en la aurícula izquierda (segundo cruce de los trazados azul y naranja en la fig. 22-1*B*). Inmediatamente tras la apertura de la válvula mitral el volumen del ventrículo empieza a aumentar rápidamente (v. fig. 22-1*B,* abajo). Durante este período de llenado ventricular rápido, las presiones en la aurícula y el ventrículo izquierdos evolucionan en paralelo porque la válvula mitral está completamente abierta. A continuación tiene lugar un período de descenso relativo del llenado, que es el período de diástasis con el que empezamos esta descripción. Así pues, la diástole abarca tanto al período de llenado ventricular rápido como al de diástasis. Como ya hemos señalado, la duración de la diástole disminuye al aumentar la frecuencia cardíaca. En este caso lo primero que se acorta es el período de llenado ventricular más lento (es decir, la diástasis).

Durante el llenado ventricular rápido la válvula aórtica permanece cerrada. Como la sangre sigue fluyendo hacia la periferia, la presión aórtica disminuye por el retroceso de la pared elástica de la aorta (v. cuadro 22-2). Este descenso continúa durante la diástasis.

El ECG, el fonocardiograma y el ecocardiograma siguen el patrón cíclico del ciclo cardíaco

Cambios mecánicos, eléctricos, acústicos y ecocardiográficos característicos acompañan al patrón cíclico básico de los cambios de presión y volumen cardíacos. En la figura 22-2 se muestran estos eventos para el corazón izquierdo y la circulación sistémica. Obsérvese que los registros de presión en el panel superior de la figura 22-2 comienzan con la contracción auricular, es decir, ligeramente más tarde que en la figura 22-1.

Flujo sanguíneo aórtico El flujo sanguíneo desde el ventrículo izquierdo a la aorta ascendente (v. fig. 22-2, segundo panel desde arriba) aumenta más rápidamente durante la fase de eyección rápida del ventrículo izquierdo. El pico del flujo aórtico define el inicio de la fase de eyección reducida.

Pulso venoso yugular En el tercer panel de la figura 22-2 se aprecia el pulso venoso yugular comparándolo con la cronología de otros acontecimientos. Comentaremos el pulso venoso yugular más adelante en este mismo capítulo.

Electrocardiograma El ECG (v. fig. 22-2, cuarto panel desde arriba, y págs. 493-496) empieza en la mitad de la onda P (despolarización auricular). El complejo QRS (despolarización ventricular) es el preludio de la fase de ascenso en la presión ventricular. La onda T (repolarización ventricular) ocurre en la fase de eyección reducida.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

TABLA 22-2 Ruidos cardíacos

RUIDO	DESCRIPCIÓN	ACONTECIMIENTOS ASOCIADOS
S_1	Primer ruido cardíaco (suena como un «lub») Dos componentes, uno mitral M_1 y otro tricuspídeo T_1	Cierre de las válvulas mitral y tricúspide
S_2	Segundo ruido cardíaco (suena como un «dub») Un componente aórtico A_2 y un componente pulmonar P_2	Cierre de las válvulas aórtica y pulmonar
CHA	Chasquido de apertura	Apertura de una válvula mitral estenótica
S_3	Tercer ruido cardíaco	Galope de llenado diastólico o galope ventricular o protodiastólico
S_4	Cuarto ruido cardíaco	Ruido auricular que crea un galope auricular o presistólico

Fonocardiograma y ruidos cardíacos La apertura y el cierre de las válvulas se acompañan de los denominados **ruidos cardíacos** (v. fig. 22-2, quinto panel desde arriba), que se escuchan fácilmente con un estetoscopio o bien pueden registrarse con un estetoscopio digital y almacenarse en forma de fonocardiograma (tabla 22-2). Las frecuencias dominantes de los ruidos cardíacos son menores (110 a 180 Hz) que las de los soplos cardíacos (v. cuadro 17-1) secundarios a turbulencias (180 a 500 Hz). Cada una de las líneas de puntos verticales de la figura 22-2 indica el movimiento de dos válvulas, una en el lado derecho del corazón y otra en el lado izquierdo. Así pues, dos válvulas pueden contribuir a un único ruido cardíaco, aunque el oído es capaz a menudo de separar los dos componentes. El fonocardiograma de la figura 22-2 muestra la cronología de los dos ruidos cardíacos principales, o fisiológicos (S_1 y S_2), así como de otros dos ruidos (S_3 y S_4) que se escuchan en ocasiones.

Los ruidos cardíacos fisiológicos S_1 y S_2 se escuchan tras el cierre de las válvulas cardíacas: las válvulas mitral y tricúspide para S_1 y las válvulas aórtica y pulmonar para S_2. Sin embargo, la aposición real de los velos valvulares (es decir, el «portazo») no produce el ruido. Más bien son las vibraciones secundarias a la tensión súbita en las válvulas AV y en las paredes ventriculares adyacentes las que generan el **primer ruido cardíaco S_1.** Del mismo modo, las vibraciones de las paredes y columnas de sangre de los grandes vasos generan el **segundo ruido cardíaco S_2** tras el cierre de las válvulas semilunares. Estas vibraciones se propagan a través de los tejidos adyacentes hasta la pared torácica, donde normalmente puede oírse el primer y el segundo ruido cardíaco con la ayuda de un estetoscopio. S_1 suele ser más fuerte, más largo y de menor frecuencia que S_2.

Aunque las cuatro líneas verticales que definen las cuatro fases del ciclo cardíaco son muy similares para el lado derecho y el lado izquierdo del corazón, estas no se alinean a la perfección entre sí, como puede apreciarse al comparar la figura 22-1*A* y *B*. Por ejemplo, la válvula aórtica suele cerrarse inmediatamente antes que la válvula pulmonar. Esta diferencia de cronología produce el **desdoblamiento fisiológico** de los componentes A_2 (es decir, aórtico) y P_2 (es decir, pulmonar) del segundo ruido cardíaco. Como veremos más adelante (v. págs. 517-519), la inspiración acentúa el desdoblamiento de S_2. Cambios patológicos que acentúen la asincronía entre el lado izquierdo y el lado derecho del corazón (p. ej., el bloqueo de rama derecha) también pueden dar lugar al desdoblamiento del *primer* ruido cardíaco.

Con el aumento de la rigidez de la válvula mitral que se ve en la estenosis mitral, la apertura de la válvula puede generar un ruido adicional, llamado **chasquido de apertura (CHA),** en la protodiástole inmediatamente después de S_2.

Un **tercer ruido cardíaco fisiológico, S_3,** está presente en algunos individuos normales y en particular en los niños. S_3 aparece en la protodiástole cuando el llenado rápido de los ventrículos da lugar a un retroceso de las paredes ventriculares que tienen una distensibilidad limitada. También puede oírse un S_3 en los adultos cuando el ventrículo está tan sobrellenado al final de la sístole que al añadir 70 ml más de sangre durante la diástole el ventrículo alcanza un volumen en el que la distensibilidad ventricular es muy baja. El resultado es un retroceso acentuado que se escucha como S_3. Un S_3 puede originarse desde el lado izquierdo o el lado derecho del corazón. El «ritmo de galope» consiste en el agrupamiento de tres ruidos cardíacos que, en conjunto, suenan como los cascos de un caballo galopando. Cuando se añade un S_3 a los S_1 y S_2 fisiológicos se crea una secuencia de tres ruidos, S_1-S_2-S_3 que se denomina **galope protodiastólico** o galope ventricular.

El **cuarto ruido cardíaco, S_4,** cuando está presente coincide con la contracción auricular. Suele escucharse en condiciones patológicas en las que una contracción auricular inusualmente fuerte se combina con una distensibilidad baja del ventrículo izquierdo. Cuando se suma un S_4 se genera otra secuencia de tres ruidos, S_4-S_1-S_2, que también es un ritmo de galope, el **galope presistólico** o galope auricular.

Ecocardiograma La ecocardiografía la comentamos en la página 427. Como muestra el ecocardiograma del panel inferior de la figura 22-2, la separación entre los velos valvulares anterior y posterior de la válvula mitral aumenta durante la contracción auricular. Al inicio de la fase 2 se juntan los velos valvulares, y permanecen unidos hasta el llenado ventricular rápido al inicio de la fase 1, cuando la separación de los velos alcanza su máximo. Los velos vuelven a acercarse durante la fase de llenado ventricular lento hasta la siguiente contracción auricular.

El ciclo cardíaco genera ondas de flujo en la aorta y los vasos periféricos

Con el cierre y la apertura de las válvulas de salida del corazón (es decir, válvulas pulmonar y aórtica), el flujo sanguíneo y la velocidad de la sangre a través de estas válvulas oscila desde prácticamente cero hasta valores altos cuando las válvulas se abren. El *flujo sanguíneo* en el arco aórtico en realidad oscila entre valores ligeramente negativos y valores sumamente positivos (fig. 22-3*A*, panel 1). La *presión* en el arco aórtico normalmente oscila entre 80 y120 mmHg (v. fig. 22-3*B*, panel 1), pero es sumamente variable de un individuo a otro. En las arterias periféricas también ocurren cambios fásicos en la presión y el flujo. La presión arterial suele medirse en una arteria grande, como la arteria braquial (v. pág. 421). Como entre la aorta y este vaso de gran calibre proximal el descenso de la presión es escaso, las presiones arteriales **sistólica** y **diastólica** medidas, así como la presión del pulso y la presión arterial media (v. pág. 418) se aproximan bastante a las presiones aórticas correspondientes.

Si los vasos sanguíneos fuesen rígidos, si la resistencia *(R)* fuese constante y si la presión impulsora (ΔP) también fuese constante

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

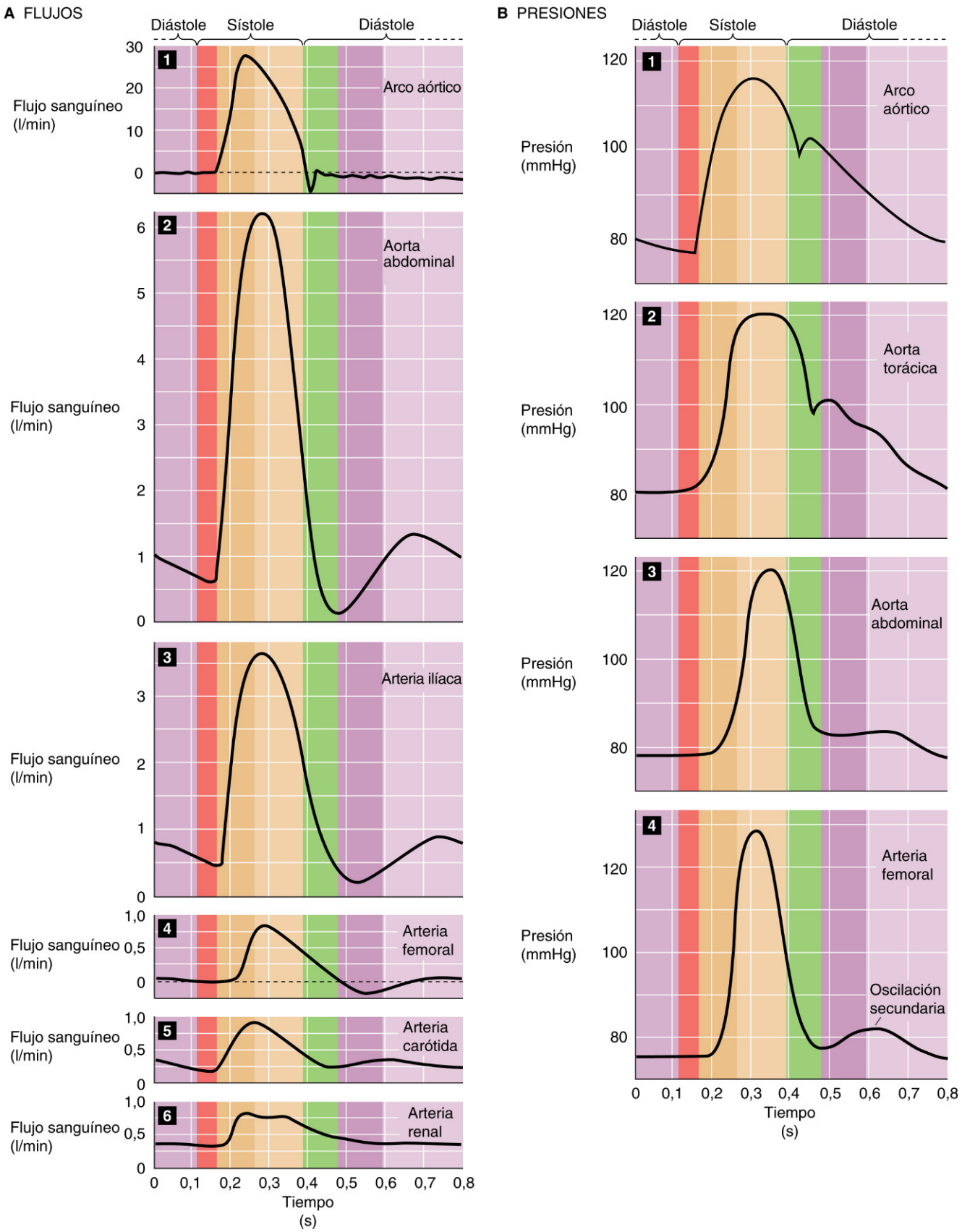


Figura 22-3 Perfiles de flujo **(A)** y presión **(B)** en la aorta y en vasos de menor calibre.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

a lo largo de todo el ciclo cardíaco, describiríamos el flujo sanguíneo *(F)* por una relación simple como la ley de Ohm, tal y como hicimos en la ecuación 17-1. Sin embargo, como los vasos sanguíneos son distensibles (de manera que la *R* varía con la presión; v. fig. 19-7*B*) y la presión y el flujo aórticos varían durante el ciclo cardíaco, no podemos describir de esta manera a las arterias reales. En el campo de la hidráulica los flujos y las presiones oscilantes no solo tienen una **amplitud,** sino también una **fase.** Como resultado, el cociente $\Delta P/F$ ya no es la resistencia, una cantidad simple *in*dependiente del tiempo, sino una cantidad *compleja* denominada **impedancia mecánica** N22-3 que depende de la «resistencia» clásica y de la distensibilidad y las propiedades inerciales de los vasos y la sangre.

Debido a estas propiedades de resistencia, distensibilidad e inercia, las ondas de presión y flujo en los vasos distales a la aorta no son las mismas que en la aorta. En lugar de esto, cuanto más alejados estén los vasos de la aorta más diferentes serán las ondas de presión y de flujo.

Arco aórtico El *flujo* máximo a través del arco aórtico durante la fase de eyección rápida es notablemente alto, de unos 30 l/min (banda marrón clara en la fig. 22-3*A,* panel 1). La velocidad lineal máxima es de unos 100 cm/s, lo que facilita que la sangre alcance el valor crítico del número de Reynolds para la turbulencia (v. pág. 416). La eyección rápida de la sangre también da lugar a una elevación rápida de la *presión* en la aorta hasta un valor mayor que la del ventrículo (v. fig. 22-3*B,* panel 1). Aunque el gradiente de presión a través de la válvula se invierte, la válvula no se cierra, tal y como lo demuestra el flujo continuo de sangre desde el ventrículo a la aorta. El motivo de que el flujo se mantenga en dirección anterógrada es el componente *inercial* del flujo sanguíneo, que supone una energía cinética considerable. A la larga, la sangre en el arco aórtico se desacelera lo suficiente como para que el flujo llegue a cero e incluso a valores negativos (generando reflujo a través de la válvula). Cuando la válvula aórtica se cierra produce la escotadura dícrota en el trazado de presión aórtica.

Aorta toracoabdominal y arterias de gran calibre Las curvas de presión y flujo empiezan a ser diferentes inmediatamente después del arco aórtico. Los registros en los paneles 2 a 4 de la figura 22-3*A* muestran las curvas de flujo para la aorta abdominal y para algunas de sus ramas grandes. El flujo sistólico máximo va disminuyendo a medida que se avanza desde la aorta hacia la periferia (arterias ilíacas y femorales), como cabría prever por la ramificación de los vasos. Sin embargo, en la aorta abdominal se aprecia un fenómeno nuevo. Como la aorta elástica que almacenó la sangre durante la sístole libera sangre durante la diástole, aparece un segundo pico de flujo. Obsérvese que este *componente diastólico* del flujo es mayor en la aorta abdominal que en la arteria ilíaca más distal y casi siempre está ausente en la arteria femoral. Merece una mención particular el notable flujo diastólico en las arterias carótidas y renales (v. fig. 22-3*A,* paneles 5 y 6). La base del componente diastólico del flujo es el tema del cuadro 22-2.

El ciclo cardíaco también genera ondas de presión en la aorta y los vasos periféricos

Las curvas de *presión* en la figura 22-3*B* muestran que al crecer la distancia desde el corazón (paneles 1 a 4) la porción ascendente de la onda se vuelve más pronunciada y el pico se estrecha más. Como el pico aumenta gradualmente en altura y la presión mínima disminuye gradualmente, la presión del pulso cada vez se hace mayor. Al incrementarse la distancia desde el corazón aparece una segunda oscilación de presión importante durante la diástole (v. fig. 22-3*B,* cuarto panel). De este modo, aunque las ondas de presión están distorsionadas no están amortiguadas. Podría parecer ilógico que la presión arterial máxima aumentase a medida que nos fuésemos alejando del corazón (¿está fluyendo la sangre en contra de un gradiente de presión?), pero en realidad la presión arterial *media* disminuye muy ligeramente al ir aumentando la distancia desde el corazón.

Arterias terminales y arteriolas Los flujos en las arterias más pequeñas son por fuerza escasos. Aquí se invierte la tendencia hacia un aumento de la presión máxima. Por el contrario, la onda del pulso se amortigua por dos motivos. En primer lugar, como estamos trabajando con muchos vasos en paralelo con un área de la pared agregada grande, la complianza total aumenta amortiguando la onda de presión. En segundo lugar, como estas arterias más pequeñas tienen un radio más pequeño y por tanto una resistencia bastante mayor, la presión arterial media debe disminuir en proporción a esta mayor resistencia. Así pues, a diferencia de lo que sucede en las arterias de mayor calibre, la amortiguación predomina sobre la distorsión.

Capilares Cuando la sangre llega a los capilares, la amortiguación es tan intensa que las pulsaciones (es decir, oscilaciones de presión) normalmente no ocurren y el flujo sanguíneo es continuo. La excepción son los capilares pulmonares; sus vasos anterógrados además de ser cortos tienen resistencia baja y distensibilidad alta. La pulsación de los capilares sistémicos solo sucede en caso de un aumento marcado de la presión del pulso, como en los pacientes con regurgitación (insuficiencia) aórtica o hipertiroidismo, o en casos de vasodilatación periférica generalizada.

La distorsión de las ondas de presión es el resultado de la propagación a lo largo del árbol arterial

Imaginemos que estamos escuchando el corazón de un paciente con un estetoscopio mientras palpamos simultáneamente el pulso de la arteria radial cerca de la muñeca. Por cada latido que escuchamos percibimos una pulsación radial. Sabemos que la presión máxima en el ventrículo izquierdo ocurre a mitad de camino entre el primer y el segundo ruido cardíaco pero el retraso entre el punto medio de los dos ruidos cardíacos y el máximo del pulso radial es solamente de 0,1 segundos. Los eritrocitos (glóbulos rojos, GR) tardan varios segundos en fluir desde el corazón hasta la muñeca. ¿Por qué entonces somos capaces de percibir el pulso poco después del latido cardíaco?

La respuesta es que los vasos sanguíneos conducen el pulso palpable como una **onda de presión.** La velocidad lineal de los GR transportados por la sangre mediante convección oscila entre 1 m/s en la aorta hasta valores realmente pequeños en los capilares (v. pág. 448). Sin embargo, la onda de presión viaja a una velocidad de 5 a 6 m/s en la aorta, aumentando hasta 10 a 15 m/s en las arterias pequeñas.

El ejemplo siguiente ilustra la diferencia entre la velocidad de una onda de presión y la de la convección. Imaginemos que dos personas están sumergidas en un río flotando corriente abajo (convección). Ahora la persona que está corriente arriba hace un ruido bajo el agua. Las ondas de sonido (un ejemplo de una onda de presión) viajan hasta la persona que está corriente abajo con una velocidad que es bastante mayor que la velocidad del río.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N22-3 Impedancia mecánica del flujo sanguíneo

Colaboración de Emile Boulpaep

Empezamos este capítulo trazando una analogía entre el flujo de sangre y la corriente eléctrica descrita por la ley de Ohm de la hidrodinámica: $\Delta P = F \times R$. Sabemos ahora que hay otros factores que influyen sobre la presión. Además de la resistencia al flujo R (analogía = reostato óhmico), también debemos tener en cuenta la distensibilidad C (analogía eléctrica = capacitancia) y la inercia L (analogía eléctrica = inductancia). Un problema parecido se observa cuando en la electricidad entran en juego corrientes alternas (en oposición a la corriente directa). En la ley de Ohm para la corriente alterna $E = I \times Z$, donde Z es una cantidad compleja llamada impedancia. Z depende de la resistencia eléctrica R, la capacitancia eléctrica C y la inductancia eléctrica L. Del mismo modo, en el caso del flujo sanguíneo podemos escribir $\Delta P = F \times Z$, donde Z también es una cantidad compleja llamada **impedancia mecánica,** que abarca lo siguiente:

1. **Impedancia distensible** que se opone al cambio de volumen (elasticidad del vaso).
2. **Impedancia viscosa (o de resistencia)** que se opone al flujo (fuerzas de cizallamiento en el líquido). Este término es la R de la ley de Ohm de la hidrodinámica: $\Delta P = F \times R$ (v. ecuación 17-1).
3. **Impedancia inercial** que se opone a un cambio en el flujo (energía cinética del líquido y los vasos).

Teniendo en cuenta todas estas fuentes de presión, podemos afirmar que la diferencia de presión total en cualquier punto del tiempo, en lugar de venir dada por la ley de Ohm, es

$$P_{\text{total}} = P_{\text{gravedad}} + P_{\text{distensible}} + P_{\text{resistencia viscosa}} + P_{\text{inercial}} \qquad \textbf{(NE 22-1)}$$

El término P_{gravedad} en la ecuación anterior se comenta en las páginas 418-419 en la sección titulada «La fuerza de la gravedad crea una diferencia de presión hidrostática cuando existe una diferencia de altura».

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CUADRO 22-2 Efecto de la distensibilidad aórtica sobre el flujo sanguíneo

En las arterias de gran calibre próximas a la aorta, como las carótidas o las arterias renales, el flujo sanguíneo total tiene un gran componente diastólico (v. fig. 22-3*A*, paneles 5 y 6). Este notable componente diastólico se debe en gran parte a la elevada **distensibilidad** de las paredes de los vasos y a la **expansión radial** de los vasos durante la eyección ventricular. Podemos llegar a comprender, al menos de forma intuitiva, la contribución radial al flujo en la aorta y las arterias de gran calibre examinando la capacidad de la aorta para almacenar y ceder energía durante la aceleración y la desaceleración del flujo.

En la figura 22-4 se comparan dos ramas de un sistema hidráulico de radio y longitud idénticas. Una rama (rama 1) es rígida y compuesta de cristal; la otra (rama 2) es elástica y de goma. Ambas ramas finalizan en una boquilla con una resistencia al flujo de salida que es análoga a la resistencia de las arteriolas. Si asumimos que la resistencia de la boquilla es mayor que la del tubo de cristal o el de goma, podemos ignorar el efecto que tendrán cambios pequeños en el diámetro del tubo de goma sobre la resistencia total. Si aplicásemos una *presión mantenida* a ambas ramas, los flujos a través de las dos serán continuos e idénticos (v. fig. 22-4*A*).

Sin embargo, si aplicamos la *presión en pulsos cuadrados,* los flujos en las dos ramas son bastante diferentes (v. fig. 22-4*B*). El flujo a través del tubo de cristal aumenta instantáneamente hasta un valor máximo al inicio de la onda de presión, para luego disminuir instantáneamente hasta cero cuando la presión impulsora cae hasta cero. Así pues, la representación gráfica del flujo a través del tubo de cristal se parece a la representación gráfica de la presión de la onda cuadrada aplicada. El flujo a través del tubo de goma muestra un perfil muy diferente. Durante el intervalo de presión máxima el vaso de goma se dilata gradualmente almacenando un volumen de líquido. Por tanto, el flujo aumenta lentamente hasta su valor máximo. Durante el intervalo del ciclo en el que la presión impulsora cae hasta cero, el vaso de goma expandido libera su volumen almacenado, lo que da lugar a cierto flujo anterógrado a pesar de la ausencia de un gradiente de presión en el tubo. El flujo promediado en el tiempo desde el tubo de goma supera al del tubo de cristal.

La aorta y los grandes vasos se comportan como el tubo de goma de la figura 22-4*B*. El gradiente de presión oscilante en nuestro modelo (entre un valor cero y uno máximo) representa la presión ventricular. El mantenimiento del flujo durante la interrupción del gradiente de presión equivale al flujo mantenido desde la aorta durante la diástole.

La figura 22-4*C* muestra un modelo mecánico alternativo, denominado Windkessel (del alemán «cámara de viento») en el que sustituimos la distensibilidad de un tubo de goma distensible por aire compresible en el interior de una cámara por encima de la sangre.

Los dos modelos ilustrados en la figura 22-4*B* y *C* muestran cómo los vasos sanguíneos distensibles pueden convertir el flujo discontinuo en un flujo más continuo. El denominado efecto Windkessel del sistema arterial mejora considerablemente la eficiencia de la bomba (es decir, el corazón), ya que los vasos son capaces de convertir los picos de flujo fásicos de la bomba en un flujo más continuo.

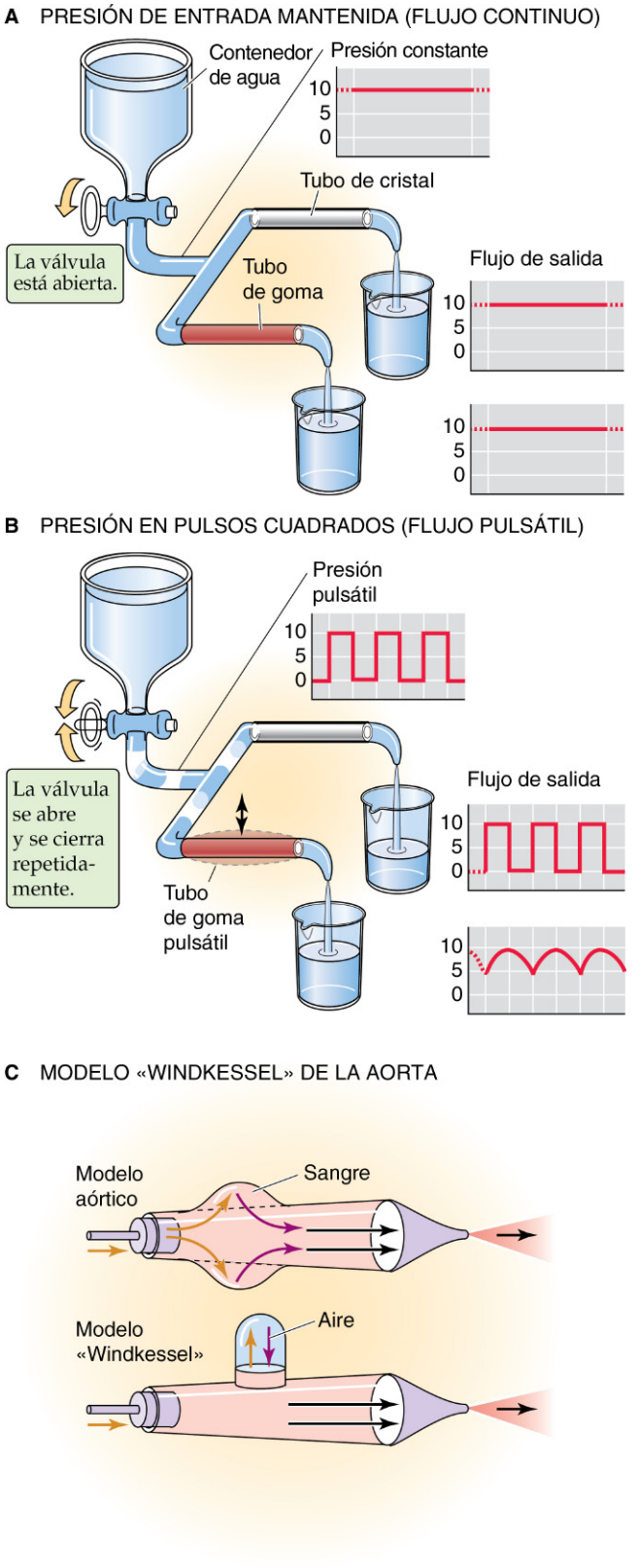


Figura 22-4 Efecto de la presión pulsátil sobre el flujo a través de un vaso distensible. En **C** las flechas doradas señalan movimientos análogos a la sístole y las flechas violetas movimientos análogos a la diástole.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Podemos ilustrar cómo se propagan las ondas de presión a lo largo de las arterias volviendo a representar los perfiles de presión arterial de la figura 22-3*B* y apilándolos unos encima de los otros. Las cuatro ondas de presión de la figura 22-5 representan en realidad datos obtenidos simultáneamente en un perro con cuatro catéteres, el primero de ellos colocado en el arco aórtico y los otros tres colocados en las arterias correspondientes con separaciones de 10 cm entre sí. La propagación de la onda a través de las arterias más grandes se acompaña de una *distorsión* importante del perfil de presión: se estrecha y es más alta a medida que se mueve corriente abajo.

Efecto de la frecuencia sobre la velocidad y la amortiguación de la onda La onda de presión N22-4 que se mueve desde la aorta hacia la periferia es en realidad un conjunto de muchas ondas individuales, cada una con su propia frecuencia. Las ondas de frecuencias más altas viajan más rápido y sufren más amortiguación que las ondas de frecuencias más bajas (fig. 22-6*A*). La recombinación de estas ondas en una localización más periférica produce una onda nueva con una forma que es una versión distorsionada de la onda aórtica original.

Efecto de la rigidez de la pared sobre la velocidad de la onda La velocidad de la onda es mayor N22-4 en vasos con una pared más rígida (p. ej., por un mayor cociente entre el grosor de la pared y el diámetro del vaso) (v. fig. 22-6*B*). En cambio, en un vaso más distensible parte de la energía del pulso de presión se va a la dilatación del vaso, de modo que la onda de presión se ensancha y se desacelera. Como el envejecimiento provoca una disminución de la distensibilidad vascular (en realidad de su elasticidad), la velocidad de la propagación de las ondas aumenta.

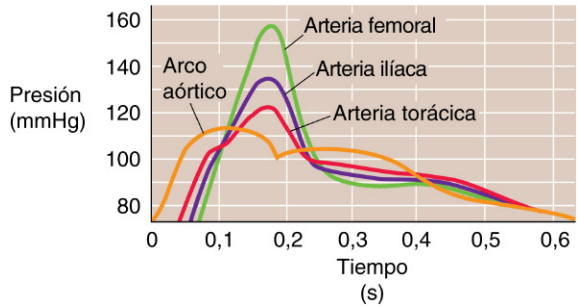


Figura 22-5 Ondas de presión arterial. Estos registros de presión simultáneos proceden de un perro con catéteres colocados a 0, 10, 20 y 30 cm del arco aórtico. La fase ascendente va retrasándose a medida que la onda desciende por el vaso, pero el pico es mayor.

Las ondas de presión en las venas no se originan a partir de las ondas arteriales

Ya hemos visto en este capítulo que el flujo en los *capilares* no suele ser pulsátil. No obstante, el flujo sanguíneo en los capilares sistémicos puede mostrar oscilaciones lentas sin relación con el ciclo cardíaco. La acción de elementos de control vasomotor en las arteriolas y los esfínteres precapilares pueden causar fluctuaciones. Además, los cambios en la presión tisular (p. ej., los causados por la contracción muscular) pueden comprimir los capilares y causar

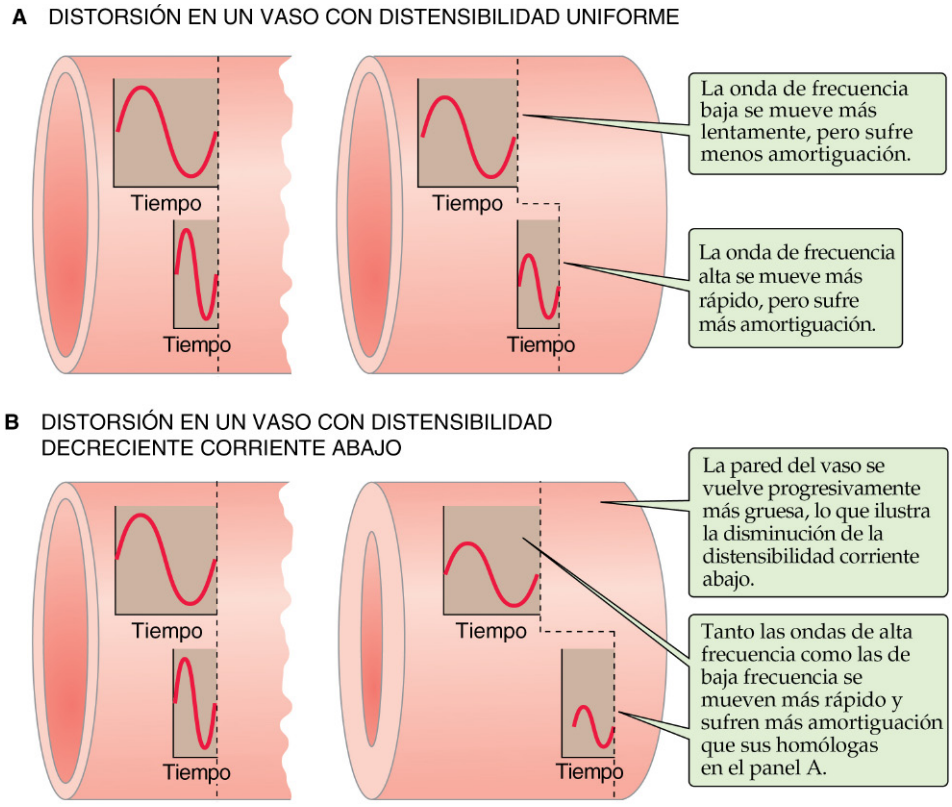


Figura 22-6 Propagación de las ondas de presión. En **A** y **B** el flujo va de izquierda a derecha. El par de ondas de presión izquierdo está en el mismo tiempo temprano, mientras que el par de ondas de presión derechas está en el mismo tiempo tardío. Si en la derecha (es decir, en el extremo del vaso) sumamos las diferentes frecuencias en el mismo instante de tiempo, entonces la onda compuesta está distorsionada (como la curva verde de la arteria femoral en la fig. 22-5).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N22-4 Distorsión de las ondas propagadas

Colaboración de Emile Boulpaep

El pico del perfil de la presión arterial se hace más alto y más agudo a medida que nos alejamos del corazón (v. fig. 22-5). Hay tres motivos principales para esto:

1. **Los componentes de mayor frecuencia de la onda se mueven más rápido.** La onda de presión en el arco aórtico es más compleja que una onda sinusoidal o de coseno simple. No obstante, podemos considerar a la forma compleja de la onda en el arco aórtico como la suma algebraica de muchas ondas sinusoidales o de coseno individuales, cada una con su propia amplitud, frecuencia y fase (es decir, cuánto está desplazado el pico de la onda hacia la derecha o hacia la izquierda a lo largo del eje temporal). El método matemático preciso por el que las formas de onda complejas se separan en componentes más simples se denomina análisis de Fourier. Resulta que las ondas con una frecuencia más alta se propagan a una velocidad mayor que las ondas con una frecuencia más baja. Así pues, cuanto más lejos viajen por el vaso las ondas de alta y baja frecuencia, más separadas estarán entre sí (un proceso llamado **dispersión;** v. fig. 22-6*A*). También resulta que, aunque examinemos una onda sinusoidal, que por supuesto tiene una sola frecuencia, la posición del pico se desplazará hacia atrás a medida que la onda vaya desplazándose por el vaso (lo que se denomina **desplazamiento de fase**). La magnitud de este desplazamiento de fase aumenta al incrementarse la frecuencia. Además, los vasos sanguíneos generan una mayor **amortiguación** en los picos de las ondas de mayor frecuencia que en las ondas de baja frecuencia (v. fig. 22-6*A*). Cuando sumamos estos efectos sobre los componentes de la onda sinusoidal y la onda de coseno corriente abajo, la onda de presión reconstruida tiene una forma diferente (es decir, distorsionada) en comparación con la onda original.
2. **Los vasos van aumentando de rigidez hacia la periferia, incrementando la velocidad de la onda, en especial para los componentes de frecuencias más altas.** Las paredes de los vasos van aumentando de rigidez progresivamente a lo largo del árbol vascular. Los vasos periféricos de menor calibre presentan una pared más gruesa con respecto a su diámetro luminal. Las ondas se propagan más rápido en los vasos rígidos que en los elásticos. De este modo, las ondas de presión viajan más rápido en las arterias de menor calibre. El aumento de la rigidez acelera a las ondas de alta frecuencia más que a las ondas de baja frecuencia (v. fig. 22-6*B*).
3. **Las ondas de presión rebotan del extremo del árbol arterial y se reflejan de vuelta a los vasos.** El circuito vascular no es infinito ni el final de la vasculatura tiene un dispositivo que absorba por completo a una onda de presión transmitida. Por tanto, parte de la onda debe reflejarse de vuelta a la arteria y se suma a las ondas que viajan en dirección anterógrada. Por sí mismas, las ondas reflejadas no son lo suficientemente grandes como para explicar las grandes distorsiones del perfil de presión arterial. Además, si las distorsiones de las ondas se debiesen solo a las reflexiones, entonces las reflexiones en cualquier punto del árbol vascular tendrían que ser estables con el tiempo (es decir, las reflexiones tendrían que crear una «onda estática»). Sin embargo, el árbol vascular es demasiado corto como para crear ondas estáticas de las frecuencias apropiadas. Además, para crear una onda estática el corazón debería latir con un ritmo absolutamente invariable, que por supuesto no es lo que sucede. Así pues, las reflexiones solo aportan una pequeña contribución a la distorsión.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

más fluctuaciones en el flujo capilar. Los capilares pulmonares son especialmente susceptibles a los cambios en la presión alveolar circundante (v. págs. 687-689).

Aunque las *venas* sistémicas tienen ondas de presión, no se originan a partir de ondas arteriales propagándose a través de los lechos capilares, que no son pulsátiles. Hay tres mecanismos que contribuyen al **pulso venoso:** 1) acción retrógrada del latido cardíaco durante el ciclo cardíaco; 2) el ciclo respiratorio, y 3) la contracción de los músculos esqueléticos.

Efecto del ciclo cardíaco Una vena grande próxima al corazón, como la **vena yugular,** tiene una onda de pulso compleja (fig. 22-7*A*) sincronizada con el ciclo cardíaco. Los tres máximos, o picos, de la onda del pulso yugular se denominan *a, c* y *v.* Los tres mínimos, o depresiones, se denominan *av, x* e *y.* Estos máximos y mínimos reflejan acontecimientos en el ciclo cardíaco:

- El **pico *a*** se debe a la contracción de la aurícula derecha.
- El **mínimo *av*** se debe a la relajación de la aurícula derecha y al cierre de la válvula tricúspide.
- El **pico *c*** refleja el aumento de presión en el ventrículo derecho en la protosístole y el abombamiento resultante hacia la aurícula derecha de la válvula tricúspide que acaba de cerrarse.
- El **mínimo *x*** ocurre cuando el ventrículo se contrae y se acorta durante la fase de eyección que ocurre más tarde en la sístole. El corazón acortado, con su válvula tricúspide aún cerrada, tracciona de las venas y las estira, disminuyendo su presión.
- El **pico *v*** guarda relación con el llenado de la aurícula derecha con la válvula tricúspide cerrada, lo que hace que aumente la presión de la aurícula derecha. El pico *v* empieza a desvanecerse al abrirse la válvula tricúspide.
- El **mínimo *y*** refleja el descenso en la presión de la aurícula derecha durante el llenado ventricular rápido, a medida que la sangre abandona la aurícula derecha y entra en el ventrículo derecho a través de la válvula tricúspide abierta. El aumento de la presión venosa tras el mínimo *y* se produce a medida que continúa el retorno venoso durante el llenado ventricular lento.

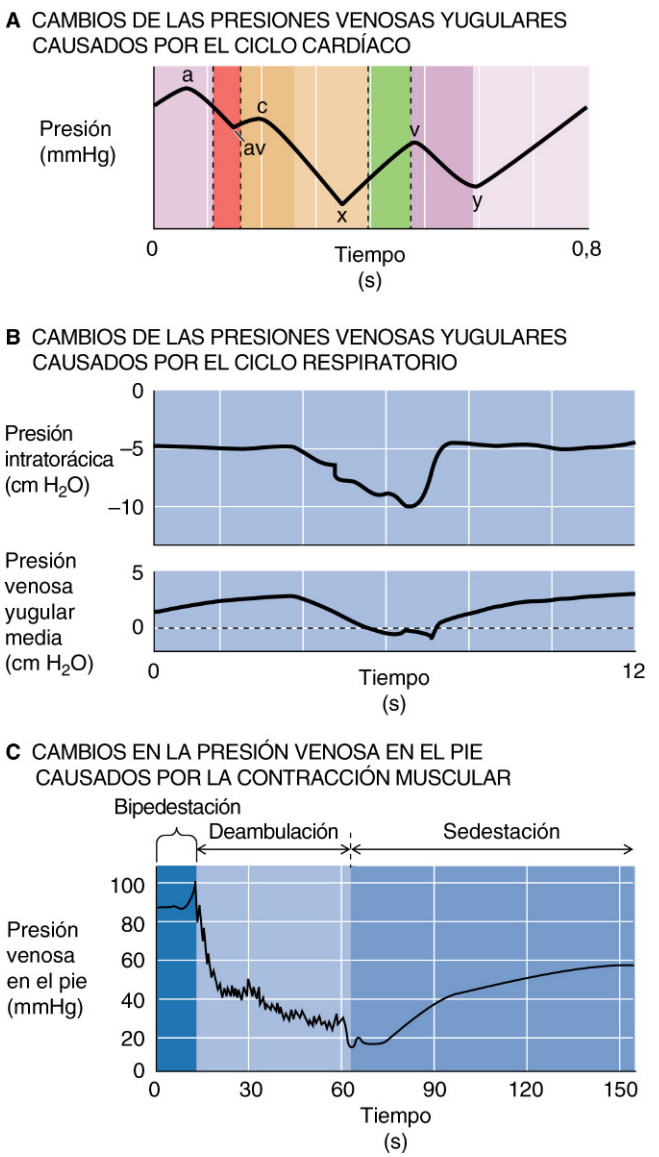


Figura 22-7 Cambios en la presión venosa. En **A** la escala de tiempo es un solo ciclo cardíaco. Las alturas relativas de los picos y los valles son variables. En **B** la escala de tiempo rodea a una inspiración prolongada (es decir, varios latidos cardíacos); el eje *y* en el panel inferior muestra la presión venosa yugular *media.* (**B,** Datos de Brecher GA: Venous Return. Nueva York, Grune & Stratton, 1956; **C,** datos de Pollack AA, Wood EH: Venous pressure in the saphenous vein at the ankle in man during exercise and changes in posture. J Appl Physiol 1:649-662, 1949.)

Efecto del ciclo respiratorio Poiseuille fue el primero en observar que la presión en la vena yugular se vuelve negativa durante la inspiración (v. fig. 22-7*B*). Durante la inspiración desciende el diafragma, provocando una disminución de la presión intratorácica (y por tanto de la presión en el interior de los vasos torácicos) y un aumento de la presión intraabdominal (v. pág. 607). Consecuentemente, aumenta el retorno venoso desde de la cabeza y las extremidades superiores, ya que los vasos de presión baja succionan literalmente la sangre hacia la cavidad torácica. Simultáneamente desciende el flujo venoso desde las extremidades inferiores, debido a la presión relativamente alta de las venas abdominales durante la inspiración. Por tanto, durante la inspiración disminuye la presión en la vena yugular mientras aumenta la presión en la vena femoral.

Efecto de la contracción del músculo esquelético («bomba muscular») La contracción del músculo esquelético también puede afectar a la presión y al flujo en las venas. Las venas grandes de las extremidades inferiores están equipadas con válvulas que impiden el movimiento retrógrado de la sangre (v. pág. 419). Cuando una persona está en reposo y tumbada, todas las válvulas venosas están abiertas y el flujo sanguíneo venoso hacia el corazón es continuo. La bipedestación provoca que la presión venosa en el pie aumente gradualmente hasta la presión hidrostática dictada por la columna de sangre vertical desde el pie hasta el corazón (v. fig. 22-7*C*). Si la persona empieza a caminar, la combinación de la acción de bombeo de los músculos de las piernas sobre sus venas y la acción de las válvulas venosas como estaciones de repetición hidrostáticas provoca que la presión venosa en el pie empiece a descender. Cada paso provoca una oscilación pequeña y una disminución neta pequeña en la presión venosa del pie. Una vez que la presión venosa del pie llega hasta su punto más bajo, cada paso provoca simplemente una oscilación pequeña de la presión. Caminar causa un descenso neto de la presión en las venas profundas y superficiales de los pies, así como en los capilares correspondientes. La presión venosa vuelve a aumentar cuando cesa el ejercicio.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

DINÁMICA CARDÍACA

El corazón es un sistema de dos bombas conectadas en serie. La pared muscular del ventrículo izquierdo es más gruesa y más potente que la del ventrículo derecho. El tabique interventricular que une las dos bombas es aún más grueso. Las gruesas paredes musculares de los ventrículos son responsables de la acción de bombeo del corazón.

El corazón no depende de un generador de ritmo en el cerebro del tipo de los generadores de patrones centrales (v. pág. 390) que impulsan otros comportamientos rítmicos como la respiración, la locomoción, la masticación y los escalofríos. En lugar de ello, las células de marcapasos dentro del corazón son las que inician la excitación cardíaca. Cuando el corazón está en un ritmo sinusal normal, las células de marcapasos que fijan la frecuencia están situadas en el nodo sinoauricular (SA) de la aurícula derecha (v. pág. 489). A continuación, el potencial de acción se propaga por los miocitos auriculares y los tractos y haces especializados. El impulso no puede cruzar desde las aurículas a los ventrículos salvo a través del nodo AV. Este nodo introduce un retraso en el tiempo de conducción que es esencial para que los ventrículos puedan acabar de llenarse con sangre antes de que ocurra la contracción y la eyección. Desde el nodo AV el impulso se propaga por el haz de His y luego por sus ramas derecha e izquierda, dividiéndose esta última en el fascículo anterior y en el posterior. Finalmente, el sistema de fibras de Purkinje excita a los miocitos ventriculares, donde el impulso se propaga de una célula a otra a través de uniones en hendidura

El ventrículo derecho se contrae como un fuelle, mientras que el ventrículo izquierdo se contrae como una mano que estruja un tubo de pasta de dientes

Los dos ventrículos comparten una envoltura común de capas musculares espirales y circulares. La disposición de los haces espirales garantiza que la contracción ventricular estruje virtualmente a la sangre para que abandone el corazón, aunque de manera incompleta. El ápex se contrae algo antes que las porciones basales del ventrículo en una secuencia que propulsará la sangre hacia arriba en dirección a las válvulas aórtica y pulmonar.

La acción mecánica del **ventrículo derecho** se parece a la del fuelle usado para avivar un fuego (fig. 22-8*A*). Aunque la distancia entre la pared libre y el tabique es pequeña, la pared libre tiene un área de superficie tan grande que un leve movimiento de la misma hacia el tabique expulsará una gran cantidad de volumen.

El mecanismo de vaciado del ventrículo derecho consta de tres movimientos. En primer lugar, el eje longitudinal del ventrículo derecho se acorta cuando los músculos espirales traccionan del anillo valvular tricúspide hacia el ápex. En segundo lugar, la pared libre del ventrículo derecho se mueve hacia el tabique en un movimiento parecido al de un fuelle. En tercer lugar, la contracción de las fibras circulares profundas del ventrículo *izquierdo* fuerza al tabique a adoptar una configuración convexa, de modo que el tabique se abomba hacia el ventrículo derecho. Este abombamiento estira a la pared libre del ventrículo derecho sobre el tabique. Estos tres movimientos están bien adaptados para expulsar una gran cantidad de volumen de sangre, pero no para generar una presión alta. El ventrículo derecho expulsa el mismo volumen de sangre que el ventrículo izquierdo, pero lo hace a presiones intraventriculares mucho menores.

La acción mecánica del **ventrículo izquierdo** ocurre por un movimiento doble (v. fig. 22-8*B*). En primer lugar, la constricción de las *capas musculares circulares* reduce el diámetro de la cámara y progresa desde el ápex a la base de manera parecida al estrujamiento de un tubo de pasta de dientes. En segundo lugar, la contracción de los *músculos espirales* tira del anillo valvular mitral hacia el ápex, acortando de este modo el eje largo. El primer mecanismo es el más potente y el responsable de las elevadas presiones desarrolladas por el ventrículo izquierdo. La forma cónica de la luz condiciona que el ventrículo izquierdo tenga un cociente de superficie/volumen menor que el del ventrículo derecho y contribuye a su capacidad para generar presiones altas.

La contracción de las **aurículas** normalmente contribuye poco al llenado de los dos ventrículos cuando el individuo está en reposo (v. cuadro 22-1). Sin embargo, la contracción de las aurículas constituye un factor de seguridad de suma utilidad, al menos en dos circunstancias. Durante la taquicardia, cuando el intervalo diastólico es corto y por tanto el tiempo para el llenado pasivo es breve, la contracción auricular puede aportar un refuerzo bastante necesario. La contracción auricular también es útil en ciertas situaciones patológicas. Por ejemplo, cuando una válvula AV estrechada (es decir, estenótica) ofrece una resistencia sustancial al flujo de sangre desde la aurícula al ventrículo, la bomba auricular puede aportar una contribución importante al llenado ventricular.

La aurícula derecha se contrae antes que la izquierda, pero el ventrículo izquierdo se contrae antes que el derecho

Cuando describimos el ciclo cardíaco al principio del capítulo, asumimos que los acontecimientos que ocurren en el lado derecho y en el lado izquierdo del corazón lo hacen de forma simultánea. Sin embargo, como ya hemos señalado en nuestra descripción sobre el desdoblamiento de los ruidos cardíacos, la cronología de los dos lados del corazón difiere levemente (v. fig. 22-8*C*).

Contracción auricular La contracción auricular comienza y finaliza antes en la aurícula derecha que en la izquierda, ya que el nodo SA está en la aurícula derecha (v. fig. 22-8*C*, panel «Contracción»).

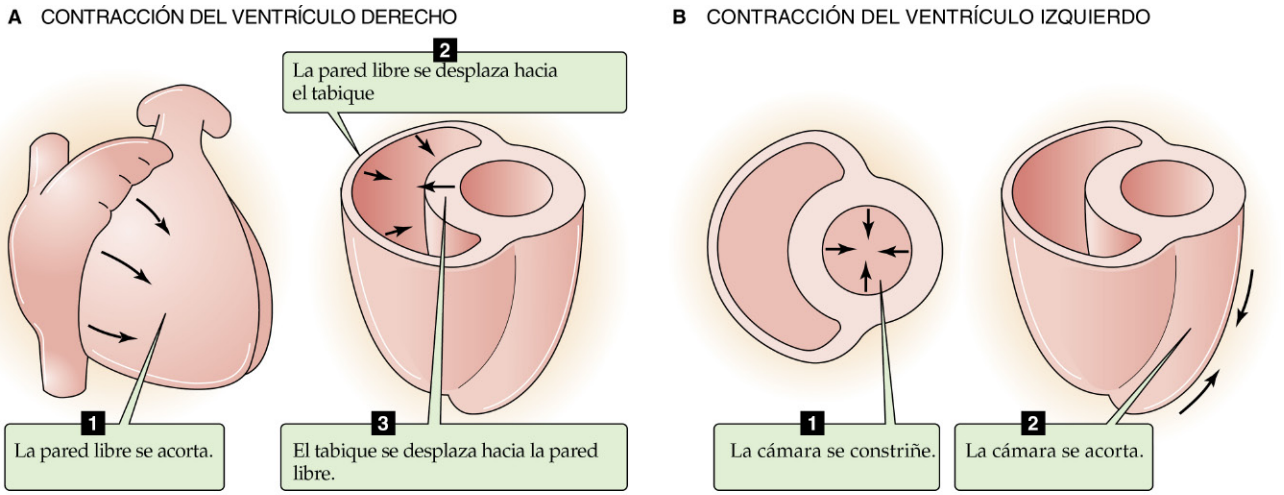
Inicio de la contracción ventricular La contracción ventricular empieza ligeramente antes en el lado *izquierdo* y la válvula mitral se cierra antes que la tricúspide. Sin embargo, esta diferencia de cronología en el cierre de las válvulas AV (v. fig. 22-8*C*, panel «Movimientos valvulares») es tan pequeña que lo normal es no oír el desdoblamiento de S_1. Por otra parte, el ventrículo derecho tiene un período de contracción isovolumétrica más breve, ya que no se necesita elevar mucho la presión para abrir su válvula semilunar (es decir, el flujo de salida) para iniciar la eyección. Así pues, la válvula pulmonar se abre ligeramente antes que la aórtica.

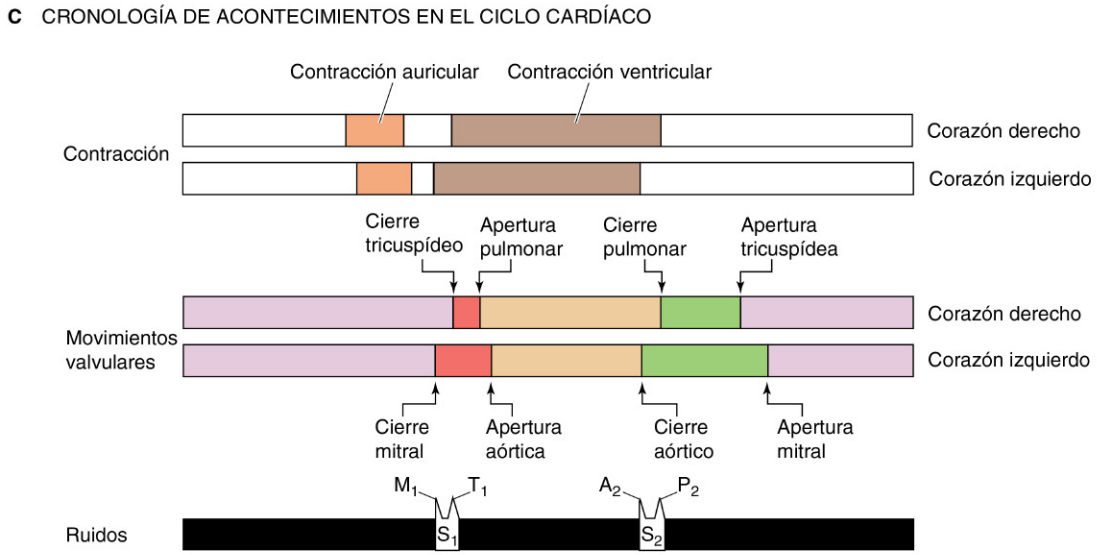
Eyección ventricular La eyección desde el ventrículo derecho dura más que desde el ventrículo izquierdo. Las válvulas semilunares no se cierran simultáneamente. La válvula aórtica, que trabaja contra una presión más alta, se cierra antes que la válvula pulmonar. Por tanto, la válvula pulmonar, trabajando contra una presión menor, se abre antes y se cierra después. Esta diferencia de cronología en el cierre de las válvulas semilunares explica el desdoblamiento fisiológico normal de S_2 (v. fig. 22-8*C*, panel «Ruidos»). Durante la inspiración, la presión intratorácica relativamente negativa favorece el llenado del corazón derecho, condicionando un volumen telediastólico mayor y por tanto una mayor eyección de sangre. El tiempo adicional necesario para la eyección del ventrículo derecho pospone el cierre de la válvula

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org





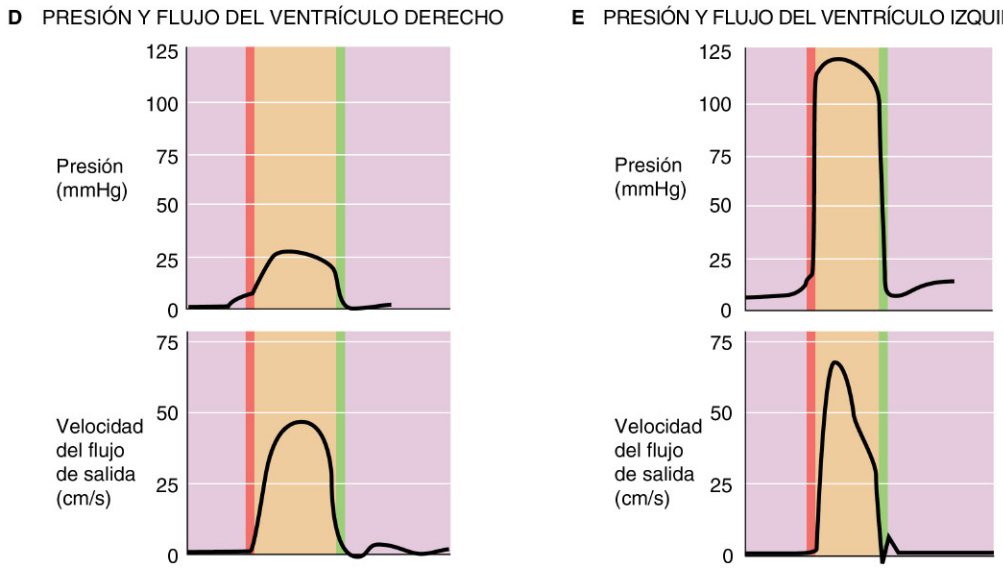


Figura 22-8 Comparación de la dinámica de los ventrículos izquierdo y derecho.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

pulmonar (P_2), ensanchando el desdoblamiento fisiológico de S_2 (v. pág. 511).

Relajación ventricular La relajación isovolumétrica es más breve en el corazón derecho que en el izquierdo. La válvula pulmonar se cierra *después* de la válvula aórtica y la válvula tricúspide se abre *antes* que la válvula mitral. Por tanto, el ventrículo derecho empieza a llenarse antes que el izquierdo.

Las determinaciones de los volúmenes, las presiones y los flujos les permiten a los médicos juzgar el rendimiento cardíaco

Definiciones de volúmenes cardíacos El gasto cardíaco es el producto de la frecuencia cardíaca por el volumen sistólico (v. pág. 414). El **volumen sistólico (VS)** es la diferencia entre el **volumen telediastólico (VTD)** ventricular y el **volumen telesistólico (VTS);** es decir, la diferencia entre los volúmenes ventriculares máximo y mínimo. El VTD normalmente es de 120 ml y el VTS de 50 ml, de manera que

$$\begin{aligned} VS &= VTD - VTS \\ &= 120\ ml - 50\ ml \\ &= 70\ ml \end{aligned} \qquad \textbf{(22-2)}$$

La **fracción de eyección (FE)** es un valor adimensional que se define como el VS normalizado al VTD:

$$FE = \frac{VS}{VTD} \qquad \textbf{(22-3)}$$

En nuestro ejemplo, la FE es (70 ml)/(120 ml) o 0,6. El valor debería superar el 55% en una persona sana. Por norma, las fracciones de eyección del ventrículo derecho y el ventrículo izquierdo son iguales, aunque normalmente los médicos miden la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI).

Mediciones de los volúmenes cardíacos Los médicos miden de forma sistemática los volúmenes de las cámaras cardíacas mediante angiografía o ecocardiografía (v. págs. 426-428). La **ecocardiografía unidimensional (o modo M)** nos permite valorar el rendimiento del ventrículo izquierdo en términos de dimensiones lineales aportando mediciones de 1) la velocidad de la pared posterior del ventrículo izquierdo, 2) el acortamiento fraccionado de la circunferencia del ventrículo izquierdo y 3) la tasa de acortamiento circunferencial fraccionada. La **ecocardiografía bidimensional** nos permite determinar varios volúmenes ventriculares:

- Volumen telediastólico del ventrículo izquierdo (VTDVI).
- Volumen telesistólico del ventrículo izquierdo (VTSVI).
- Volumen sistólico (VS = VTDVI − VTSVI).
- Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI = VS/VTDVI).

Medición de las presiones ventriculares Para los cateterismos de las cavidades cardíacas derechas los médicos usan un catéter de Swan-Ganz que consta de tres tubos paralelos de longitudes diferentes. El más largo es un catéter con un orificio terminal que posee un dispositivo de flotación en globo que dirige la punta en la dirección del flujo sanguíneo. Los otros dos tubos son catéteres laterales que finalizan en dos puntos proximales a la punta. El médico avanza el catéter por vía percutánea a través de una vena sistémica grande hacia el corazón derecho y después hacia la circulación pulmonar, donde la punta del tubo más largo se *enclava* literalmente en una arteria pulmonar pequeña. La **presión de enclavamiento** se considera un índice de la presión auricular izquierda, ya que una columna de sangre continua y presumiblemente cerrada conecta el extremo de la sonda y la aurícula. En el caso de los cateterismos del lado izquierdo del corazón los médicos introducen un catéter simple por vía percutánea en una arteria y luego hacen avanzar la punta del catéter contra corriente hacia el corazón izquierdo. En la tabla 22-3 se enumeran algunos de los valores de presión más importantes para los lados derecho e izquierdo del corazón.

TABLA 22-3 Comparación de presiones en las circulaciones derecha e izquierda

PRESIONES (mmHg)			
AURÍCULA DERECHA		**AURÍCULA IZQUIERDA**	
Media	2	Media	8
		onda *a*	13
		onda *c*	12
		onda *v*	15
VENTRÍCULO DERECHO		**VENTRÍCULO IZQUIERDO**	
Pico sistólico	30	Pico sistólico	130
Telediastólica	6	Telediastólica	10
ARTERIA PULMONAR		**AORTA**	
Media	15	Media	95
Pico sistólico	25	Pico sistólico	130
Telediastólica	8	Telediastólica	80
CAPILARES PULMONARES		**CAPILARES SISTÉMICOS**	
Media	10	Media	25

Medición de los flujos El cardiólogo puede calcular el flujo a partir de cambios en el volumen ventricular medidos mediante ecocardiografía y usando la técnica de ecografía Doppler (v. págs. 427-428), ya que ambas miden el flujo de sangre en el tracto de salida (es decir, la aorta). La figura 22-8*D* y *E* ilustra los perfiles de la presión del flujo de salida y la velocidad para los dos ventrículos. Aunque ambos ventrículos expulsan por término medio la misma *cantidad* de sangre en un solo ciclo cardíaco, la *velocidad* máxima es mucho mayor en el ventrículo izquierdo. Además, la velocidad aumenta bastante más rápido en el ventrículo izquierdo, lo que indica una mayor aceleración de la sangre durante la eyección. La onda de *presión* es unas cinco veces mayor en el ventrículo izquierdo que en el derecho, y el ritmo con el que aumenta la presión ($\Delta P/\Delta t$) también es más rápido en el ventrículo izquierdo.

La curva de presión-volumen de un ventrículo ilustra el trabajo de eyección del ventrículo

En la figura 22-1 vimos diagramas separados de la *presión* ventricular frente al tiempo y del *volumen* frente al tiempo. Si en cada punto del tiempo representásemos la presión frente al volumen, el resultado sería una **curva de presión-volumen** como la mostrada en la figura 22-9 para el ventrículo izquierdo. Esta curva es un «diagrama de fase» que describe la relación entre la presión del ventrículo izquierdo y el volumen de dicho ventrículo durante el ciclo cardíaco. Obsérvese que, aunque el *tiempo* no aparece explícitamente en el diagrama, si completamos un círculo en el sentido contrario de las agujas del reloj siguiendo la curva, representaremos secuencialmente la presión y el volumen en todos los puntos del

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

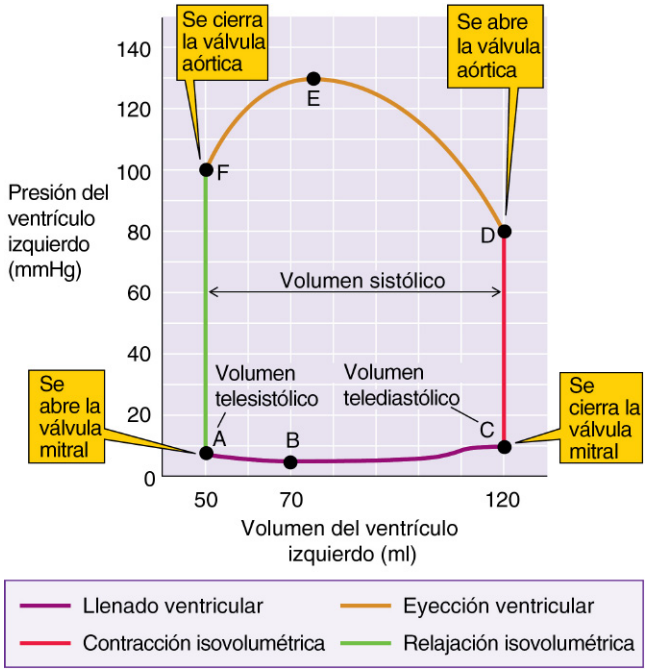


Figura 22-9 Curva de presión-volumen del ventrículo izquierdo.

ciclo cardíaco. Sin embargo, la distancia entre dos puntos de la curva no es proporcional al tiempo transcurrido.

Al examinar esta curva de presión-volumen empezaremos arbitrariamente en el punto A de la figura 22-9 y a continuación consideraremos cada uno de los segmentos de la curva (p. ej., AB, BC y así sucesivamente) antes de volver al punto A. Aunque usamos el ventrículo izquierdo como ejemplo, podemos realizar un análisis similar para el ventrículo derecho.

Segmento AB El punto A en la figura 22-9 representa el instante en el cual *se abre la válvula mitral*. En este punto el volumen del ventrículo izquierdo está en su valor mínimo de unos 50 ml, y la presión del ventrículo está a un valor bastante bajo de unos 7 mmHg. El ventrículo empieza a llenarse pasivamente a medida que se abre la válvula mitral, ya que la presión auricular es mayor que la presión ventricular. Durante el intervalo AB la presión ventricular disminuye ligeramente hasta los 5 mmHg porque el músculo ventricular todavía está relajándose durante la diástole. Así pues, a pesar de la rápida entrada de sangre, la presión ventricular desciende a su valor más bajo en el ciclo cardíaco.

Segmento BC Durante una segunda fase del llenado ventricular el volumen aumenta notablemente desde los 70 a los 120 ml, lo que se acompaña de un aumento bastante modesto de la presión desde los 5 a los 10 mmHg. Lo pequeño de este incremento, a pesar de la duplicación del volumen ventricular ΔV, refleja la elevada distensibilidad ($C = \Delta V/\Delta P$) de la pared ventricular durante la protodiástole. La relación entre la presión y el volumen durante el segmento BC es parecida a la de los vasos sanguíneos (v. pág. 454).

Segmento CD El punto C en la figura 22-9 representa el *cierre de la válvula mitral*. En este punto el llenado ventricular ha finalizado y la **contracción isovolumétrica** representada por la línea vertical CD está a punto de empezar. Así pues, según la definición de *isovolumétrica,* el volumen ventricular se mantiene en 120 ml mientras que la presión ventricular aumenta hasta unos 80 mmHg, parecida a la presión telediastólica aórtica.

Segmento DE El punto D en la figura 22-9 representa la *apertura de la válvula aórtica*. Con la salida a la aorta abierta en este momento, el músculo ventricular puede empezar a acortarse y expulsar sangre. Durante este período de eyección rápida el volumen ventricular disminuye desde los 120 ml a unos 75 ml. Obsérvese que como la contracción continúa durante el intervalo DE, la presión ventricular se eleva aún más alcanzando un valor sistólico máximo de unos 130 mmHg en el punto E.

Segmento EF El punto E en la figura 22-9 representa el instante en el cual empieza a relajarse el músculo ventricular. Durante este período de eyección reducida la presión ventricular disminuye desde 130 hasta unos 100 mmHg. No obstante, la sangre continúa abandonando el ventrículo y el volumen ventricular disminuye desde los 75 ml en el punto E hasta unos 50 ml en el punto F. El punto F representa el volumen y la presión telesistólicas. Obsérvese que el ventrículo no se encoge hasta un volumen de 0 al final de la sístole. En total, 120 − 50 = 70 ml de sangre han abandonado el ventrículo durante la sístole (es decir, entre los puntos D y F). Por tanto, el volumen sistólico es sustancialmente menor que el volumen ventricular máximo (es decir, VTD). La fracción de eyección en este ejemplo es del 60%, un valor que está en el rango de la normalidad. La eyección se produce en contra de las presiones aórticas que oscilan entre 80 y 130 mmHg. Por tanto, la eyección no es «isotónica» (v. págs. 237-238).

Segmento FA El punto F en la figura 22-9 representa el *cierre de la válvula aórtica*. En este punto la eyección ha finalizado y está a punto de empezar la **relajación isovolumétrica.** El volumen ventricular permanece en unos 50 ml, mientras que la presión ventricular disminuye desde unos 100 mmHg en el punto F hasta 7 mmHg en el punto A. Al final de la relajación isovolumétrica se abre la válvula mitral y el ciclo cardíaco empieza de nuevo con el llenado ventricular.

Los seis segmentos de la curva de presión-volumen de la figura 22-9 se corresponden con diferentes fases del ciclo cardíaco:

- *Fase 1,* la fase de entrada de flujo que abarca a los segmentos AB y BC.
- *Fase 2,* contracción isovolumétrica, que abarca al segmento CD.
- *Fase 3,* la fase de salida de flujo, que abarca a los segmentos DE y EF.
- *Fase 4,* relajación isovolumétrica, que abarca al segmento FA.

Los segmentos CDEF representan la sístole, mientras que los segmentos FABC representan la diástole.

El «trabajo de bombeo» realizado por el corazón es responsable de una fracción pequeña de la energía total que consume el corazón

El corazón lleva a cabo su trabajo de bombeo impartiendo momento a la sangre y propulsándola contra la resistencia de la periferia.

El **trabajo (W),** en su definición más simplista, es el producto de la fuerza aplicada a un objeto por la distancia a la que se mueve el objeto (W = fuerza × distancia). Al considerar el **trabajo de presión y volumen** debemos revisar esta definición. Imaginemos que tenemos un volumen de sangre en una jeringa. Si aplicamos una fuerza *constante* al émbolo, es decir, si aplicamos una presión *constante* a la sangre, el émbolo se mueve una cierta distancia a medida que la sangre va saliendo de la jeringa, disminuyendo de este modo el volumen de sangre en una cantidad ΔV. ¿Cuánto trabajo hemos efectuado? El trabajo externo para la presión que mueve el líquido es:

booksmedicos.org

booksmedicos.org

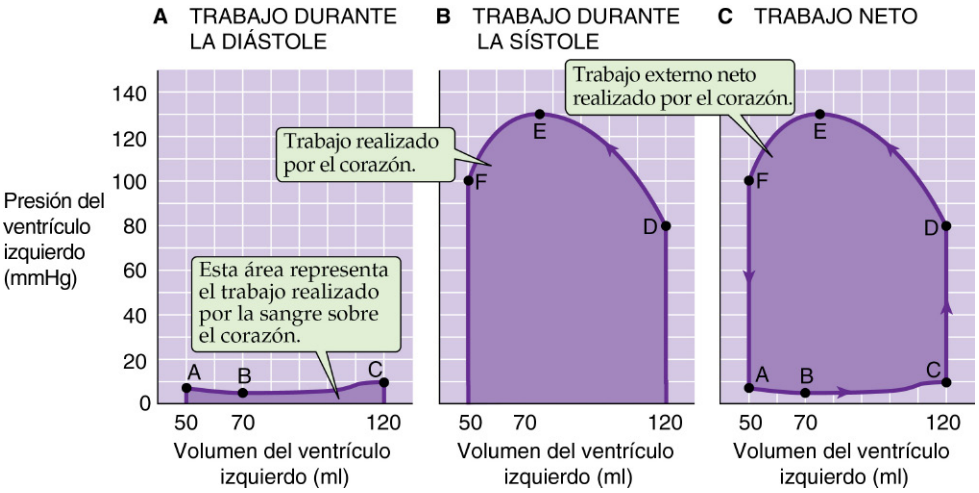


Figura 22-10 Trabajo externo del ventrículo izquierdo.

$$W = P \cdot \Delta V \qquad \textbf{(22-4)}$$

Si la presión aórtica fuese constante, el trabajo efectuado con cada latido cardíaco sería sencillamente el producto de la presión aórtica *(P)* por el volumen sistólico (ΔV = VS = VTD − VTS).

Las relaciones entre presión y volumen en la figura 22-10 ilustran el trabajo de presión y volumen del **ventrículo izquierdo.** La superficie bajo el *segmento* ABC (es decir, la fase de llenado) es el trabajo realizado *por la sangre* (contenida previamente en los reservorios venosos y en las aurículas a una presión baja) sobre el ventrículo (v. fig. 22-10*A*). La superficie bajo el segmento DEF (es decir, la fase de eyección) es el trabajo realizado *por el corazón* sobre la sangre durante la eyección (v. fig. 22-10*B*). La diferencia entre las áreas de la figura 22-10*A* y *B,* esto es, el área dentro de la curva de un solo ciclo, es el trabajo externo *neto* realizado por el corazón (v. fig. 22-10*C*). N22-5

El diagrama de presión y volumen para el **ventrículo derecho** tiene la misma forma general. Sin embargo, el área (es decir, el trabajo externo *neto*) solo es una quinta parte, ya que las presiones son mucho menores.

El área de la curva en la figura 22-10*C,* es decir, el trabajo de presión y volumen ($P \cdot V$), ignora la velocidad a la cual bombea sangre el ventrículo (es decir, la aceleración que imparte a la sangre el corazón, o el tiempo que tarda en completarse un ciclo cardíaco). De este modo, el trabajo por cada latido debería incluir la **energía cinética** ($1/2\ mv^2$) que imparte el corazón a la sangre expulsada:

$$\underbrace{W}_{\substack{\text{Trabajo}\\\text{externo}\\\text{total}}} = \underbrace{P \cdot V}_{\substack{\text{Trabajo}\\\text{de presión}\\\text{por volumen}}} + \underbrace{\tfrac{1}{2}mv^2}_{\substack{\text{Energía}\\\text{cinética}}} \qquad \textbf{(22-5)}$$

De este trabajo externo total el corazón aporta solo una fracción relativamente pequeña en forma de energía cinética. Además, el trabajo externo total es, en sí mismo, solo una pequeña porción de la energía total que realmente gasta el corazón. Al igual que sucede con otros músculos, el corazón no solo se acorta y realiza un trabajo *clásico* (p. ej., contracción isotónica), sino que además mantiene una tensión activa sin acortamiento (es decir, contracción isométrica; v. págs. 237-238). Durante la contracción isovolumétrica el ventrículo desarrolla y mantiene una presión alta sin realizar nada de trabajo externo total, de la misma forma que no realizamos ningún trabajo útil cuando sujetamos un peso sin levantarlo. Sin embargo, en ambos ejercicios isométricos el músculo consume ATP mientras mantiene la tensión isométrica; la energía se transforma en calor. Este tipo de coste energético en el músculo cardíaco se denomina **energía de tensión,** N22-6 y es proporcional al producto de la tensión de la pared ventricular *(T)* por la duración del tiempo (Δt) que el ventrículo mantiene esta tensión (es decir, integral de tensión por tiempo). En el caso del corazón, uno de los principales determinantes de la tensión de la pared es la presión contra la cual debe bombear el ventrículo.

La energía total transformada en un ciclo cardíaco es la suma del trabajo externo total realizado sobre la sangre y la energía de tensión:

$$E = \underbrace{\underbrace{P \cdot V}_{\substack{\text{Trabajo}\\\text{de presión}\\\text{por volumen}}} + \underbrace{\tfrac{1}{2}mv^2}_{\substack{\text{Energía}\\\text{cinética}}}}_{\text{Trabajo externo total}} + \underbrace{k \cdot T \cdot \Delta t}_{\substack{\text{Energía}\\\text{de tensión}}} \qquad \textbf{(22-6)}$$

donde k es la constante de proporcionalidad que convierte el producto $T \cdot \Delta t$ en unidades de energía. La energía de tensión es el determinante *más importante* de los requerimientos de energía total del corazón. El trabajo externo total representa una fracción relativamente pequeña (3%) de las necesidades energéticas totales del corazón en reposo, fracción que aumenta hasta el 10% durante el ejercicio. El calor generado como parte de la integral de tensión por el tiempo sigue siendo el componente más importante del consumo energético total, incluso durante el ejercicio.

La energía de tensión no solo es bastante más gravosa para el corazón que el trabajo de presión por volumen, sino que además tiene un interés práctico considerable en los pacientes con arteriopatía coronaria que desean aumentar el gasto cardíaco durante una actividad física que les exija más. Puede que la carga más importante para estos individuos no sea el trabajo externo total gastado en impulsar una cantidad de sangre adicional a través de la circulación (es decir, aumentar el gasto cardíaco), sino más bien un aumento en la *energía de tensión* ($k \cdot T \cdot \Delta t$). Así pues, sería beneficioso para el paciente que la tensión de la pared fuese baja *(T),* es decir, que la presión arterial fuese baja. También sería ventajoso que el paciente no invirtiese mucho tiempo (Δt) en la sístole. El corazón invierte una mayor fracción de su tiempo en la sístole cuando la frecuencia cardíaca es alta. Así pues, al paciente con patología cardíaca le favorecen una presión y una frecuencia cardíaca bajas (es decir, con

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N22-5 «Trabajo de bombeo» del corazón

Colaboración de Emile Boulpaep

Aplicando la ecuación 22-4,

$$W = P \cdot \Delta V$$

al trabajo externo realizado por el corazón, asumimos que el ventrículo izquierdo bombea en contra de una presión aórtica constante. Por supuesto, en realidad la presión aórtica no es constante. Así pues, en la ecuación 22-4 deberíamos haber incluido el término $\Delta \boldsymbol{P} \cdot \boldsymbol{V}$ para tener en cuenta la presión aórtica cambiante, de modo que la ecuación 22-4 se convierte en

$$W = P \cdot \Delta V + \Delta P \cdot V \qquad \textbf{(NE 22-2)}$$

No obstante, nuestra calibración del trabajo usando el *área de la curva* en la figura 22-10*C* no tiene en cuenta este término extra.

N22-6 Energía de tensión

Colaboración de Emile Boulpaep

La física dice que podemos definir el **trabajo** mecánico externo como el producto de la fuerza por el desplazamiento. En el caso del corazón, el trabajo mecánico externo es el producto de los cambios en la presión (es decir, fuerza por unidad de área) y el volumen (es decir, desplazamiento en tres dimensiones):

$$W = P \cdot \Delta V + \Delta P \cdot V \qquad \textbf{(NE 22-3)}$$

Esta es la ecuación que introdujimos en N22-5. El primer término es particularmente importante durante la fase de eyección y el segundo durante la contracción isovolumétrica. Sin embargo, como señalamos en la página 521, el corazón consume más energía de la utilizada para el trabajo mecánico externo en la ecuación anterior.

Imaginemos que el ventrículo izquierdo tuviese que mantenerse por sí solo cierto tiempo en el punto D de la figura 22-9. Aquí no hay ni un cambio en la presión ni un cambio en el volumen, de modo que el corazón no está realizando ningún trabajo mecánico externo. El mantenimiento de esta tensión isométrica es como extender un brazo que está sujetando un peso sin levantarlo, de modo que no realizamos trabajo mecánico externo pero quemamos ATP, es decir, **consumimos energía de tensión.** Además, esta energía no solo es proporcional a la masa de peso ¡sino también a cuánto tiempo lo sujetamos! Por el contrario, si trasladásemos el peso desde nuestro brazo a un clavo en la pared, el clavo podría sujetar el peso durante un período indefinido sin consumir energía.

Si el trayecto DEF de la figura 22-9 (es decir, eyección) fuese perfectamente horizontal (un descenso de volumen a una presión constante), el trabajo mecánico externo sería $P \cdot \Delta V$ (es decir, el primer término de la ecuación anterior). Sin embargo, mantener simplemente esta presión constante durante el período de eyección exige energía de tensión. Además, de forma parecida a nuestra analogía del brazo extendido que sostiene un peso, la energía de tensión del corazón es proporcional a la presión (en realidad a la tensión) y al tiempo que se mantiene la presión, como se describe en el tercer término de la ecuación 22-6. Volviendo a la figura 22-9, podemos aumentar la energía de tensión elevando el trayecto DEF (es decir, elevando la presión) o incrementando el intervalo de tiempo (Δt) entre D y F (es decir, desacelerando la eyección del mismo volumen). En la práctica, el Δt para cada eyección podría aumentar por ejemplo con una estenosis aórtica, que prolonga el tiempo de eyección. Por otra parte, el Δt acumulado (es decir, el Δt agregado a lo largo de un minuto) aumenta cuando se incrementa la frecuencia cardíaca. Así pues, para realizar el mismo trabajo externo a una frecuencia cardíaca alta se requiere un consumo de energía total mayor que para realizar el mismo trabajo a una frecuencia cardíaca más lenta.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

un producto $T \cdot \Delta t$ bajo). La única opción que le queda es aumentar el volumen sistólico.

El cociente del trabajo externo total del ventrículo ($P \cdot V + ½\ mv^2$) con respecto al coste energético total (es decir, *W/E*) representa la **eficiencia mecánica** del corazón. Obsérvese que esta eficiencia mecánica no tiene nada que ver con la eficacia de expulsión de la sangre desde el ventrículo (es decir, la fracción de eyección).

DE LOS FILAMENTOS CONTRÁCTILES A UNA BOMBA REGULADA

En el capítulo 9 examinamos las características generales de la contracción muscular y comparamos las propiedades de los músculos esquelético, cardíaco y liso. En este capítulo examinaremos cómo influyen en el rendimiento del corazón algunas de las características del músculo cardíaco.

La entrada de Ca^{2+} extracelular desencadena la liberación de Ca^{2+} inducida por Ca^{2+} desde el retículo sarcoplásmico

El acoplamiento entre **excitación y contracción (EC)** en los miocitos ventriculares cardíacos (v. págs. 242-243) es similar al acoplamiento de EC en el músculo esquelético (v. págs. 229-230). Una diferencia fundamental es que en el músculo esquelético el acontecimiento iniciador es la llegada de un potencial de acción a la unión neuromuscular, la liberación de acetilcolina y el inicio de un potencial de placa. En el miocito ventricular los potenciales de acción en miocitos adyacentes despolarizan a la célula diana a través de uniones en hendidura (v. pág. 483) y generan por tanto un potencial de acción.

Al igual que en la fibra muscular esquelética (v. págs. 229-230), la despolarización de la membrana plasmática en los miocitos ventriculares invade los túbulos T y discurre radialmente a lo largo del eje largo del miocito. A diferencia de las células del músculo esquelético, los miocitos cardíacos tienen también túbulos T *axiales* que discurren en paralelo con el eje largo de la célula e interconectan túbulos T radiales adyacentes.

Otra diferencia importante en el acoplamiento EC entre el músculo cardíaco y el músculo esquelético es la manera en la que los canales de Ca^{2+} de tipo L (Cav1.2, receptores de dihidropiridina) en la membrana del túbulo T activan a los canales de liberación de Ca^{2+} compuestos de cuatro moléculas de RYR2 en la membrana del retículo sarcoplásmico (RS). En el músculo esquelético el vínculo es mecánico y no requiere la entrada de Ca^{2+} propiamente dicha. Si se coloca el músculo esquelético en una solución libre de Ca^{2+} puede seguir contrayéndose hasta que se agoten sus depósitos de Ca^{2+} intracelulares. Por el contrario, el músculo cardíaco deja de latir rápidamente. ¿Por qué?

En el músculo cardíaco la entrada de Ca^{2+} a través del canal de Ca^{2+} de tipo L Cav1.2 (fig. 22-11, flecha roja n.° 1) es esencial para que aumente la $[Ca^{2+}]_i$ en la proximidad de los RYR2 en el RS. Un subgrupo de canales Cav1.2 puede formar parte de las caveolas. Este Ca^{2+} procedente del exterior activa a un complejo de canales RYR adyacente, haciendo que liberen Ca^{2+} localmente hacia el citoplasma en lo que se denomina **liberación de Ca^{2+} inducida por Ca^{2+}** (**LCIC**; v. fig. 22-11, flecha roja n.° 2). En el mecanismo de acoplamiento de LCIC, la acción de este Ca^{2+} es análoga a la de un neurotransmisor o un mensajero químico que difunde a través de una sinapsis para activar a un canal dependiente del mensajero, pero en este caso la sinapsis es un espacio de difusión intracelular de aproximadamente 15 nm entre los canales Cav de la membrana plasmática y los canales RYR en la membrana del RS. El mecanismo de LCIC es un sistema de amplificación robusto donde el flujo de entrada local de Ca^{2+} desde pequeños grupos de canales Cav de tipo L en la membrana plasmática desencadena la liberación coordinada de Ca^{2+} desde depósitos de Ca^{2+} del RS de gran capacidad. Estos fenómenos de LCIC aislados pueden elevar la $[Ca^{2+}]_i$ hasta 10 µM en microdominios de aproximadamente 1 µm de diámetro. Estos incrementos localizados de la $[Ca^{2+}]_i$ aparecen como **chispazos de calcio** N9-3 cuando se monitorizan con un sensor fluorescente de Ca^{2+} mediante microscopia confocal. Si se abren simultáneamente muchos canales de Ca^{2+} de tipo L en los miocitos ventriculares, la sumación espacial y temporal de muchos chispazos de Ca^{2+} da lugar a un aumento global de la $[Ca^{2+}]_i$. La evolución en el tiempo de este incremento global de la $[Ca^{2+}]_i$ en los miocitos ventriculares dura más que el potencial de acción (comparar las curvas azul y negra del recuadro de la fig. 22-11), ya que los canales RYR liberadores de Ca^{2+} permanecen abiertos más tiempo que los canales de Ca^{2+} de tipo L.

Los miocitos auriculares tienen un sistema de túbulos T poco desarrollado. En las células auriculares la activación de los canales Cav de tipo L inducida por la despolarización en la membrana plasmática desencadena la liberación de Ca^{2+} desde los canales RYR en el RS periférico (es decir, el más cercano a la membrana plasmática), desencadenando chispazos de Ca^{2+} bajo la superficie. Estos chispazos de Ca^{2+} periféricos activan a continuación una onda de LCIC que se propaga hacia dentro por la totalidad del entramado del RS central del miocito auricular.

Un incremento global en la $[Ca^{2+}]_i$ inicia la contracción de los miocitos cardíacos

La estructura básica de los filamentos finos y gruesos en el músculo cardíaco es la misma que en el músculo esquelético (v. fig. 9-5). Tras el aumento de la $[Ca^{2+}]_i$ el Ca^{2+} se une a la isoforma cardíaca de la troponina C (TNNC1; v. tabla 9-1) y el complejo Ca^{2+}-TNNC1 libera la inhibición de la isoforma cardíaca de la troponina I (TNNI3) sobre la actina. Como resultado, los filamentos de tropomiosina (TPM1) unidos a la troponina T cardíaca (TNNT2) en el filamento fino se desplazan (v. fig. 9-6), permitiendo que la miosina interaccione con sitios activos en la actina. El ATP sirve de combustible para el ciclo posterior de puentes cruzados (v. fig. 9-7). Como el corazón no puede descansar nunca, los miocitos cardíacos poseen una densidad de mitocondrias muy alta y de este modo tasas de fosforilación oxidativa (y por tanto de síntesis de ATP) muy altas.

El ciclado de puentes cruzados hace que los filamentos gruesos se deslicen sobre los finos generando tensión. La evolución en el tiempo del desarrollo de tensión cardíaca está retrasada con respecto al aumento global de la $[Ca^{2+}]_i$ (comparar las curvas rojas y azules en el recuadro de la fig. 22-11).

Cuando describimos la mecánica del músculo esquelético en el capítulo 9 introdujimos el concepto de un diagrama de longitud y tensión (v. fig. 9-9*C*), que es una representación gráfica de la tensión muscular en función de la longitud del músculo. El parámetro de la longitud en esta gráfica puede ser la longitud del músculo esquelético total o la longitud de un único sarcómero. En el caso del músculo cardíaco que se enrolla alrededor del ventrículo, el parámetro de la longitud puede ser el volumen ventricular, que es análogo a la longitud de la totalidad del músculo, o la longitud del sarcómero. El sarcómero, que va desde una línea Z a la siguiente, es la unidad funcional tanto en el músculo esquelético como en el cardíaco.

La fosforilación del fosfolamban y la troponina I acelera la relajación del músculo cardíaco

El flujo de entrada de Ca^{2+} a través de los canales de Ca^{2+} de tipo L disminuye al ir desvaneciéndose la meseta de la fase 2 del potencial

booksmedicos.org

booksmedicos.org

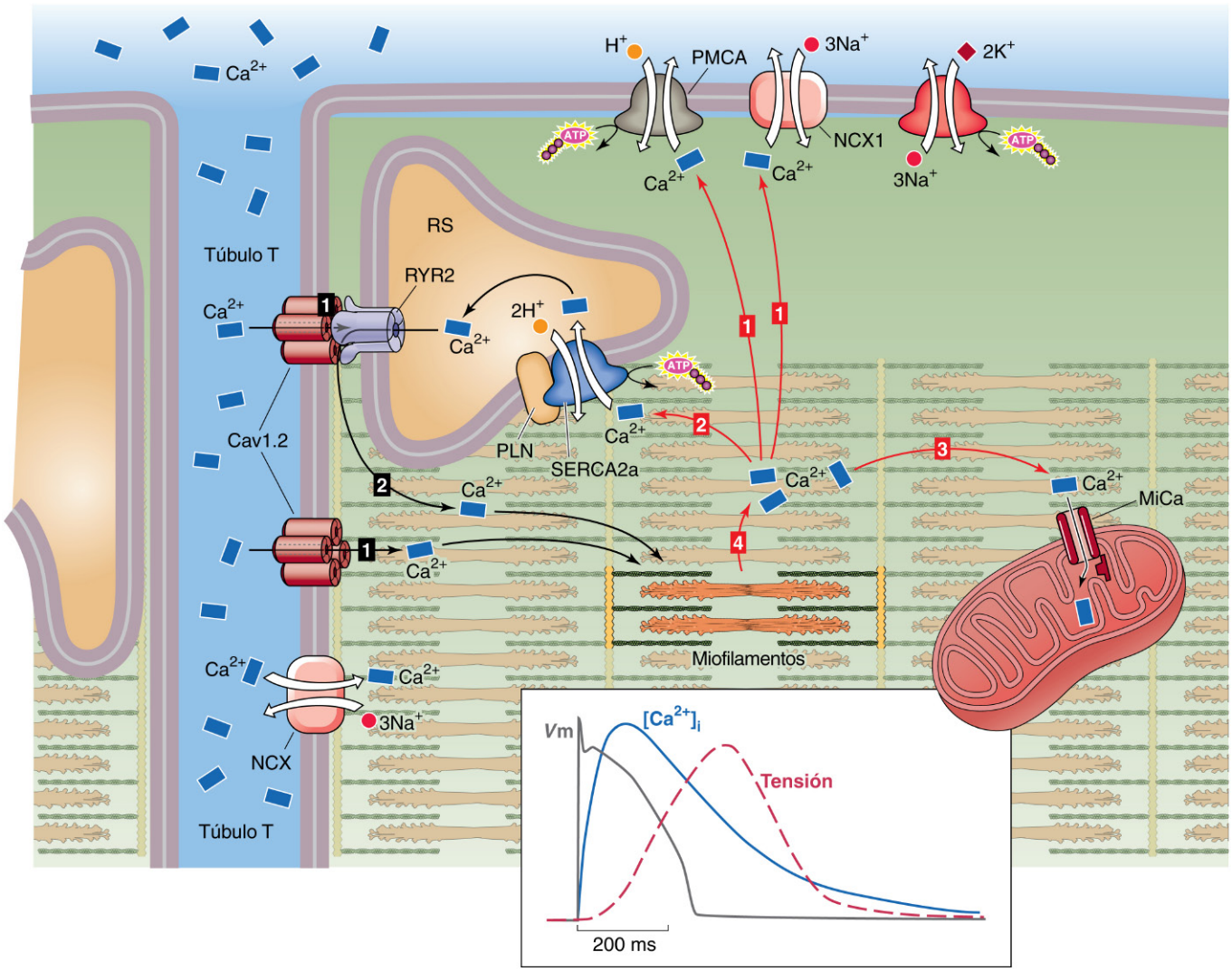


Figura 22-11 Papel del Ca^{2+} en la contracción cardíaca. El recuadro pertenece a miocitos ventriculares. V_m, potencial de membrana.

de acción cardíaco (v. fig. 21-4*B*, panel superior), lo que aminora la liberación de Ca^{2+} por el RS. Por sí misma, la detención de la entrada y la liberación de Ca^{2+} solo pueden evitar un incremento adicional en la $[Ca^{2+}]_i$. La relajación real de las proteínas contráctiles depende de cuatro procesos: 1) extrusión de Ca^{2+} hacia el líquido extracelular (LEC); 2) recaptación de Ca^{2+} desde el citoplasma por parte del RS; 3) captación de Ca^{2+} desde el citoplasma hacia la mitocondria, y 4) disociación del Ca^{2+} de la troponina C. Los procesos 2 y 4 están sumamente regulados.

Extrusión de Ca^{2+} hacia el LEC El miocito expulsa algo de Ca^{2+} incluso durante la fase de meseta del potencial de acción. Cuando el potencial de la membrana vuelve a valores más negativos, la extrusión de Ca^{2+} (v. fig. 22-11, flecha verde n.° 1) gana la partida y disminuye la $[Ca^{2+}]_i$. En el estado de equilibrio (es decir, durante el transcurso de varios potenciales de acción) la célula debe expulsar todo el Ca^{2+} que entra en el citoplasma desde el LEC a través de canales de Ca^{2+} de tipo L. Como en la mayoría de las células (v. pág. 126), esta extrusión del Ca^{2+} hacia el LEC ocurre por dos vías: 1) un intercambiador de Na-Ca sarcolémico (NCX1) que funciona a valores de $[Ca^{2+}]_i$ relativamente altos, y 2) una bomba de Ca sarcolémica (subtipos cardíacos 1, 2 y 4 de la ATPasa de Ca de la membrana plasmática, o PMCA) que puede funcionar a valores más bajos de $[Ca^{2+}]_i$. Sin embargo, el PMCA solo contribuye de forma modesta a la relajación. Como el PMCA está concentrado en las caveolas, que contienen receptores para diferentes ligandos, su papel puede ser la modulación de la transducción de señales.

Recaptación de Ca^{2+} por parte del RS Incluso durante la fase de meseta del potencial de acción, parte del Ca^{2+} que va acumulándose en el citoplasma es secuestrado en el RS (v. fig. 22-11, flecha verde n.° 2) por el subtipo cardíaco de la bomba de Ca del retículo endoplásmico y sarcoplásmico SERCA2a (v. pág. 118). El **fosfolamban (PLN),** N22-7 una proteína de membrana integral del RS con un solo segmento transmembrana, es un regulador importante de la SERCA2a. En las membranas del RS del músculo cardíaco, liso y esquelético de contracción lenta, el PLN no fosforilado puede existir en forma de un homopentámero que puede funcionar en el RS como un canal iónico o bien como un regulador de los canales de Cl^-. La disociación del pentámero permite que el dominio citoplásmico hidrófilo de los monómeros de PLN inhiba a SERCA2a. Sin embargo, la fosforilación del PLN por cualquiera de varias posibles cinasas mitiga la inhibición del PLN del SERCA2a,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N22-7 Fosfolamban

Colaboración de Emile Boulpaep

El fosfolamban (PLN o PLB) es una proteína de membrana integral de 6 kDa con 52 aminoácidos y un dominio transmembrana único. Las proteínas-cinasas que pueden fosforilar al PLN son la PKA, la calmodulina-cinasa del retículo sarcoplásmico (SRCaM cinasa, una proteína-cinasa dependiente de un complejo Ca^{2+}-CaM distinto) y una cinasa dependiente de GMPc (v. págs. 66-67).

Como se señaló en el texto, el PLN fosforilado puede existir como un homopentámero que puede funcionar en el RS como canal iónico. Los estudios de biología estructural del PLN señalan que, en su punto más estrecho, el radio del poro es de 1,8 Å.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

lo que permite que se acelere el secuestro de Ca^{2+}. El efecto neto de la fosforilación es un aumento en el ritmo de la relajación del músculo cardíaco. Los ratones con PLN eliminado tienen bombas de Ca SERCA2a que no están inhibidas con lo que la velocidad de la relajación muscular está aumentada.

La fosforilación del PLN por la proteína-cinasa A (PKA) explica por qué los agonistas β_1-adrenérgicos (p. ej., adrenalina), que actúan a través de la vía PKA (v. pág. 57), aceleran la relajación del músculo cardíaco. La fosfoproteína fosfatasa 1 (PP1) desfosforila al PLN, finalizando la recaptación del Ca^{2+}.

Captación de Ca^{2+} por la mitocondria La mitocondria capta una fracción pequeña del Ca^{2+} que se acumula en el citoplasma (v. fig. 22-11, flecha verde n.° 3) La membrana mitocondrial interna contiene canales de Ca^{2+} sumamente selectivos y de gran conductancia (MiCas) que son rectificadores de entrada. A potenciales de –160 mV, normales en la mitocondria activa, los canales MiCa transportan una corriente de Ca^{2+} sustancial. A diferencia de otros muchos canales de Ca^{2+}, el MiCa no se inactiva cuando la $[Ca^{2+}]$ intramitocondrial alcanza concentraciones micromolares.

Disociación del Ca^{2+} de la troponina C El Ca^{2+} se disocia de la troponina C a medida que disminuye la $[Ca^{2+}]_i$ (v. fig. 22-11, flecha verde n.° 4; v. pág. 233), bloqueando las interacciones de actina y miosina y provocando relajación. Los agonistas β_1-adrenérgicos aceleran la relajación al favorecer la fosforilación de la troponina I, lo que promueve a su vez la disociación del Ca^{2+} de la troponina C.

El solapamiento de los filamentos gruesos y finos no puede explicar la forma inusual del diagrama de longitud y tensión cardíaco

Hemos comentado los diagramas de longitud y tensión pasivos y activos para el músculo esquelético conjuntamente con la figura 9-9*C* y *D*. Obtenemos un diagrama de longitud y tensión *pasivo* sujetando un trozo de músculo esquelético o cardíaco en reposo a varias longitudes definidas de antemano y midiendo la tensión en cada longitud (fig. 22-12*A*, curvas verde y violeta). Obtenemos el diagrama de longitud y tensión *activo* estimulando al músculo en cada longitud predefinida (es decir, en condiciones isométricas) y midiendo el *incremento* en la tensión desde su valor de reposo o pasivo (v. fig. 22-12*A*, curvas turquesa y marrón).

Los **diagramas de longitud y tensión pasivos** para los músculos esquelético y cardíaco son bastante diferentes. La tensión pasiva de un músculo esquelético (v. fig. 22-12*A*, curva verde) es prácticamente nula hasta que la longitud del sarcómero supera las 2,6 µm. Más allá de dicha longitud la tensión pasiva aumenta lentamente. Por su parte, la tensión pasiva del músculo cardíaco (v. fig. 22-12*A*, curva violeta) empieza a aumentar a longitudes del sarcómero mucho menores y de forma más pronunciada. Como resultado, el músculo cardíaco se romperá si se estira más allá de la longitud del sarcómero de 2,6 µm, mientras que en el caso del músculo esquelético es posible estirarlo hasta una longitud del sarcómero de 3,6 µm.

El motivo de que la tensión pasiva sea mayor es que los componentes no contráctiles (es decir, elásticos) del músculo cardíaco son menos distensibles. El componente elástico más importante es la proteína gigante **titina** (v. pág. 234), que actúa como un muelle que proporciona la fuerza de oposición durante el estiramiento y la fuerza de restablecimiento durante el acortamiento (v. fig. 9-4*B*).

Los **diagramas de longitud y tensión activos** también son diferentes en el músculo esquelético y en el músculo cardíaco. La tensión activa del músculo esquelético (v. fig. 22-12*A*, curva turquesa) es alta y solo varía modestamente entre longitudes del sarcómero de 1,8 y 2,6 µm. En el capítulo 9 atribuimos la forma de esta curva al grado de solapamiento de los miofilamentos (v. págs. 238-240). En el músculo cardíaco (v. fig. 22-12*A*, curva marrón), la tensión activa tiene un pico relativamente afilado cuando el músculo se estira previamente hasta una longitud del sarcómero inicial de 2,4 µm. La tensión aumenta de forma brusca cuando la longitud del sarcómero se incrementa desde 1,8 a 2,4 µm. No podemos responsabilizar de este aumento al incremento en el solapamiento de los filamentos gruesos y finos, ya que las dimensiones del filamento de los músculos esquelético y cardíaco son similares. Más bien, el incremento de tensión a longitudes de sarcómero mayores en el músculo cardíaco probablemente se deba a dos causas. 1) El aumento de la longitud del sarcómero por encima de 1,8 µm incrementa la sensibilidad de los microfilamentos al Ca^{2+}. Un mecanismo de control de la sensibilidad al Ca^{2+} puede ser el espacio interfilamentoso entre los filamentos gruesos y los finos, ya que el diámetro de la fibra varía inversamente con la longitud de la misma. A medida que estiramos el músculo hasta longitudes del sarcómero mayores, el espaciado del entramado de los filamentos laterales es menor que en una fibra no estirada, de modo que aumenta la posibilidad de interacción de puentes cruzados. A su vez, el aumento de la formación de puentes cruzados incrementa la afinidad del Ca^{2+} del TNNC1, reclutando de este modo más puentes cruzados y produciendo así una fuerza mayor. Otro mecanismo podría ser que, a medida que el músculo va elongándose, el incremento de tensión sobre la titina altera el espaciado del entramado o bien altera el empaquetamiento de las moléculas de miosina dentro del filamento grueso. 2) El incremento de la longitud del sarcómero por encima de 1,8 µm aumenta la tensión sobre los canales de Ca^{2+} activados por el estiramiento, aumentando de este modo la entrada de Ca^{2+} desde el LEC y promoviendo así la liberación de Ca^{2+} inducida por Ca^{2+}.

Cuando la longitud del sarcómero cardíaco aumenta por encima de 2,4 µm, la tensión activa disminuye de manera precipitada si se compara con el descenso gradual en el músculo esquelético. De nuevo, este descenso no refleja un problema en el solapamiento de los filamentos gruesos y finos. Más bien, la titina aumenta la *rigidez* pasiva del músculo cardíaco y también puede impedir el desarrollo de *tensión activa* a longitudes del sarcómero altas.

La ley de Starling dice que una longitud de la fibra mayor (es decir, un volumen ventricular mayor) hace que el corazón aporte más energía mecánica

Mucho antes del desarrollo de la hipótesis del deslizamiento de los filamentos y de nuestros conocimientos acerca de cómo la tensión activa debería depender de la longitud del sarcómero, Ernest Starling previó en 1914 los resultados de la figura 22-12*A* usando una preparación de corazón y pulmón aislados. **N22-10** La **ley de Starling** afirma que «la energía mecánica que se libera al pasar desde un estado de reposo a uno contraído depende del área de las "superficies químicamente activas", es decir, de la longitud de las fibras». Por tanto, la longitud inicial de las fibras miocárdicas determina el trabajo realizado durante el ciclo cardíaco. La figura 22-12*B* muestra los resultados de los experimentos que realizó Starling sobre el corazón intacto. Starling asumió que la *longitud* inicial de las fibras miocárdicas es proporcional al volumen telediastólico. Además, asumió que la *tensión* en las fibras miocárdicas es proporcional a la presión sistólica. Por tanto, partiendo de un diagrama de volumen y presión, Starling fue capaz de reconstruir un diagrama de longitud y tensión equivalente (tabla 22-4).

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N22-10 Ley de Starling

La descripción original de la ley de Starling puede consultarse en el artículo: Patterson SW, Piper H, Starling EH: The regulation of the heart beat. J Physiol 48:465-513, 1914.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

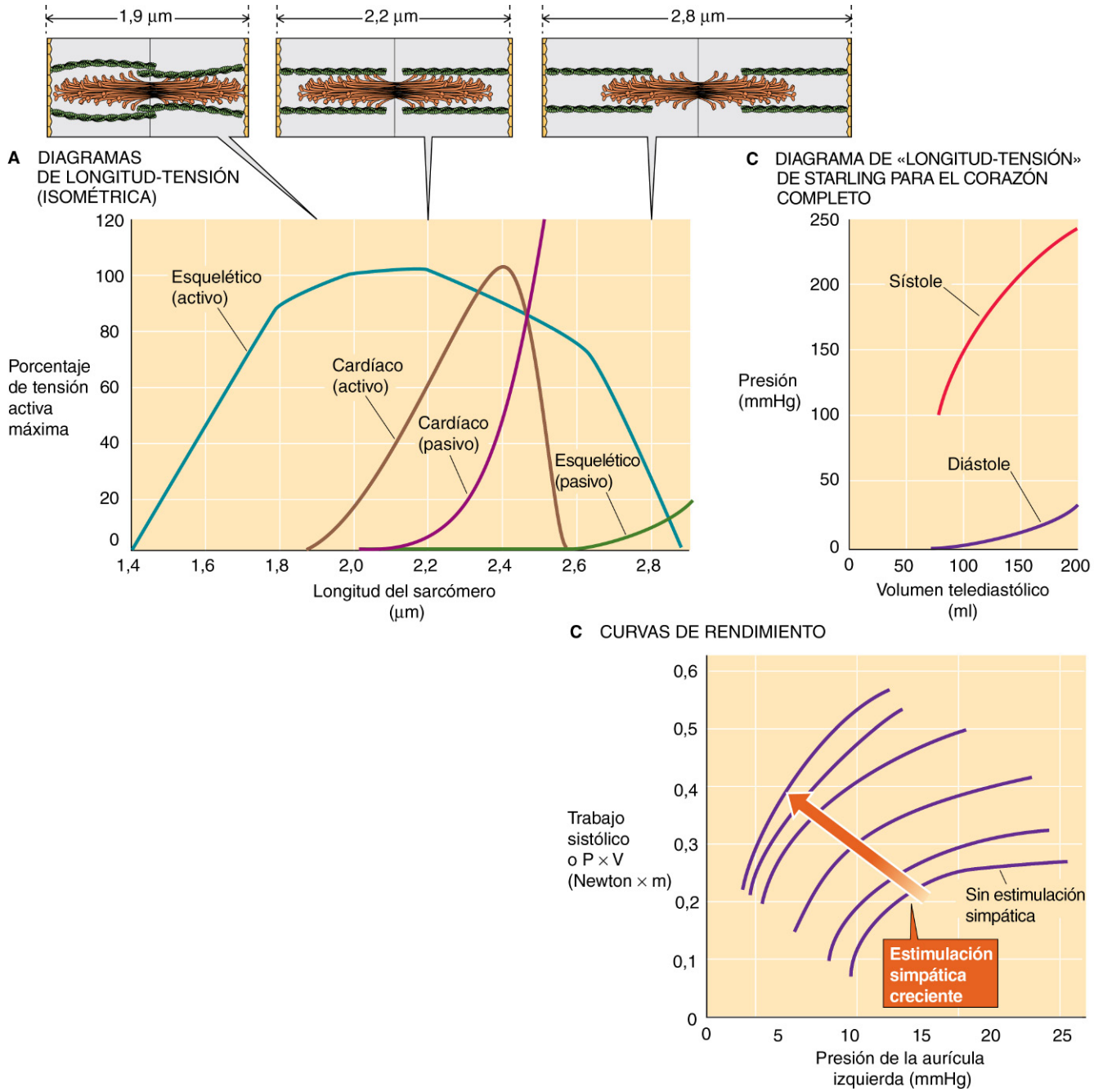


Figura 22-12 Diagrama de longitud-tensión. Comparado con **A,** en **B** el VTD en el eje *x* se usa como índice de la longitud del sarcómero. (Como el VTD era difícil de medir antes del descubrimiento de la ecocardiografía, Starling utilizó en realidad la presión de la aurícula izquierda como índice del grado de llenado). Starling midió la presión en el eje *y* como índice de tensión. Así pues, la presión sistólica sustituye a la tensión activa y la presión diastólica sustituye a la tensión pasiva. En **C** la presión de la aurícula izquierda en el eje *x* se usa como índice de la longitud del sarcómero, y el trabajo sistólico (presión sistólica × volumen expulsado) en el eje *y* se usa en lugar de la tensión.

Su diagrama para la *diástole* (v. fig. 22-12*B*, curva púrpura), que muestra una presión (tensión) creciente al aumentar el VTD (longitud de la fibra), es muy parecido a la parte inicial del diagrama de longitud y tensión *pasivo* para el músculo cardíaco (v. fig. 22-12*A*, curva violeta). Su diagrama para la *sístole* (v. fig. 22-12*B*, curva roja) es más o menos equivalente a la fase ascendente del diagrama de longitud y tensión *activo* para el músculo cardíaco (v. fig. 22-12*A*, curva marrón). Por tanto, la curva de la sístole de Starling muestra que el corazón es capaz de generar más presión (es decir, de suministrar más sangre) cuando más se le aporta.

Una **curva de rendimiento ventricular** (v. fig. 22-12*C*) es otra representación del diagrama de longitud y tensión de Starling, pero es una que el médico puede obtener de un paciente. La curva de rendimiento ventricular muestra el trabajo sistólico ($P \cdot \Delta V$, v. ecuación 22-4), que consta de la presión sistólica de Starling (una estimación de la tensión muscular) en el eje *y* frente a la presión de la aurícula izquierda, que se corresponde con el volumen telediastólico de Starling (una estimación de la longitud muscular), en el eje *x*. Lo que aprendemos de las curvas de rendimiento obtenidas de individuos vivos es que la ley de Starling *no es una relación*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

TABLA 22-4 Unidades equivalentes para convertir entre un corazón tridimensional y una fibra muscular lineal

MÚSCULO AISLADO = LINEAL		VENTRÍCULO CARDÍACO = VÍSCERA HUECA	
PARÁMETRO	**UNIDADES**	**PARÁMETRO**	**UNIDADES**
Longitud	mm	Volumen	ml
Magnitud de acortamiento	mm	Volumen sistólico	ml
Velocidad de acortamiento	mm/s	Velocidad de eyección	ml/s
Carga de fuerza de tensión	g dina dina/cm^2	Presión	mmHg

Esta tabla muestra la equivalencia entre dimensiones cuando se convierte desde la contracción de una víscera hueca, como un ventrículo cardíaco, a un modelo lineal de una sola contracción muscular.

fija. Por ejemplo, la noradrenalina liberada durante la estimulación simpática, que aumenta la contractilidad miocárdica (como veremos más adelante en este capítulo), incrementa la pendiente de la curva de rendimiento y la desplaza hacia arriba y hacia la izquierda (v. flecha marrón en la fig. 22-12*C*). Desviaciones similares ocurren con otros **inotrópicos positivos** (p. ej., glucósidos cardíacos), es decir, con fármacos que aumentan la contractilidad miocárdica. Obsérvese también que las curvas de rendimiento ventricular no muestran el componente de descenso porque la longitud del sarcómero no aumenta más allá de 2,2 a 2,4 µm en los corazones sanos.

La velocidad de acortamiento del músculo cardíaco disminuye cuando la contracción se produce frente a una fuerza opositora (o una presión) mayor o con una longitud muscular más corta (o un volumen menor)

Las propiedades funcionales del músculo cardíaco, es decir, cuánta tensión puede desarrollar o con qué rapidez puede contraerse, dependen de muchos factores, pero en especial de dos propiedades intrínsecas del miocito cardíaco.

1. *Longitud inicial del sarcómero.* Un índice conveniente de la longitud inicial del sarcómero en el corazón entero es el *VTD.* Tanto la longitud inicial del sarcómero como el VTD son medidas de la **precarga** impuesta al músculo cardíaco *inmediatamente antes* de que expulse la sangre desde el ventrículo durante la sístole. La *ley de Starling,* en la que la variable independiente es el VTD, se centra en la precarga.
2. *Fuerza que deben vencer los miocitos que se contraen.* Un índice conveniente de la fuerza opositora en el corazón que late es la *presión arterial* que se opone al flujo de salida de sangre desde el ventrículo. Tanto la fuerza opositora como la presión arterial son medidas de la **poscarga** que debe vencer el músculo ventricular cuando expulsa la sangre durante la sístole. Los experimentos realizados en *contracciones isotónicas* se centran en la poscarga, factores que el ventrículo debe percibir solamente *después* de que haya comenzado la contracción.

La figura 22-13 muestra cómo debe medirse la *velocidad de acortamiento* de un músculo cardíaco que se enfrenta a una precarga y a una poscarga concretas. En la figura 22-13*A* el músculo empieza en reposo y se estira entre un apoyo fijo (parte inferior del músculo) y el extremo izquierdo de una palanca (parte superior del músculo). Un peso unido al otro extremo de la palanca, pero reposando sobre la mesa, aplica estiramiento al músculo hasta el punto permitido por el tornillo, el cual ajusta el «stop» del extremo izquierdo de la palanca. De este modo, la combinación del peso y el tornillo determina la longitud inicial del sarcómero (es decir, la precarga). En este momento el músculo no es capaz de percibir la magnitud total del peso. Cuanto más estiremos el músculo retrayendo el tornillo mayor será la precarga. Cuando empezamos a estimular al músculo este desarrolla una tensión que aumenta gradualmente (v. fig. 22-13*C,* curva azul inferior), pero la longitud entre el punto fijo y el extremo izquierdo de la palanca (v. fig. 22-13*A*) permanece constante. Es decir, el músculo no puede acortarse. Por tanto, en la primera fase del experimento el músculo ejerce una *tensión isométrica* creciente.

Cuando el músculo ha desarrollado la suficiente tensión, ahora puede empezar a levantar el peso de la mesa (v. fig. 22-13*B*). Esta fase de la contracción se denomina acortamiento contra poscarga. La tensión permanece ahora en un valor fijo que es la poscarga (porción plana de la curva inferior en la fig. 22-13*C*) pero el músculo se acorta gradualmente (porción ascendente de la curva azul superior). Por tanto, en la segunda fase del experimento el músculo ejerce una *contracción isotónica.* A partir de la pendiente de la curva superior de la figura 22-13*C* podemos computar la velocidad de acortamiento a una poscarga concreta.

Este experimento simula de forma grosera las acciones del músculo ventricular durante la sístole. Inicialmente, durante su contracción *isométrica* nuestro músculo hipotético aumenta su tensión a una longitud constante, como sucede durante la contracción iso*volumétrica* del ciclo cardíaco mostrada en el segmento CD de la figura 22-9. La longitud inicial se corresponde con el VTD, es decir, con la precarga. Más tarde, el músculo se acorta mientras vence a una fuerza constante (es decir, generando una tensión constante), como sucede durante la fase de eyección del ciclo cardíaco mostrada en el segmento DEF de la figura 22-9. La tensión se corresponde con la presión arterial, es decir, con la poscarga.

¿Qué sucede si modificamos la poscarga (es decir, si cambiamos el peso)? Como ya hemos observado en nuestra descripción sobre el músculo esquelético, es más fácil levantar una pluma que una barra de pesas. Así pues, con objetos más pesados el músculo desarrolla una gran cantidad de tensión, pero se acorta lentamente (v. fig. 22-13*D,* trazados rojos). Por el contrario, con objetos más livianos el músculo desarrolla solo un poco de tensión, pero se acorta rápidamente (curvas púrpuras).

Si representásemos gráficamente la velocidad de acortamiento en la figura 22-13*D* como una función de las tres poscargas distintas que se van a levantar obtendríamos los puntos púrpura, azul y rojo en la curva de carga y velocidad de la figura 22-13*E.* La velocidad de acortamiento muscular se corresponde con la velocidad del flujo de salida del ventrículo (v. fig. 22-8*D, E*). De este modo, la velocidad del flujo de salida debería disminuir con presiones arteriales de oposición más altas. La curva negra de la figura 22-13*E* se aplica al músculo que hemos estirado ligeramente en la fase de precarga (es decir, con precarga baja en la fig. 22-13*A*). La curva roja de la figura 22-13*E* muestra una relación de carga y velocidad similar para un músculo que estiramos mucho en la fase de precarga (es decir, con precarga alta). En ambos casos la velocidad de acortamiento aumenta a medida que disminuye la tensión (es decir, la poscarga).

Cuando la poscarga es tan grande que no se produce ningún acortamiento, dicha poscarga es la **tensión isométrica,** mostrada como el punto de velocidad cero en el eje *x* de la figura 22-13*E.* Como cabría esperar de la ley de Starling, cuanto mayor sea el estiramiento inicial (es decir, la precarga) mayor será la tensión

booksmedicos.org

booksmedicos.org

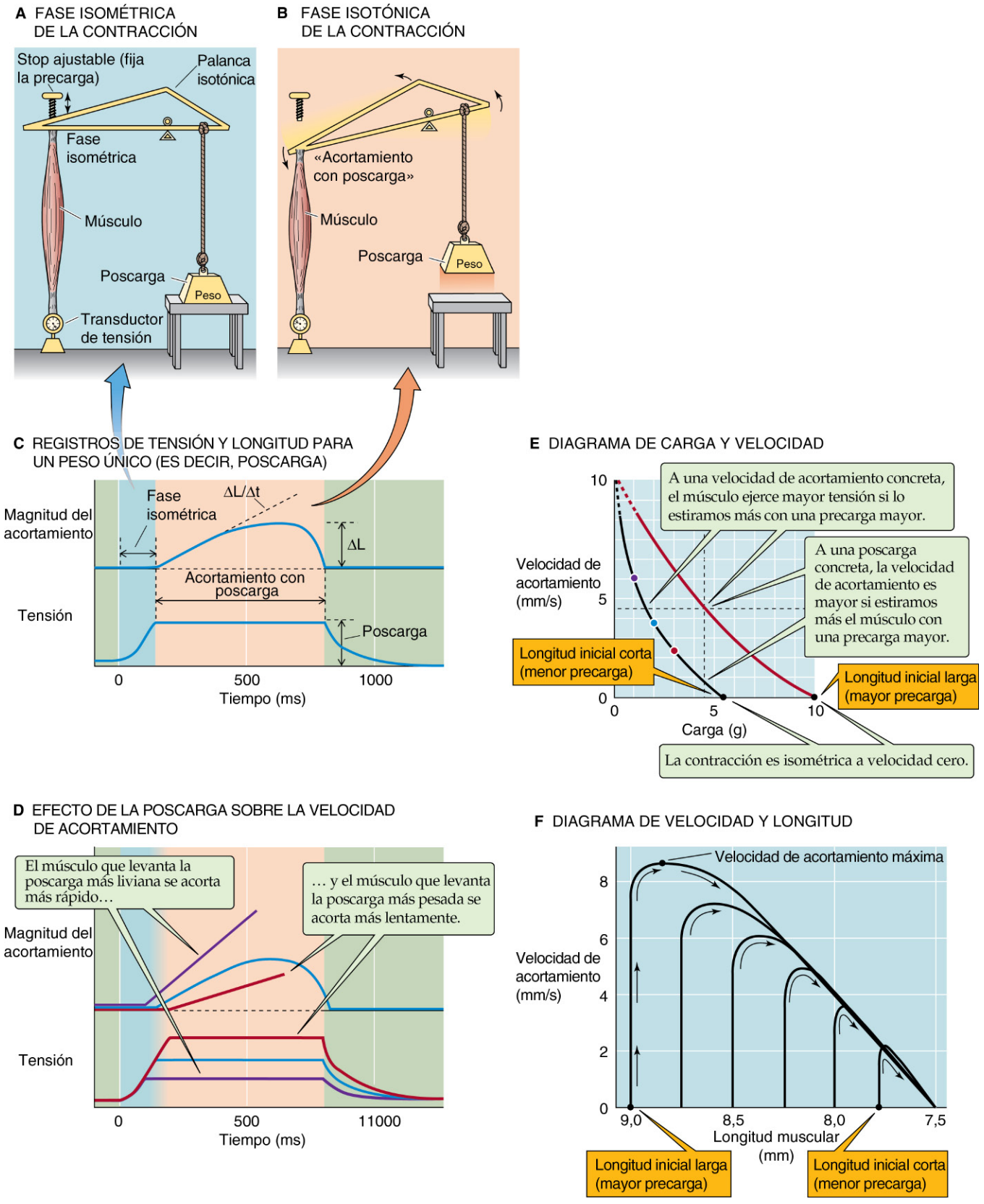


Figura 22-13 Efecto de la precarga y la poscarga sobre la velocidad de acortamiento. En **A** la tensión desarrollada no es suficiente aún para levantar el peso (es decir, poscarga). En **B** el músculo que ya ha desarrollado la suficiente tensión como para levantar el peso se acorta contra una poscarga constante. En **C** la pendiente de la curva azul ($\Delta L/\Delta t$) es la velocidad de acortamiento. En **D** están representadas las velocidades de acortamiento con tres poscargas diferentes (tensiones) como los tres puntos coloreados de la curva inferior en **E.** En **F** el eje *x* es el que tiene las longitudes más largas a la izquierda, de modo que el «tiempo» discurre de izquierda a derecha *(flechas)*. Obsérvese que la familia de curvas está englobada por una envoltura creada por la curva de mayor longitud inicial.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

isométrica. De hecho, a *cualquier* velocidad (v. fig. 22-13*E,* línea horizontal de puntos) la tensión es mayor en el músculo que estaba más estirado en la fase de precarga (curva roja), reafirmando la ley de Starling.

En resumen, a una precarga concreta (es decir, subiendo por la curva negra de la fig. 22-13*E*) la velocidad de acortamiento para el músculo cardíaco se vuelve mayor con poscargas menores (es decir, presión de oposición). Por el contrario, a una poscarga concreta, esto es, comparando las curvas negra y roja para un valor de x común (v. fig. 22-13*E,* línea de puntos vertical), la velocidad de acortamiento para el músculo cardíaco se vuelve mayor con una precarga mayor (es decir, longitud del sarcómero).

Finalmente, las curvas de la figura 22-13*E* no representan una serie fija de relaciones. Los inotrópicos positivos desplazan todas las curvas hacia arriba y hacia la derecha. De este modo, un inotrópico positivo le permitirá al corazón alcanzar una velocidad concreta contra una carga mayor, o empujar una carga concreta con una velocidad mayor.

Otra forma de representar cómo depende la velocidad de acortamiento de la longitud del músculo inicial (es decir, de su precarga) consiste en monitorizar la velocidad de acortamiento durante una sola contracción isotónica. Si aplicamos en primer lugar una precarga grande para estirar un trozo de músculo hasta una longitud inicial de 9,0 mm (v. fig. 22-13*F*) y a continuación lo estimulamos, la velocidad aumenta instantáneamente hasta un valor pico de 8,5 mm/s; a continuación disminuye gradualmente a medida que el músculo se acorta hasta 7,5 mm. Si empezamos aplicando una precarga menor, estirando por tanto el músculo hasta una longitud inicial de 8,5 u 8,0 mm, la velocidad máxima disminuye. De este modo, la longitud inicial no solo determina la tensión que puede generar el músculo cardíaco, sino también la velocidad con la que el músculo puede acortarse.

Los incrementos de la frecuencia cardíaca promueven la tensión miocárdica

La tensión en el músculo cardíaco muestra una dependencia especial de la frecuencia de la contracción. Si estimulamos el músculo cardíaco aislado unas pocas veces por minuto, la tensión desarrollada es mucho menor que si lo estimulamos a una frecuencia fisiológica de 70 veces por minuto. Henry Bowditch fue el primero en observar en 1871 el incremento progresivo de la tensión tras un aumento de la frecuencia, conocido como **fenómeno de escalera** positivo. Este fenómeno depende de un aumento del contenido y la liberación de Ca^{2+} desde el RS. Este aumento del contenido de Ca^{2+} en el RS tiene tres causas. En primer lugar, durante cada potencial de acción entra más Ca^{2+} a la célula a través de los canales de Ca^{2+} de tipo L Cav1.2 y el mayor número de potenciales de acción por minuto proporciona un período de entrada de Ca^{2+} agregado más largo a través de dichos canales. En segundo lugar, la despolarización durante la fase de meseta de un potencial de acción provoca que el intercambiador de Na-Ca NCX1 funcione en modo inverso, N21-2 permitiendo que entre Ca^{2+} a la célula. A frecuencias cardíacas más altas estas despolarizaciones ocurren más a menudo y se acompañan de un aumento en la $[Na^+]_i$, lo que acentúa la inversión del NCX1, y todo ello favorece la captación de Ca^{2+}. En tercer lugar, el aumento de la frecuencia cardíaca estimula al SERCA2a, secuestrando de este modo en el RS el Ca^{2+} que entró en la célula por los dos primeros mecanismos. El mecanismo de esta estimulación es que la elevación de la $[Ca^{2+}]_i$ a través de la calmodulina (CaM) activa la CaM cinasa II, que da lugar a la fosforilación del PLN; la fosforilación del PLN potencia a su vez al SERCA2a.

La contractilidad es un parámetro intrínseco del rendimiento cardíaco

Ahora que sabemos que el rendimiento del corazón depende de factores como el grado de llenado (es decir, precarga), la presión arterial (es decir, poscarga) y la frecuencia cardíaca, sería útil medir el rendimiento contráctil *intrínseco* del corazón con independencia de dichos factores *extrínsecos*. La **contractilidad** es dicho parámetro.

La contractilidad es un término algo impreciso pero útil desde el punto de vista clínico, ya que distingue a un corazón que está funcionando bien de uno que no lo hace. En un paciente N22-8 es difícil valorar el rendimiento cardíaco mediante las estrategias ilustradas en las figuras 22-12 y 22-13. Un parámetro de la contractilidad de utilidad clínica es la fracción de eyección (v. pág. 519). Sin embargo, según la ley de Starling, la eyección depende del VTD (es decir, de la precarga) que es *externa* al corazón. Dos calibradores de la contractilidad, en cierto modo mejores, son el **ritmo de aumento de la presión** durante la eyección ($\Delta P/\Delta t$) y la **velocidad de eyección.** Ambos se correlacionan bien con la velocidad de acortamiento en la figura 22-13*E* y *F,* y son guías sumamente sensibles del efecto de las intervenciones inotrópicas.

Una tercera valoración de la contractilidad se centra en la relación fisiológica entre la presión y el volumen durante el ciclo cardíaco. En la era de la ecocardiografía estos datos del volumen se pueden obtener con sencillez de un modo razonable. Volvamos a la **curva de presión-volumen** que introdujimos en la figura 22-9 y volvamos a dibujarla como la curva púrpura de la figura 22-14*A*. En este ejemplo el VTD es de 120 ml. El punto D′ en la curva representa la relación entre la presión y el volumen al final de la contracción isovolumétrica, cuando se abre la válvula aórtica. Si hubiésemos impedido la apertura de la válvula aórtica, la presión ventricular habría seguido aumentando hasta que el ventrículo no hubiera podido generar más tensión adicional. En este caso la presión aumentaría hasta el punto G′, es decir, la presión isovolumétrica máxima teórica. Podríamos repetir la medición a VTD diferentes aumentando o disminuyendo el retorno venoso. El punto G representa la presión isovolumétrica máxima para un VTD menor de 120 ml (curva naranja) y el punto G″ representa esta presión para un VTD mayor de 120 ml (curva verde). La línea de puntos dorada a través de los puntos G, G′ y G″ en la figura 22-14*A* describiría la relación entre la presión y el VTD en condiciones isométricas (es decir, válvula aórtica cerrada), lo que equivaldría a la *curva de Starling* isométrica (p. ej., curva marrón en la fig. 22-12*A*). La contractilidad será mayor cuanto más empinada sea esta línea.

Es imposible medir las presiones isovolumétricas máximas en un paciente, ya que es poco aconsejable impedir que se abra la válvula aórtica. Sin embargo, podemos usar la **presión telesistólica** en el punto F′ en la curva de presión y volumen normal con un VTD de 120 ml (curva púrpura en la fig. 22-14*A*). Para un VTD menor de 120 ml (curva naranja) el punto angular se deslizaría hacia abajo y hacia la izquierda (punto F). Para un VTD mayor de 120 ml (curva verde), el punto angular se deslizaría hacia abajo y hacia la derecha (punto F″). Los puntos angulares de muchas curvas de presión y volumen forman una línea, llamada **relación de presión-volumen telesistólica (RPVTS)** N22-9 que es bastante parecida a la generada por los puntos G, G′ y G″.

Efecto de los cambios en la contractilidad La RPVTS es un parámetro de la contractilidad de utilidad clínica. Al mejorar la

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N22-8 Valoración de la contractilidad en los pacientes

Colaboración de Emile Boulpaep

Es poco práctico valorar el rendimiento cardíaco en un paciente aplicando las estrategias señaladas en las figuras 22-12 y 22-13 por dos motivos. En primer lugar, no podemos valorar músculos aislados in vitro. En segundo lugar, en las figuras anteriores se exige que el estudio del músculo se lleve a cabo en condiciones artificiales de contracciones solamente **isométricas** (es decir, precargadas) o solamente **isotónicas** (es decir, poscargadas). Por supuesto, durante un ciclo cardíaco se alternan estas condiciones.

N22-9 Uso de la relación de presión y volumen telesistólica en lugar de la curva de Starling isométrica

Colaboración de Emile Boulpaep

La RPVTS es un índice de la contractilidad del ventrículo izquierdo insensible a la carga. Esta relación se ha medido en animales pequeños usando una técnica de catéter de conductancia, donde se colocan varios electrodos a lo largo de un catéter para computar la conductancia eléctrica que a su vez puede convertirse en un volumen ventricular absoluto, y calibradores de presión permanentes. Sato y colaboradores (1998) comprobaron la RPVTS en estados de contractilidad diferentes: basal, después de una simpatectomía y tras un bloqueo β en ratas. La pendiente general de la curva disminuía al decrecer la contractilidad; es decir, modestamente tras la simpatectomía y con fuerza tras el bloqueo β. La curva no siempre era perfectamente recta. La RPVTS era ligeramente convexa hacia el eje de presión en condiciones basales, lineal en condiciones de simpatectomía y ligeramente cóncava hacia el eje de la presión bajo condiciones de bloqueo β.

BIBLIOGRAFÍA

Feldman MD, Mao Y, Valvano JW, et al. Development of a multifrequency conductance catheter-based system to determine LV function in mice. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2000;279:H1411-20.

Georgakopoulos D, Kass DA. Estimation of parallel conductance by dual-frequency conductance catheter in mice. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2000;279:H443-50.

Ito H, Takaki M, Yamaguchi H, et al. Left ventricular volumetric conductance catheter for rats. Am J Physiol Heart Circ Physiol 1996;270:H1509-14.

Kubota T, Mahler CM, McTiernan CF, et al. End-systolic pressure-dimension relationship of in situ mouse left ventricle. J Mol Cell Cardiol 1998;30:357-63.

Sato T, Shishido T, Kawada T, et al. ESPVR of in situ rat left ventricle shows contractility-dependent curvilinearity. Am J Physiol Heart Circ Physiol 1998;274:H1429-34.

Uemura K, Kawada T, Sugimachi M, et al. A self-calibrating telemetry system for measurement of ventricular pressure-volume relations in conscious, freely moving rats. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2004;287:H2906-13.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

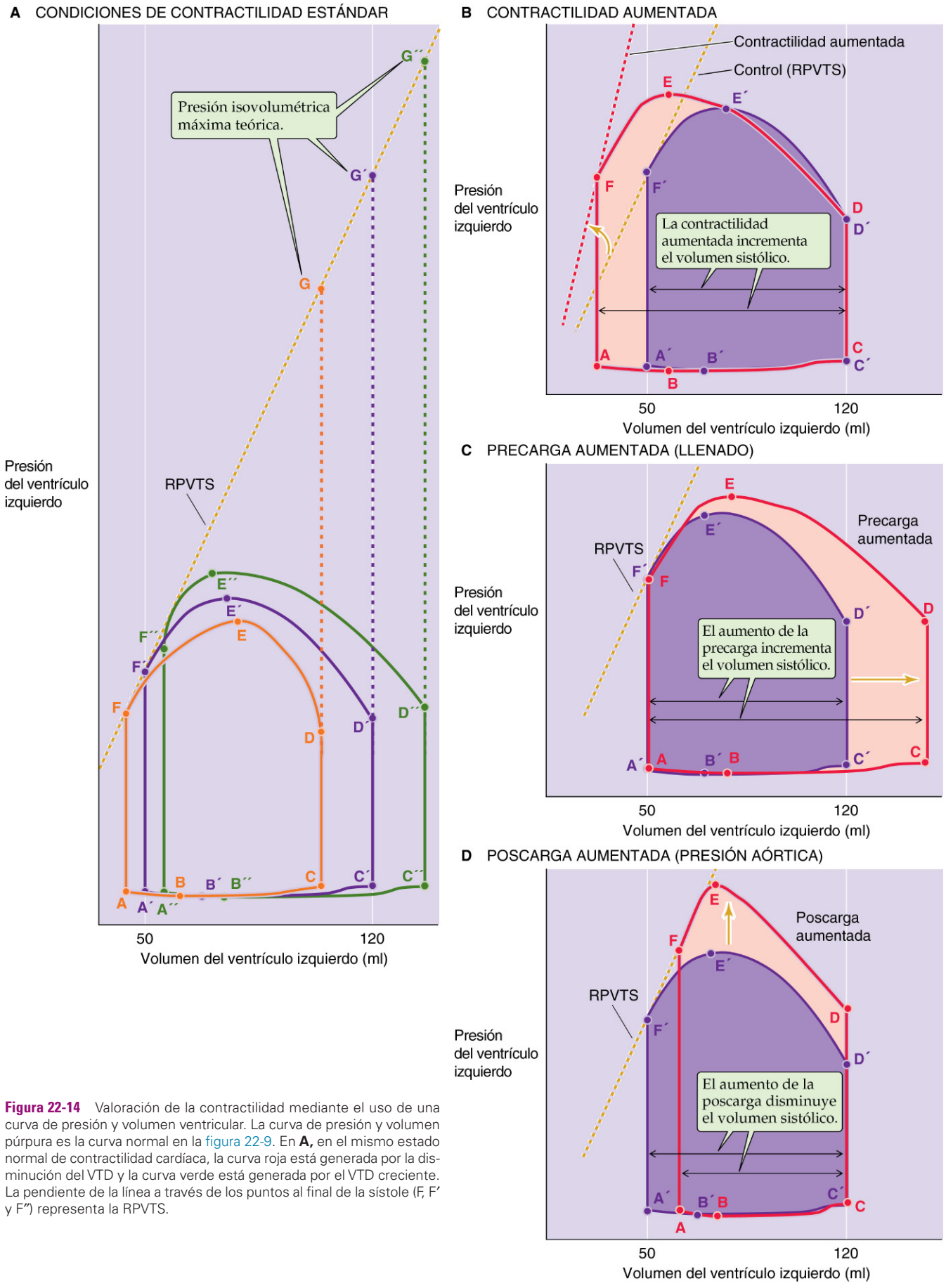


Figura 22-14 Valoración de la contractilidad mediante el uso de una curva de presión y volumen ventricular. La curva de presión y volumen púrpura es la curva normal en la figura 22-9. En **A,** en el mismo estado normal de contractilidad cardíaca, la curva roja está generada por la disminución del VTD y la curva verde está generada por el VTD creciente. La pendiente de la línea a través de los puntos al final de la sístole (F, F′ y F″) representa la RPVTS.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

contractilidad aumenta la pendiente de la línea de RPVTS, al igual que aumenta la pendiente de las curvas de rendimiento ventricular (v. flecha marrón en la fig. 22-12*C*). Imaginemos por ejemplo que aumentamos la contractilidad con el mismo VTD y la misma presión aórtica que en la situación de control (área púrpura y línea de RPVTS dorada en la fig. 22-14*B*). Representamos el incremento de la contractilidad aumentando la pendiente de la línea de RPVTS (desde la línea de puntos dorada a la roja en la fig. 22-14*B*). El resultado es que la eyección continúa desde el punto D′ hasta un punto F nuevo (curva roja en la fig. 22-14*B*) en el que el volumen del ventrículo izquierdo alcanza un valor mucho menor del normal. En otras palabras, al incrementar la contractilidad aumenta el *volumen sistólico*. La disminución de la contractilidad aplanaría la pendiente de la RPVTS y disminuiría el volumen sistólico.

Efecto de los cambios en la precarga (es decir, longitud del sarcómero inicial) Una curva de presión y volumen ilustra bien el efecto del aumento de la precarga (es decir, del aumento del llenado o del VTD) sin modificar la contractilidad. Partiendo de la situación de control (v. fig. 22-14*C*, área púrpura), el aumento del VTD desplaza al segmento isovolumétrico hacia la derecha (segmento CD en la curva roja). Como el cambio de volumen a lo largo del segmento DEF es mayor que para la situación de control, el volumen sistólico aumenta, tal y como era de prever por la ley de Starling.

Efecto de los cambios en la poscarga La curva de presión-volumen también ilustra el efecto del aumento de la poscarga (es decir, el aumento en la presión aórtica). Partiendo de la situación de control (v. fig. 22-14*D*, área púrpura), un aumento en la presión aórtica desplaza el ángulo derecho superior de la curva desde el punto D′ (curva púrpura) hasta D (curva roja), ya que el ventrículo no puede abrir la válvula aórtica hasta que la presión supera el valor de la presión aórtica. Durante la fase de eyección, asumiendo que no cambia la contractilidad (es decir, la pendiente de la RPVTS), el ventrículo expulsa necesariamente menos sangre hasta que el segmento DEF se cruza con la línea de RPVTS. Por tanto, un aumento en la poscarga (a una contractilidad constante) determina que la curva sea más baja y más estrecha, de modo que disminuye tanto el volumen sistólico como la fracción de eyección. Sin embargo, si aumentásemos la contractilidad (es decir, si aumentásemos la pendiente de la RPVTS) podríamos lograr que el volumen sistólico volviese a la normalidad.

Los inotrópicos positivos aumentan la contractilidad cardíaca al incrementar la $[Ca^{2+}]_i$

Los modificadores de la contractilidad pueden afectar a la dinámica de la contracción muscular cardíaca con independencia de la precarga y la poscarga. Estos factores tienen en común su capacidad de cambiar la $[Ca^{2+}]_i$. Cuando estos factores aumentan la contractilidad miocárdica reciben el nombre de inotrópicos positivos. Cuando disminuyen la contractilidad miocárdica reciben el nombre de inotrópicos negativos (cuadros 22-3 y 22-4).

Inotrópicos positivos Los factores que aumentan la contractilidad miocárdica incrementan la $[Ca^{2+}]_i$ mediante la apertura de canales de Ca^{2+}, la inhibición del intercambio de Na-Ca o la inhibición de la bomba de Ca, todo ello en la membrana plasmática.

1. *Agonistas adrenérgicos.* Las catecolaminas (p. ej., adrenalina, noradrenalina) actúan sobre los receptores adrenérgicos β_1 para activar a la subunidad α de las proteínas G heterotrimérica de tipo G_s. Las subunidades α_s activadas producen sus efectos por dos vías. En primer lugar, la α_s eleva las concentraciones intracelulares de AMPc y estimula a la PKA (v. pág. 57), que a continuación puede actuar por los mecanismos resumidos en la tabla 23-2 para aumentar la contractilidad y acelerar la relajación. En segundo lugar, las α_s pueden abrir directamente los canales de Ca^{2+} de tipo L en la membrana plasmática, lo que da lugar a un aumento del flujo de entrada de Ca^{2+} durante los potenciales de acción, un aumento de la $[Ca^{2+}]_i$ y una mejoría de la contractilidad.
2. *Glucósidos cardíacos.* Los derivados digitálicos inhiben la bomba de Na-K en la membrana plasmática (v. pág. 117) y por tanto aumentan la $[Na^+]_i$. Cabría esperar que el aumento en la $[Na^+]_i$ retardase al intercambiador de Na-Ca NCX1, que incrementase la $[Ca^{2+}]_I$ en estado de equilibrio y que mejorase la contractilidad. Pruebas recientes sugieren que los glucósidos cardíacos también pueden aumentar la $[Ca^{2+}]_i$ a través de una vía novedosa, como es el aumento de la permeabilidad al Ca^{2+} de los canales de Na^+ en la membrana plasmática.
3. *$[Ca^{2+}]$ extracelular alta.* La elevación de la $[Ca^{2+}]_e$ aumenta la $[Ca^{2+}]_i$ de dos formas y por tanto mejora la contractilidad. En primer lugar, disminuye el intercambio de Na^+ externo por Ca^{2+} interno. En segundo lugar, entra más Ca^{2+} a la célula miocárdica a través de canales de Ca^{2+} de tipo L durante el potencial de acción.
4. *$[Na^+]$ extracelular bajo.* La reducción del gradiente de Na^+ disminuye la extrusión de Ca^{2+} a través del NCX1, elevando la $[Ca^{2+}]_i$ y mejorando la contractilidad.
5. *Aumento de la frecuencia cardíaca.* Como ya señalamos al presentar el fenómeno en escalera (v. pág. 528), un aumento de la frecuencia cardíaca aumenta los depósitos de Ca^{2+} del RS y también aumenta el flujo de entrada de Ca^{2+} durante el potencial de acción.

Inotrópicos negativos Los factores que disminuyen la contractilidad miocárdica reducen la $[Ca^{2+}]_i$.

1. *Antagonistas de los canales del Ca^{2+}.* Los inhibidores de los canales del Ca^{2+} de tipo L (v. págs. 189-192), como verapamilo,

CUADRO 22-3 Hipertrofia cardíaca

La sobrecarga de presión o la sobrecarga de volumen pueden comprometer al corazón desde un punto de vista mecánico. Una **sobrecarga de volumen** es un VTD excesivo (es decir, precarga). Por ejemplo, un cortocircuito AV grande sobrecargaría de volumen a ambos lados, derecho e izquierdo, del corazón. El aumento del VTD da lugar a un incremento del volumen sistólico (v. fig. 22-14*C*) que eleva el gasto cardíaco. La presión arterial sistémica suele mantenerse normal. Una **sobrecarga de presión** es una presión excesiva en el tracto de salida del ventrículo (es decir, poscarga). En el corazón izquierdo el problema podría ser un aumento de la presión arterial sistémica (es decir, hipertensión). El incremento de la presión aórtica produce una disminución del volumen sistólico (v. fig. 22-14*D*). Sin embargo, gracias a un aumento compensador de la frecuencia cardíaca el gasto cardíaco suele mantenerse normal. Cuando con el paso del tiempo el proceso adaptativo de la hipertrofia pierde eficacia para afrontar esta demanda, el resultado es una disfunción mecánica y a la larga la aparición de insuficiencia cardíaca (v. cuadro 22-4).

(Continúa)

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CUADRO 22-3 Hipertrofia cardíaca *(cont.)*

Como las células del corazón adulto muestran una diferenciación terminal, los estímulos que podrían ser mitógenos en otras células no pueden desencadenar la división celular en el corazón, sino más bien condicionan la hipertrofia de los miocitos con el aumento consiguiente de la masa muscular. Los deportistas de élite desarrollan una **hipertrofia fisiológica** en la que las células cardíacas aumentan proporcionalmente en longitud y anchura. La sobrecarga de volumen da lugar a una **hipertrofia excéntrica** caracterizada por aumentos de longitud desproporcionados con respecto a la anchura. La sobrecarga de presión provoca **hipertrofia concéntrica** con un aumento en la anchura del miocito relativamente mayor.

La hipertrofia puede desencadenarse por numerosos acontecimientos, como factores hipertróficos, aumentos en la $[Ca^{2+}]_i$ y factores mecánicos.

Factores hipertróficos

Entre los agentes implicados en la hipertrofia cardíaca están la proteína citoplásmica cardíaca **miotrofina (Myo/V1)** y la citocina **cardiotrofina 1 (CT-1),** así como catecolaminas, angiotensina II (ANG II) y endotelina 1, el factor de crecimiento 2 de tipo insulínico (IGF2), el factor β transformador del crecimiento (TGFβ) y la interleucina 1 (IL-1). Las catecolaminas y la ANG II activan a la cascada de la proteína-cinasa activada por mitógenos (MAPK) (v. págs. 68-69). Algo más distal en la vía de transducción de la señal, la respuesta transcripcional a los estímulos hipertróficos consta del factor de transcripción con dedos de zinc GATA-4 (v. págs. 80-81) y quizás también los factores de transcripción SRF y Sp1, así como la familia TEF-1.

Calcio

La elevación de la $[Ca^{2+}]_i$ puede dar lugar al desarrollo de hipertrofia y a parte de las vías de transducción de la señal que conducen a hipertrofia. La $[Ca^{2+}]_i$ en las células cardíacas probablemente está elevada inicialmente durante las sobrecargas de volumen o presión crónicas, al igual que la $[Ca^{2+}]_i$ estaría elevada en un corazón normal que está trabajando duro. La elevación de la $[Ca^{2+}]_i$ puede activar a la calcineurina, una fosfatasa dependiente del Ca^{2+} (v. pág. 58). Tras ser desfosforilado por la calcineurina, el factor de transcripción NFAT3 puede penetrar en el núcleo y unirse a GATA-4 (v. antes), que activa la transcripción de genes responsables de la hipertrofia. Los ratones que expresan de manera constitutiva formas activadas de calcineurina desarrollan hipertrofia cardíaca e insuficiencia cardíaca.

Factores mecánicos

El estiramiento mecánico induce la expresión de genes específicos. El sensor mecánico que desencadena el desarrollo de hipertrofia cardíaca puede ser la **MLP (proteína LIM muscular),** parte del citoesqueleto miocárdico. El estiramiento activa a una cascada de fosforilación de proteínas-cinasas: Raf-1 cinasa, cinasa regulada por una señal extracelular (ERK) y una subfamilia de MAPK diferente llamada SAPK (aunque originalmente significaba proteínas-cinasas activadas por estrés, podría significar proteínas-cinasas activadas por estiramiento). Todas estas cinasas regulan la expresión génica mediante la activación del factor de transcripción AP-1 (v. págs. 81-82).

Las vías que acabamos de describir dan lugar a varios cambios en la expresión génica en los miocitos cardíacos durante la hipertrofia. Además de sintetizar numerosas proteínas constitutivas, los miocitos cardíacos hipertróficos sufren otros cambios que son más específicos para la contracción. Algunos de los cambios más sorprendentes son los valores *reducidos* de ARNm que codifican tres proteínas cruciales en la membrana del RS: 1) el canal liberador de Ca^{2+}; 2) el PLN, y 3) el SERCA2. Además, la hipertrofia cardíaca se asocia a un incremento en los valores de ARNm para la α-actina esquelética que normalmente se expresa en el corazón fetal, pero no en el corazón del adulto. Los corazones hipertróficos tienen también una mayor expresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF; v. pág. 481), que es angiogénico.

Aunque una célula miocárdica hipertrófica puede ser capaz de realizar más trabajo que una célula no hipertrofiada, su «contractilidad» es menor cuando se normaliza en función de su área de sección transversal. ¿Por qué no sería tan bueno el músculo cardíaco hipertrofiado comparado con el músculo normal? Entre las explicaciones están la posibilidad de alteraciones en los incrementos transitorios de la $[Ca^{2+}]_i$ durante el potencial de acción cardíaco y las alteraciones en la expresión de los filamentos contráctiles, y en particular en isoenzimas de la miosina.

CUADRO 22-4 Bases celulares de la insuficiencia cardíaca

La insuficiencia cardíaca es una de las causas más frecuentes de ingreso hospitalario en los países desarrollados en personas de 65 años o más y es la causa más importante de muerte. Las personas cuyos corazones no pueden mantener un gasto cardíaco adecuado manifiestan disnea (ya que la sangre se acumula desde las cavidades izquierdas del corazón hacia los pulmones) y edema de pies y tobillos (porque la sangre se acumula desde las cavidades derechas del corazón y favorece la filtración neta en los capilares sistémicos; v. cuadro 20-1). A nivel celular, la disminución de la contractilidad en la insuficiencia cardíaca podría deberse a hipertrofia cardíaca (v. cuadro 22-3), reflejando alteraciones en los incrementos transitorios de la $[Ca^{2+}]_i$, en la expresión de los filamentos contráctiles, o en ambos.

Los cambios en la fisiología de la $[Ca^{2+}]_i$ podrían reflejar las propiedades alteradas del canal de Ca^{2+} de tipo L Cav1.2 en la membrana plasmática o del canal RYR2 liberador de Ca^{2+} en la membrana del RS. En un modelo animal de hipertrofia cardíaca inducida por hipertensión que da lugar a insuficiencia cardíaca, los canales Cav1.2 muestran una capacidad alterada para activar a los RYR2 a través de la liberación de Ca^{2+} inducida por Ca^{2+}. Una distorsión de la microarquitectura en las células hipertróficas, y por tanto una distorsión del espaciado entre los canales Cav1.2 y RYR2, podría ser responsable de esta alteración del acoplamiento. Cada una de las cuatro moléculas de RYR2 en el canal liberador de Ca^{2+} se asocia a una molécula de **calstabina 2** (conocida también como proteína de unión al FK506, FKBP12.6) que, junto con otras proteínas, forma un complejo macromolecular que regula el canal de liberación del Ca^{2+}. El agotamiento de calstabina 2 en la insuficiencia cardíaca condiciona la permeabilidad de los canales RYR2 que liberan Ca^{2+} continuamente hacia el citoplasma. Una $[Ca^{2+}]_i$ alta condiciona que el corazón se muestre propenso a posdespolarizaciones retrasadas (v. pág. 506), arritmias ventriculares y muerte súbita. N21-16

Los cambios en la expresión de las proteínas contráctiles pueden disminuir la contractilidad. En el corazón están presentes dos isoformas de la cadena pesada de la miosina, αMHC y βMHC (v. tabla 9-1). La velocidad del acortamiento del músculo aumenta con la expresión relativa de la αMHC. En la insuficiencia cardíaca humana la cantidad de ARNm de αMHC con respecto al ARNm de MHC total disminuye desde el 35% al 2%.

Un modelo animal interesante de insuficiencia cardíaca es el ratón en el que se ha eliminado el gen que codifica a la MLP, la proteína LIM del músculo (v. págs. 530-531). Los ratones con déficit de MLP tienen la misma alteración del citoesqueleto que se aprecia en los corazones insuficientes. Además, estos ratones presentan una miocardiopatía dilatada. Aunque los seres humanos con corazones insuficientes por lo general no son deficientes en MLP, las pruebas en estos ratones sugieren que el sistema de la MLP podría tener alguna responsabilidad en ciertas formas de miocardiopatía.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

diltiazem y nifedipino, disminuyen la entrada de Ca^{2+} durante la fase de meseta del potencial de acción cardíaco. Al disminuir la $[Ca^{2+}]_i$ reducen la contractilidad.

2. *$[Ca^{2+}]$ extracelular bajo.* La disminución de la $[Ca^{2+}]_e$ reduce la $[Ca^{2+}]_i$ al aumentar la extrusión de Ca^{2+} a través del NCX1 y reduciendo la entrada de Ca^{2+} a través de los canales de Ca^{2+} de tipo L durante la fase de meseta del potencial de acción cardíaco.
3. *$[Na^+]$ extracelular alto.* La elevación de la $[Na^+]_e$ aumenta la extrusión de Ca^{2+} a través del NCX1, disminuyendo por tanto la $[Ca^{2+}]_i$.

BIBLIOGRAFÍA

La lista de referencias está disponible en www.StudentConsult.com.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

BIBLIOGRAFÍA

Libros y revisiones

Cooper GIV. Load and length regulation of cardiac energetics. Annu Rev Physiol 1990;52:505-22.

Kobayashi T, Solaro RJ. Calcium, thin filaments, and the integrative biology of cardiac contractility. Annu Rev Physiol 2005;67:39-46.

Lim CC, Sawyer DB. Modulation of cardiac function: titin springs into action. J Gen Physiol 2005;125:249-52.

Moss RL, Fitzsimons DP. Frank-Starling relationship: Long on importance, short on mechanism. Circ Res 2002;90:11-3.

Sadoshima J, Izumo S. The cellular and molecular response of cardiac myocytes to mechanical stress. Annu Rev Physiol 1997;59:551-71.

Simmerman HKB, Jones LR. Phospholamban: Protein structure, mechanism of action, and role in cardiac function. Physiol Rev 1998;78:921-47.

Sonnenblick EH. Determinants of active state in heart muscle: Force, velocity, instantaneous muscle length, time. Fed Proc 1965;24:1396-409.

Wehrens XH, Marks AR. Molecular determinants of altered contractility in heart failure. Ann Med 2004;36(Suppl 1):70-80.

Wier WG. Cytoplasmic [Ca^{2+}] in mammalian ventricle: Dynamic control by cellular processes. Annu Rev Physiol 1990;52:467-85.

Zimmer H-G. The isolated perfused heart and its pioneers. News Physiol Sci 1998;13:203-10.

Artículos de revista

Collins SP, Arand P, Lindsell CJ, et al. Prevalence of the third and fourth heart sound in asymptomatic adults. Congest Heart Fail 2005;11:242-7.

Frank O. Zur Dynamik des Herzmuskels. Zeitschr Biol 1895;32:370-437.

Fukuda N, Wu Y, Nair P, Granzier HL. Phosphorylation of titin modulates passive stiffness of cardiac muscle in a titin isoform–dependent manner. J Gen Physiol 2005;125:257-71.

Gómez AM, Valdivia HH, Cheng H, et al. Defective excitation-contraction coupling in experimental cardiac hypertrophy and heart failure. Science 1997;276:800-6.

Patterson SW, Piper H, Starling EH. The regulation of the heart beat. J Physiol 1914;48:465-513.

Sarnoff JS, Berglund E. Ventricular function. I. Starling's law of the heart studied by means of simultaneous right and left ventricular function curves in the dog. Circulation 1954;9:706-18.

Wiggers CJ, Katz LN. The contours of ventricular volume curves under different conditions. Am J Physiol 1922;58:439-75.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CAPÍTULO 23

REGULACIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL Y DEL GASTO CARDÍACO

Emile L. Boulpaep

Cuando nos enfrentamos a un paciente aparentemente grave solemos centrar nuestra atención inmediata en sus constantes vitales: temperatura, frecuencia respiratoria, pulso y presión arterial. Estos parámetros reciben adecuadamente la denominación de vitales porque reflejan los aspectos más fundamentales de la salud e incluso de la supervivencia; una anomalía significativa en cualquiera de estos componentes indica la necesidad de cuidados urgentes.

En este capítulo nos centraremos en la presión arterial, un factor hemodinámico crucial y uno de los más fáciles de medir. Para que la perfusión de los órganos sea la correcta se necesita una presión arterial adecuada. Cuando es muy baja decimos que el paciente está en shock. Cuando es muy alta decimos que está hipertenso; una elevación aguda e intensa de la presión arterial puede ser tan peligrosa como una caída en picado y súbita de la presión arterial. En este capítulo examinaremos los mecanismos a corto y a largo plazo que utiliza el cuerpo para regular la presión arterial.

Como la presión arterial depende en gran medida del gasto cardíaco, también examinaremos la regulación de este parámetro clínico. Finalmente, como el gasto cardíaco depende del retorno venoso de la sangre al corazón, comentaremos el equilibrio entre retorno venoso y gasto cardíaco.

REGULACIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL A CORTO PLAZO

La presión arterial sistémica media es la variable más importante controlada por el sistema cardiovascular

Imaginemos que debemos distribuir agua a una ciudad de 1.000 casas. Podríamos decidir de antemano que cada casa usa 500 l/día y posteriormente bombear esta cantidad a cada una a un ritmo constante. En otras palabras, deberíamos suministrar unos 20 l/h, con independencia del consumo real de agua. El equivalente cardiovascular de dicho sistema sería una circulación en la que el gasto cardíaco y el suministro de sangre a cada tejido se mantuviesen constantes.

Por otra parte, podríamos conectar todas las casas a una sola torre de gran tamaño que proporcionase una carga de presión constante. Como la altura del nivel de agua en la torre es bastante estable, todos los grifos en todas las casas tendrían la misma presión en todo momento. Este sistema ofrece varias ventajas. La primera es que cada casa puede regular su consumo de agua abriendo los grifos en función de sus necesidades. La segunda es que un alto consumo de agua en una casa con todos los grifos abiertos no afecta a la carga de presión en otras casas con un solo grifo abierto. La tercera es que la carga de presión en la torre de agua garantiza que cada casa reciba una presión lo suficientemente alta como para llevar agua a cualquiera de los pisos. Este sistema de torre de agua es análogo a nuestro sistema circulatorio, que proporciona la misma flexibilidad para la distribución del flujo sanguíneo, sobre todo y en primer lugar, *controlando la presión arterial sistémica media.*

La prioridad otorgada al control de la presión arterial es necesaria por la propia anatomía del sistema circulatorio. Un entramado de arterias ramificadas aporta a cada órgano una presión arterial media que se aproxima a la presión aórtica media. De este modo, todos los órganos, ya estén cerca o a distancia del corazón, reciben la misma presión arterial media. A su vez, cada órgano controla el flujo sanguíneo local aumentando o disminuyendo la resistencia arteriolar local. En el capítulo 20 describimos de forma general estos mecanismos de control y en el capítulo 24 comentaremos algunos lechos vasculares concretos.

El sistema que acabamos de describir funciona porque un cambio en el flujo sanguíneo de un lecho vascular no afectará al flujo en otros lechos, siempre y cuando el corazón pueda mantener la presión arterial media. Sin embargo, el sistema circulatorio debe mantener la presión arterial media, no solo *constante,* sino también lo *suficientemente alta* para que se produzca filtración glomerular en los riñones o para vencer las elevadas presiones tisulares en órganos como el ojo.

Desde el capítulo 17 hemos contemplado al corazón como un generador de una presión impulsora constante. Los principios de los bucles de retroalimentación que utiliza el cuerpo para controlar la circulación son similares a los implicados en la regulación de muchos otros sistemas fisiológicos. La regulación a corto plazo de la presión arterial en una escala de tiempo de segundos a minutos ocurre a través de vías nerviosas cuyas dianas son el corazón, los vasos sanguíneos y la médula suprarrenal. Esta regulación a corto plazo es el tema de esta descripción. La regulación a largo plazo de la presión arterial en una escala de tiempo de horas a días ocurre a través de vías que tienen como dianas a los vasos sanguíneos y también a los riñones para controlar el volumen del líquido extracelular (LEC). Esta regulación a largo plazo es el tema de la parte final de este capítulo.

Los reflejos nerviosos actúan de mediadores en la regulación a corto plazo de la presión arterial media

Los sistemas reflejos nerviosos que regulan la presión arterial media funcionan como una serie de bucles de retroalimentación negativa. Todos estos bucles están compuestos de los siguientes elementos:

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

booksmedicos.org

booksmedicos.org

1. **Un detector.** Un sensor o receptor cuantifica la variable controlada y la traduce en una señal eléctrica que es una medida de la variable controlada.
2. **Vías nerviosas aferentes.** Transmiten el mensaje desde el detector hasta el sistema nervioso central (SNC).
3. **Un centro coordinador.** Un centro de control en el SNC compara la señal detectada en la periferia con un punto de control, genera una señal de error, procesa la información y genera un mensaje que codifica la respuesta apropiada.
4. **Vías nerviosas eferentes.** Transmiten el mensaje desde el centro coordinador hasta la periferia.
5. **Efectores.** Estos elementos ejecutan la respuesta apropiada y alteran la variable controlada, corrigiendo por tanto su desviación desde el punto de control.

La presión arterial media está controlada por un sistema doble de sensores y reflejos nerviosos. Los sensores primarios son los barorreceptores, que en realidad son receptores de estiramiento o mecanorreceptores que detectan distensión en las paredes vasculares. Los sensores secundarios son quimiorreceptores que detectan cambios en la P_{O_2}, la P_{CO_2} y el pH sanguíneo. Los centros de control están localizados en el SNC, sobre todo en el bulbo raquídeo, aunque también ejercen cierto control otros centros situados en la corteza cerebral y en el hipotálamo. Los efectores incluyen a las células de marcapasos y musculares en el corazón, a las células del músculo liso vascular (CMLV) en arterias y venas y a la médula suprarrenal.

Todos sabemos por experiencia que el SNC influye sobre la circulación. El estrés emocional puede generar rubefacción de la piel o un aumento de la frecuencia cardíaca. El dolor, o el estrés de su primer día en el laboratorio de anatomía, puede hacer que se desmaye por una vasodilatación generalizada e intensa y una disminución de la frecuencia cardíaca (es decir, bradicardia).

Los primeros fisiólogos, como Claude Bernard, observaron que la estimulación de los nervios simpáticos periféricos provocaba vasoconstricción y que la interrupción de la médula espinal en la región cervical inferior reducía drásticamente la presión arterial (es decir, producía hipotensión). Sin embargo, la primera idea de la posible implicación de un *reflejo* en la regulación del sistema cardiovascular vino de experimentos en los que la estimulación de un nervio sensorial concreto (es decir, aferente) causaba un cambio en la frecuencia cardíaca y la presión arterial. En 1866 Élie de Cyon y Carl Ludwig N23-1 estudiaron el nervio depresor, una rama del nervio vago. Tras cortar este nervio observaron que la estimulación del extremo central (es decir, craneal) del nervio cortado desaceleraba al corazón y producía hipotensión. Ewald Hering demostró que la estimulación del extremo central de otro nervio cortado, el nervio sinusal (nervio de Hering) que inerva el seno carotídeo, también provocaba bradicardia e hipotensión. Estos dos experimentos sugieren con fuerza que los nervios depresor y sinusal transportan información sensorial al cerebro y que el cerebro utiliza esta información de algún modo para controlar la función cardiovascular.

Los barorreceptores de alta presión en el seno carotídeo y el arco aórtico son receptores de estiramiento que detectan cambios en la presión arterial

Corneille Heymans fue el primero en demostrar que los receptores de presión, llamados barorreceptores, están en las arterias y forman parte de un mecanismo de retroalimentación nervioso que regula la presión arterial media. Observó que la inyección de adrenalina a un perro elevaba la presión arterial y que más tarde disminuía la frecuencia cardíaca. Heymans planteó la hipótesis de que el aumento de la presión arterial estimula a una serie de sensores arteriales que envían señales nerviosas al cerebro, y que a su vez el cerebro transmite una señal nerviosa al corazón provocando bradicardia.

Para demostrar que el bucle de retroalimentación postulado no dependía de un tráfico de sustancias químicas transmitidas por la sangre entre la periferia y el SNC, Heymans realizó una perfusión cruzada en dos perros, de manera que solamente los nervios conectaban la cabeza del perro con el resto del cuerpo del animal. La cabeza del perro recibía su flujo sanguíneo desde un segundo animal. (Hoy en día usaríamos una máquina de circulación extracorpórea para perfundir la cabeza del primer perro.) Heymans observó que el nervio vago transportaba el tráfico anterógrado y retrógrado para el arco reflejo y que las sustancias transportadas por la sangre no realizaban ningún cometido. Utilizó un planteamiento parecido para demostrar el papel de los quimiorreceptores periféricos en el control de la respiración (v. págs. 710-713). Heymans fue galardonado con el Premio Nobel en Fisiología o Medicina en 1938 por su trabajo sobre el control nervioso de la respiración. N23-2

La totalidad del proceso de control, conocido como **control barorreceptor de la presión arterial** (fig. 23-1), consta de barorreceptores (es decir, detectores), vías neuronales aferentes, centros de control en el bulbo raquídeo, vías neuronales eferentes y el corazón y los vasos sanguíneos (es decir, efectores). El bucle de retroalimentación negativa está diseñado de manera que un *aumento de la presión arterial media provoca vasodilatación y bradicardia, mientras que una disminución de la presión arterial media provoca vasoconstricción y taquicardia* (es decir, aumento de la frecuencia cardíaca).

El componente sensor consta de una serie de mecanorreceptores localizados en *zonas de alta presión* estratégicas dentro del sistema cardiovascular. Como comentaremos más adelante, el sistema cardiovascular dispone además de sensores de *baja presión* que detectan cambios en la presión venosa. Los dos barorreceptores de alta presión más importantes están en el seno carotídeo y el arco aórtico. El estiramiento de las paredes

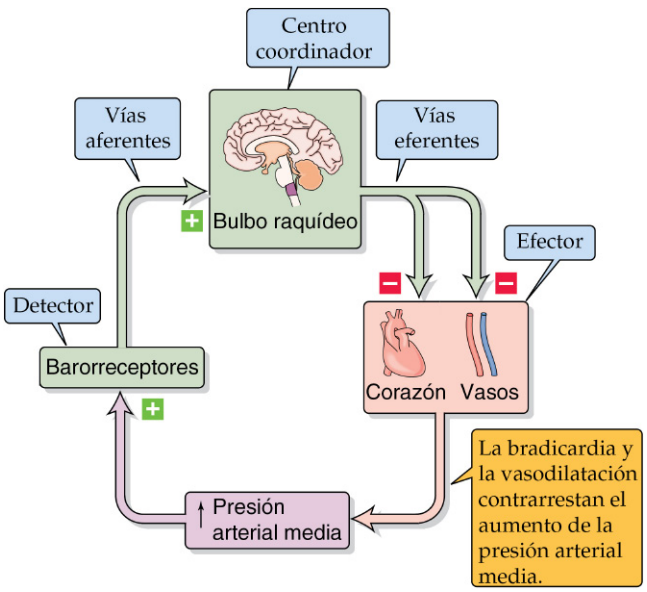


Figura 23-1 Control barorreceptor de la presión arterial. En este ejemplo asumimos que la alteración primaria es un aumento en la presión arterial media *(cuadro violeta)*.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N23-1 Élie de Cyon y Carl F. Ludwig

Colaboración de Walter Boron

Élie de Cyon

Ila Faddevitch Tsion (1842-1910), conocido también como Élie de Cyon (francés) o Elias Cyon (inglés), nacido en una comunidad judía en Telsch, Lituania (por aquel entonces parte del Imperio ruso) no muy lejos de la frontera alemana, fue una figura trágica. Estudió Medicina en Varsovia y Kiev antes de trasladarse a Berlín, donde realizó su doctorado en Medicina y Cirugía. Después de incorporarse a la Medical-Surgical Academy en San Petersburgo y lograr su segundo doctorado (en Medicina) en 1865, el ministro de Educación de Rusia lo envió a París para estudiar fisiología, presumiblemente con Claude Bernard. Más tarde, De Cyon se trasladó a Leipzig para trabajar con Carl Ludwig. Allí desarrolló el **corazón de rana aislado y perfundido** y junto a Ludwig descubrió el **barorreflejo.** En 1866, De Cyon describió el efecto inhibidor del nervio vago en el músculo cardíaco. La rama del nervio vago que inerva el corazón se conoce como **nervio de Ludwig-Cyon.** Junto a su hermano M. de Cyon, E. de Cyon descubrió en 1867 el nervio que estimula al corazón. E. de Cyon observó, pero no documentó, la respuesta del corazón al incremento de la presión de llenado, anticipándose unos años al mecanismo de Frank-Starling.

En 1867 E. de Cyon viajó de nuevo a San Petersburgo y fue profesor de fisiología en la St. Petersburg University desde 1868 a 1872. Durante este tiempo fue mentor y ejerció una gran influencia sobre I.P. Pavlov (1849-1936 N42-4), que perfeccionó técnicas quirúrgicas y comenzó sus estudios sobre la circulación y la digestión junto a De Cyon. En 1874, en contra de los deseos del claustro de profesores, De Cyon fue designado profesor y jefe de Fisiología en la Medical-Surgical Academy de San Petersburgo. Sin embargo, la mayoría de los estudiantes nihilistas pidieron la destitución de De Cyon, surgió el caos, se requirió la presencia del Ejército y se cerró la academia. De Cyon solicitó y recibió la aprobación para trasladarse a Leipzig, pero fue despedido del servicio ruso en 1875. Recibió una invitación de Claude Bernard para trasladarse a Francia donde De Cyon realizó su investigación y obtuvo su doctorado. Sin embargo, tras la muerte de Bernard en 1878 De Cyon perdió privilegios, dejó el campo científico y se implicó en numerosas actividades, como trabajos en periódicos y en un esfuerzo por unificar los intereses de Francia y Rusia contra Alemania. Se movió en círculos de la alta sociedad y falleció en París en 1919 sin haber regresado a Rusia.

Carl F. Ludwig

Carl F. Ludwig (1816-1895) nació en Witzenhausen, Alemania, y obtuvo su doctorado en Medicina en Marburg en 1839. En 1865 se convirtió en el profesor inaugural de Fisiología en Leipzig, una posición que retuvo hasta su muerte. Junto con unos pocos coetáneos, Helmholtz, Brücke y Du Bois-Reymond, Ludwig rechazó el punto de vista de que a los animales se les aplicaban leyes biológicas especiales y en lugar de ello defendió la visión de que las leyes físicas y químicas también se aplican a los animales, una filosofía necesaria para el desarrollo posterior de la fisiología como ciencia. Ludwig inventó el **quimógrafo** para registrar cambios en la presión arterial, la primera representación gráfica en el campo de la fisiología. Su investigación tocó muchos campos de la fisiología, su instituto se convirtió en centro de investigaciones fisiológicas y adiestró a un gran número de investigadores de toda Europa. Los artículos de su instituto normalmente llevan solo el nombre de sus pupilos.

BIBLIOGRAFÍA

https://en.wikipedia.org/wiki/Elias_von_Cyon. Consultado el 4 de septiembre de 2015.

Shilinis IuA: I.P. Pavlov's teacher of physiology I.F. Tsion (1842-1912). Zh Vyssh Nerv Deiat Im I P Pavlova 49:576-588, 1999. [Artículo en ruso, resumen en inglés.].

Wikipedia. s.v. Carl Ludwig. http://en.wikipedia.org/wiki/Carl_Ludwig. Consultado el 1 de septiembre de 2015.

N23-2 Corneille Jean François Heymans

Colaboración de Walter Boron

Corneille Jean François Heymans (1892-1968) nació en Gante, Bélgica. Obtuvo su doctorado en Medicina en la Universidad de Gante en 1920. Más tarde trabajó con E. Gley en el Collège de France en París, M. Arthus en Lausan, H. Meyer en Viena, EH. Starling en el University College London, y Carl Wiggers N22-1 en la Western Reserve University en Cleveland. En 1922, Heymans volvió a Gante para convertirse en catedrático de Farmacodinámica y en 1930 sucedió a su padre como profesor de Farmacología.

En 1938 recibió el Premio Nobel en Fisiología o Medicina por su trabajo sobre los cuerpos carotídeos y aórticos y su papel en la regulación de la respiración.

BIBLIOGRAFÍA

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1938. Nobelprize.org website. Stockholm, Nobel Media AB, 2014. http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1938/. Consultado el 2 de septiembre de 2015.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

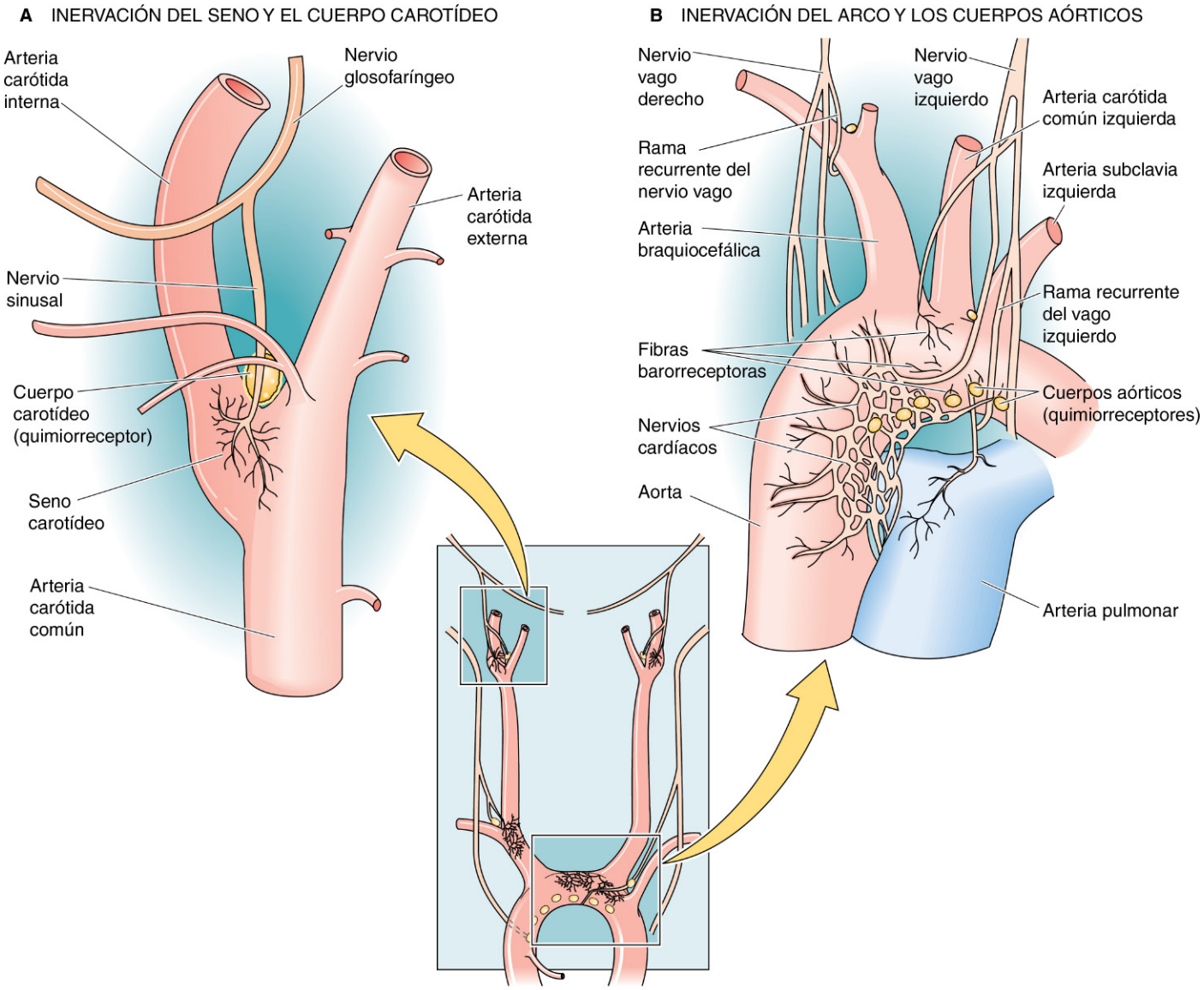


Figura 23-2 Vías aferentes de los barorreceptores de alta presión. En **B** los quimiorreceptores (es decir, cuerpos aórticos) están colocados en la cara inferior del arco aórtico y en la parte derecha del cuerpo, en la bifurcación de la arteria braquiocefálica derecha. En el lado izquierdo del cuerpo, si hay cuerpos aórticos, están situados en una escotadura entre la arteria carótida común y la arteria subclavia izquierda.

de los vasos en cualquiera de estas localizaciones provoca vasodilatación y bradicardia. El **seno carotídeo** (fig. 23-2*A*) es una porción sumamente distensible de la pared de la carótida interna situada inmediatamente por encima de la ramificación de la carótida común en las arterias carótidas externa e interna. La pared arterial en el seno carotídeo contiene laminillas finas de fibras elásticas pero poco colágeno y músculo liso. El **arco aórtico** (v. fig. 23-2*B*) también es una porción sumamente elástica del árbol arterial que se distiende durante cada eyección del ventrículo izquierdo.

Los barorreceptores del seno carotídeo y del arco aórtico son los terminales ramificados y varicosos (o enrollados) de fibras nerviosas sensoriales mielínicas y amielínicas intercaladas en las capas elásticas. Los terminales expresan varios canales catiónicos no selectivos en la familia TRP: TRPC1, TRPC3, TRPC4 y TRPC5. Los canales TRPC pueden actuar tanto como transductores electromecánicos primarios como de moduladores de la transducción. Un aumento en la diferencia de presión transmural agranda el vaso y por tanto deforma a los receptores. Los barorreceptores no son realmente sensibles a la presión sino *sensibles al estiramiento.* De hecho, es a lo que es sensible el TRPC1. El estiramiento directo del receptor provoca un aumento de la descarga del nervio sensorial del barorreceptor. La diferencia entre la sensibilidad de estiramiento y la sensibilidad de presión se evidencia cuando se intenta evitar la expansión de un vaso rodeando a la pared arterial con una escayola. Al hacerlo, el incremento de la presión transmural es incapaz de aumentar el ritmo de descarga del nervio barorreceptor. Al retirar la escayola se restablece la respuesta. Otros tejidos que rodean al receptor actúan como una especie de filtro mecánico, aunque en mucha menor medida que la escayola.

Como se demuestra en los registros de color rojo de los dos paneles superiores de la figura 23-3*A*, un aumento gradual de la presión transmural (es decir, un estiramiento) produce una

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

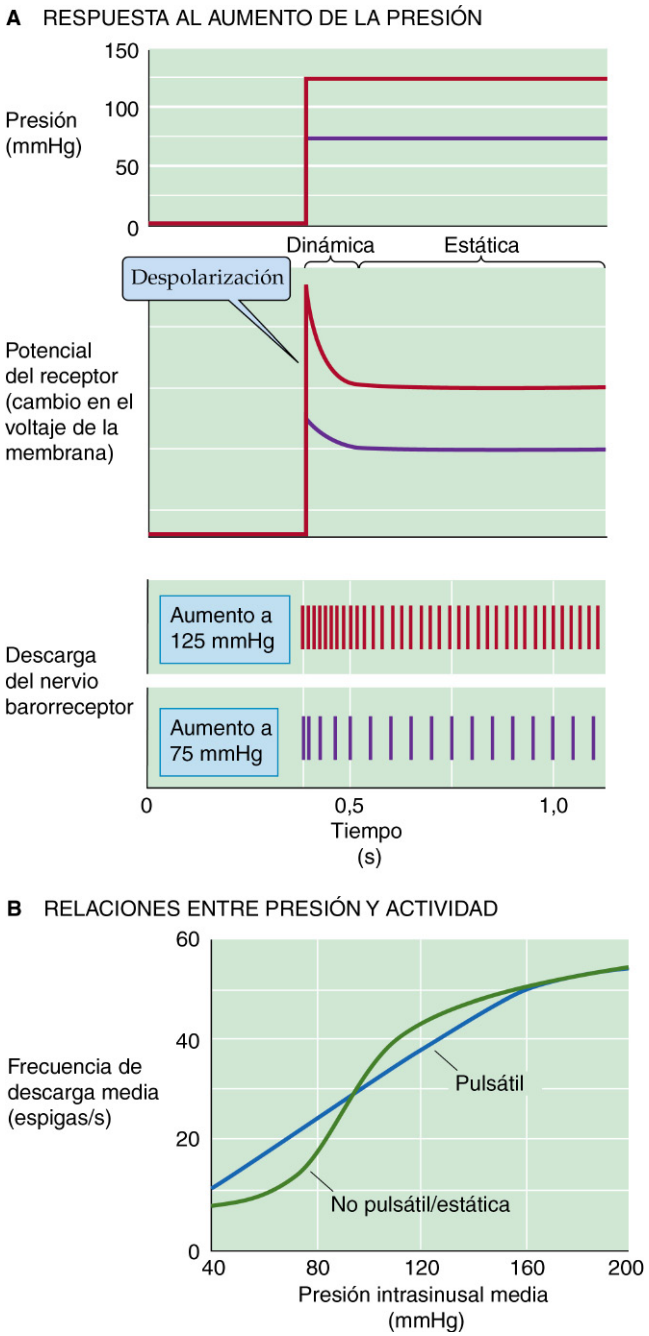


Figura 23-3 Vías aferentes de los barorreceptores de alta presión. En **A** los registros hacen referencia a experimentos hipotéticos en los que se eleva bruscamente la presión arterial hasta 75 mmHg *(púrpura)* o a 125 mmHg *(rojo)*. En **B** los registros hacen referencia a los resultados del nervio sinusal carotídeo. (Datos de Chapleau MW, Abboud FM: Contrasting effects of static and pulsatile pressure on carotid baroreceptor activity in dogs. Circ Res 61:648-658, 1987.)

corriente entrante que despolariza al receptor generando un **potencial del receptor** (v. págs. 353-354). El aumento de presión provoca en realidad una respuesta bifásica en el voltaje del receptor. Tras una despolarización inicial grande (componente *dinámico*) hay una despolarización más modesta pero mantenida (componente *estático*). Este potencial del receptor, a diferencia del potencial de acción regenerativo, es una respuesta graduada cuya amplitud es proporcional al grado de estiramiento (comparar los registros rojo y púrpura).

Estas neuronas sensoriales son *neuronas bipolares* (v. pág. 259) cuyos cuerpos celulares están localizados en los ganglios próximos al tronco encefálico. Las terminaciones centrales de estas neuronas se proyectan en el bulbo raquídeo. Los cuerpos celulares de las neuronas de los barorreceptores aórticos situadas en el ganglio nodoso (un ganglio sensorial del nervio vago) expresan varios canales TRPC. N23-3 Aunque estos canales catiónicos no selectivos son sensibles al estiramiento y se bloquean por Gd^{3+}, probablemente solo determinan la *sensibilidad* de la respuesta del barorreceptor. N23-3

El aumento de la presión arterial eleva el ritmo de descarga de los nervios barorreceptores aferentes

Si en ausencia de un aumento gradual de la presión despolarizamos la terminación nerviosa del barorreceptor, el resultado será un incremento de la frecuencia de los potenciales de acción en el nervio sensorial. Por tanto, no es sorprendente que los aumentos graduales en la presión produzcan despolarizaciones graduales con los consiguientes incrementos graduales en la frecuencia de las espigas (v. fig. 23-3*A*, dos paneles inferiores). Los *decrementos* graduales en la presión disminuyen de forma gradual la actividad del receptor hasta que el ritmo de descarga llega a frecuencias muy bajas con presiones en torno a 40-60 mmHg. Por tanto, el barorreceptor codifica la respuesta mecánica en forma de una señal modulada por la frecuencia.

Un incremento gradual en la presión genera una despolarización inicial grande que se acompaña de una descarga transitoria de alta frecuencia. La despolarización mantenida más pequeña se acompaña de una frecuencia de espigas menor pero mantenida. Como los barorreceptores tienen una respuesta dinámica y una estática, son sensibles tanto a la *forma de la onda* como a la *amplitud* de una oscilación de la presión. Por tanto, rachas de potenciales de acción en fase con el ciclo cardíaco codifican información sobre la presión del pulso (es decir, la diferencia entre las presiones sistólica máxima y diastólica mínima). La curva de presión con actividad **estática** en la figura 23-3*B* obtenida en unidades aisladas del nervio sinusal muestra que la frecuencia de las espigas aumenta de forma sigmoidea con los incrementos en la presión arterial *mantenida*. La curva de presión con actividad **pulsátil** en la figura 23-3*B* muestra que cuando la presión es *oscilante* la frecuencia de descarga media a presiones medias bajas es mayor que cuando la presión es mantenida.

No todos los receptores arteriales tienen las mismas propiedades. Cuando aumentamos gradualmente la presión intravascular, unidades distintas en el seno carotídeo aislado comienzan a descargar a presiones estáticas diferentes. De este modo, la respuesta global del barorreceptor al aumento de la presión consta de un incremento de la frecuencia de descarga de las unidades activas y el **reclutamiento** de más unidades hasta que se alcanza el nivel de saturación a unos 200 mmHg. El seno carotídeo en algunos individuos es inusualmente sensible. Una persona con el cuello demasiado apretado puede desmayarse en cuanto gire la cabeza, ya que la compresión o el estiramiento del seno carotídeo ordenan al bulbo raquídeo que disminuya la presión arterial.

Las respuestas de los receptores en el seno carotídeo y en el arco aórtico son diferentes. En un individuo concreto, un cambio en la presión del seno carotídeo tiene un efecto mayor sobre la presión arterial sistémica que un cambio en la presión aórtica. Comparado con el receptor del seno carotídeo el **receptor del arco aórtico:**

- Tiene un umbral más alto para la activación de la respuesta estática (110 mmHg frente a 50 mmHg).
- Tiene un umbral más alto también para la respuesta dinámica.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N23-3 Potencial de receptor de los barorreceptores

Colaboración de Emile Boulpaep

Como se señala en el texto, un aumento de la presión intraluminal (en realidad un aumento de la tensión en la pared del vaso) desencadena una corriente entrante que genera una despolarización (es decir, un potencial de receptor). Esta corriente entrante que subyace en el potencial del receptor es insensible a los antagonistas de los canales de Na^+, K^+ o Ca^{2+} voltaje-dependientes, pero sí se bloquea por Gd^{3+}. Los canales inhibidos por Gd^{3+} pueden ser los transductores mecanoeléctricos en las terminaciones nerviosas del barorreceptor. Los canales TRPC1, TRPC3, TRPC4, TRPC5, TRPC6 y TRPC7 están presentes en la membrana plasmática de los cuerpos celulares de las neuronas del barorreceptor aórtico en el ganglio nodoso. Aunque estos canales son sensibles al estiramiento, presumiblemente el cuerpo celular no es objeto de estiramiento. Por otra parte, los canales TRPC1 y TRPC3 están presentes en las terminaciones nerviosas finas de las fibras de tipo A mielínicas que están tónicamente activas en el rango normal de las presiones arteriales. Por tanto, estos canales podrían ser responsables de la transducción sensorial. Una posibilidad alternativa es que los canales TRPC puedan fijar la *sensibilidad* del barorreceptor.

Por otra parte, varios tipos de canales de K^+ modulan la *sensibilidad* de las terminaciones nerviosas del barorreceptor al estiramiento. Mediante fijación de voltaje de los cuerpos celulares de las neuronas de barorreceptores del arco aórtico, los investigadores han comprobado que estas corrientes de K^+ constan de corrientes de K^+ activadas por Ca^{2+} (canales K_{Ca}; v. pág. 196) y corrientes A (canales Kv sensibles a 4-aminopiridina; v. págs. 193-196). Los diferentes tipos de canales de K^+ observados en los cuerpos celulares también pueden ser funcionales en las terminaciones sensitivas periféricas. Los compuestos que bloquean a estos canales de K^+ dan lugar a una despolarización mantenida de las terminaciones del barorreceptor, disminuyendo la sensibilidad a la presión de los barorreceptores, presumiblemente a través de la inactivación de los canales voltaje-dependientes.

BIBLIOGRAFÍA

Glazebrook PA, Schilling WP, Kunze DL. TRPC channels as signal transducers. Pflugers Arch 2005;451:125-30.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

- Sigue respondiendo a los incrementos de presión a presiones a las que el barorreceptor carotídeo ya está saturado.
- Es menos sensible al ritmo del cambio de la presión.
- Responde con menos eficacia a un descenso en la presión que a un aumento en la presión (en el mismo rango de presión).

La señal viaja hasta el bulbo raquídeo una vez que un cambio en la presión arterial ha producido una modificación en el ritmo de descarga del nervio sensorial. La vía aferente para el reflejo del seno carotídeo es el **nervio sinusal,** que más tarde se une al tronco **glosofaríngeo** (IX par craneal [PC]; v. fig. 23-2*A*). Los cuerpos celulares de los barorreceptores carotídeos están en el ganglio petroso (o inferior) del nervio glosofaríngeo (fig. 23-4*A*). Las vías aferentes para el reflejo del arco aórtico son fibras sensoriales en la **rama depresora del nervio vago** (X PC; v. fig. 23-2*B*). Tras unirse a los nervios laríngeos superiores, las fibras sensoriales discurren en sentido craneal hasta sus cuerpos celulares en el ganglio nodoso (o inferior) del vago (v. fig. 23-4*A*).

El bulbo raquídeo coordina las señales de los barorreceptores

A la totalidad de complejos de núcleos del bulbo raquídeo implicados en la regulación cardiovascular se le denomina centro cardiovascular del bulbo raquídeo. En dicho centro pueden distinguirse subdivisiones amplias, como el área vasomotora y el área cardioinhibidora. El centro cardiovascular del bulbo raquídeo recibe toda la información relevante desde los barorreceptores y constituye el principal centro de coordinación para la homeostasis cardiovascular. N23-4

La mayoría de las fibras aferentes procedentes de los dos barorreceptores de alta presión se proyectan hasta el **núcleo del tracto solitario** (NTS; v. pág. 348), localizado en los dos lados de la zona dorsal del bulbo raquídeo (v. fig. 23-4*A* y *B*). El neurotransmisor liberado por las aferencias barorreceptoras en las neuronas del NTS es glutamato, que se une a las subunidades GluA2 de los receptores AMPA (ácido α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propiónico) (v. págs. 323-324 y fig. 13-15*C* y *D*). Algunas neuronas en el NTS (y también en el núcleo motor dorsal del vago; v. más adelante) tienen purinoceptores que son activados por ATP extracelular.

Interneuronas *inhibidoras* se proyectan desde el NTS al **área vasomotora** en la zona ventrolateral del bulbo raquídeo (v. fig. 23-4*B*). Esta área vasomotora abarca a las áreas A1 y C1 en la zona ventrolateral rostral del bulbo raquídeo, N23-5 así como el complejo olivar inferior y otros núcleos. La estimulación de las neuronas en el **área C1** produce una respuesta vasoconstrictora. A menos que se inhiban por eferencias procedentes de interneuronas del NTS, las neuronas del área C1 producen una señal tónica que promueve la vasoconstricción. Por tanto, un aumento de la presión estimula la descarga de los barorreceptores, lo que a su vez condiciona que las interneuronas del NTS inhiban a las neuronas C1, dando lugar a *vasodilatación.* Esta vía C1 es la principal responsable del componente *vascular* del reflejo barorreceptor. El patrón de descarga de las neuronas de C1 está en fase con el ciclo cardíaco.

Interneuronas *excitadoras* se proyectan desde el NTS a un **área cardioinhibidora** que consta del **núcleo ambiguo** y del **núcleo motor dorsal del vago** (v. pág. 339). Las neuronas del núcleo motor dorsal del vago son las principales responsables del componente *cardíaco* del reflejo barorreceptor (es decir, bradicardia). Algunas interneuronas *inhibidoras* se proyectan desde el NTS al área **cardioaceleradora** situada también en la parte dorsal del bulbo raquídeo. La estimulación de las neuronas en esta área provoca un aumento de la frecuencia cardíaca y de la contractilidad cardíaca.

Las vías eferentes de la respuesta barorreceptora constan de las divisiones simpática y parasimpática del sistema nervioso autónomo

Una vez que el centro cardiovascular del bulbo raquídeo ha procesado la información procedente de las vías barorreceptoras y la ha integrado con datos procedentes de otras vías, este centro envía señales de vuelta a la periferia a través de vías eferentes (es decir, motoras). La respuesta barorreceptora tiene dos vías principales: las divisiones simpática y parasimpática del sistema nervioso autónomo.

Eferencias simpáticas Como ya hemos comentado, el aumento de la actividad barorreceptora instruye al NTS para *inhibir* a las áreas C1 (es decir, vasomotora) y cardioaceleradora del bulbo raquídeo. Neuronas bulboespinales funcionalmente diferentes en ambas áreas envían axones que descienden por la médula espinal para establecer sinapsis y estimular a neuronas simpáticas preganglionares en la columna intermediolateral de la médula espinal. De este modo, podemos considerar a estas neuronas bulboespinales como presimpáticas o preganglionares. Las sinapsis pueden ser adrenérgicas (en el caso de las neuronas C1), peptidérgicas (p. ej., neuropéptido Y) o glutamatérgicas. Las sinapsis glutamatérgicas son las más importantes para la respuesta vasomotora; el glutamato liberado actúa sobre los receptores NMDA (*N*-metil-D-aspartato) y no NMDA en neuronas simpáticas preganglionares.

Los cuerpos celulares de las neuronas simpáticas preganglionares están en la sustancia gris intermediolateral de la médula espinal, entre los niveles T1 y L3 (v. fig. 14-4). Tras una considerable convergencia y divergencia, la mayoría de los axones procedentes de estas neuronas preganglionares establecen sinapsis con neuronas simpáticas posganglionares situadas en la cadena simpática paravertebral y en los ganglios prevertebrales (v. fig. 14-2). El neurotransmisor entre las neuronas simpáticas preganglionares y posganglionares es la acetilcolina (ACh), que actúa en los receptores de acetilcolina nicotínicos N_2 (nAChRs; v. pág. 339). Debido a la convergencia y la divergencia, las eferencias simpáticas no se distribuyen de acuerdo a los dermatomas (v. pág. 339). Las fibras simpáticas posganglionares controlan una amplia gama de funciones (v. fig. 14-4). Las que controlan la presión arterial discurren junto a los vasos sanguíneos de gran calibre e inervan *arterias y arteriolas musculares y venas.*

El aumento de la actividad simpática produce vasoconstricción. De hecho, el reflejo barorreceptor produce *vasodilatación* porque *inhibe* la eferencia tónica de las neuronas vasomotoras C1. El corte de la médula espinal por encima de T1 provoca una disminución grave de la presión arterial debido a que las neuronas bulboespinales establecen sinapsis con neuronas simpáticas preganglionares entre T1 y L3. La sección de la médula por debajo de L3 no provoca un descenso de la presión arterial.

Otra diana importante de las neuronas posganglionares con una misión cardiovascular es el corazón. Las eferencias desde los ganglios estrellado y cervical medio, junto con la procedente de varios ganglios torácicos superiores (v. fig. 14-4), se ramifican y tras una convergencia y una divergencia amplia forman los nervios cardíacos. De este modo, el corte por encima de T1 bloquearía las aferencias de las fibras simpáticas preganglionares

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N23-4 Identificación del centro de control cardiovascular bulbar

Colaboración de Emile Boulpaep

Los investigadores han establecido la importancia global del centro cardiovascular bulbar en el control cardiovascular aplicando una amplia variedad de abordajes técnicos:

1. **Secciones transversales sucesivas del cerebro y la médula espinal.** La sección transversal del tronco encefálico a la altura del puente no afecta al mantenimiento de una presión arterial normal. Sin embargo, la sección transversal por debajo del colículo facial (v. fig. 23-4*A*) provoca una disminución de la presión arterial. Cortes más bajos producen caídas incluso más intensas de la presión arterial hasta los 40 mmHg. Las presiones más bajas ocurren tras la sección transversal a la altura del primer segmento cervical (es decir, shock medular).
2. **Estimulación de la región bulbopontina.** La estimulación aleatoria de células en el bulbo raquídeo o el puente puede producir respuestas presoras (es decir, de aumento de la presión arterial) o depresoras. En general, las áreas presoras se extienden más rostralmente y más lateralmente que las áreas depresoras.
3. **Registro desde neuronas aisladas.** Algunas neuronas en los núcleos bulbares u otras áreas del bulbo raquídeo muestran una actividad eléctrica sincronizada con el pulso. Sin embargo, es difícil relacionar la actividad de una neurona concreta con una aferencia sensitiva específica (p. ej., barorreceptor carotídeo específico) o con el control de un efecto específico (p. ej., el músculo liso de un vaso sanguíneo en particular). Estos registros no han revelado ninguna organización somatotópica (v. págs. 400-401).
4. **Designación de vías.** Después de la microinyección de aminoácidos marcados isotópicamente, el transporte *anterógrado* del isótopo permite rastrear la vía eferente mediante autorradiografía. Por el contrario, exponiendo el extremo central cortado del nervio del seno carotídeo a peroxidasa de rábano es posible rastrear el trayecto de las fibras hasta el NTS explotando el transporte *retrógrado* del marcador.

N23-5 Área vasomotora

Colaboración de Emile Boulpaep

El **área vasomotora** abarca las áreas A1 y C1 en la región rostral ventrolateral del bulbo raquídeo, así como el complejo olivar inferior y otros núcleos (el núcleo gigantocelular lateral, el núcleo reticular lateral y el rafe bulbar).

El **área C1** abarca también algunas neuronas adrenérgicas identificadas por la presencia de la enzima feniletanolamina-*N*-metiltransferasa (v. fig. 13-8*C*), que convierte a la noradrenalina en adrenalina. Múltiples neuronas del tronco encefálico establecen sinapsis con neuronas del área C y liberan ACh, ácido gamma-aminobutírico, encefalina y sustancia P. Como veremos en la página 544, el antihipertensivo clonidina actúa uniéndose a receptores en neuronas del área C1.

Algunas de las fibras aferentes barorreceptoras se proyectan directamente al área vasomotora sin interaccionar con el NTS.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

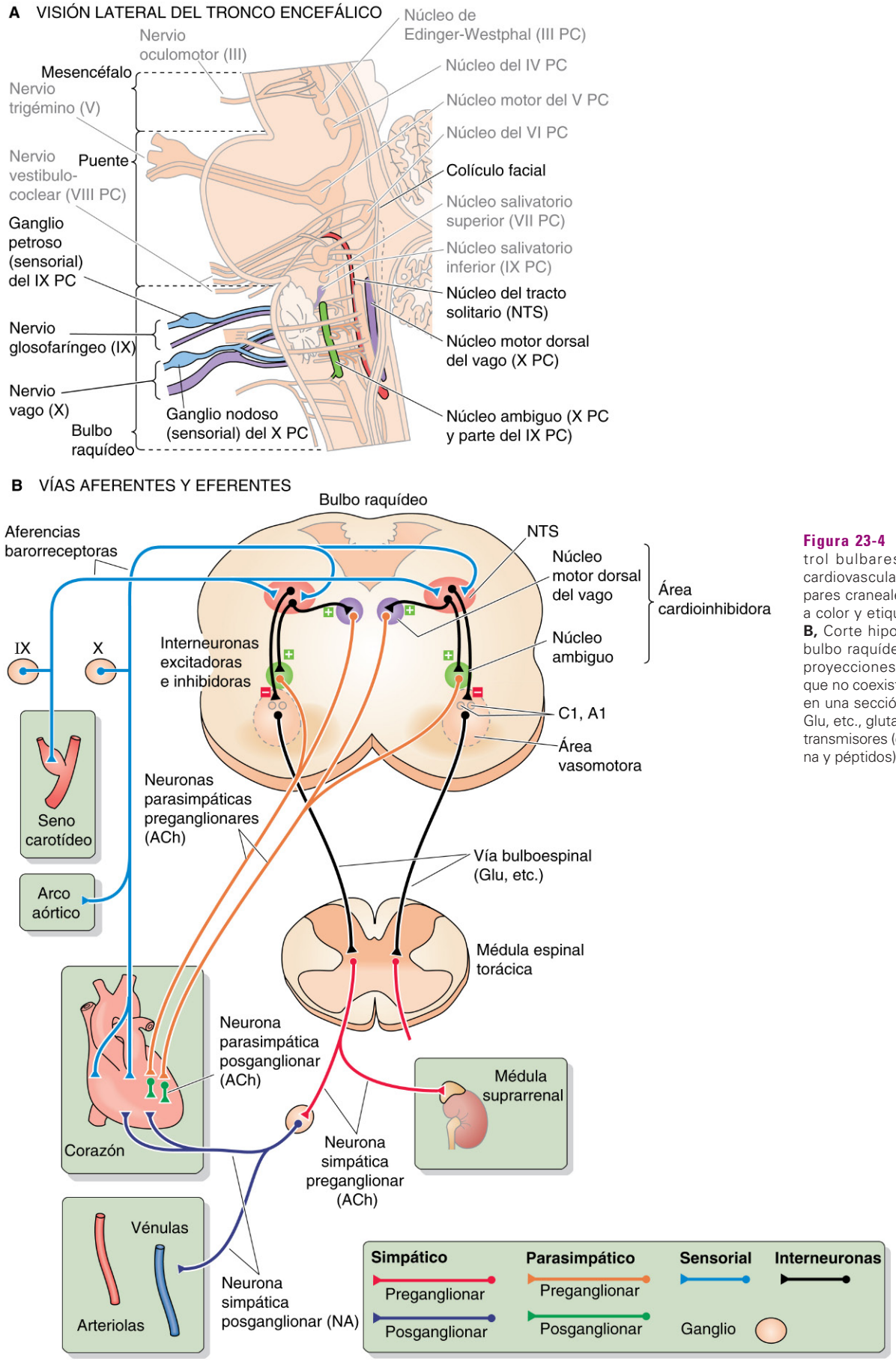


Figura 23-4 Centros de control bulbares para el sistema cardiovascular. **A,** Los núcleos y pares craneales relevantes están a color y etiquetados en negrita. **B,** Corte hipotético a través del bulbo raquídeo que muestra las proyecciones de las estructuras que no coexisten necesariamente en una sección transversal única. Glu, etc., glutamato y otros neurotransmisores (es decir, noradrenalina y péptidos); NA, noradrenalina.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

hacia el corazón. Además, algunas fibras preganglionares no establecen sinapsis en los ganglios simpáticos en absoluto, sino que inervan directamente células cromafines de la *médula suprarrenal* a través del nervio esplácnico. Estas células liberan adrenalina, que actúa sobre el corazón y los vasos sanguíneos (v. más adelante).

Eferencias parasimpáticas Como ya hemos señalado, el aumento de la actividad barorreceptora instruye al NTS a estimular a neuronas en el núcleo ambiguo y en el núcleo motor dorsal del vago (área cardioinhibidora). Las neuronas diana en estos dos núcleos son las fibras parasimpáticas preganglionares del nervio vago (X PC) que se proyectan hacia el corazón. Estas fibras vagales eferentes siguen a las arterias carótidas comunes, estableciendo finalmente sinapsis en unos ganglios pequeños situados en las paredes de las aurículas. Allí liberan ACh en los nAChR de tipo N_2 de las neuronas parasimpáticas posganglionares. Las fibras posganglionares cortas inervan a continuación el *nodo sinoauricular (SA), las aurículas y los ventrículos,* donde actúan fundamentalmente para desacelerar la conducción por el corazón (v. más adelante).

Los efectores principales en el control nervioso de la presión arterial son el corazón, las arterias, las venas y la médula suprarrenal

El sistema cardiovascular utiliza varios órganos efectores para controlar la presión arterial sistémica: el corazón, las arterias, las venas y la médula suprarrenal (fig. 23-5).

Aferencias simpáticas al corazón (nervios cardíacos) La división simpática del sistema nervioso autónomo actúa sobre el corazón a través de los nervios cardíacos, que forman un plexo cerca del corazón (v. fig. 23-2). Las fibras posganglionares, que liberan **noradrenalina,** inervan al nodo SA, a las aurículas y a los ventrículos. Su efecto es aumentar la frecuencia cardíaca y la contractilidad (tabla 23-1). Debido a que domina la inervación del nodo SA (que está en la aurícula derecha), las aferencias simpáticas procedentes del nervio cardíaco *derecho* tienen más efecto sobre la *frecuencia cardíaca* que las aferencias procedentes del nervio cardíaco izquierdo. Por su parte, las aferencias simpáticas procedentes del nervio cardíaco *izquierdo* tienen más efecto sobre la *contractilidad.* En general, los nervios cardíacos no ejercen una influencia cardioaceleradora tónica fuerte sobre el corazón. En reposo la frecuencia de descarga es menor que la del nervio vago.

Aferencias parasimpáticas al corazón (nervio vago) El nervio vago ejerce normalmente una actividad parasimpática tónica intensa sobre el corazón a través de la **ACh** liberada por las fibras posganglionares. La sección del nervio vago o la administración de atropina (que bloquea la acción de la ACh) aumentan la frecuencia cardíaca. De hecho, fueron experimentos sobre los efectos del nervio vago sobre el corazón los que condujeron al descubrimiento del primer transmisor neurohumoral identificado, la ACh (v. pág. 205). La estimulación vagal disminuye la frecuencia cardíaca por su efecto sobre la actividad marcapasos (v. págs. 491-492). Al igual que las acciones de los nervios cardíacos derecho e izquierdo son en cierto modo diferentes, el vago derecho es un inhibidor más eficaz del nodo SA que el izquierdo. El nervio vago izquierdo es un inhibidor más eficaz de la conducción a través del nodo auriculoventricular (AV). La estimulación vagal también reduce en cierto grado la contractilidad cardíaca.

Aferencias simpáticas a los vasos sanguíneos (respuesta vasoconstrictora) Las fibras simpáticas vasoconstrictoras están ampliamente distribuidas por los vasos sanguíneos del cuerpo. Abundan más en los riñones y en la piel, son relativamente escasas en los vasos coronarios y cerebrales y están ausentes en la placenta. Liberan noradrenalina, que se une a los receptores adrenérgicos en la membrana de la CMLV. En la mayoría de los lechos vasculares la *vasodilatación* es el resultado de una disminución en la descarga tónica de los nervios simpáticos vasoconstrictores.

Aferencias parasimpáticas a los vasos sanguíneos (respuesta vasodilatadora) Las fibras parasimpáticas vaso*dilatadoras* son bastante menos abundantes que las fibras simpáticas vaso*constrictoras*. Las fibras parasimpáticas vasodilatadoras inervan las glándulas salivales y a algunas gastrointestinales y son cruciales para la vasodilatación del tejido eréctil en los genitales externos (v. págs. 1105-1106 y 1127). Las fibras parasimpáticas posganglionares liberan ACh, que como veremos causa *indirectamente* vasodilatación. Estas fibras producen vasodilatación al liberar óxido nítrico (NO) y péptido intestinal vasoactivo (v. págs. 346-347).

Aferencias simpáticas a los vasos sanguíneos en el músculo esquelético (respuesta vasodilatadora) Aparte de las fibras vasoconstrictoras simpáticas más generalizadas, el músculo esquelético en los no primates tiene un sistema especial de fibras simpáticas que producen *vasodilatación* (v. págs. 342-343). N23-6 Estas fibras especiales inervan a los vasos precapilares grandes en el músculo esquelético. El origen de la vía vasodilatadora simpática es muy diferente que el de la vía vasoconstrictora, que recibe sus instrucciones en última instancia desde el área vasomotora del bulbo raquídeo. En su lugar, las fibras vasodilatadoras simpáticas reciben sus instrucciones en última instancia desde neuronas situadas en la corteza cerebral, las cuales establecen sinapsis con otras neuronas en el hipotálamo o en el mesencéfalo. Las fibras procedentes de estas segundas neuronas (análogas a las neuronas bulboespinales descritas antes) transitan a través del bulbo raquídeo sin interrupciones y alcanzan la médula espinal. Allí establecen sinapsis con neuronas simpáticas preganglionares en la columna intermediolateral, al igual que otras neuronas descendentes. Las fibras preganglionares vasodilatadoras establecen sinapsis en los ganglios simpáticos con neuronas posganglionares que finalizan en las CMLV que rodean a los vasos del músculo esquelético. Estas fibras vasodilatadoras posganglionares liberan ACh y quizás otros transmisores.

Por tanto, los vasos sanguíneos del músculo esquelético reciben inervación adrenérgica simpática y colinérgica simpática. El sistema colinérgico, actuando directamente a través de receptores muscarínicos (v. págs. 341-342), relaja las CMLV y causa una vasodilatación rápida. Esta vasodilatación en el músculo esquelético ocurre en la respuesta de lucha o huida y quizás también durante la respuesta de anticipación en el ejercicio (v. págs. 349-350). En ambos casos la movilización del sistema vasodilatador simpático se acompaña de una activación generalizada de la división simpática, incluyendo efectos cardíacos (es decir, aumento de la frecuencia cardíaca y de la contractilidad) y vasoconstricción generalizada de todos los lechos vasculares, *salvo los del músculo esquelético.* (La vasoconstricción es rara en los lechos cerebrales y coronarios, cuya inervación vasoconstrictora simpática es escasa.)

Médula suprarrenal Ya hemos mencionado que algunas fibras simpáticas preganglionares en los nervios esplácnicos simpáticos inervan también células cromafines en la médula

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N23-6 Neuronas simpáticas colinérgicas

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

Desde un punto de vista anatómico macroscópico no hay duda de que las terminaciones nerviosas colinérgicas de los **nervios sudomotores** (es decir, los nervios que causan la secreción sudorípara) y algunos nervios vasomotores están situados distalmente a los ganglios simpáticos. En este sentido, estas fibras son claramente «*pos*ganglionares». De hecho, estas fibras simpáticas colinérgicas inusuales discurren juntas desde el ganglio simpático hasta el órgano diana junto con la mayoría de las fibras adrenérgicas.

Desde un punto de vista fisiológico, todas las neuronas simpáticas que alcanzan la médula suprarrenal (v. pág. 343) son «preganglionares». Es decir, estas fibras derivan de cuerpos celulares neuronales situados en la columna celular intermediolateral de la médula espinal. Sus axones transitan a continuación a través de los ganglios paravertebrales del tronco simpático (v. el lado izquierdo de la fig. 14-4) sin establecer sinapsis y posteriormente siguen a lo largo de los nervios esplácnicos. A continuación, la mayoría de estos axones van directamente hasta la médula suprarrenal donde establecen sinapsis en sus dianas, las células *cromafines*. Sin embargo, algunos axones transitan a través del **ganglio celíaco,** de nuevo sin sinapsis, antes de alcanzar sus células cromafines diana en la médula suprarrenal. De este modo, todas las fibras simpáticas que hacen sinapsis en las células cromafines son fisiológicamente «*pre*ganglionares»: una sola neurona transporta información desde la médula espinal a la célula diana. Sin embargo, las neuronas simpáticas que atraviesan el ganglio celíaco antes de alcanzar la médula suprarrenal podrían considerarse *pos*ganglionares desde el punto de vista anatómico macroscópico.

Los autores en las décadas de los años 1960 y 1970 sugerían que las fibras simpáticas colinérgicas que inervan a las glándulas sudoríparas (v. págs. 342 y 571) y algunas del músculo liso vascular en el músculo esquelético (v. pág. 539) derivan de cuerpos celulares neuronales en la médula espinal. Esta situación podría ser análoga a la de la inervación simpática colinérgica de la médula suprarrenal. Si esto fuese cierto, podríamos considerar a estas fibras sudomotoras/vasomotoras simpáticas colinérgicas como «preganglionares» desde el punto de vista fisiológico. Sin embargo, experimentos más recientes sugieren que estas fibras simpáticas colinérgicas pueden originarse en cuerpos celulares neuronales localizados en ganglios simpáticos y que estas neuronas se desarrollan a partir de células de la cresta neural (v. pág. 539). Schäfer y colaboradores demostraron, usando anticuerpos dirigidos contra el **transportador de ACh vesicular** (VAChT, que transporta ACh desde el citoplasma del terminal nervioso a las vesículas sinápticas), que las «células ganglionares principales» positivas para VAChT (es decir, neuronas posganglionares) están presentes en los *ganglios simpáticos paravertebrales* a todos los niveles de la cadena paravertebral toracolumbar. Estas observaciones concuerdan con la idea de que las fibras nerviosas sudomotoras y algunas fibras nerviosas vasomotoras (p. ej., microvasculatura esquelética) son **neuronas simpáticas posganglionares colinérgicas.** Estos autores demostraron también la existencia de células ganglionares principales positivas para VAChT en otros dos ganglios simpáticos: el ganglio estrellado y el ganglio cervical superior.

Schäfer y colaboradores también estudiaron la biología del desarrollo de las neuronas simpáticas posganglionares. Observaron que una pequeña minoría de neuronas simpáticas tiene un fenotipo colinérgico, incluso durante el desarrollo embrionario precoz, antes de que las neuronas inerven a las glándulas sudoríparas.

Así pues, una neurona simpática posganglionar verdadera, tanto posganglionar en cuanto a anatomía macroscópica como en el sentido fisiológico de la palabra, puede ser colinérgica. En otras palabras, una «primera» neurona simpática preganglionar con su cuerpo celular en la columna intermediolateral puede establecer sinapsis en un ganglio simpático con una «segunda» neurona simpática posganglionar que libere ACh en sus terminales nerviosos. De este modo, ya no es necesario asumir que las neuronas sudomotoras/vasomotoras simpáticas colinérgicas son, de hecho, fibras preganglionares que atraviesan el ganglio simpático sin establecer sinapsis.

BIBLIOGRAFÍA

Schäfer MK, Eiden LE, Weihe E. Cholinergic neurons and terminal fields revealed by immunohistochemistry for the vesicular acetylcholine transporter. II. The peripheral nervous system. Neuroscience 1998;84:361-76.

Schäfer MK, Schutz B, Weihe E, Eiden LE. Target-independent cholinergic differentiation in the rat sympathetic nervous system. Proc Natl Acad Sci U S A 1997;94:4149-54.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

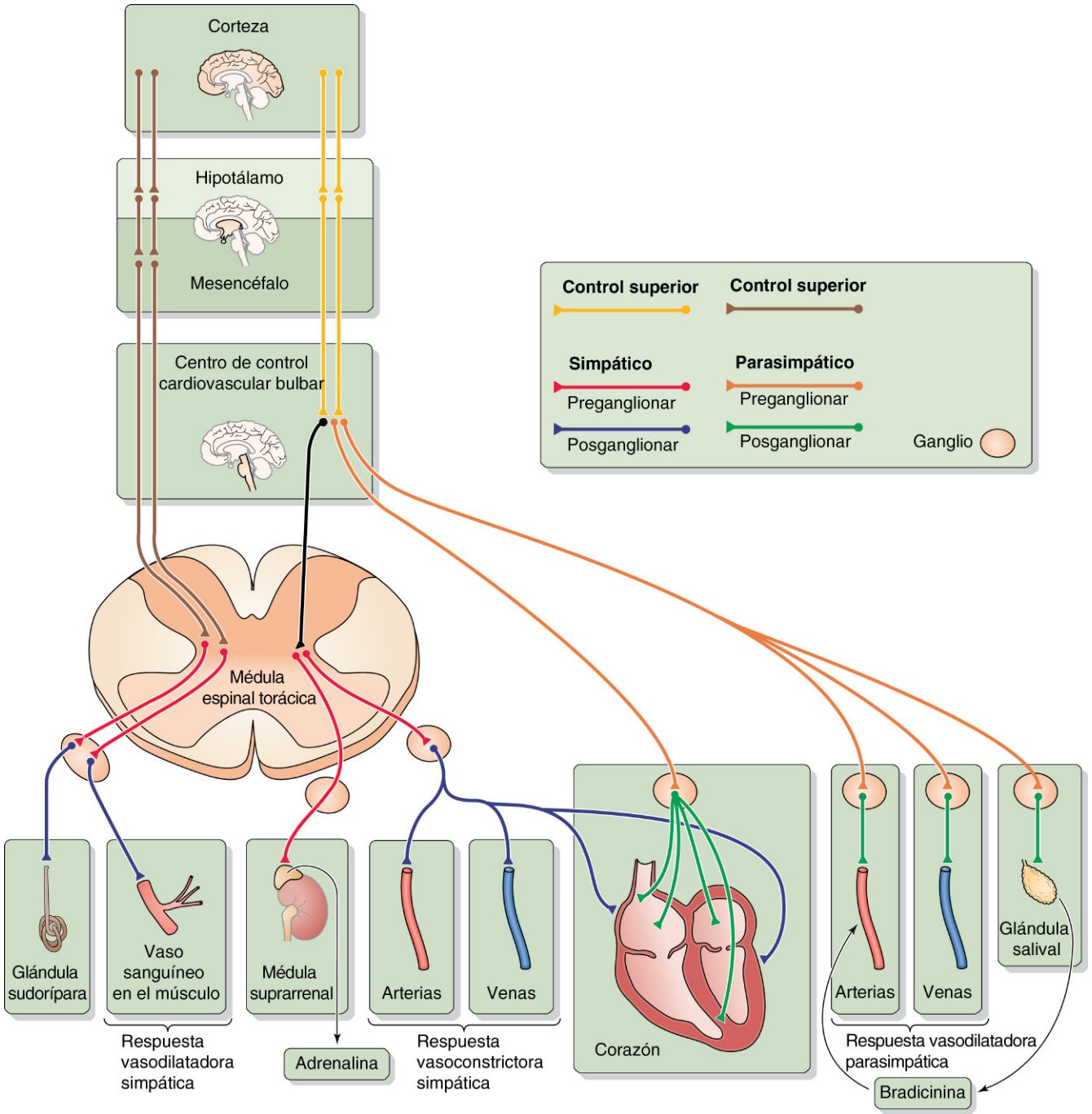


Figura 23-5 Control autonómico de los órganos terminales cardiovasculares.

suprarrenal. Por tanto, la médula suprarrenal es el equivalente de un ganglio simpático. Los terminales sinápticos de las fibras preganglionares liberan ACh, que actúa sobre los **nAChR** de las **células cromafines** de la médula suprarrenal (v. pág. 1030). Las células cromafines son, por tanto, neuronas posganglionares modificadas que liberan sus transmisores, **adrenalina** y en menor medida noradrenalina, al torrente sanguíneo en lugar de hacerlo a un órgano terminal concreto. De este modo, la médula suprarrenal participa como efector global que, a través de la liberación de adrenalina, causa efectos generalizados en la circulación. Como veremos en el apartado siguiente, la adrenalina liberada por la médula suprarrenal actúa sobre el corazón y los vasos sanguíneos y por tanto contribuye al control de la presión arterial sistémica.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

TABLA 23-1 Efectos de las vías simpáticas y parasimpáticas sobre el sistema cardiovascular

RESPUESTA EFECTORA	VÍA ANATÓMICA	NEUROTRANSMISOR	RECEPTOR	PROTEÍNA G	ENZIMA O PROTEÍNA	2.° MENSAJERO
Taquicardia	Simpática	NA	β_1 en el marcapasos cardíaco	$G\alpha_s$	↑ AC	↑ $[AMPc]_i$
Bradicardia	Parasimpática	ACh	M_2 en el marcapasos cardíaco	Acción directa de $G_{i\beta\gamma}$ dimérica	Canales de K^+ GIRK1	ΔV_m
Aumento de la contractilidad cardíaca	Simpática	NA	β_1 en los miocitos cardíacos	$G\alpha_s$ Acción directa de $G\alpha_s$ en Cav1.2	↑ AC	↑ $[AMPc]_i$
Disminución de la contractilidad cardíaca	Parasimpática	ACh	M_2 en los miocitos cardíacos	$G\alpha_i$	↓ AC	↓ $[AMPc]_i$
			Receptor M_2 presináptico en neurona noradrenérgica	$G\alpha_i$	↓ AC	↓ $[AMPc]_i$ en la neurona
			Receptor M_3 en el miocito cardíaco	$G\alpha_q$	↑ PLC → ↑ $[Ca^{2+}]_i$ → ↑ NOS → ↑ GC	↑ $[GMPc]_i$ → ↓ Cav1.2
Vasoconstricción en la mayoría de los vasos sanguíneos (p. ej., piel)	Simpática	NA	α_1 en CMLV	$G\alpha_q$	↑ PLC	↑ $[Ca^{2+}]_i$
Vasoconstricción en algunos vasos sanguíneos	Simpática	NA	α_2 en CMLV	$G\alpha_{i/o}$	↓ AC	↓ $[AMPc]_i$
Vasodilatación en la mayoría de los vasos sanguíneos (p. ej., músculo)	Médula suprarrenal	Adre	β_2 en CMLV	$G\alpha_s$	↑ AC	↑ $[AMPc]_i$
Vasodilatación en los vasos sanguíneos eréctiles	Parasimpática	ACh	ReceptorM_2 presináptico en neuronas noradrenérgicas	$G\alpha_i$	↓ AC	↓ $[AMPc]_i$ en la neurona
		ACh	M_3 en célula endotelial	$G\alpha_q$	↑ PLC → ↑ $[Ca^{2+}]_i$ → ↑ NOS	NO difunde a la CMLV
		NO	Receptor NO (es decir, GC) dentro de la CMLV	—	↑ GC	↑ $[GMPc]_i$
		VIP	Receptor de VIP en la CMLV	$G\alpha_s$	↑ AC	↑ $[AMPc]_i$
Vasodilatación en los vasos sanguíneos de las glándulas salivales	Parasimpática	ACh	Receptor M_3 en la célula glandular	$G\alpha_q$	↑ Calicreína	↑ Cininas
Vasodilatación en los vasos sanguíneos del músculo en la respuesta de lucha o huida	Simpática	ACh	Receptor M_2 presináptico en neuronas noradrenérgicas	$G\alpha_i$	↓ AC	↓ $[AMPc]_i$ en la neurona
		NANC	Receptor en CMLV			

AC, adenilato-ciclasa; Adre, adrenalina; CMLV, célula del músculo liso vascular; GC, guanilato-ciclasa; NA, noradrenalina; NANC, no adrenérgico, no colinérgico; PLC, fosfolipasa C; VIP, péptido intestinal vasoactivo; V_m, potencial de membrana.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

La combinación concreta de agonistas y receptores determina la respuesta final en las células efectoras cardíacas y vasculares

Receptores adrenérgicos en el corazón La eferencia *simpática* al corazón afecta tanto a la frecuencia cardíaca como a la contractilidad. La noradrenalina liberada desde las neuronas simpáticas posganglionares actúa sobre los receptores β_1-adrenérgicos postsinápticos de las células de marcapasos en el nodo SA y sobre receptores parecidos de células miocárdicas en las aurículas y los ventrículos. El receptor adrenérgico β_1, a través de la G_s de la proteína G, actúa por medio de la vía AMPc- proteína-cinasa A (v. pág. 57) para fosforilar a numerosas moléculas efectoras, tanto en las células marcapasos como en los miocitos cardíacos (v. tabla 23-1).

En las **células marcapasos** N23-7 los agonistas β_1 estimulan 1) la I_f, la corriente de Na^+ diastólica a través de los canales HCN y 2) la I_{Ca}, una corriente de Ca^{2+} a través de los canales de Ca^{2+} de tipo T y L. El efecto neto de estos dos cambios es un aumento del ritmo de despolarización diastólica (es decir, fase 4 del potencial de acción; v. fig. 21-4*A*) y un desplazamiento negativo en el umbral para el potencial de acción (v. págs. 492-493). La *frecuencia cardíaca* aumenta porque la diástole se acorta.

En las **células miocárdicas** los agonistas β_1 ejercen varios efectos **inotrópicos positivos** paralelos a través de la proteína-cinasa A (tabla 23-2). Además, la subunidad α_s activada de la proteína G puede activar directamente los canales de Ca^{2+} de tipo L. Los efectos netos de estas vías son contracciones más potentes (v. pág. 493) y más breves (v. págs. 522-524).

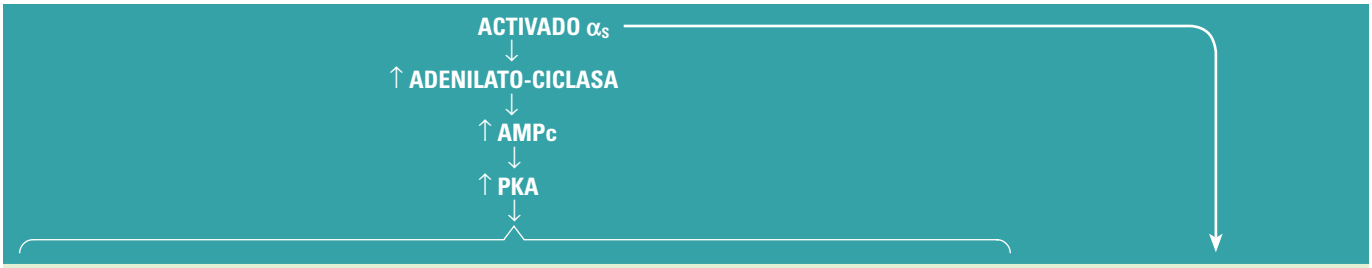
Receptores colinérgicos en el corazón Las aferencias parasimpáticas al corazón afectan a la frecuencia cardíaca y en mucha menor medida a la contractilidad. La ACh liberada por las neuronas parasimpáticas postsinápticas se une al receptor muscarínico M_2 (es decir, acoplado a la proteína G) en las células marcapasos del nodo SA y en los miocitos ventriculares (v. tabla 23-1).

La ACh actúa a través de tres mecanismos en las **células marcapasos.** 1) La ACh desencadena una vía de señalización circunscrita a membrana mediada no solo por las subunidades α de la proteína G, sino también por los heterodímeros $\beta\gamma$ (v. pág. 56). Las subunidades $\beta\gamma$ disociadas de la α abren directamente canales de K^+ rectificadores de entrada (GIRK1 o Kir3.1) en las células marcapasos (v. págs. 197-198). La elevación resultante de la conductancia al K^+ hace que el potencial diastólico máximo sea más negativo durante la fase 4 del potencial de acción. 2) La ACh también disminuye la I_f, reduciendo por tanto el ritmo de despolarización diastólica. 3) La ACh disminuye la I_{Ca}, reduciendo de este modo el ritmo de despolarización diastólica y determinando que el umbral se vuelva más positivo (v. págs. 491-492). El efecto neto es una disminución de la frecuencia cardíaca.

La ACh tiene un **efecto inotrópico negativo** *menor* en las **células miocárdicas** que podría deberse a dos mecanismos: 1) la activación del receptor M_2 que a través de la $G\alpha_i$ inhibe a la adenilato-ciclasa, disminuyendo la $[AMPc]_i$ y contrarrestando por tanto los efectos de la estimulación adrenérgica, y 2) la activación del receptor M_3 que a través de la $G\alpha_q$ estimula a la fosfolipasa C, aumentando la $[Ca^{2+}]_i$ y estimulando de este modo a la sintetasa del óxido nítrico (NOS; págs. 66-67). El NO recién formado estimula a la guanilato-ciclasa y aumenta la $[GMPc]_i$, lo cual inhibe de forma poco estudiada los canales de Ca^{2+} de tipo L y disminuye el flujo de entrada de Ca^{2+}.

Receptores adrenérgicos en los vasos sanguíneos La división simpática del sistema nervioso autónomo puede modular el tono de músculo liso vascular en arterias, arteriolas y venas a través de dos rutas distintas: las neuronas simpáticas posganglionares

TABLA 23-2 Efectos de la activación del receptor β_1-adrenérgico en el músculo ventricular*



Fosforilación de canales de Ca^{2+} de tipo L Cav1.2	Fosforilación del receptor de rianodina RYR2	Fosforilación de fosfolamban (PLN)	Fosforilación de la troponina I (TNNI3)	Interacción de α_s con Cav1.2
↑ Probabilidad de Cav1.2 abiertos	Disociación de FKBP12.6 (calstabina 2) a partir del complejo RYR2/FKBP12.6	↑ Bomba de Ca del RS (SERCA2a)	↑ Ritmo de separación de Ca^{2+} del complejo Ca^{2+}/TNNC1	↑ Probabilidad de Cav1.2 abiertos
↑ Flujo de entrada de Ca^{2+}	↑ Probabilidad de RYR2 abierto	↑ Recaptación de Ca^{2+} al RS ↑ Depósitos de Ca^{2+}	↑ Velocidad de relajación (lusitrópico)	↑ Flujo de entrada de Ca^{2+}
↑ $[Ca^{2+}]_i$	↑ Liberación de Ca^{2+} desde el RS	↑ Velocidad de relajación (efecto lusitrópico)	↓ Duración de la contracción	↑ $[Ca^{2+}]_i$
↑ Liberación de Ca^{2+} inducida por Ca^{2+} desde el RS (LCIC)	↑ $[Ca^{2+}]$	↓ Duración de la contracción		↑ Liberación de Ca^{2+} inducida por Ca^{2+} desde el RS (LCIC)
↑ Contractilidad	↑ Contractilidad			↑ Contractilidad

*Véase en el capítulo 22 la descripción de la calstabina 2 (cuadro 22-4), el Cav1.2 (pág. 522 y cuadro 22-4), el PLN (págs. 523-524 y cuadro 22-3), el RYR2 (pág. 522 y cuadro 22-4), el SERCA2 (pág. 523 y cuadro 22-3), la TNNC1 (pág. 522) y la TNNI3 (pág. 522).

PKA, proteína-cinasa A; RS, retículo sarcoplásmico; RYR2, receptor de rianodina de tipo 2; SERCA2a, Ca-ATPasa de tipo 2a del retículo sarcoplásmico y endoplásmico.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N23-7 Potencial de acción del nodo sinoauricular

Colaboración de W. Jonathan Lederer

La figura 21-4*A* ilustra las fases del potencial de acción del nodo SA y de las corrientes subyacentes.

Durante la fase 0 del potencial de acción la I_{Ca} *se activa* regenerativamente (v. el registro rojo en el panel inferior de la fig. 21-4*A*, y específicamente la fase de descenso rápido), produciendo un ascenso rápido del V_m. La I_{Ca} refleja la apertura de los canales de Ca^{2+} de tipo L y T.

En la transición entre las fases 0 y 3 la I_{Ca} comienza entonces a *inactivarse,* un evento que da inicio al proceso de la repolarización. Obsérvese que las fases 1 y 2 no se ven en el nodo SA debido a que la inactivación de la I_{Ca} se combina con la activación lenta de la I_K para dar lugar a la fase 3 de repolarización del potencial de acción.

Conforme el V_m se acerca al potencial diastólico máximo al inicio de la fase 4 se producen tres cambios lentos en la corriente de membrana como base de la actividad de marcapasos de la fase 4:

1. La I_K se desactiva lentamente con el tiempo (a lo largo de cientos de milisegundos), produciendo una corriente saliente descendente (v. registro verde en panel intermedio de la fig. 21-4*A*, y específicamente el declive lento de la corriente hacia fuera durante la fase 4).
2. La I_{Ca} contribuye a la corriente entrante (es decir, despolarizante) de la siguiente manera. Aunque el V_m se ha vuelto más negativo al final de la fase 3 sigue siendo aún lo suficientemente positivo como para mantener la I_{Ca} *parcialmente activada* (aunque en escaso grado) desde el potencial de acción previo. Por otra parte, al final de la fase 3 el V_m sigue siendo lo suficientemente negativo como para que la I_{Ca} se *recupere lentamente de la inactivación* (recuérdese que la recuperación desde la inactivación y la activación de la I_{Ca} son procesos independientes). De este modo, a medida que la I_{Ca} se recupera de la inactivación a lo largo de varios cientos de milisegundos, aparece I_{Ca} entrante pequeña y creciente que tiende a despolarizar a las células del nodo SA durante la fase 4 (v. registro rojo en el panel inferior de la fig. 21-4*A*, y específicamente el descenso lento de la corriente entrante durante la fase 4).
3. La I_f se activa lentamente a medida que el V_m se vuelve lo suficientemente negativo al final de la fase 3. El resultado es una corriente entrante (es decir, despolarizante) que crece lentamente (v. registro azul en el panel intermedio de la fig. 21-4*A*, y específicamente el descenso bastante rápido de la corriente de entrada durante la fase 4).

Así pues, durante la fase 4, la suma de una corriente *saliente decreciente* (I_K) y de dos corrientes *entrantes crecientes* (I_{Ca} e I_f) produce la despolarización de marcapasos lenta característica del nodo SA.

A medida que aumenta el V_m desde aproximadamente −65 mV hacia el umbral de unos −55 mV durante la despolarización del marcapasos la I_{Ca} va activándose crecientemente y a la larga se vuelve regenerativa, produciendo el ascenso rápido del potencial de acción […] que nos devuelve al inicio de la descripción. Obsérvese que la inactivación de la I_f tiende a oponerse al ascenso rápido del V_m durante la fase 0. Sin embargo, la activación de la I_{Ca} supera a la inactivación de la I_f.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

y la médula suprarrenal. El que el efecto neto de la estimulación simpática en un vaso concreto sea de vasoconstricción (aumento del tono de las CMLV) o de vasodilatación (disminución del tono de las CMLV) depende de cuatro factores: 1) agonista que se haya liberado; 2) receptores adrenérgicos a los que se una el agonista; 3) si la ocupación del receptor tiende a causar vasoconstricción o vasodilatación, y 4) qué subtipos del receptor están presentes en una CMLV concreta.

El agonista liberado es el más directo de estos factores. Las neuronas simpáticas posganglionares liberan noradrenalina y la médula suprarrenal libera fundamentalmente adrenalina.

A qué receptores se une el agonista es algo más complejo. La noradrenalina y la adrenalina no muestran una afinidad exclusiva por un solo tipo de receptor adrenérgico. Las designaciones originales α y β se debieron a la observación de que la noradrenalina parecía ejercer su actividad máxima sobre los receptores α y la adrenalina sobre los receptores β. Sin embargo, aunque la noradrenalina se une con mayor afinidad a los receptores α que a los β, también activa a estos últimos. Del mismo modo, aunque la adrenalina se une con mayor afinidad a los receptores β que a los α, también activa a estos últimos. Por supuesto, los agonistas sintéticos pueden ser más específicos y potentes que la noradrenalina o la adrenalina (p. ej., la fenilefrina, un agonista α y el isoproterenol [isoprenalina] un agonista β). Una disección farmacológica y molecular más fina revela que los receptores α y β tienen subgrupos (p. ej., β_1 y β_2), e incluso los subgrupos tienen subgrupos (v. págs. 342-343). Cada uno de estos tipos de receptores adrenérgicos presenta una farmacología singular. Así pues, el receptor β_1 tiene aproximadamente la misma afinidad para la adrenalina que para la noradrenalina, pero el receptor β_2 muestra una mayor afinidad por la adrenalina que para la noradrenalina.

El hecho de que la ocupación del receptor tienda a producir vasoconstricción o vasodilatación es más directo (v. tabla 23-1). La *vasoconstricción* desencadenada por las catecolaminas es un efecto α y en concreto un efecto α_1. Así pues, la noradrenalina liberada desde los terminales nerviosos actúa sobre el receptor adrenérgico α_1 que está acoplado a la G_q de la proteína G. La activación resultante de la fosfolipasa C (v. págs. 53-56) y la formación de inositol 1,4,5-trifosfato (IP_3) da lugar a un aumento de la $[Ca^{2+}]_i$ y a la contracción del músculo liso (v. tabla 20-7). Por el contrario, la *vasodilatación* desencadenada por la adrenalina liberada desde la médula suprarrenal es un efecto β_2. La ocupación del receptor adrenérgico β_2 activa a la vía de la proteína-cinasa A acoplada al AMPc, determinando la fosforilación de la cinasa de la cadena ligera de la miosina (MLCK; v. pág. 247); esto reduce la sensibilidad de la MLCK al complejo Ca^{2+}-calmodulina, dando lugar a un defecto en la relajación del músculo liso (v. tabla 20-7).

El subtipo de receptor presente en una CMLV concreta es un tema complejo. Muchos vasos sanguíneos están poblados por una mezcla de subtipos de receptores α o β, cada uno de ellos estimulado hasta grados variables por noradrenalina o adrenalina. Por tanto, la respuesta de la célula dependerá de la dominancia relativa del subtipo de receptor presente sobre la superficie celular. Afortunadamente, los dos únicos subtipos en los vasos sanguíneos que tienen importancia clínica son α_1 y β_2.

El resultado final en el tejido diana (vasoconstricción frente a vasodilatación) dependerá de la mezcla heterogénea de agonistas (noradrenalina frente a adrenalina) aplicada y de la mezcla heterogénea de receptores de las CMLV (α_1 y β_2) presente en los tejidos. Como ejemplo, consideremos a los vasos sanguíneos de la piel y el corazón. Como los vasos sanguíneos cutáneos *solamente* tienen receptores α_1 solo pueden constreñir, independientemente de que el agonista sea noradrenalina o adrenalina. Por otra parte, la adrenalina condiciona que los vasos coronarios se dilaten porque su número de receptores β_2 es mayor que el número de receptores α_1.

Receptores colinérgicos en o cerca de los vasos sanguíneos Cuando se añade ACh a una CMLV aislada se provoca contracción. De este modo, en una situación artificial en la que los terminales nerviosos liberen solamente ACh y en la cual no haya otros tejidos presentes, la ACh provocaría vasoconstricción. Sin embargo, en la vida real la ACh dilata a los vasos sanguíneos al unirse a receptores muscarínicos en las células vecinas y al generar *otros* mensajeros que causan indirectamente vasodilatación (v. tablas 23-1 y 20-7). Por ejemplo, en los vasos del **músculo esquelético** la ACh puede unirse a receptores M_2 en las membranas presinápticas de las neuronas simpáticas posganglionares disminuyendo la $[AMPc]_i$ e inhibiendo la liberación de noradrenalina. De este modo, la inhibición de la vasoconstricción produce vasodilatación.

En el **tejido eréctil** la ACh no solo se une a receptores M_2 presinápticos como acabamos de ver, sino que también se une a receptores M_3 en *células endoteliales* vasculares, y a través de la vía de la fosfolipasa C libera IP_3 y eleva la $[Ca^{2+}]_i$ (v. fig. 14-11). El Ca^{2+} estimula a la NOS para producir NO (v. págs. 66-67), que difunde desde la célula endotelial a la CMLV. Dentro de esta el NO activa a la guanilato-ciclasa soluble, dando lugar a la producción de GMPc y a la activación de la proteína-cinasa G. La fosforilación posterior de la MLCK causa relajación (v. pág. 477).

En las **glándulas salivales** N23-8 las neuronas parasimpáticas posganglionares liberan ACh que puede estimular a las células glandulares para que secreten calicreína, una enzima que corta los cininógenos en cininas vasodilatadoras (p. ej., bradicinina). Una secuencia paracrina de acontecimientos similar puede ocurrir en las **glándulas sudoríparas** de la piel no apical, donde las fibras simpáticas posganglionares liberan ACh, conduciendo indirectamente a vasodilatación local (v. pág. 571).

Receptores no adrenérgicos y no colinérgicos en los vasos sanguíneos Los terminales nerviosos parasimpáticos posganglionares pueden causar vasodilatación al liberar simultáneamente otros neurotransmisores aparte de la ACh (v. tabla 23-1), como el NO, el neuropéptido Y, el péptido intestinal vasoactivo y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina. El NO de origen nervioso actúa de la misma forma que el NO derivado del endotelio. El neuropéptido Y disminuye la $[AMPc]_i$; el péptido intestinal vasoactivo y presumiblemente el péptido relacionado con el gen de la calcitonina actúan elevando la $[AMPc]_i$ (v. tabla 20-8).

El centro cardiovascular bulbar mantiene tónicamente la presión arterial y está bajo el control de centros cerebrales superiores

El centro cardiovascular bulbar ejerce normalmente su actividad tónica sobre neuronas simpáticas preganglionares cuyos cuerpos celulares descansan en los segmentos toracolumbares de la médula espinal. Sin embargo, una variedad de aferencias somáticas y viscerales también establecen conexiones con esta vía eferente en la médula espinal y dichas aferencias son responsables de varios reflejos que ocurren a nivel medular. Las neuronas simpáticas preganglionares normalmente tienen tanta dependencia de la aferencia bulbar que no son muy sensibles a las aferencias locales. Más bien, estas aferencias somáticas y viscerales ejercen su efecto principal ascendiendo hasta el bulbo raquídeo y estableciendo

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N23-8 Vasodilatación en las glándulas salivales y sudoríparas

Colaboración de Emile Boulpaep

1. **Glándulas salivales.** En las páginas 553-554 puede consultarse la descripción de la fisiología de las cininas vasodilatadoras.
2. **Glándulas sudoríparas.** En la página 571 puede consultarse una descripción de los mecanismos mediante los cuales las neuronas simpáticas causan vasodilatación en la piel no apical.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

sinapsis en el NTS. No obstante, existen algunos reflejos cardiovasculares espinales (es decir, segmentarios). Por ejemplo, la piel se blanquea en respuesta al dolor y a la inflamación. Estos reflejos medulares adquieren más potencia después de una lesión medular transversal.

Las neuronas del área C1 del bulbo raquídeo (v. fig. 23-4) son responsables del mantenimiento de una presión arterial media normal. En general, las neuronas de C1 están tónicamente activas y excitan a neuronas simpáticas preganglionares para producir vasoconstricción (v. pág. 537). La presencia de neuronas tónicamente activas en el área C1 suscita la posibilidad de que desempeñen cierto papel en algunas formas de hipertensión. Es interesante señalar que la clonidina, un antihipertensivo, actúa uniéndose a receptores imidazólicos en neuronas del área C1.

Aparte de las aferencias desde los barorreceptores, el centro cardiovascular bulbar recibe aferencias desde los centros respiratorios y desde centros superiores del SNC, como el hipotálamo y la corteza cerebral (v. fig. 23-5). El **hipotálamo** integra a muchas respuestas cardiovasculares. De hecho, se puede usar un microelectrodo para estimular localizaciones concretas en el hipotálamo y reproducir una amplia gama de respuestas fisiológicas. El núcleo hipotalámico dorsomedial actúa sobre la zona ventrolateral rostral del bulbo raquídeo (v. pág. 537) para mediar las respuestas vasomotoras y cardíacas (p. ej., durante el ejercicio o el estrés agudo). La **corteza cerebral** influye en áreas de integración hipotalámica a través de vías excitadoras e inhibidoras. De este modo, una emoción intensa puede precipitar un cuadro de hipotensión con síncope (es decir, un desmayo). Los reflejos condicionados también pueden desencadenar respuestas cardiovasculares. Por ejemplo, mediante un condicionamiento de recompensa es factible adiestrar a un animal para que aumente o disminuya su frecuencia cardíaca.

La regulación nerviosa secundaria de la presión arterial depende de los quimiorreceptores

Aunque los barorreceptores son los sensores principales para el control de la presión arterial, una segunda serie de receptores, los quimiorreceptores periféricos, también desempeñan un papel. Mientras que las aferencias procedentes de los barorreceptores ejercen un impulso *negativo* sobre el *centro vasomotor* bulbar provocando vasodilatación, los quimiorreceptores periféricos ejercen un impulso *positivo* sobre el centro vasomotor causando vasoconstricción (fig. 23-6*A*). En lo referente al corazón, las aferencias procedentes de los barorreceptores y de los quimiorreceptores periféricos ejercen un impulso positivo sobre el *centro cardioinhibidor;* es decir, ambos disminuyen la frecuencia cardíaca (comparar las figs. 23-1 y 23-6*A*).

Los centros *respiratorios* bulbares, que constan de áreas que integran aferencias procedentes de los quimiorreceptores periféricos, ejercen una gran influencia sobre los centros *cardiovasculares* bulbares. Un descenso de la P_{O_2} arterial, un aumento de la P_{CO_2}, o un descenso del pH estimulan a los quimiorreceptores periféricos para aumentar la frecuencia de descarga de los nervios aferentes al bulbo raquídeo. En ausencia de aferencias conflictivas que comentaremos más adelante, la respuesta intrínseca del bulbo raquídeo a esta aferencia de los quimiorreceptores periféricos es dirigir vías eferentes para causar *vasoconstricción* y *bradicardia* (v. fig. 23-6*A*). Cambios opuestos en la P_{O_2}, la P_{CO_2} y el pH tienen los efectos contrarios.

Los **quimiorreceptores periféricos,** cuyo cometido fundamental es regular la ventilación (v. págs. 710-713), están muy próximos a los barorreceptores. Al igual que existen dos tipos de barorreceptores de alta presión (es decir, seno carotídeo y arco aórtico) también hay dos tipos de quimiorreceptores periféricos: los cuerpos carotídeos y los cuerpos aórticos (comparar la localización

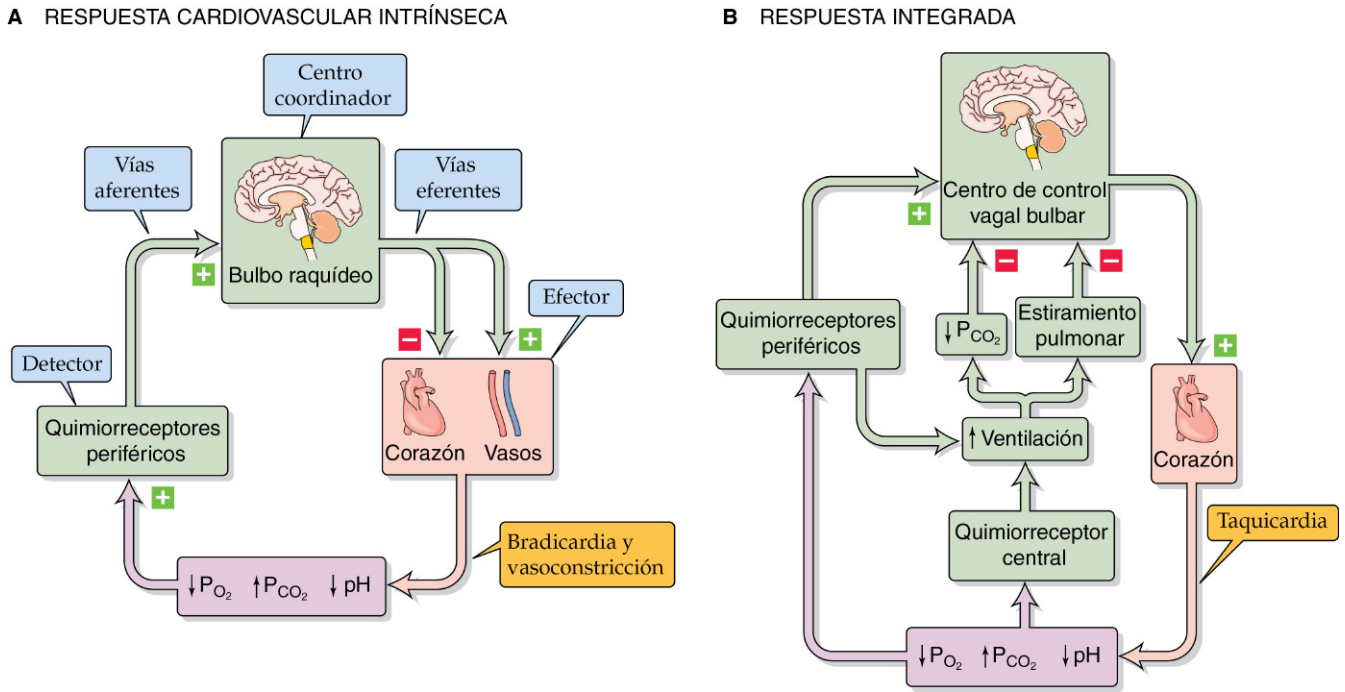


Figura 23-6 Control de quimiorreceptores del sistema cardiovascular. En este ejemplo asumimos que la alteración primaria es un descenso en la P_{O_2}, un aumento en la P_{CO_2} o un descenso en el pH *(cuadro violeta)*. En **A** solo se produce la bradicardia cuando la ventilación está fija o se impide (p. ej., conteniendo la respiración). En **B** los efectos de la respiración vencen a la respuesta cardiovascular intrínseca produciendo taquicardia.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

de los sistemas de barorreceptores y de quimiorreceptores en la fig. 23-2*A, B*).

Cuerpos carotídeos El cuerpo carotídeo, o glomus caroticum, está entre la carótida interna y la externa. Aunque el cuerpo carotídeo humano es pequeño (es decir, 1 mm^3) posee un flujo sanguíneo extraordinariamente elevado por unidad de masa y una diferencia arteriovenosa minúscula para la P_{O_2}, la P_{CO_2} y el pH, lo que le coloca en una posición excelente para monitorizar la composición de la *sangre arterial.* La célula quimiosensible en el cuerpo carotídeo es la **célula glómica,** N23-9 que establece sinapsis con fibras nerviosas que se unen al nervio glosofaríngeo (IX PC). Una disminución de la P_{O_2} arterial, una elevación de la P_{CO_2} arterial o un descenso del pH aumentan la frecuencia de los potenciales de acción en las fibras sensoriales del nervio sinusal aferente.

Cuerpos aórticos Los cuerpos aórticos se sitúan inmediatamente bajo la concavidad del arco aórtico en el ángulo entre las arterias subclavia y carótida *derecha*. También están presentes en el ángulo entre las arterias carótida común y subclavia *izquierda*. Las células del glomo aórtico establecen sinapsis con fibras que son vías aferentes en el nervio vago (X PC).

Fibras aferentes al bulbo raquídeo La señal más importante que afecta a las células glómicas es una P_{O_2} baja que provocará un aumento de la tasa de activación de las fibras sensoriales. Comentaremos las maneras en las que la señal activa la descarga nerviosa en la página 712. Al igual que las fibras aferentes procedentes de los barorreceptores, las fibras aferentes procedentes del cuerpo carotídeo (IX PC) y de los cuerpos aórticos (X PC) se proyectan al NTS en el bulbo raquídeo. De hecho, las respuestas a las aferencias procedentes de los quimiorreceptores periféricos se solapan con las de aquellas procedentes de los barorreceptores.

Papel fisiológico de los quimiorreceptores periféricos en el control cardiovascular Las fluctuaciones en la P_{O_2} que ocurren normalmente en los seres humanos no son lo suficientemente fuertes como para afectar a la presión arterial o a la frecuencia cardíaca. En el caso del sistema cardiovascular, los quimiorreceptores periféricos solamente desempeñan un papel durante la hipoxia intensa (p. ej., hipotensión hemorrágica). Como ya hemos señalado, los efectos cardiovasculares *intrínsecos* de la hipoxia sobre los quimiorreceptores periféricos consisten en vasoconstricción y bradicardia (v. fig. 23-6*A*). Sin embargo, no es fácil demostrar esta bradicardia refleja primaria; de hecho, solamente se observa durante la apnea forzada. En las condiciones de la vida real la *hipoxia provoca taquicardia.* ¿Por qué? La hipoxia, a través de los quimiorreceptores periféricos, estimula normalmente a los centros respiratorios bulbares, que a su vez estimulan la ventilación (v. fig. 23-6*B*). Como se comenta más adelante, la P_{CO_2} alta que puede acompañar a la hipoxia estimula a los quimiorreceptores centrales, lo que también estimula a la ventilación de manera independiente. Este aumento de la ventilación tiene dos efectos. En primer lugar estira los pulmones, lo que estimula a su vez a los receptores de estiramiento pulmonares. Los impulsos aferentes procedentes de estos receptores de estiramiento pulmonares inhiben al centro cardioinhibidor provocando taquicardia refleja. En segundo lugar, como se comenta en las páginas 679-680, el aumento de la ventilación alveolar causado por la hipoxia disminuye la P_{CO_2} sistémica elevando el pH del LEC cerebral e inhibiendo el centro cardioinhibidor. De nuevo el efecto neto es una taquicardia. Así pues, la respuesta fisiológica a la hipoxia es la taquicardia.

Quimiorreceptores centrales Aparte de los quimiorreceptores periféricos, en el bulbo raquídeo hay quimiorreceptores *centrales* (v. pág. 713). Sin embargo, a diferencia de los quimiorreceptores periféricos que detectan fundamentalmente una P_{O_2} baja, los quimiorreceptores centrales detectan principalmente un pH cerebral bajo que normalmente refleja una P_{CO_2} arterial alta.

Como ya hemos señalado (v. fig. 23-4*B*), la aferencia barorreceptora tónica al NTS en el bulbo raquídeo estimula a las interneuronas inhibidoras que se proyectan al área vasomotora. Esta vía ejerce una influencia restrictiva considerable sobre la aferencia simpática, que de otro modo causaría vasoconstricción. Así pues, cortando estas aferencias barorreceptoras se provoca vasoconstricción. El quimiorreceptor central también influye sobre el área vasomotora. De hecho, una P_{CO_2} arterial alta (es decir, un pH cerebral bajo) que estimula al quimiorreceptor central desinhibe al área vasomotora, al igual que sucede si se cortan las aferencias barorreceptoras. El resultado es el mismo en los dos casos: un aumento de la eferencia simpática y vasoconstricción.

En resumen, una P_{O_2} baja actuando sobre el quimiorreceptor periférico y una P_{CO_2} alta actuando sobre el quimiorreceptor central actúan conjuntamente para promover la vasoconstricción.

REGULACIÓN DEL GASTO CARDÍACO

Si el resto de los parámetros no cambia, el aumento del gasto cardíaco incrementa la presión arterial media. Por tanto, como ya hemos visto, no es sorprendente que el corazón sea un órgano efector importante en los bucles de retroalimentación que regulan la presión arterial media. El gasto cardíaco es el producto de la frecuencia cardíaca por el volumen sistólico (v. ecuación 17-6) y ambos factores están bajo el control de: 1) mecanismos reguladores intrínsecos del corazón, y 2) vías nerviosas y hormonales que son extrínsecas al corazón.

Los mecanismos intrínsecos del corazón modulan la frecuencia cardíaca y el volumen sistólico

Control intrínseco de la frecuencia cardíaca La frecuencia cardíaca disminuye necesariamente a medida que aumenta la duración de la diástole. El intervalo diastólico está determinado por la naturaleza del potencial de acción descargado desde el nodo SA. Factores tales como el potencial diastólico máximo, la pendiente de la despolarización diastólica (fase 4) y el potencial umbral determinan el período entre un potencial de acción del nodo SA y el siguiente (v. fig. 21-6). Los modificadores intrínsecos del marcapasos del nodo SA, como la $[K^+]_e$ y la $[Ca^{2+}]_e$, influyen notablemente sobre las corrientes iónicas responsables de la actividad marcapasos del nodo SA pero no forman parte de ninguno de los bucles de retroalimentación cardiovasculares.

Control intrínseco del volumen sistólico El volumen sistólico es la diferencia entre el volumen telediastólico y el volumen telesistólico (v. ecuación 22-2). Diversos procesos intrínsecos al corazón afectan a ambas variables.

El **volumen *telediastólico* (VTD)** depende de lo siguiente:

1. **Presión de llenado.** La presión de llenado ventricular depende en gran parte de la presión de llenado *auricular*. El VTD también se eleva cuando un retorno venoso aumentado incrementa la presión de llenado auricular.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N23-9 Quimiorreceptores periféricos

Colaboración de George Richerson, Emile Boulpaep y Walter Boron

Progresos recientes en la fisiología de las células glómicas han sido en gran medida el resultado de la capacidad para estudiar las células glómicas en cultivos y en el cuerpo carotídeo aislado in vitro.

Existe cierta controversia en el modelo de la figura 32-11, que refleja diferencias entre especies, acerca de qué canal de K^+ es la diana de la hipoxia. Algunas evidencias apuntan al canal de K^+ activado por Ca^{2+} sensible a la caribdotoxina. Otros datos apuntan al canal de K^+ voltaje-dependiente insensible al Ca^{2+} y a un canal de K^+ «de reposo» insensible al voltaje.

Aunque en un artículo (Williams et al., 2004) se sugería que la hemoxigenasa-2 (HO-2) es un sensor universal para el O_2, los resultados de un estudio a mayor escala (Ortega-Sáenz et al, 2006) demostraron que los ratones deficientes en HO-2 tienen una capacidad normal para detectar una disminución de la $[O_2]$.

BIBLIOGRAFÍA

Hoshi T, Lahiri S. Oxygen sensing: It's a gas! Science 2004;306:2050-1.

Ortega-Sáenz P, Pascual A, Gómez-Díaz R, López-Barneo J. Acute oxygen sensing in heme oxygenase-2 null mice. Proc J Gen Physiol 2006;128:405-11.

Williams SEJ, Wootton P, Mason HS, et al. Hemoxygenase-2 is an oxygen sensor for a calcium-sensitive potassium channel. Science 2004;306:2093-7.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

2. **Tiempo de llenado.** Cuanto más *largo* sea el tiempo de llenado mayor será el VTD. A medida que aumenta la frecuencia cardíaca, la diástole se acorta en mayor medida que la sístole, disminuyendo por tanto el VTD.
3. **Distensibilidad ventricular** (inversa de la pendiente de la curva de la diástole de la fig. 22-12*B*). A medida que aumenta la distensibilidad ventricular, una presión de llenado concreta producirá un incremento mayor en el volumen ventricular, con lo que el VTD será mayor.

El **volumen *telesistólico* (VTS)** depende de lo siguiente:

1. **Precarga** (es decir, volumen *telediastólico*). Según la ley de Starling, un aumento del VTD incrementa el estiramiento del músculo cardíaco y la fuerza de la contracción (v. la curva de la sístole en la fig. 22-12*B*) y por tanto el volumen sistólico. Solo a VTD muy grandes comienza a debilitarse la contracción, ya que las fibras musculares están demasiado estiradas para generar su potencia máxima (v. fig. 22-12*A*).
2. **Poscarga** (fuerza contra la cual el ventrículo expulsa su contenido). La poscarga del ventrículo izquierdo es la presión arterial sistémica media; la poscarga del ventrículo derecho es la presión arterial pulmonar media. Un aumento de la poscarga obstaculiza la capacidad del corazón para vaciarse y por tanto aumenta el VTS.
3. **Frecuencia cardíaca.** Un aumento de la frecuencia cardíaca da lugar a una mayor entrada de Ca^{2+} en las células miocárdicas, aumentando de este modo la contractilidad y disminuyendo el VTS (v. pág. 530).
4. **Contractilidad.** Los inotrópicos positivos actúan aumentando la $[Ca^{2+}]_i$ en el interior de las células miocárdicas (v. pág. 530), potenciando de este modo la fuerza de la contracción y disminuyendo el VTS.

Obsérvese que una variable particular puede afectar tanto al VTD como al VTS. Por ejemplo, un aumento de la frecuencia cardíaca disminuye el VTD y el VTS. Por tanto, puede ser difícil predecir su efecto sobre el volumen sistólico, es decir, en la *diferencia* entre estos dos volúmenes.

Los mecanismos extrínsecos al corazón también modulan la frecuencia cardíaca y el volumen sistólico

Acabamos de ver que las vías simpáticas y parasimpáticas son las ramas eferentes de los bucles de retroalimentación que controlan la presión arterial media (v. fig. 23-5). Estas ramas eferentes también controlan el gasto cardíaco a través de la frecuencia cardíaca y el volumen sistólico. Como acabamos de describir la anatomía, los neurotransmisores y los mecanismos de transducción implicados en estas vías, ahora nos centraremos en cómo afectan estas vías específicamente a la frecuencia cardíaca y al volumen sistólico.

Regulación por barorreceptores Las respuestas de los barorreceptores afectan tanto a la frecuencia cardíaca como al volumen sistólico, cuyo *producto* es el *gasto cardíaco.* Sin embargo, los barorreceptores no monitorizan el gasto cardíaco propiamente dicho, sino la presión arterial. Así pues, la respuesta de los barorreceptores *no* corrige las alteraciones espontáneas en el gasto cardíaco a menos que aparezcan para modificar la presión arterial media. Por ejemplo, cuando un aumento del gasto cardíaco equilibra un descenso proporcionado de la resistencia periférica, los barorreceptores no responden si no se modifica la presión arterial media. Por otra parte, aunque el gasto cardíaco no se modifique, será la diana de la respuesta de los barorreceptores si la presión arterial se ve afectada por otros factores (p. ej., cambios en la resistencia periférica).

Regulación por quimiorreceptores En la figura 23-6*B* vimos que la respuesta integrada a la hipoxia y a la acidosis respiratoria es la *taquicardia.* Esta respuesta taquicárdica es un mecanismo de retroalimentación sumamente útil para mantener el gasto cardíaco. Por ejemplo, una disminución del gasto cardíaco reduce la P_{O_2} arterial, eleva la P_{CO_2} y disminuye el pH. Estos cambios estimulan a los quimiorreceptores periféricos, produciendo indirectamente taquicardia y aumentando por tanto el gasto cardíaco. De este modo, la respuesta de los quimiorreceptores corrige los cambios de la bioquímica sanguínea que posiblemente sean consecuencia de la reducción del gasto cardíaco. De nuevo el detector (es decir, el quimiorreceptor periférico) no percibe los cambios en el gasto cardíaco propiamente dichos, sino más bien las consecuencias metabólicas de la alteración del gasto cardíaco. Los cambios en el gasto cardíaco pasan desapercibidos a los quimiorreceptores si no afectan a la P_{O_2} arterial, la P_{CO_2} o el pH.

Es adecuado que una P_{CO_2} alta incremente la frecuencia cardíaca (v. fig. 23-6*B*) porque su efecto directo sobre el corazón es *disminuir* la contractilidad miocárdica. Una P_{CO_2} alta da lugar a acidosis intracelular de las células miocárdicas (v. págs. 645-646). El pH_i bajo desplaza a la curva de $[Ca^{2+}]_i$ frente a tensión del músculo cardíaco hacia valores de $[Ca^{2+}]_i$ más altos, lo que refleja la menor sensibilidad de la forma cardíaca de la troponina C (TNNC1) a la $[Ca^{2+}]_i$. Así pues, en ausencia de taquicardia refleja una P_{CO_2} alta disminuiría la fuerza miocárdica y por tanto reduciría el gasto cardíaco.

Los barorreceptores de baja presión en las aurículas responden al aumento del «llenado» del sistema vascular provocando taquicardia, vasodilatación renal y diuresis

Los barorreceptores localizados en focos de *alta* presión (es decir, seno carotídeo y arco aórtico) no son los únicos receptores de estiramiento implicados en la regulación por retroalimentación de la circulación. Los barorreceptores de baja presión, terminaciones desnudas de fibras nerviosas mielínicas, se localizan en focos estratégicos de presión *baja* como la arteria pulmonar, la unión de las aurículas con sus venas correspondientes, las aurículas propiamente dichas y los ventrículos (fig. 23-7*A*). La distensión de estos receptores depende en gran medida del retorno venoso al corazón. Por tanto, estos mecanorreceptores detectan el «llenado» de la circulación y forman parte de un sistema de sensores de volumen más amplio que controla el volumen de sangre circulante efectivo (v. pág. 838). Estos receptores de baja presión ayudan a controlar el gasto cardíaco. También regulan *indirectamente* la presión arterial media al regular tanto el volumen circulante efectivo como el gasto cardíaco.

Receptores auriculares Los receptores de baja presión estudiados en mayor profundidad son los receptores auriculares. Se localizan en los extremos de axones aferentes, ya sean fibras A o B, que se unen al nervio vago (X PC). Las fibras A descargan en sincronía con la sístole auricular y por tanto monitorizan la frecuencia cardíaca (v. fig. 23-7*B*). Las fibras B empiezan a descargar durante la sístole ventricular (v. fig. 23-7*B*) e incrementan gradualmente su ritmo de descarga a medida que se van llenando las aurículas, alcanzando su frecuencia de descarga máxima en el pico de la onda *v* del pulso auricular (es decir, yugular) (v. fig. 22-7*A*). Así pues, las fibras B monitorizan la elevación del volumen auricular. El determinante más importante del llenado de la aurícula derecha es

booksmedicos.org

booksmedicos.org

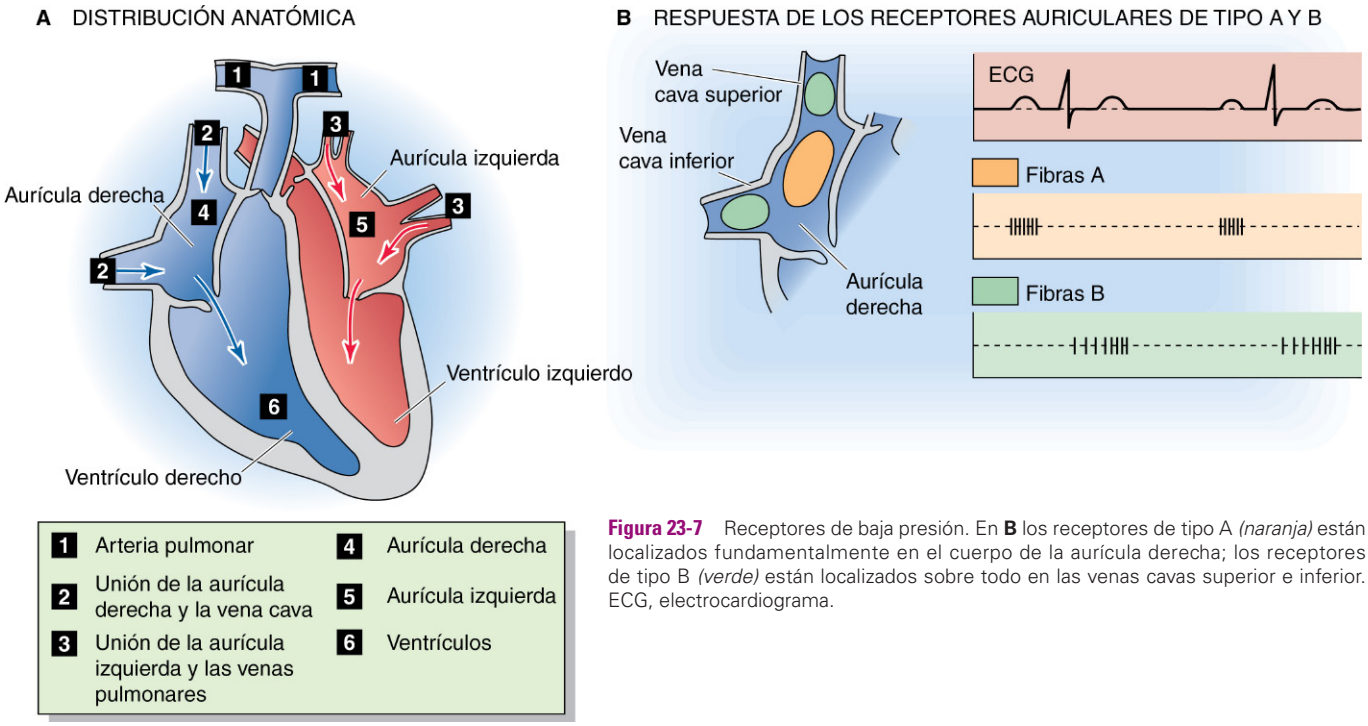


Figura 23-7 Receptores de baja presión. En **B** los receptores de tipo A *(naranja)* están localizados fundamentalmente en el cuerpo de la aurícula derecha; los receptores de tipo B *(verde)* están localizados sobre todo en las venas cavas superior e inferior. ECG, electrocardiograma.

la **presión venosa central (PVC),** es decir, la presión en el interior de las venas sistémicas grandes que llegan a la aurícula derecha, y por tanto las fibras B también detectan cambios en la PVC. Por extrapolación, los receptores de estiramiento auriculares de tipo B monitorizan principalmente el volumen circulante efectivo y el retorno venoso.

Las vías aferentes para los receptores de baja presión son similares a los barorreceptores de alta presión y a los quimiorreceptores que discurren a lo largo del nervio vago hasta el NTS (v. pág. 537) y a otros núcleos del centro cardiovascular bulbar. Hasta cierto punto, las vías eferentes y los órganos efectores (es decir, corazón y vasos sanguíneos) también son similares. Sin embargo, mientras que el aumento del estiramiento de los receptores de alta presión *disminuye* la frecuencia cardíaca, el de los receptores auriculares de tipo B *aumenta* la frecuencia cardíaca (el **reflejo de Bainbridge** que comentaremos en el apartado siguiente). Además, mientras que el aumento del estiramiento de los receptores de presión alta provoca una vasodilatación *generalizada*, el de los receptores auriculares de tipo B disminuye la eferencia vasoconstrictora simpática *solamente al riñón*. El efecto neto del aumento del estiramiento auricular (es decir, taquicardia y vasodilatación renal) es un incremento en el flujo sanguíneo renal y, como veremos en la página 768, un aumento de la diuresis. La disminución del estiramiento auricular tiene poco efecto sobre la frecuencia cardíaca, pero aumenta la eferencia simpática al riñón. Por tanto, en lo que se refiere a los efectos cardiovasculares directos, los barorreceptores de alta presión responden al estiramiento (es decir, al aumento de la presión arterial) tratando de disminuir la presión arterial. Los barorreceptores de presión baja responden al estiramiento (es decir, aumento de la plenitud) intentado eliminar líquido.

Las fibras aferentes de los receptores auriculares que se proyectan al NTS también establecen sinapsis allí con neuronas que se proyectan a las neuronas magnocelulares en el núcleo paraventricular del hipotálamo (v. fig. 40-8). Estas neuronas hipotalámicas sintetizan **arginina-vasopresina (AVP),** conocida también como hormona antidiurética (v. págs. 817-819) y posteriormente la transportan en sentido anterógrado por sus axones hasta la hipófisis posterior para liberarla a la sangre (v. págs. 979-981). El aumento del estiramiento auricular disminuye la secreción de AVP, lo que produce diuresis acuosa y por tanto una disminución del contenido total de agua del cuerpo (v. págs. 846-849).

Además de estimular a las terminaciones nerviosas desnudas, el estiramiento auricular da lugar a una respuesta *no* nerviosa por el estiramiento de los miocitos auriculares propiamente dichos. Cuando se estiran, los miocitos auriculares liberan **péptido natriurético auricular (ANP)** o factor natriurético auricular (ANF). N3-18 El ANP es un vasodilatador potente que también provoca diuresis (v. pág. 843) y de ese modo favorece la excreción renal de Na^+ (es decir, provoca natriuresis). De esta manera, reduce eficazmente el volumen circulante y por tanto la presión arterial.

Así pues, al favorecerse el llenado auricular con el consiguiente estiramiento de los mecanorreceptores auriculares se promueve la diuresis a través de, al menos, tres mecanismos, de los que los dos primeros están mediados por vía nerviosa: 1) la taquicardia combinada con una disminución de las eferencias simpáticas a los riñones aumenta el flujo sanguíneo renal; 2) los barorreceptores auriculares provocan una disminución de la secreción de AVP, y 3) el estiramiento de los miocitos auriculares favorece la liberación de ANP.

Receptores ventriculares El estiramiento de los receptores de estiramiento de *baja* presión provoca bradicardia y vasodilatación, que son respuestas similares a las asociadas a los receptores arteriales de presión *alta*. Sin embargo, estos receptores ventriculares no contribuyen apreciablemente a la homeostasis del gasto cardíaco.

El gasto cardíaco es aproximadamente proporcional al volumen de sangre circulante efectivo

El reflejo de Bainbridge es la denominación que se aplica a la taquicardia causada por un aumento del retorno venoso. El aumento del volumen sanguíneo conduce a un aumento de la tasa de descarga

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

de las fibras B de presión baja (v. fig. 23-7*B*) durante el llenado auricular. La rama eferente de este reflejo de Bainbridge está limitada a las instrucciones transportadas por las vías simpática y parasimpática hasta el nodo SA, el cual determina la frecuencia cardíaca. Los efectos sobre la contractilidad cardíaca y el volumen sistólico son insignificantes. El aumento de la frecuencia cardíaca es máximo cuando las frecuencias cardíacas de base son bajas, ya que el reflejo de Bainbridge se satura.

El reflejo de Bainbridge contrarresta al reflejo barorreceptor en el control de la **frecuencia cardíaca.** La curva naranja del cuadrante superior derecho de la figura 23-8 representa este reflejo: el aumento del volumen circulante efectivo (es decir, aumento del retorno venoso y estimulación de los receptores de *baja presión*) incrementa la frecuencia cardíaca. Por el contrario, como ya hemos señalado que un bajo estiramiento auricular tiene poco efecto sobre la frecuencia cardíaca mediante el reflejo de Bainbridge. De hecho, la curva naranja en el cuadrante superior izquierdo de la figura 23-8 representa la intervención de los barorreceptores de *alta presión*. La disminución del volumen sanguíneo no condiciona una disminución de la frecuencia cardíaca sino más bien hace que aumente. Una reducción significativa en el volumen sanguíneo da lugar a un descenso de la presión arterial media, a una disminución de la descarga de los barorreceptores y a una estimulación del nodo SA a través de las áreas cardioinhibidoras y cardioaceleradoras en el bulbo raquídeo (v. fig. 23-4*B*). Por tanto, al examinar la totalidad de la curva naranja en la figura 23-8 comprobamos que los cambios en el volumen sanguíneo o en el retorno venoso tienen un efecto bifásico sobre la frecuencia cardíaca. La hipervolemia y la hipovolemia causan un aumento gradual de la frecuencia cardíaca por mecanismos diferentes. En general, durante la hipervolemia prevalece el reflejo de Bainbridge, mientras que durante la hipovolemia domina el reflejo barorreceptor de alta presión. *La frecuencia cardíaca está en su mínimo cuando el volumen circulante efectivo es normal.*

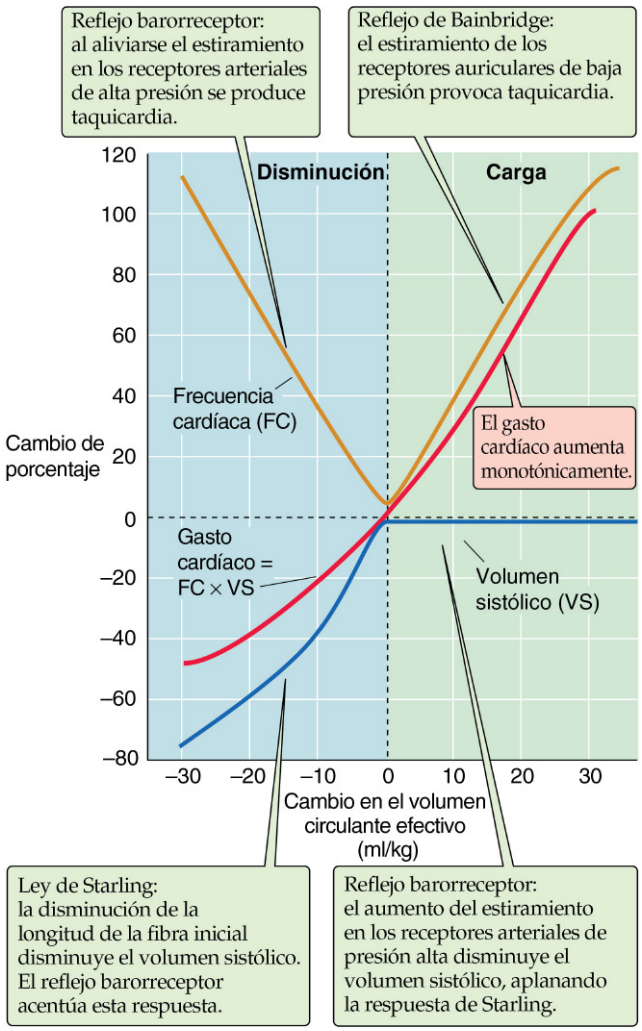


Figura 23-8 Efecto del volumen sanguíneo sobre el gasto cardíaco. Los investigadores modificaron el volumen circulante efectivo (eje *x*) al variar el volumen sanguíneo.

Al igual que la frecuencia cardíaca (v. fig. 23-8, curva naranja), el **volumen sistólico** también muestra una peculiar dependencia bifásica del volumen circulante efectivo (curva azul) que es el resultado de dos efectos en competencia. En el caso del volumen sistólico los competidores son la ley de Starling y el reflejo barorreceptor. Según la ley de Starling el VTD aumenta a medida que se incrementa el retorno por la mejoría del llenado ventricular, aumentando de este modo el rendimiento cardíaco y por tanto el volumen sistólico (v. págs. 524-526). La relación de Starling refleja las propiedades *intrínsecas* del músculo cardíaco. Sin embargo, en una persona real el reflejo barorreceptor tiene una gran influencia sobre la relación entre volumen de sangre y volumen sistólico. A volúmenes bajos de sangre el reflejo barorreceptor produce una gran estimulación del sistema simpático, aumentando la contractilidad y la pendiente de la relación de Starling (curva azul en el cuadrante inferior izquierdo de la fig. 23-8). A volúmenes sanguíneos altos la relación de Starling normalmente tiende a ser menos pronunciada. Además, el reflejo barorreceptor disminuye la estimulación simpática, reduciendo la contractilidad y aplanando aún más la curva azul de la mitad derecha de la figura 23-8.

A diferencia de la respuesta bifásica de la frecuencia cardíaca y el volumen sistólico a los cambios del volumen circulante efectivo, el **gasto cardíaco** aumenta monotónicamente (v. fig. 23-8, curva roja). El motivo de este incremento suave es que el gasto cardíaco es el producto de la frecuencia cardíaca por el volumen sistólico. Partiendo de volúmenes sanguíneos muy bajos (v. extremo izquierdo de la fig. 23-8), un aumento en el volumen de sangre da lugar a un incremento gradual del volumen sistólico (curva azul) compensado por una disminución de la frecuencia cardíaca (curva naranja), con lo que se produce un incremento global del gasto cardíaco (curva roja) hasta que el volumen sanguíneo y el volumen sistólico alcanzan sus valores normales. Incrementos adicionales en el volumen sanguíneo no tienen efecto sobre el volumen sistólico (curva azul), pero aumentan la frecuencia cardíaca (curva naranja) incrementando adicionalmente el gasto cardíaco (curva roja). Consecuentemente, la dependencia del gasto cardíaco del volumen circulante efectivo N23-10 es el resultado de la interacción compleja de tres respuestas: 1) el reflejo de Bainbridge; 2) el reflejo barorreceptor, y 3) la ley de Starling.

CONGRUENCIA DEL RETORNO VENOSO Y EL GASTO CARDÍACO

El retorno venoso es el flujo de sangre que regresa al corazón. La mayoría de las veces el término se usa para denotar el retorno venoso *sistémico,* es decir, el retorno de la sangre al corazón derecho. Como la sangre que llega al corazón derecho debe ser igual a la que sale en el estado de equilibrio, y como el gasto cardíaco de los lados derecho e izquierdo del corazón debe ser prácticamente el mismo, la llegada de sangre al corazón derecho debe ser igual a la del corazón izquierdo. De este modo, el retorno venoso sistémico debe ser congruente con el gasto cardíaco sistémico.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N23-10 Dependencia monotónica del gasto cardíaco del volumen circulante efectivo

Colaboración de Emile Boulpaep

A continuación resumimos y reescribimos la descripción que comenzó en las páginas 547-548.

Partiendo de un estado con un volumen contraído (cambio en el volumen circulante efectivo = −30 ml/kg en la fig. 23-8), un incremento gradual en el volumen circulante efectivo provoca que el gasto cardíaco aumente monotónicamente (v. fig. 23-8, porción inferior izquierda de la curva roja), ya que el volumen sistólico creciente (ley de Starling, acentuado por la respuesta del barorreceptor, como lo indica la porción inferior izquierda de la curva azul) más que contrarresta la frecuencia cardíaca descendente (reflejo barorreceptor, como lo indica la fase de descenso de la curva naranja).

Continuando ahora desde un estado de volumen normal (cambio en el volumen circulante efectivo = 0 ml/kg en la fig. 23-8), un incremento adicional en el volumen circulante efectivo causa un incremento monotónico adicional en el gasto cardíaco porque una frecuencia cardíaca creciente (reflejo de Bainbridge, indicado por la fase ascendente de la curva naranja) se combina con una curva de volumen sistólica plana (relación de Starling, que normalmente se aplana a grados de estiramiento altos, y se aplana aún más por el reflejo barorreceptor).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Los incrementos en el gasto cardíaco causan una disminución de la presión de la aurícula derecha

La presión auricular derecha (PAD) determina la magnitud del llenado ventricular y de hecho ha sido el primero de los tres determinantes del VTD que hemos descrito en el capítulo. A su vez, la PAD depende del retorno venoso al corazón. Imaginemos que sustituimos el corazón y los pulmones por una bomba simple con un flujo ajustable que suministra sangre a la aorta y que simultáneamente la devuelve a la aurícula derecha (fig. 23-9*A*). Con esta bomba tan simple podemos estudiar los factores que gobiernan el retorno venoso desde la circulación sistémica periférica al corazón derecho variando el flujo (variable *independiente*) mientras registramos la PAD (variable *dependiente*).

Empezamos nuestro experimento con la bomba generando un gasto cardíaco normal de 5 l/min; la PAD es de 2 mmHg. Esta situación viene representada por el punto A en la figura 23-9*B*, que es la representación de la PAD frente al retorno venoso (es decir, nuestro ritmo de la bomba). Si invertimos los ejes esta representación se conoce como **curva de función vascular.** Obsérvese que expresamos el retorno venoso (es decir, la sangre *que llega* al corazón) en las mismas unidades que el *gasto* (la sangre que sale) cardíaco. Ahora apagamos la bomba simulando una parada cardíaca. Durante varios segundos la sangre continúa fluyendo desde las arterias y los capilares a las venas porque la presión arterial sigue superando a la presión venosa. Recordemos que la presión aórtica no disminuye hasta cero durante la diástole gracias a la energía potencial almacenada en la recuperación elástica de las paredes arteriales (v. cuadro 22-2). Del mismo modo, tras una parada cardíaca esta energía potencial sigue empujando la sangre hacia el lado venoso hasta que las presiones se igualan por todo el árbol vascular y el flujo se detiene en todos lados.

Cuando finalmente cesa el flujo de sangre después de una parada cardíaca, las presiones en las arterias, los capilares, las venas y la aurícula derecha son uniformes. Esta presión, llamada **presión de llenado sistémico media (PLSM)** es de unos 7 mmHg (punto B en la fig. 23-9*B*). ¿Por qué la PLSM no es cero? Cuando llenamos un contenedor elástico (p. ej., un globo) con líquido, la presión en el interior depende de cuánto líquido se haya puesto en su interior y de la complianza del contenedor (v. ecuación 19-5). En el caso del sistema cardiovascular, la PLSM depende del volumen sanguíneo y de la complianza de la totalidad del sistema vascular. Ahora que ha cesado el flujo de sangre obviamente ya no hay ninguna fuerza (es decir, ningún ΔP) que impulse la sangre desde las venas a la bomba. Por tanto, la PAD es igual a la PLSM.

En este momento, partiendo desde el sistema en parada (punto B en la fig. 23-9*B*), aumentamos el ritmo de la bomba hasta cierto nivel, medimos la PAD en estado de equilibrio y repetimos el procedimiento varias veces con ritmos de bombeo diferentes. La PAD disminuye a medida que aumenta el ritmo de bombeo (v. fig. 23-9*B*) porque el flujo de entrada a la bomba arrastra sangre fuera de la aurícula derecha, el lugar más cercano a la entrada de la bomba. Como la PVC corriente arriba supera a la PAD, la sangre fluye desde las venas más grandes hacia la aurícula derecha. A un ritmo de bombeo de 5 l/min la PAD desciende hasta +2 mmHg, es decir, a su valor original. La PAD puede llegar a descender hasta valores negativos ritmos de bombeo aún mayores.

Los fisiólogos cardiovasculares suelen trabajar con la curva de función vascular con los ejes invertidos a los mostrados en la figura 23-9*B* tratando la PAD como la variable independiente y representándola en el eje *x* (v. fig. 23-9*C*). A medida que la PAD se vuelve menos positiva va proporcionando una fuerza de impulso

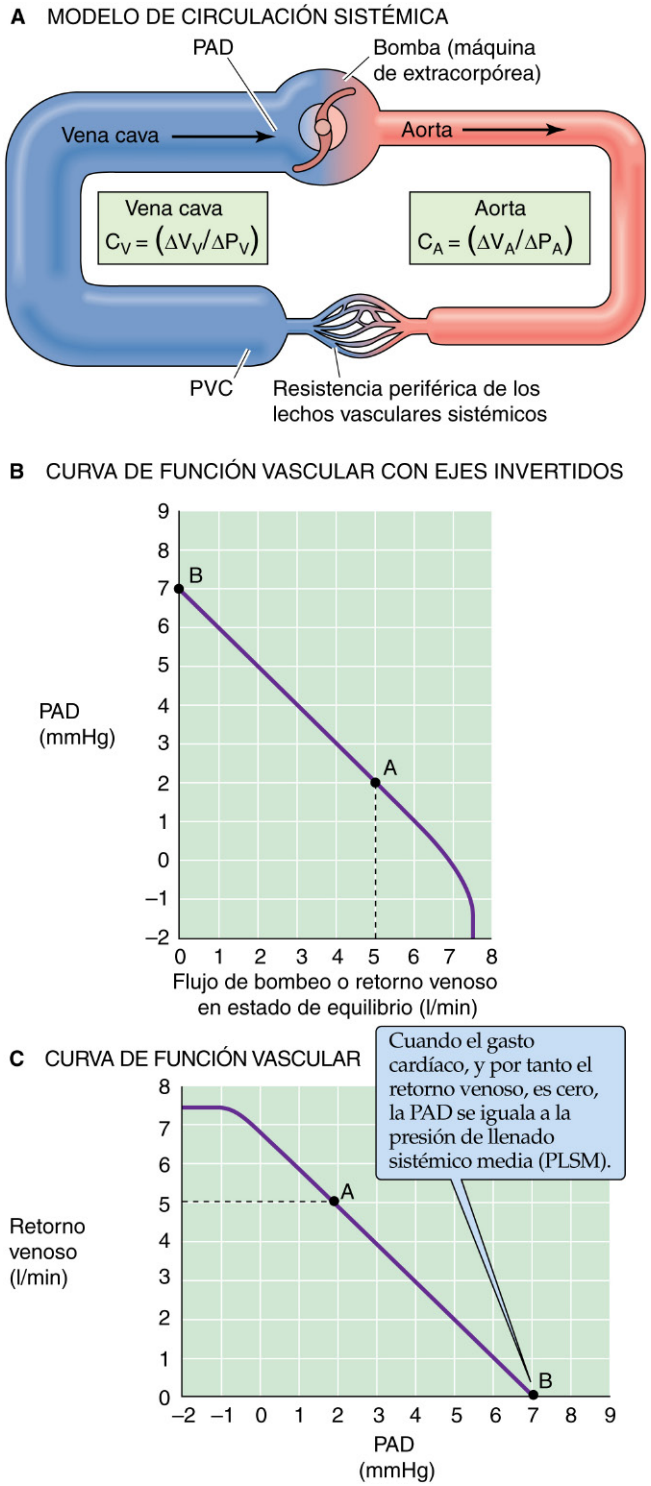


Figura 23-9 Función vascular. En **A** una máquina de circulación extracorpórea reemplaza al corazón derecho, la circulación pulmonar y al corazón izquierdo. Podemos fijar el flujo de bombeo a valores determinados de antemano y examinar cómo determina el gasto cardíaco la PVC y la PAD. C_V y C_A son distensibilidades vasculares. **B** muestra la variable dependiente (PAD) en el eje *y*, mientras **C** muestra la PAD en el eje *x*.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

mayor (es decir, mayor ΔP = PVC − PAD) para el retorno de sangre desde la periferia a la aurícula derecha, como debe suceder para que aumente el gasto cardíaco. De este modo, el gasto cardíaco aumenta a medida que disminuye la PAD. Sin embargo, a medida que la PAD se vuelve cada vez más negativa, la presión transmural de las grandes venas se vuelve también negativa, de modo que se colapsan las grandes venas que nutren de sangre a la aurícula derecha. A partir de ahí no puede ocurrir ningún incremento adicional en el retorno venoso, incluso aunque se aumente la presión impulsora (ΔP). Por tanto, la curva de función vascular se aplana a valores negativos de aproximadamente −1 mmHg (v. fig. 23-9*C*).

Dos teorías diferentes **N23-11** intentan explicar la forma de la curva de función vascular en la figura 23-9*C*. Una explicación para la pendiente de la curva recalca la elevada complianza de los vasos de capacitancia venosa; otra se centra en su poca resistencia viscosa. En realidad, tanto la complianza como la resistencia determinan la pendiente de la curva de función vascular.

Los cambios en el volumen vascular desplazan la curva de función vascular a PAD diferentes, mientras que los cambios en el tono arteriolar modifican la pendiente de la curva

Como la curva de función vascular depende de lo llenos que estén los vasos de capacitancia, el *cambio en el volumen de sangre* afecta a la curva de función vascular. Un aumento en el volumen sanguíneo (p. ej., una transfusión) desplaza la curva hacia la derecha. En el ejemplo de la figura 23-10*A*, la intersección con el eje *x* (es decir, la PLSM) se mueve desde 7 a 9 mmHg como cabría esperar si se pusiese más sangre dentro de un contenedor distensible, ya sea un globo o el sistema circulatorio. Una disminución del volumen sanguíneo (p. ej., hemorragia) desplaza la curva y la intercepción en el eje *x* hacia la izquierda. De este modo, la PLSM aumenta con la transfusión y disminuye con la hemorragia, Sin embargo, los cambios en el volumen sanguíneo *no* afectan a la *pendiente* de la porción lineal de la curva de función vascular siempre y cuando no haya ningún cambio en la complianza o la resistencia del vaso.

Un cambio en el tono venomotor por constricción o dilatación *exclusiva de las venas* equivale a un cambio en el volumen sanguíneo. Volviendo a la analogía del globo, incluso aunque mantuviésemos constante la cantidad de sangre podríamos incrementar la presión en el interior del globo aumentando la tensión en la pared. Como la mayor parte del volumen sanguíneo está en las venas, un aumento puro del tono venomotor equivaldría a una transfusión sanguínea (v. fig. 23-10*A*). Por el contrario, un descenso puro en el tono venomotor reduciría la tensión en la pared del contenedor desplazando la curva hacia la izquierda, tal y como sucede en el caso de una hemorragia.

Un cambio en el tono de las arteriolas ejerce un efecto muy diferente sobre la curva de función vascular. Como las arteriolas contienen solo una pequeña fracción del volumen sanguíneo, los cambios en el tono arteriolar tienen pocas consecuencias sobre la PLSM y por tanto en la intersección con el eje *x*. Sin embargo, los cambios en el tono arteriolar pueden tener un efecto marcado sobre la PVC, que junto con la PAD determinan la fuerza impulsora para el retorno venoso. La constricción arteriolar aplana la curva de función vascular; la dilatación arteriolar ejerce el efecto opuesto (v. fig. 23-10*B*). Podemos comprender este efecto examinando la línea vertical a través de tres curvas a una PAD de 2 mmHg. Para la curva normal o del medio, la diferencia entre una PVC de digamos 5 mmHg y una PAD de 2 mmHg (ΔP = PVC − PAD = 3 mmHg) produce un retorno venoso de 5 l/min. La constricción arteriolar disminuiría la PVC desde 5 a 4 mmHg, reduciendo por tanto el ΔP desde 3 a 2 mmHg. Como la presión impulsora (ΔP) disminuye hasta 2/3 de lo normal, el retorno venoso también disminuirá hasta 2/3 de lo normal. Así pues, la constricción arteriolar aplana la curva de función vascular. Del mismo modo, la dilatación arteriolar elevaría la PVC desde 5 a 6 mmHg, de modo que el ΔP aumentará desde 3 a 4 mmHg produciendo un retorno venoso que es 4/3 de lo normal. Así pues, la dilatación arteriolar aumenta la pendiente de la curva de función vascular.

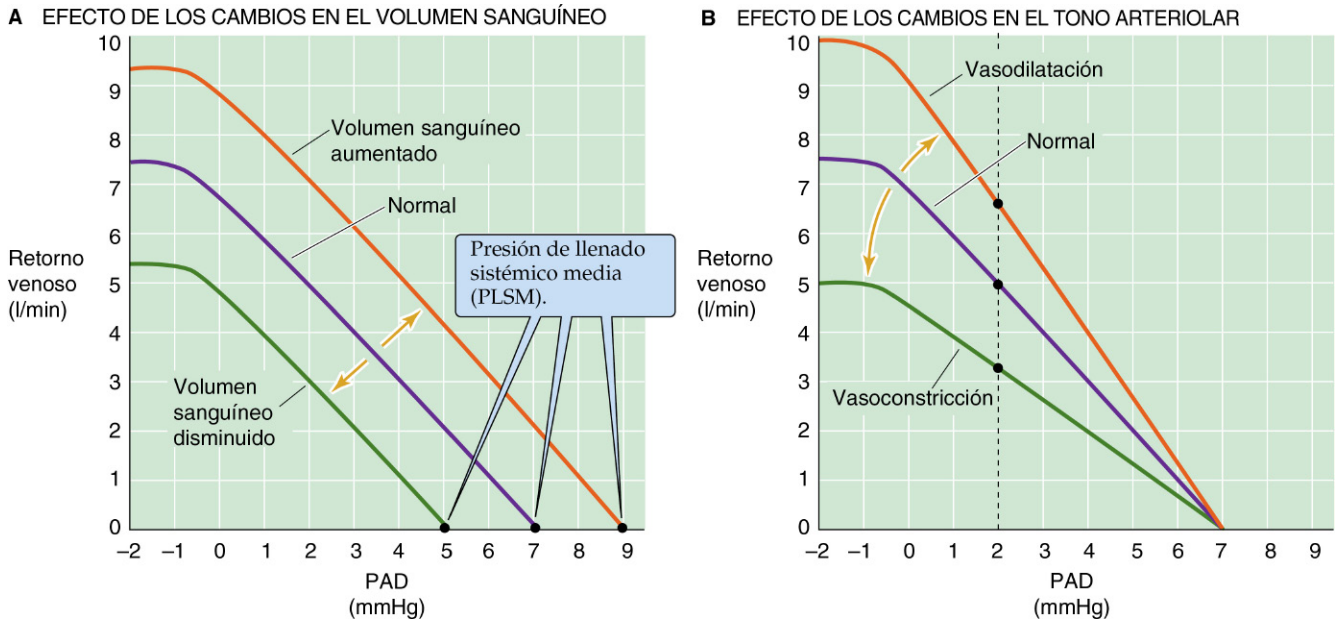


Figura 23-10 Efecto de los cambios en el volumen sanguíneo y el tono vasomotor sobre la curva de función vascular. Las curvas de color púrpura son las mismas que en la curva de función vascular de la figura 23-9*C*. En **B** la dilatación de las arteriolas aumenta la PVC y de este modo incrementa la fuerza impulsora (PVC − PAD) del retorno venoso. La constricción de las arteriolas ejerce el efecto contrario.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N23-11 ¿Cómo determina el gasto cardíaco la presión de la aurícula derecha?

Colaboración de Emile Boulpaep

Imaginemos que sustituimos el corazón derecho, la circulación pulmonar y el corazón izquierdo por una sola bomba (v. fig. 23-9*A*), parecido a la máquina de circulación extracorpórea usada durante una cirugía cardíaca a cielo abierto. Al explicar la forma de la curva de función vascular de la figura 23-9*C* podemos recalcar que las grandes venas tienen una complianza alta o que tienen una resistencia baja.

Modelo de complianza venosa alta

En el modelo de complianza venosa alta ignoramos el pequeño gradiente de presión axial a lo largo de la luz del reservorio venoso que es resultado de la pequeña resistencia viscosa entre las venas grandes y la aurícula derecha. En su lugar asumimos que la PVC es la misma que la PAD y que podemos juntar la complianza de todas las venas de complianza alta en una sola complianza (C_V). El modelo en la figura 23-9*A* tiene dos reservorios, un reservorio aórtico y uno venoso separados por la resistencia periférica de la microcirculación. Como ya señalamos en nuestra descripción de la función «Windkessel» de la aorta (v. fig. 22-4*C*), la complianza de la aorta (C_A) es bastante menor que la de las grandes venas (C_V). Durante el bombeo normal del corazón la presión aórtica (P_A) es mucho mayor que la PVC (P_V). Consideremos ahora lo que sucede inmediatamente después de una parada cardíaca. En dicho momento la P_A aún supera a la P_V y la sangre sigue fluyendo desde el reservorio aórtico al reservorio venoso hasta que la P_A y la P_V se igualan a la PLSM. La cantidad de sangre que se desplace desde el reservorio aórtico al reservorio venoso dependerá de las complianzas relativas de los dos reservorios. Para la aorta,

$$C_A = \frac{\Delta V_A}{\Delta P_A} \qquad \textbf{(NE 23-1)}$$

y para las venas,

$$C_V = \frac{\Delta V_V}{\Delta P_V} \qquad \textbf{(NE 23-2)}$$

C_V es unas 20 veces mayor que C_A. En estado de equilibrio toda la sangre perdida por la aorta finaliza en las venas (es decir, $\Delta V_V = -\Delta V_A$). Por tanto, como la C_V es unas 20 veces mayor que la C_A, y como las magnitudes de los cambios de volumen son idénticas, el descenso en la presión aórtica (ΔP_A) debe ser unas 20 veces mayor que el aumento en la presión venosa (ΔP_V). Así pues, en equilibrio, cuando todas las presiones son las mismas, debemos finalizar a una presión (PLSM = ~7 mmHg) que está mucho más cercana a la PVC fisiológica (PVC = ~2 mmHg) que a la presión aórtica media original (P_A = ~95 mmHg).

Cuando el corazón empieza a bombear de nuevo agota el volumen en el reservorio venoso sumamente distensible, de modo que la P_V disminuye progresivamente hasta el valor en estado de equilibrio original de 2 mmHg. En dicho punto el gasto cardíaco y el retorno venoso vuelven a igualarse de nuevo.

Modelo de resistencia venosa baja

En el modelo de resistencia venosa baja ignoramos la distensibilidad de las venas y en su lugar nos centramos en la resistencia entre las grandes venas y la aurícula derecha. El equivalente hidrodinámico de la ley de Ohm dice que la presión impulsora es igual al flujo por la resistencia:

$$\Delta P = F \times R \qquad \textbf{(NE 23-3)}$$

Como el retorno venoso es *F*, debería depender del gradiente de presión axial (ΔP) entre la PVC y la PAD. Según este modelo, la PAD es la fuerza que se opone al flujo hacia las aurículas. El retorno venoso también debería depender de la resistencia al flujo sanguíneo entre las grandes (es decir, «centrales») venas sistémicas que actúan como reservorio sanguíneo y la aurícula derecha. Esta resistencia al retorno venoso (RVR) reside principalmente en estas venas de capacitancia alta. A partir de la ley de Ohm vemos que el retorno venoso depende de la PVC, la PAD y la RVR:

$$\text{Aferencia cardíaca} = \text{retorno venoso} = \frac{\Delta P}{R} = \frac{PVC - PAD}{RVR} \qquad \textbf{(NE 23-4)}$$

A la RVR se le suele considerar la inversa de la pendiente de la porción lineal de la curva de función vascular en la figura 23-9*C*. Sin embargo, esta línea no es realmente la representación de la ley de Ohm. La ley de Ohm debería ser una representación gráfica del retorno venoso frente a la presión impulsora (ΔP), como se sugiere en la ecuación NE 23-4. En lugar de esto, en la figura 23-9*C* representamos el retorno venoso frente a la PAD, que no es lo mismo que el ΔP. Los cambios en la PAD en la figura 23-9*C* representan el ΔP solamente si la «presión corriente arriba» (es decir, la PVC) permanece constante, lo cual solamente puede ser cierto en un rango de flujos limitado. La PVC solamente permanece constante si hay suficiente sangre en el lado venoso de la circulación. Si el flujo aumenta mucho no puede entrar suficiente sangre a las venas, la PVC disminuye y el cambio en la PAD ya no es igual al cambio en la presión impulsora ΔP. A pesar de esta limitación, los fisiólogos cardiovasculares toman a menudo la inversa de la porción lineal de la figura 23-9*C* como la RVR.

Según este modelo, las presiones intravasculares negativas en un retorno venoso alto (es decir, a un gasto cardíaco alto) hacen que las venas intratorácicas grandes se colapsen, con lo cual aumenta eficazmente la RVR hasta el infinito. De ahí las mesetas de la curva.

Conclusiones

Aunque los modelos de complianza alta y de resistencia baja proporcionan un conocimiento intuitivo de la curva de función vascular en la figura 23-9*C*, tanto la complianza como la resistencia viscosa del sistema venoso afectan a la relación entre la presión y el flujo.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

En el análisis precedente asumimos cambios «puros» en el volumen sanguíneo o en el tono vascular. En la vida real las cosas pueden ser algo más complicadas. Por ejemplo, la hemorragia se sigue normalmente de constricción arteriolar para mantener la presión arterial sistémica. Así pues, las situaciones reales pueden desplazar la intersección en el eje *x* y variar la pendiente de la curva de función vascular.

El gasto cardíaco y el retorno venoso se igualan a un valor exacto de PAD, ya que la función vascular y la función cardíaca dependen una de la otra

Al igual que hay una curva de función vascular, también existe una curva de función cardíaca que en efecto es la ley de Starling. La relación de la ley de Starling clásica (v. fig. 22-12*B*), válida para ambos ventrículos, es una representación de la presión desarrollada frente al VTD. Sin embargo, ya hemos expresado la ley de Starling como una curva de rendimiento cardíaco en la figura 22-12*C,* representando el trabajo sistólico en el eje *y* y la presión auricular en el eje *x*. Como el trabajo sistólico a una presión arterial y una frecuencia cardíaca fijas es proporcional al gasto cardíaco, podemos sustituir el trabajo sistólico por el *gasto cardíaco* en el eje *y* de la curva de rendimiento cardíaco. El resultado es la curva de función cardíaca roja en la figura 23-11*A*. Obsérvese que la curva de función cardíaca es una representación del gasto cardíaco frente a la PAD y tiene las mismas *unidades* que la curva de función vascular. Podemos representar las dos relaciones en la misma gráfica (v. fig. 23-11*A*). Sin embargo, el eje *y* para la curva de función cardíaca es el *gasto cardíaco,* mientras el eje *y* para la curva de función vascular es el *retorno venoso.* Por supuesto, el gasto cardíaco y el retorno venoso (es decir, la sangre que entra al ventrículo) deben ser los mismos en el estado de equilibrio.

Podemos preguntarnos entonces, ¿dependen el gasto cardíaco y el retorno venoso de la PAD? ¿Depende la PAD del gasto cardíaco y el retorno venoso? La respuesta a ambas preguntas es un enfático ¡sí! Todos dependen de todos. No hay ninguna variable absolutamente dependiente o independiente en este circuito cerrado, ya que en el estado de equilibrio el retorno venoso y el gasto cardíaco deben ser iguales. El retorno venoso (derivado de la curva de función vascular) y el gasto cardíaco (derivado de la curva de función cardíaca) solamente son iguales en un punto, donde se cruzan las dos curvas (punto A en la fig. 23-11*A*). Solamente son posibles desviaciones pequeñas y transitorias en estas dos curvas, a menos que una de las curvas de función, o las dos, cambien de forma.

Imaginemos lo que sucedería si la PAD aumentase transitoriamente desde 2 a 4 mmHg (v. fig. 23-11*A*). La ley de Starling afirma que un llenado ventricular aumentado incrementa inicialmente el gasto cardíaco desde el punto de partida A (5 l/min) hasta el punto B (7,3 l/min). Simultáneamente, el incremento en la PAD da lugar a una disminución del ΔP impulsor del retorno venoso, es decir, la diferencia PVC − PAD. Así pues, el incremento en la PAD reduciría inicialmente el retorno venoso desde el punto A (5 l/min) al punto B′ (3 l/min). Este desequilibrio entre el gasto cardíaco y el retorno venoso no puede durar mucho tiempo. La elevación transitoria del gasto cardíaco tendrá dos efectos. En primer lugar, al aspirar la sangre de la aurícula derecha tenderá a disminuir la PAD. En segundo lugar, al bombear sangre fuera del corazón y hacia las venas elevará la PVC. Como resultado, la diferencia PVC – PAD aumenta y el retorno venoso se desplaza desde el punto B′ a C′. Como la PAD es menor en el punto C′ que en B′, el gasto cardíaco también debe ser menor en el punto C que en el punto B. El desequilibrio entre C y C′ (6,5 frente a 4 l/min) es ahora menor que entre B y B′ (7,3 frente a 3 l/min). De esta manera, el retorno venoso aumenta gradualmente, el gasto cardíaco disminuye gradualmente y la PAD disminuye gradualmente hasta que de nuevo todo vuelve a equilibrarse en el punto A. Así pues, el sistema cardiovascular posee un mecanismo intrínseco para contrarrestar los desequilibrios transitorios y pequeños entre la sangre que entra y sale del ventrículo.

La única manera de producir un *cambio permanente* en el gasto cardíaco, el retorno venoso y la PAD es modificar al menos una de las dos curvas de función. La curva de función vascular puede ser cualquiera de una gran familia de dichas curvas (v. fig. 23-10*A, B*), dependiendo del volumen sanguíneo concreto, del tono vasomotor y del tono arteriolar. Así, una transfusión de sangre desplaza la curva de función vascular hacia la derecha estableciendo un punto operativo de estado de equilibrio nuevo a una PAD más alta (punto A → punto B en la fig. 23-11*B*). Del mismo modo, la vasodilatación rotaría la curva de función vascular hacia una pendiente mayor, estableciendo un punto operativo del estado de equilibrio a una PAD más alta.

La curva de función cardíaca también puede ser cualquiera de una gran familia (v. fig. 22-12*C*), dependiendo de la poscarga, la frecuencia cardíaca y, sobre todo, del estado contráctil del corazón. Por tanto, el incremento de la contractilidad al añadir un glucósido cardíaco como la digital (v. pág. 530) desplaza la curva de función cardíaca hacia arriba y a la izquierda estableciendo un nuevo punto operativo de equilibrio (punto A → punto B en la fig. 23-11*C*). Tanto situaciones fisiológicas como patológicas pueden reposicionar las curvas de función vascular y cardíaca dando lugar a una amplia gama de puntos operativos en los que se iguala el retorno venoso y el gasto cardíaco.

CONTROL DE LA CIRCULACIÓN A MEDIO Y LARGO PLAZO

Aparte de los mecanismos nerviosos de acción rápida que controlan la resistencia periférica total y el gasto cardíaco, los controles humorales contribuyen a la homeostasia de la circulación. En la mayoría de los casos estos sistemas de control funcionan en una escala de tiempo de horas o días, bastante más lentamente que el control reflejo mediado por los neurotransmisores del SNC.

Dos clases de controles humorales influyen sobre la circulación:

1. Sustancias vasoactivas liberadas en la sangre, o en la proximidad del músculo liso vascular, que modulan el tono vasomotor de las arterias y las venas afectando a la presión arterial y a la distribución del flujo sanguíneo.
2. Sustancias no vasoactivas que actúan sobre dianas diferentes al sistema cardiovascular, que controlan el volumen circulante al modular el volumen del LEC. Estas sustancias no vasoactivas también modulan la presión arterial media y el gasto cardíaco al determinar el llenado de los vasos sanguíneos.

Compuestos endocrinos y paracrinos controlan el sistema circulatorio a medio y largo plazo

Determinadas sustancias vasoactivas, tanto endocrinas como paracrinas, hacen que los vasos sanguíneos se contraigan o se relajen (tabla 23-3). En muchos casos el control paracrino domina sobre el control endocrino. Los mensajeros químicos que controlan los vasos sanguíneos pueden ser aminas, péptidos o proteínas; derivados del ácido araquidónico; o gases como el NO.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

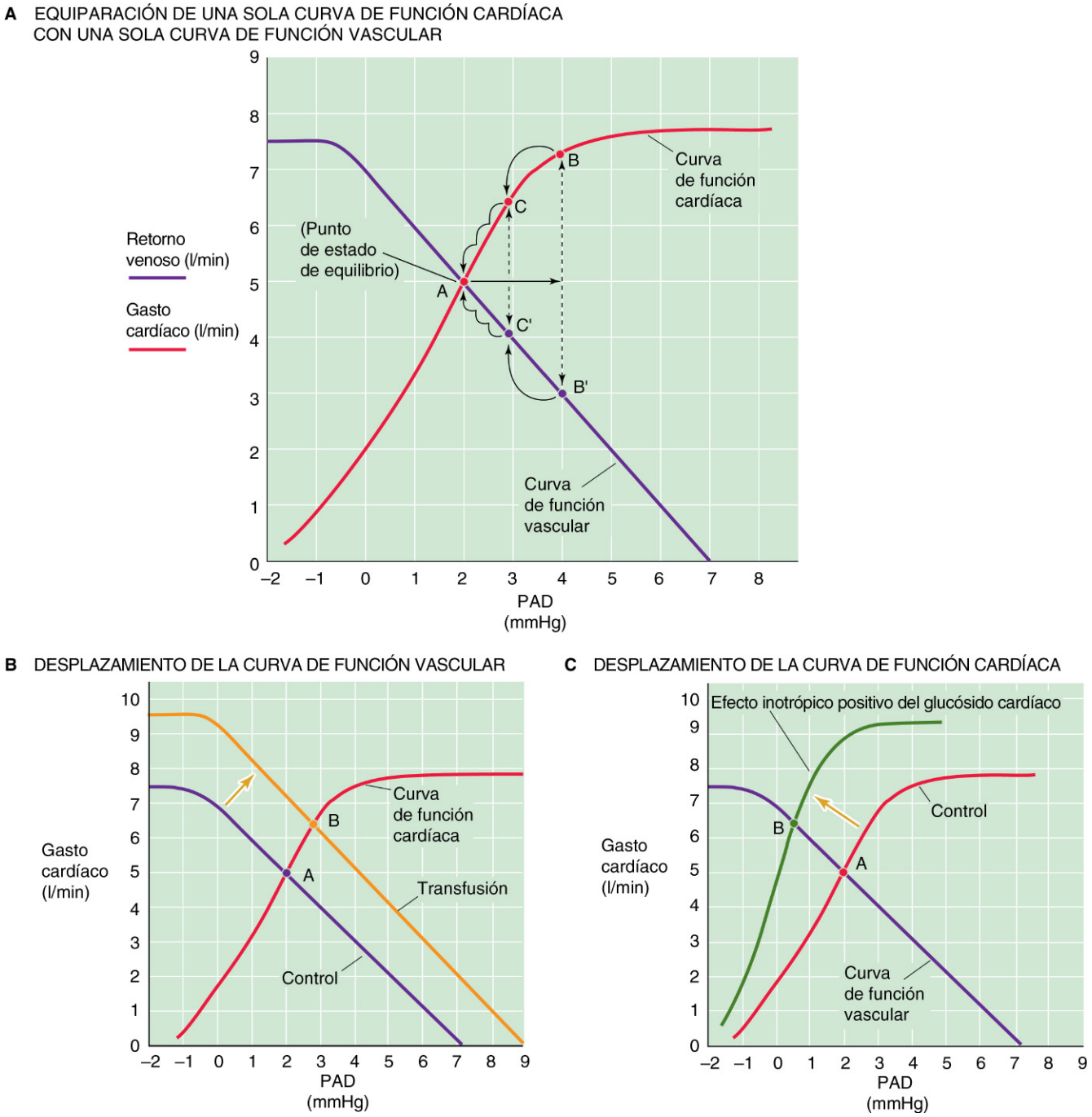


Figura 23-11 Equiparación del gasto cardíaco con el retorno venoso. Las curvas de color púrpura son las mismas que las de la curva de función vascular de la figura 23-9*C*. Las curvas de función vascular de color rojo representan la ley de Starling. En **A** el punto A es la única PAD en la que se equiparan el gasto cardíaco y el retorno venoso. Un aumento transitorio en la PAD desde 2 a 4 mmHg provoca un desequilibrio inicial entre el gasto cardíaco (punto B) y el retorno venoso (punto B') que se resuelve a la larga (B'C'A y BCA). En **B** el incremento permanente del volumen sanguíneo (transfusión) desplaza la curva de función vascular hacia la derecha (como en la fig. 23-10*A*), de modo que ahora se alcanza un nuevo equilibrio entre el gasto cardíaco y el retorno venoso a una PAD más alta (punto B). En **C** un incremento permanente de la contractilidad cardíaca desplaza la curva de función cardíaca hacia arriba, de modo que ahora se alcanza un nuevo equilibrio entre el gasto cardíaco y el retorno venoso a una PAD más baja (punto B).

booksmedicos.org

booksmedicos.org

TABLA 23-3 Compuestos vasoactivos

VASOCONSTRICTORES	VASODILATADORES
Adrenalina (vía receptores α_1)	Adrenalina (vía receptores β_2)
Serotonina	Histamina
ANG II	ANP
AVP	Bradicininas
ET	PGE_2, PGI_2 NO

Aminas biógenas Las monoaminas pueden ser vasoconstrictoras (adrenalina y serotonina) o vasodilatadoras (histamina).

1. **Adrenalina.** La fuente de esta hormona es la médula suprarrenal (v. págs. 1030-1033). La adrenalina se une a los **receptores α_1** en las CMLV con menos afinidad que la noradrenalina causando *vasoconstricción* (v. tabla 20-7), y con una afinidad alta a los **receptores β_2** en las CMLV causando *vasodilatación* (v. tabla 20-7). Como los receptores β_2 están confinados en gran medida a los vasos sanguíneos del músculo esquelético, el corazón, el hígado y la propia médula suprarrenal, la adrenalina no es un vasodilatador sistémico. La adrenalina también se une a receptores β_1 en el corazón *aumentando por tanto la frecuencia cardíaca y la contractilidad* (v. pág. 542). Los efectos sobre el sistema cardiovascular de la adrenalina que se origina en la médula suprarrenal suelen ser menores si se comparan con los de la noradrenalina liberada desde las terminaciones nerviosas simpáticas.
2. **Serotonina.** Conocida también como 5-hidroxitriptamina (5-HT; v. fig. 13-8*B*), esta monoamina es sintetizada por nervios serotoninérgicos, células enterocromafines y células cromafines suprarrenales. La 5-HT también está presente en las plaquetas y en los mastocitos. La serotonina se une a los **receptores 5-HT_{2A} y 5-HT_{2B}** en las CMLV causando *vasoconstricción* (v. tabla 20-8). Generalmente, la serotonina circulante no está implicada en el control sistémico normal de la circulación sino en el control local. La serotonina es particularmente importante en el daño vascular, donde contribuye a la hemostasia (v. pág. 439).
3. **Histamina.** Al igual que la serotonina, la histamina (v. fig. 13-8*B*) también puede estar presente en terminales nerviosos. Además, los mastocitos liberan histamina en respuesta a una lesión tisular o en la inflamación. La histamina se une a los **receptores H_2** en las CMLV causando *vasodilatación* (v. tabla 20-8). Aunque la histamina provoca relajación del músculo liso vascular, también hace que se contraiga el músculo liso visceral (p. ej., músculo liso bronquial en el asma).

Péptidos Los péptidos vasoactivos pueden ser vasoconstrictores o vasodilatadores (v. tabla 23-3).

1. **Angiotensina II (ANG II).** Como su nombre implica, la ANG II, parte de la cascada renina-angiotensina-aldosterona (v. págs. 841-842), es un *vasoconstrictor* potente. El hígado secreta angiotensina a la sangre. La enzima renina, liberada a la sangre desde los riñones, convierte a continuación el angiotensinógeno en el decapéptido ANG I. Finalmente, la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), presente principalmente en las células endoteliales y en particular en las pulmonares, escinde la ANG I en un octapéptido, la ANG II. Las aminopeptidasas la escinden aún más a un heptapéptido, la ANG III, que es algo menos vasoactiva que la ANG II. N23-12

   La ANG II se une a los **receptores AT_{1A}** acoplados a proteína G en las CMLV para activar a la fosfolipasa C, elevando la $[Ca^{2+}]_i$ y dando lugar a *vasoconstricción* (v. tabla 20-8). Sin embargo, la ANG II *normalmente* no está presente en concentraciones plasmáticas lo suficientemente altas como para producir vasoconstricción sistémica. Por el contrario, la ANG II desempeña un papel fundamental en el control cardiovascular durante las pérdidas sanguíneas (v. pág. 585), el ejercicio y circunstancias similares que reduzcan el flujo sanguíneo renal. La disminución de la presión de perfusión en el riñón provoca la liberación de renina (v. pág. 841). Los valores plasmáticos de ANG II aumentan, dando lugar a una vasoconstricción intensa en las circulaciones esplácnica y renal. La disminución resultante del flujo sanguíneo renal da lugar a que se libere aún más renina y a que se alcancen niveles de ANG II mayores, un sistema de retroalimentación positiva peligroso que puede conducir a insuficiencia renal aguda. Un modelo de hipertensión ampliamente estudiado que demuestra la importancia de este mecanismo es el modelo de Goldblatt para la hipertensión (cuadro 23-1).

   La ANG II ejerce otros efectos variados, aparte de los efectos vasoactivos directos, que incrementan indirectamente la presión arterial media: 1) la ANG II aumenta la contractilidad cardíaca; 2) disminuye el flujo plasmático renal, favoreciendo por tanto la reabsorción de Na^+ en el riñón; 3) como se comenta en el apartado siguiente, la ANG II y la ANG III también estimulan la producción de aldosterona en la corteza suprarrenal; 4) la ANG II estimula la sed en el SNC y da lugar a la liberación de otro vasoconstrictor, la AVP; 5) la ANG II facilita la liberación de noradrenalina desde los terminales nerviosos simpáticos posganglionares, y 6) finalmente, la ANG II también actúa como factor de crecimiento cardíaco (v. cuadro 22-3).
2. **Arginina vasopresina (AVP).** La neurohipófisis libera AVP, conocida también como hormona antidiurética. La AVP se une a los **receptores V_{1A}** en las CMLV causando *vasoconstricción* (v. tabla 20-8), pero solo a concentraciones mayores que las que ya son intensamente antidiuréticas (v. págs. 817-819). El shock hemorrágico favorece la liberación de AVP y una vasoconstricción que contribuye al restablecimiento transitorio de la presión arterial (v. págs. 584-585).
3. **Endotelinas (ET).** Las células endoteliales producen endotelina (v. págs. 461-463) que se une a los **receptores ET_A** en las CMLV causando *vasoconstricción* (v. tabla 20-8). Aunque a nivel molecular las ET son los vasoconstrictores más potentes, no está claro si estas sustancias paracrinas desempeñan un papel importante en la homeostasia de la presión arterial global.
4. **Péptido natriurético auricular (ANP o ANF).** Liberado desde los miocitos auriculares en respuesta al estiramiento (v. pág. 547), este péptido de 28 aminoácidos se une al **receptor A del ANP (NPR1)** en las CMLV, que es una guanilato-ciclasa unida a la membrana y causa *vasodilatación* (v. tabla 20-8). Aunque el ANP disminuye la presión arterial, su papel en la regulación global de la presión arterial media es dudoso. Como el ANP ejerce acciones diuréticas y natriuréticas potentes, finalmente reduce el volumen plasmático y por tanto la presión arterial. N23-13
5. **Cininas.** Existen al menos tres cininas diferentes: 1) el nonapéptido **bradicinina** que se forma en el plasma, 2) el decapéptido **lisil-bradicinina** que se libera desde los tejidos y 3) la **metionil-lisil-bradicinina** que está presente en la orina. Estas cininas son producidas por la degradación de los **cininógenos** en un proceso catalizado por **calicreínas,** que son enzimas

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N23-12 Metabolismo de las angiotensinas

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

El hígado sintetiza y libera a la sangre la α_2-globulina **angiotensinógeno (Agt),** que es una glucoproteína plasmática que consta de 452 aminoácidos. Su peso molecular oscila entre 52 y 60 kDa dependiendo del grado de glucosilación. El angiotensinógeno pertenece a la superfamilia de proteínas **serpinas** (inhibidor de la serina proteasa), en la que también se incluye la antitrombina III (v. pág. 446 y las tablas 18-4 y 18-5). El hígado contiene solamente depósitos pequeños de angiotensinógeno que secreta de forma constitutiva. La producción por parte del hígado aumenta notablemente durante la respuesta de fase aguda (v. cuadro 18-1). El angiotensinógeno se sintetiza en varios tejidos aparte del hígado. Además de la variante de angiotensinógeno de 52 a 60 kDa, en el plasma también hay un complejo de angiotensinógeno de alto peso molecular de 450 a 500 kDa. Los polimorfismos del gen del angiotensinógeno pueden contribuir a las variaciones normales en la presión arterial y a la tendencia a desarrollar hipertensión.

Las células yuxtaglomerulares del riñón, denominadas también células granulares (v. pág. 727), son células especializadas del músculo liso de la arteriola aferente que sintetizan y liberan la glucoproteína **renina** (peso molecular de 37 a 40 kDa) y su precursor inactivo, la **prorrenina,** que es la forma circulante más abundante. Enzimas activadoras de la prorrenina en las células endoteliales convierten a la prorrenina en renina. El riñón constituye la fuente principal de prorrenina/renina circulante y el hígado es el responsable de eliminar a la renina de la circulación. La semivida de la renina en el plasma es de 10 a 20 minutos. La renina es una aspartil proteasa que escinde un enlace leucina-valina cerca del grupo aminoterminal (N) del angiotensinógeno para liberar un decapéptido llamado **angiotensina I** (ANG I), que no es biológicamente activo. A través de una vía alternativa, proteasas distintas a la renina también pueden producir ANG I. La secuencia completa de la ANG I es **Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu:**

Agt : N-Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu-Val-Ile-His…
Ser-Thr-Ala-C

↓Renina **(NE 23-5)**

ANGI : N-Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu-C

La **enzima convertidora de la angiotensina (ECA;** peso molecular de unos 200 kDa) se produce en las células endoteliales y se une a ellas. La ECA es una dipeptidil carboxipeptidasa (una zinc peptidasa) que escinde a la ANG I eliminando el dipéptido de histidina-leucina en el grupo carboxiterminal (C terminal) y produciendo un octapéptido llamado **angiotensina II** (ANG II). El lugar de escisión de la ECA es un enlace de fenilalanina-histidina. La secuencia de la ANG II es **Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe:**

ANGI : N-Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu-C

↓ECA **(NE 23-6)**

ANGII : N-Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-C

La ANG II tiene una semivida en sangre de 1 a 3 minutos, lo que indica que se elimina una fracción grande en una sola pasada a través de la circulación. La ANG II actúa sobre receptores acoplados a la proteína G llamados **AT_1** y **AT_2.** Además, otros dos receptores están menos caracterizados: AT_3 y AT_4. La ANG IV (v. más adelante) puede unirse a los receptores AT_4.

A través de una vía alternativa, proteasas distintas a la ECA también pueden convertir la ANG I en ANG II. Por otro lado, hay que señalar que la ANG I no es un sustrato específico para la ECA, la cual puede escindir otros péptidos, como la bradicinina (v. págs. 553-554), encefalinas y la sustancia P.

La aminopeptidasa A (llamada también angiotensinasa A o glutamil-aminopeptidasa) escinde aún más el enlace aspartato-arginina en la ANG II para producir el heptapéptido **angiotensina III** (ANG III, llamada también ANG-[2-8]), cuya secuencia es **Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe.** La ANG III, al igual que la ANG II, también puede unirse a receptores AT.

La aminopeptidasa B (llamada también angiotensinasa B o arginil-aminopeptidasa) escinde finalmente el enlace de arginina-valina en la ANG III para producir el hexapéptido **angiotensina IV** (ANG IV, llamada también ANG-[3-8]). La secuencia de la ANG IV es **Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe.** Este metabolito es inactivo.

Finalmente, en los últimos años ha recibido atención otro metabolito de la ANG. La **ANG-(1-7)** consta solo de los siete primeros aminoácidos de la ANG I*: **Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro.** Este heptapéptido puede surgir de la ANG I al menos por tres rutas:

$$\begin{array}{l} \text{ANG I} \xrightarrow{\text{ECA}} \text{ANG II} \xrightarrow{\text{ECA2}} \text{ANG - (1 - 7)} \\ \qquad\qquad \text{o} \\ \text{ANG I} \xrightarrow{\text{NEP}} \text{ANG - (1 - 7)} \\ \qquad\qquad \text{o} \\ \text{ANG I} \xrightarrow{\text{ECA2}} \text{ANG - (1 - 9)} \xrightarrow{\text{ECA}} \text{ANG - (1 - 7)} \end{array} \qquad \textbf{(NE 23-7)}$$

Obsérvese que, dada la nomenclatura anterior, la ANG I es ANG-(1-10) y la ANG II es ANG-(1-8). La primera y la tercera vía implican a una enzima llamada **ECA2.** La segunda está catalizada por cualquiera de las enzimas de una familia llamada **endopeptidasas neutras (NEP).** La ANG-(1-7) se puede unir al receptor acoplado a la proteína G llamado **receptor Mas** y cuando actúa sobre el sistema cardiovascular puede desencadenar efectos opuestos a los de la ANG II.

BIBLIOGRAFÍA

Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, et al. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. Circ Res 2000;87:E1-9.

Ferrario CM, Chappell MC. Novel angiotensin peptides. Cell Mol Life Sci 2004;61:2720-7.

Gurley SB, Allred A, Le TH, et al. Altered blood pressure responses and normal cardiac phenotype in ACE2-null mice. J Clin Invest 2006;116:2218-25.

Yagil Y, Yagil C. Hypothesis: ACE2 modulates blood pressure in the mammalian organism. Hypertension 2003;41:871-3.

*No se debe confundir la ANG-(1-7) con otro metabolito heptapéptido de la ANG II, la **ANG III,** conocida también como ANG-(2-8). La ANG III ejerce acciones similares a las de la ANG II, pero es más débil (v. págs. 553-554).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N23-13 Comunicación cruzada entre el péptido natriurético auricular y la endotelina

Colaboración de Emile Boulpaep

El péptido natriurético auricular (ANP) también está implicado en un bucle de retroalimentación poco comprendido que afecta a la endotelina. El ANP estimula la formación de endotelina desde las células endoteliales, pero la endotelina por sí misma es un secretagogo para los miocitos auriculares, haciendo que liberen ANP. De este modo, un vasodilatador (ANP) favorece la liberación de un vasoconstrictor (ET), que promueve a su vez la liberación del vasodilatador original.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CUADRO 23-1 Hipertensión

La hipertensión se detecta en cerca del 20% de la población adulta. Puede dañar a las células endoteliales ocasionando una serie de respuestas proliferativas, como aterosclerosis. A largo plazo la hipertensión puede dar lugar a arteriopatía coronaria, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, ictus e insuficiencia renal. En la gran mayoría de los casos la hipertensión es el resultado de la disfunción de los mecanismos usados por la circulación para el control a largo plazo, más que a corto plazo, de la presión arterial. De hecho, los pacientes con hipertensión crónica pueden tener una menor sensibilidad de sus barorreceptores arteriales.

La mayoría de la gente con una presión arterial elevada padece «hipertensión primaria», en la cual no es posible identificar una sola causa concreta. La causa más frecuente de hipertensión secundaria es la estenosis de la arteria renal con compromiso del flujo sanguíneo renal. Un equivalente experimental de la estenosis de la arteria renal es el modelo de hipertensión de «una pinza dos riñones» descrito por Goldblatt (v. cuadro 40-2). Este modelo no explica la mayoría de los casos de hipertensión, pero nos da la mejor descripción del mecanismo fisiopatológico implicado en al menos algunos pacientes con la presión arterial elevada. La causa más frecuente de estenosis de la arteria renal es el estrechamiento de dicha arteria por una placa aterosclerótica. La enfermedad fibromuscular de la pared arterial renal también puede provocar estenosis, normalmente en mujeres jóvenes, al igual que cualquier lesión ocupante de espacio (p. ej., cáncer, metástasis o quistes benignos). Un porcentaje significativo de pacientes experimentará la resolución de su hipertensión si se elimina la estenosis mediante angioplastia o cirugía y si las pruebas preliminares muestran que la estenosis es la causa probable de la elevación de la presión arterial.

La obstrucción acumulada de las arterias más pequeñas y las arteriolas también puede ser causa de hipertensión y suele verse en enfermedades del parénquima renal o en cualquier nefropatía terminal. Por el contrario, la constricción de los vasos de mayor calibre proximales a los riñones también puede causar hipertensión, como sucede en la coartación de aorta, una malformación congénita que constriñe el flujo a través de la aorta a las porciones inferiores del cuerpo. Otra causa de hipertensión secundaria es la sobrecarga crónica de volumen. Dicha sobrecarga puede ser adquirida, como en el hiperaldosteronismo primario (secundario a un adenoma benigno o a una hiperplasia bilateral) y en el feocromocitoma (un tumor de la médula suprarrenal que libera cantidades excesivas de catecolaminas a la circulación). La sobrecarga de volumen puede ser genética, como sucede en variantes mendelianas infrecuentes de hipertensión como la enfermedad de Liddle **N23-14** y el seudohipoaldosteronismo de tipo 2.

presentes en el plasma y en otros tejidos como las glándulas salivales, el páncreas, las glándulas sudoríparas, el intestino y el riñón. Las calicreínas se forman en la sangre a partir de la siguiente cascada: la plasmina actúa sobre el factor XII de la coagulación liberando fragmentos con actividad proteolítica. Estos fragmentos del factor XII convierten un precursor inactivo, la precalicreína, en calicreínas. Las cininas formadas por la acción de estas calicreínas son eliminadas por las **cininasas** (cininasa I y II). La cininasa II es la ECA. Así pues, la misma enzima (ECA) que genera un vasoconstrictor (ANG II) elimina también vasodilatadores (bradicinina). La bradicinina se una a **receptores B2** en las células endoteliales causando la liberación de NO y prostaglandinas y produciendo por tanto *vasodilatación* (v. tabla 20-8). Al igual que la histamina, las cininas *relajan* el músculo liso vascular pero *contraen* el músculo liso visceral.

Prostaglandinas Numerosos tejidos sintetizan prostaglandinas, que son derivados del ácido araquidónico (v. págs. 61-62). La prostaciclina (prostaglandina I_2 [PGI_2]) se une a los **receptores IP de prostanoides** en las CMLV causando una *vasodilatación* intensa (v. tabla 20-8). La PGE_2 se une a los **receptores EP_2** y **EP_4** de prostanoides en las CMLV causando también *vasodilatación* (v. tabla 20-8). Es dudoso que las prostaglandinas desempeñen algún cometido en el control vascular sistémico. En las venas y en algunas arterias el ácido araquidónico o los ionóforos del Ca^{2+} causan contracciones dependientes del endotelio. Como los inhibidores de la ciclooxigenasa impiden esta respuesta vasoconstrictora, las células endoteliales venosas probablemente metabolicen el ácido araquidónico a un producto de la ciclooxigenasa con acción vasoconstrictora, presumiblemente el tromboxano A_2.

Óxido nítrico La sintetasa del óxido nítrico (NOS) produce NO a partir de arginina en las células endoteliales (v. pág. 480). El NO activa a la **guanilato-ciclasa soluble** en las CMLV causando *vasodilatación* (v. tabla 20-8). Aunque el NO es un *vasodilatador* paracrino potente, no está claro que desempeñe algún cometido importante en la homeostasia de la presión arterial global.

Las vías para el control del volumen del LEC son los reguladores a largo plazo de la presión arterial media

El *volumen del* LEC incluye el plasma sanguíneo y del líquido intersticial. Los solutos pequeños en el plasma y en el líquido intersticial se intercambian libremente a través de la pared capilar, de modo que todo el LEC constituye un único compartimento osmótico. Como el volumen plasmático es una fracción más o menos constante (cerca del 20%) del LEC, los cambios de volumen del LEC generan cambios proporcionales en el volumen plasmático. Así pues, asumiendo que la complianza de la vasculatura es constante (v. ecuación 19-5), dicho aumento en el volumen plasmático dará lugar a un incremento de la presión arterial transmural.

En el capítulo 20 vimos que las *fuerzas de Starling* a través de un capilar (es decir, las diferencias de presión hidrostática y osmótica coloide) determinan el tráfico de líquido entre el plasma y el líquido intersticial (v. pág. 471). De este modo, las fuerzas de Starling que actúan a través de la pared capilar pueden afectar al volumen plasmático y por tanto a la presión arterial.

Dada la importancia del volumen del LEC y de las fuerzas de Starling en la determinación del volumen plasmático, cabría esperar que el cuerpo tuviera sensores específicos para el volumen del LEC, el volumen del líquido intersticial y el volumen sanguíneo. Sin embargo, el parámetro que controla en el cuerpo la regulación a medio y largo plazo de la presión arterial media no es ninguno de estos, sino un parámetro más impreciso denominado **volumen circulante efectivo.** El volumen circulante efectivo no es un volumen anatómico sino un volumen sanguíneo *funcional* que refleja la magnitud de la perfusión tisular, percibida a través de la plenitud o la presión en los vasos. Los mecanismos de control que mantienen el volumen circulante efectivo son dos clases de receptores de estiramiento descritos en este capítulo. En primer lugar, los receptores de alta presión localizados en el seno carotídeo y la aorta (v. págs. 534-536) realizan una función doble. A corto plazo, y como ya hemos comentado, estos barorreceptores regulan la presión arterial a través de sus efectos cardiovasculares directos. A largo plazo regulan el volumen circulante efectivo. En segundo lugar, los receptores de baja presión situados en la arteria pulmonar, la unión de las aurículas con sus venas correspondientes, las propias aurículas y los ventrículos (v. págs. 546-547) regulan el volumen circulante efectivo mediante efectos directos e indirectos sobre

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N23-14 Enfermedad de Liddle

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

La enfermedad de Liddle se debe a una mutación de ganancia de función en la subunidad β o γ del **canal epitelial de Na^+ ENaC.** Por ejemplo, las regiones críticas en subunidad β son cruciales para la endocitosis o la degradación proteasómica del canal. Así pues, las mutaciones dan lugar a una sobreabundancia de ENaC en la membrana apical, produciendo una reabsorción excesiva de Na^+, un aumento del volumen circulante efectivo e hipertensión. La enfermedad se diagnostica fácilmente determinando si la hipertensión se revierte con amilorida, que antagoniza a los ENaC. De hecho, la amilorida es un tratamiento eficaz para la enfermedad de Liddle.

En la tabla 6-2 se puede consultar la descripción de los ENaC, familia n.° 14.

BIBLIOGRAFÍA

Hansson JH, Nelson-Williams C, Suzuki H, et al. Hypertension caused by a truncated epithelial sodium channel gamma subunit: Genetic heterogeneity of Liddle syndrome. Nat Genet 1995;11:76-82.

Liddle GW, Bledsoe T, Coppage WS. A familial renal disorder simulating primary aldosteronism but with negligible aldosterone secretion. Trans Assoc Am Physicians 1963;76:199-213.

Schild L, Canessa CM, Shimkets RA, et al. A mutation in the epithelial sodium channel causing Liddle disease increases channel activity in the Xenopus laevis oocyte expression system. Proc Natl Acad Sci U S A 1995;92:5699-703.

Shimkets RA, Warnock DG, Bositis CM, et al. Liddle's syndrome: Heritable human hypertension caused by mutations in the beta subunit of the epithelial sodium channel. Cell 1994;79:407-14.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

el sistema cardiovascular. Aparte de estos receptores con los que ya estamos familiarizados e implicados en el control nervioso de la circulación, otros sensores monitorizan el volumen circulante efectivo (v. tabla 40-2): los barorreceptores en la arteria renal, los receptores de estiramiento en el hígado y los miocitos auriculares propiamente dichos, así como en cierto grado los osmorreceptores del SNC.

Como veremos en el capítulo 40, estos sensores del volumen circulante efectivo envían señales al órgano efector dominante, en este caso el riñón, para modificar el ritmo de excreción de Na^+ en la orina. Estas señales a los riñones siguen cuatro vías efectoras paralelas (v. pág. 834): 1) el eje renina-ANG II-aldosterona; 2) el sistema nervioso autónomo; 3) la neurohipófisis que libera AVP, y 4) los miocitos auriculares que liberan ANP. De estas cuatro vías paralelas la más importante es el sistema **renina-angiotensina-aldosterona.** El riñón determina el volumen del LEC al regular el contenido corporal total de Na^+. Por tanto, es el riñón quien a la larga gobierna el volumen sanguíneo y por tanto es el principal órgano para el control a largo plazo de la presión arterial media.

BIBLIOGRAFÍA

La lista de referencias está disponible en www.StudentConsult.com.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

BIBLIOGRAFÍA

Libros y revisiones

Andresen MC, Kunze DL. Nucleus tractus solitarius: Gateway to neural circulatory control. Annu Rev Physiol 1994;56:93-116.

Cowley AW Jr. Long-term control of arterial blood pressure. Physiol Rev 1992;72:231-300.

Hainsworth R. Reflexes from the heart. Physiol Rev 1991;71:617-58.

Hakumaki MO. Seventy years of the Bainbridge reflex. Acta Physiol Scand 1987;130:177-85.

Marshall JM. Peripheral chemoreceptors and cardiovascular regulation. Physiol Rev 1994;74:543-94.

Navar LG, Zou L, Von Thun A, et al. Unraveling the mystery of Goldblatt hypertension. News Physiol Sci 1998;13:170-6.

Pilowsky PM, Goodchild AK. Baroreceptor reflex pathways and neurotransmitters: 10 years on. J Hypertens 2002;20:1675-88.

Sved AF, Gordon FJ. Amino acids as central neurotransmitters in the baroreceptor reflex pathway. News Physiol Sci 1994;9:243-6.

Thrasher TN. Baroreceptors, baroreceptor unloading, and the long-term control of blood pressure. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2005;R288:R819-27.

Artículos de revista

Barger G, Dale HH. Chemical structure and sympathomimetic action of amines. J Physiol London 1910;41:19-59.

Bronk DW, Stella G. Afferent impulses in the carotid sinus nerve. I. The relation of the discharge from single end organs to arterial blood pressure. J Cell Comp Physiol 1932;1:113-30.

Chapleau MW, Abboud FM. Contrasting effects of static and pulsatile pressure on carotid baroreceptor activity in dogs. Circ Res 1987;61:648-58.

Hajdu MA, Cornish KG, Tan W, et al. The interaction of the Bainbridge and Bezold-Jarisch reflexes in the conscious dog. Basic Res Cardiol 1991;86:175-85.

Loewi O. Über humorale Übertragbarkeit der Herznervenwirkung. Pflugers Arch 1921;189:239-42.

Mukkamala R, Cohen RJ, Mark RG. A computational model-based validation of Guyton's analysis of cardiac output and venous return curves. Comput Cardiol 2002;29:561-4.

Potts JT. Inhibitory neurotransmissions in the nucleus tractus solitarii: Implications for baroreflex resetting during exercise. Exp Physiol 2006;91:59-72.

Wang JJ, Flewitt JA, Shrive NG, et al. The systemic venous circulation—waves propagating on a windkessel: Relation of arterial and venous windkessels to the systemic vascular resistance. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2006;290:H154-62.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CAPÍTULO 24

CIRCULACIONES ESPECIALES

Steven S. Segal

En los capítulos anteriores hemos considerado el flujo sanguíneo periférico hacia los lechos capilares periféricos como si la «periferia» fuese una sola entidad. En este capítulo desglosamos esta entidad en algunos de sus componentes. Como cada órgano del cuerpo tiene sus propios requisitos singulares, las circulaciones especiales dentro de cada órgano han evolucionado con sus características y sus mecanismos reguladores particulares. Cada órgano desarrolla una serie de adaptaciones circulatorias, sobre todo en situaciones de gran estrés, que les permiten llevar a cabo los cambios adecuados para que resulten lo menos lesivos posible para la totalidad del organismo. En este capítulo nos centramos en las circulaciones del cerebro, el corazón, el músculo esquelético, las vísceras abdominales y la piel. También comentaremos en otras páginas circulaciones especiales en el contexto de órganos concretos, como los pulmones (v. págs. 683-689), los riñones (v. págs. 745-750), la placenta (v. págs. 1136-1139) y la circulación fetal (v. págs. 1157-1158).

El flujo sanguíneo a cada órgano debe variar para satisfacer las necesidades del órgano en concreto, aparte del resto del cuerpo

El flujo sanguíneo a cada tejido debe satisfacer las necesidades nutricionales de las células parenquimatosas de dicho tejido, permitiendo a la vez que cumplan su cometido en la homeostasis del individuo en conjunto. La forma en la que el sistema circulatorio distribuye el flujo sanguíneo debe ser flexible para que puedan satisfacerse las demandas cambiantes. Durante este proceso para cubrir las demandas, el cuerpo realiza una serie de compromisos. Consideremos por ejemplo los cambios circulatorios que acompañan al ejercicio. El flujo sanguíneo al músculo esquelético activo aumenta de manera espectacular gracias a un incremento del gasto cardíaco y a su redistribución. El flujo sanguíneo a la circulación coronaria también debe aumentar para satisfacer las demandas que supone el ejercicio. Además, para intentar desechar el calor generado por el ejercicio los vasos cutáneos se dilatan, promoviendo de este modo la transferencia de calor al medio. La circulación esplácnica y renal disminuye a medida que el gasto cardíaco hacia el músculo activo y la piel va aumentando progresivamente, preservando al mismo tiempo el flujo sanguíneo cerebral.

En este capítulo nos centraremos en lechos vasculares *sistémicos* concretos, pero teniendo en mente que los pulmones reciben la totalidad del gasto cardíaco y que por tanto deben ser capaces de acomodar cualquier cambio que se produzca en el flujo sanguíneo total.

Mecanismos nerviosos, miógenos, metabólicos y endoteliales controlan el flujo sanguíneo regional

Varios mecanismos gobiernan la resistencia vascular y por tanto la distribución de la sangre circulante por todo el cuerpo. La interacción entre los mecanismos nerviosos, miógenos, metabólicos y endoteliales establece un nivel basal del tono vasomotor. El grado en el que un lecho vascular concreto depende de un mecanismo particular del control del flujo sanguíneo varía de un órgano a otro. En los capítulos anteriores hemos comentado los cuatro mecanismos siguientes, que a continuación repasaremos brevemente.

Mecanismos nerviosos Los vasos de resistencia de la práctica totalidad de los órganos cuentan con fibras del sistema nervioso autónomo (SNA), y en particular de la división simpática (v. págs. 542-543). Además de desempeñar un papel crucial en el control de la presión arterial y del gasto cardíaco, el SNA modula el flujo sanguíneo local para satisfacer las necesidades de tejidos concretos.

Mecanismos miógenos Numerosos vasos, y en particular las arterias y arteriolas musculares que gobiernan la resistencia vascular, responden de manera inherente a cambios en la presión transmural. El incremento de la presión y del estiramiento acompañante de las células del músculo liso vascular (CMLV) desencadena vasoconstricción (v. págs. 477-478), mientras que la disminución de la presión provoca vasodilatación. Esta respuesta miógena desempeña un cometido importante en la autorregulación (v. pág. 481) que tiene lugar en los vasos del cerebro, el corazón, el músculo esquelético y los riñones.

Mecanismos metabólicos Los vasos que gobiernan el flujo sanguíneo por todo el cuerpo son sensibles a las necesidades metabólicas locales de las células parenquimatosas. En la tabla 20-9 se enumeran varios cambios que actúan sinérgicamente para incrementar el flujo sanguíneo local. Por ejemplo, una disminución en la Po_2 o del pH promueve la relajación de las CMLV, causando por tanto vasodilatación. En respuesta a la actividad, las células excitables elevan la concentración extracelular de K^+ ($[K^+]_e$), lo que provoca vasodilatación. Los tejidos con demandas energéticas altas, como el cerebro, el corazón y el músculo esquelético durante el ejercicio, dependen en gran medida de dichos mecanismos de control locales.

Mecanismos endoteliales Las células endoteliales liberan una amplia gama de sustancias vasoactivas (v. tabla 20-10). Por ejemplo, el estrés de cizallamiento provocado por el movimiento de la sangre a través de la luz del vaso estimula la liberación de óxido nítrico (NO), el cual relaja a las CMLV e impide la adhesión leucocitaria. Las células endoteliales y las CMLV utilizan también uniones en hendidura para la señalización eléctrica y química entre ellas, coordinando de este modo su actividad durante el control del flujo sanguíneo.

Aparte de los mecanismos previos, que forman parte de un sistema de control de retroalimentación sofisticado, existen otros factores cuya naturaleza no es reguladora que pueden influir sobre

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

booksmedicos.org

booksmedicos.org

la circulación local. Todos estos otros factores son fuerzas mecánicas externas a los vasos sanguíneos y que tienden a colapsarlos o a abrirlos. Por ejemplo, en el corazón (v. pág. 517) y en el músculo esquelético (v. pág. 517), la contracción muscular detiene transitoriamente el flujo sanguíneo al comprimir a los vasos sanguíneos dentro del tejido.

EL CEREBRO

Las anastomosis en el polígono de Willis y entre las ramas de las arterias distributivas protegen el aporte sanguíneo al cerebro, que supone aproximadamente el 15% del gasto cardíaco

El cerebro representa solamente el 2% del peso corporal pero recibe cerca del 15% del gasto cardíaco en reposo. De todos los órganos del cuerpo el cerebro es el menos tolerante a la isquemia. Depende por completo de fuentes oxidativas de producción energética. El cerebro humano oxida cada día unos 100 gramos de glucosa, N24-1 lo cual equivale aproximadamente a la cantidad de glucógeno almacenada en el hígado. La interrupción del flujo sanguíneo cerebral durante unos pocos segundos provoca inconsciencia. Si la isquemia persiste, aunque sea durante unos pocos minutos, lo más probable es que se produzcan daños celulares irreversibles.

Arterias La sangre llega al cerebro a través de cuatro *troncos arteriales,* las dos arterias carótidas internas y las dos arterias vertebrales (fig. 24-1). Las arterias vertebrales se unen para formar la arteria basilar, la cual se desdobla posteriormente para formar las dos arterias cerebrales posteriores que forman parte a su vez del **polígono de Willis** en la base del cerebro. Las arterias carótidas internas constituyen la fuente más importante de sangre para este círculo. Desde el polígono de Willis se originan tres pares bilaterales de *arterias distributivas* (arterias cerebrales anterior, media y posterior) que envuelven a los hemisferios cerebrales. Ramas de menor calibre originadas en las arterias vertebral y basilar distribuyen la sangre al tronco encefálico y el cerebelo. Las arterias distributivas dan lugar a las arterias piales que discurren sobre la superficie del cerebro formando anastomosis y que a continuación se ramifican de nuevo en arteriolas que penetran en el tejido en ángulos rectos respecto a la superficie cerebral. Estas arterias penetrantes se ramifican centrípetamente para dar lugar a capilares. Las anastomosis en la superficie cortical proporcionan la circulación colateral que tanta importancia tiene en caso de que una arteria distributiva o una de sus ramas se obstruya. Cada uno de los cuatro troncos arteriales tiende a hacerse cargo de la irrigación de la región cerebral más cercana al lugar de unión de dicha arteria con el polígono de Willis. En caso de que se produzca una estenosis en cualquiera de estos troncos, otras arterias del polígono de Willis podrían aportar un flujo alternativo. No obstante, si el flujo a través de la carótida se compromete gravemente (p. ej., con una placa aterosclerótica), es posible que ocurra una isquemia en el hemisferio homolateral con el consiguiente déficit funcional.

Venas Las venas cerebrales son estructuras amplias de pared fina que prácticamente están desprovistas de CMLV y carecen de válvulas. En general, las venas drenan el cerebro radialmente siguiendo una dirección centrífuga. Las venas intracerebrales convergen en un plexo pial superficial bajo las arterias. El plexo drena en venas colectoras que discurren sobre las arterias distributivas y desembocan en los **senos durales** (v. fig. 11-1*B*). La excepción a este patrón radial es la sustancia blanca profunda de los hemisferios

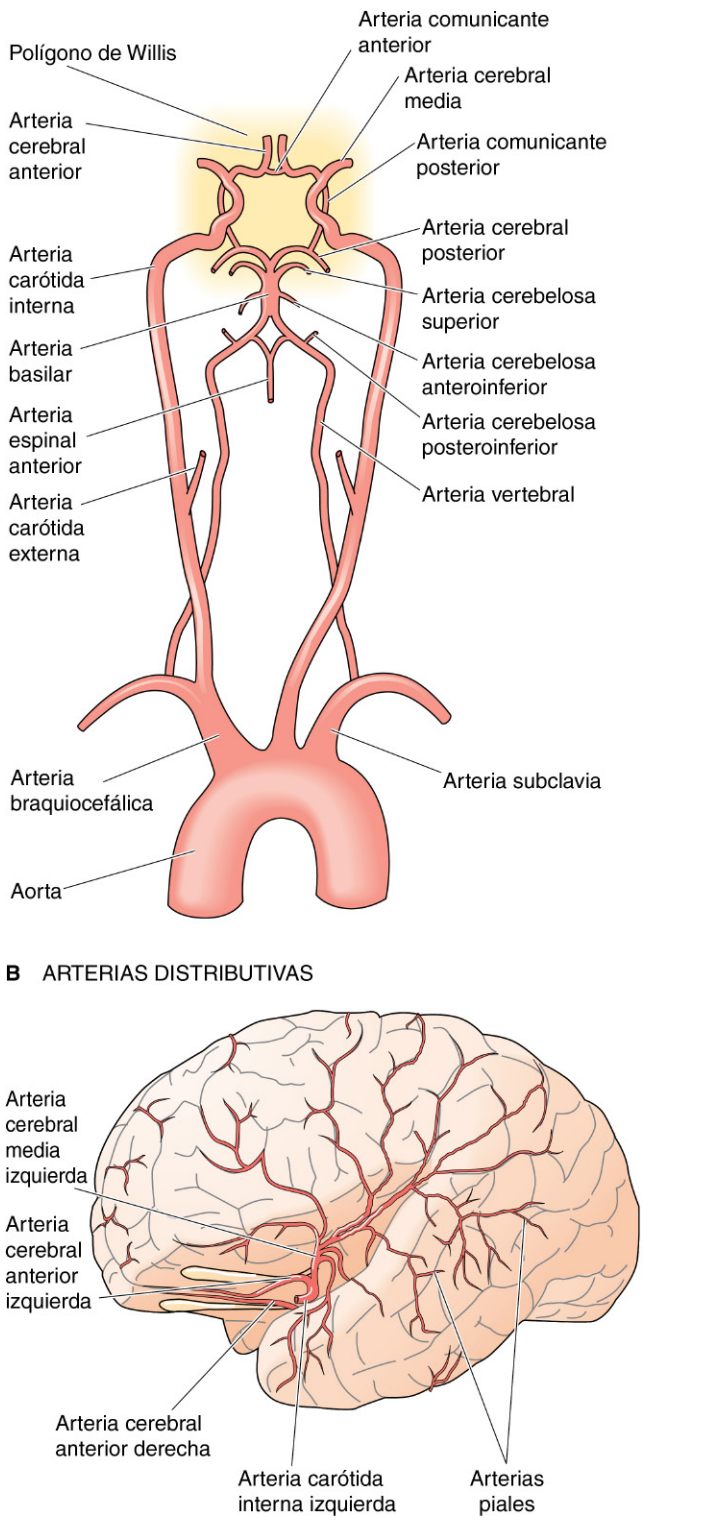


Figura 24-1 Anatomía vascular del cerebro. La ilustración en **B,** con el lóbulo temporal apartado, retrata las principales ramas de la arteria cerebral media izquierda, una de las arterias distributivas. Las arterias piales discurren sobre la superficie del cerebro y dan lugar a las arteriolas penetrantes responsables de la microcirculación dentro del cerebro.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N24-1 Metabolismo cerebral

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

Como se señaló en el capítulo 11 (v. págs. 275 y 288), el cerebro tiene unos depósitos de glucógeno bastante limitados (cerca del 10% de la cantidad almacenada en el hígado) y prácticamente todos estos depósitos están en los astrocitos, que poseen mecanismos para transferir la energía a las neuronas. Como se señala en el texto de la página 557, el consumo de glucosa por parte del cerebro es capaz por sí solo de agotar la totalidad de los depósitos hepáticos de glucógeno en un solo día. Cuando no se ingiere ningún alimento en más de 24 horas el cerebro debe usar la glucosa procedente de la gluconeogénesis (fundamentalmente de la degradación de las proteínas musculares) o bien utilizar un combustible alternativo. Por ejemplo, a medida que aumentan los niveles de cuerpos cetónicos en sangre durante el ayuno, las células cerebrales inducen las enzimas necesarias para su oxidación, aportando de este modo un sustrato alternativo para la producción de energía y para conservar la masa corporal magra.

En el texto se abordan temas relacionados en tres localizaciones: 1) en la página 557; 2) en la página 287 (v. fig. 11-10), y 3) en el capítulo 58 sobre el metabolismo.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

cerebrales y los ganglios basales; estas regiones drenan centralmente en venas que discurren a lo largo de las paredes de los ventrículos laterales para formar un sistema venoso profundo que también desemboca en los senos durales. La práctica totalidad de la sangre venosa procedente del cerebro abandona el cráneo a través de la **vena yugular interna.** N24-2

Capilares Uno de los rasgos más característicos de la vasculatura cerebral es la **barrera hematoencefálica** (v. págs. 284-287), que impide que los solutos presentes en la luz de los capilares tengan acceso directo al líquido extracelular cerebral (LECC). Por dicho motivo, muchos fármacos que actúan sobre otros órganos o lechos vasculares carecen de efecto en el cerebro. Los compuestos polares e hidrosolubles atraviesan la barrera hematoencefálica lentamente y la capacidad de las proteínas para atravesar esta barrera es limitada. Solamente el agua, el O_2 y el CO_2 (u otros gases) pueden difundir fácilmente a través de los capilares cerebrales. La glucosa atraviesa esta barrera con más lentitud mediante difusión facilitada. Ninguna sustancia se ve excluida *por completo* del cerebro; la variable crítica es la tasa de transferencia. La barrera hematoencefálica protege al cerebro de cambios bruscos en la composición de la sangre arterial. De forma parecida, la barrera hematotesticular protege a los epitelios germinales en los hombres. La barrera hematoencefálica puede verse dañada en regiones cerebrales que sufran lesiones, infecciones o que estén ocupadas por tumores. Estos daños pueden facilitar la identificación de la localización de algunos tumores, ya que los trazadores que se ven excluidos del sistema nervioso central (SNC) sano pueden ser captados por el tumor. Los capilares están fenestrados en áreas cerebrales especializadas, como los **órganos circunventriculares** (v. págs. 284-285) y sus características de permeabilidad son similares a las de los capilares en la circulación intestinal.

Linfáticos El cerebro carece de vasos linfáticos.

Volumen vascular El cráneo encierra la totalidad de la vasculatura cerebral junto con los compartimentos del cerebro y del líquido cefalorraquídeo. Como la rigidez del cráneo condiciona que el volumen total sea fijo, la vasodilatación y el incremento del volumen vascular en una región del cerebro deben acompañarse de cambios de volumen recíprocos en otras partes del cráneo. La precisión en el control del volumen sanguíneo cerebral es esencial para evitar que aumente la presión intracraneal. En casos de edema o hemorragia cerebral, o de un crecimiento tumoral, la disfunción neurológica puede deberse a una restricción del flujo sanguíneo por compresión vascular. En los pacientes con glaucoma puede darse una situación parecida (v. págs. 360-361). Una presión creciente dentro del ojo comprimirá el nervio óptico y la arteria retiniana, y la ceguera posterior puede deberse la afectación ocasionada por la disminución del flujo sanguíneo a las células de la retina.

Mecanismos nerviosos, metabólicos y miógenos del control del flujo sanguíneo cerebral

El promedio del flujo sanguíneo cerebral es de 50 ml/min por cada 100 gramos de tejido cerebral y se mantiene constante gracias a la autorregulación. No obstante, cambios de la actividad neuronal dan lugar a cambios regionales en la distribución de sangre (fig. 24-2).

Control nervioso Las fibras nerviosas *simpáticas* que inervan a la vasculatura cerebral se originan a partir de neuronas posganglionares en los ganglios cervicales superiores y discurren junto con la carótida interna y las arterias vertebrales hacia el interior del cráneo, ramificándose junto a la vascularización arterial. Los terminales nerviosos simpáticos liberan noradrenalina que contrae a las CMLV. La inervación *parasimpática* de los vasos cerebrales se origina en ramas del nervio facial; estas fibras nerviosas desencadenan una vasodilatación modesta cuando se activan. Los vasos cerebrales también están inervados por nervios sensoriales cuyos cuerpos celulares están ubicados en los ganglios trigeminales y cuyos procesos sensoriales contienen sustancia P y péptido relacionado con el gen de la calcitonina, siendo ambos neurotransmisores vasodilatadores. Algunas perturbaciones locales (p. ej., cambios en la perfusión o en la bioquímica) pueden estimular las terminaciones

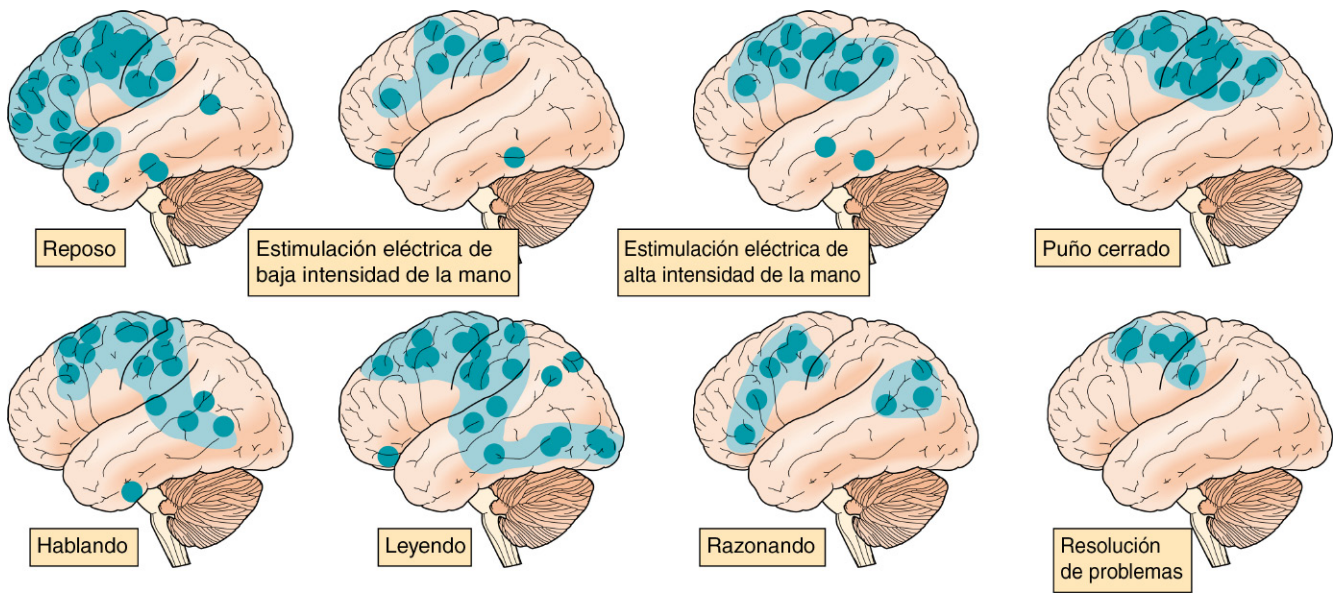


Figura 24-2 Cambios en el flujo sanguíneo regional en el cerebro. Los investigadores usaron la eliminación de ^{133}Xe (v. pág. 426), cuantificada mediante detectores colocados sobre un lado de la cabeza del paciente, a modo de índice del flujo sanguíneo regional en el hemisferio cerebral dominante. Los «puntos calientes» de color turquesa representan regiones en las que el flujo sanguíneo es más de un 20% superior al flujo medio en el conjunto del cerebro. En reposo el flujo es máximo en las regiones frontal y premotora. Los patrones de flujo sanguíneo cambian de forma característica en cada una de las otras siete formas de actividad cerebral que se muestran. (Datos de Ingvar DH: Functional landscapes of the dominant hemisphere. Brain Res 107:181-197, 1976.)

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N24-2 Venas emisarias

Colaboración de Steve Segal

Las venas emisarias atraviesan el cráneo transportando sangre desde los senos (p. ej., seno sagital superior), que están rodeados por la duramadre dentro del cráneo, hasta las ramas de las venas temporales superficiales que están por fuera del cráneo. Las venas emisarias normalmente son responsables de poco drenaje venoso desde el cerebro.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

nerviosas sensoriales para liberar estos vasodilatadores, siendo un ejemplo de esto el reflejo axonal (v. pág. 571). N24-3

A pesar de esta inervación, el control nervioso de la vasculatura cerebral es relativamente débil. En realidad, los determinantes fundamentales de la actividad vasomotora en el cerebro son los requisitos metabólicos locales de las células cerebrales.

Control metabólico La actividad nerviosa da lugar a la degradación de ATP y a la producción local y liberación de adenosina, un vasodilatador potente. Un aumento local en el metabolismo cerebral también disminuye la P_{O_2}, a la vez que aumenta la P_{CO_2} y disminuye el pH en el LECC cercano. Estos cambios desencadenan vasodilatación y por tanto un aumento compensador en el flujo sanguíneo. Las CMLV cerebrales se relajan sobre todo en respuesta a un pH *extra*celular bajo; estas células son insensibles al aumento de la P_{CO_2} per se, y la disminución del pH intracelular causa en realidad una vasoconstricción débil.

¿Cómo responde el flujo sanguíneo cerebral a los cambios sistémicos en el pH? El descenso del pH *arterial* a una P_{CO_2} constante (acidosis metabólica; v. pág. 635) tiene pocos efectos sobre el flujo sanguíneo cerebral, ya que los H^+ no pueden atravesar fácilmente la barrera hematoencefálica y por tanto no alcanzan con facilidad a las CMLV cerebrales. Por otra parte, el descenso del pH arterial por un aumento de la P_{CO_2} (acidosis respiratoria; v. pág. 633) conduce rápidamente a un descenso en el pH alrededor de las CMLV porque el CO_2 atraviesa con facilidad la barrera hematoencefálica. Este descenso en el pH del LECC desencadena una dilatación notable de la vasculatura cerebral junto con un aumento en el flujo sanguíneo que sucede en cuestión de segundos. El ascenso de la P_{CO_2} arterial secundario a la inhalación de CO_2 al 7% puede duplicar el flujo sanguíneo cerebral. Por el contrario, el descenso en la P_{CO_2} arterial secundario a hiperventilación eleva el pH del LECC produciendo vasoconstricción cerebral, disminución del flujo sanguíneo y mareos. Desde un punto de vista clínico, la hiperventilación se utiliza para reducir el flujo sanguíneo cerebral durante el tratamiento urgente de un edema cerebral agudo o de un glaucoma agudo.

Un descenso en la P_{O_2} sanguínea y tisular por hipoxia o deterioro del gasto cardíaco también puede contribuir a la vasodilatación cerebral, aunque los efectos son menos espectaculares que los producidos por la hipercapnia arterial. Los efectos vasodilatadores de la hipoxia pueden ser directos o estar mediados por la liberación de adenosina, K^+ o NO al LECC. N10-4

Control miógeno Los vasos de resistencia cerebrales muestran una sensibilidad inherente a los cambios en su presión transmural. Los incrementos en la presión conducen a vasoconstricción, mientras que los descensos producen vasodilatación.

La unidad neurovascular adecua el flujo sanguíneo a la actividad cerebral local

Las neuronas, la neuroglía y los vasos sanguíneos cerebrales funcionan como una unidad integrada para distribuir el flujo sanguíneo en función de la actividad local dentro del cerebro (v. fig. 24-2). Este «acoplamiento neurovascular» implica varias vías de señalización que complementan el control metabólico que acabamos de describir. Algunos neurotransmisores y neuromoduladores son vasoactivos (p. ej., acetilcolina, catecolaminas y neuropéptidos) y pueden controlar los vasos sanguíneos en la región de la actividad sináptica. Algunos pies terminales de los astrocitos (v. fig. 11-6*A*) contactan directamente con el músculo liso de las arteriolas y con células endoteliales de los capilares. La liberación de neurotransmisores (p. ej., glutamato y ácido gammaaminobutírico [GABA]) desde neuronas da lugar al inicio de ondas de $[Ca^{2+}]_i$ en los astrocitos y en las dendritas de las neuronas adyacentes. Estas ondas de $[Ca^{2+}]_i$ estimulan la liberación de vasodilatadores potentes, como el NO y metabolitos del ácido araquidónico. De este modo, la actividad sináptica genera la producción de mediadores vasoactivos en las neuronas y los astrocitos que pueden producir vasodilatación. La activación simultánea de interneuronas locales con proyecciones vasculares ayuda a concentrar la respuesta vasomotora. La señal vasodilatadora se conduce a través de uniones en hendidura de célula a célula, a lo largo del endotelio y de las células del músculo liso de las arteriolas penetrantes, alcanzando las arterias piales, que son una parte importante de la resistencia vascular. Esta reducción de la resistencia proximal dirige el aumento del flujo sanguíneo hacia la región de actividad nerviosa aumentada.

La autorregulación mantiene un flujo cerebral constante a través de un rango amplio de presiones de perfusión

La presión de perfusión al cerebro es la diferencia entre la presión arterial sistémica (presión media de unos 95 mmHg) y la presión venosa intracraneal, que es prácticamente igual a la presión intracraneal (<10 mmHg). Así pues, se podría producir un descenso en el flujo sanguíneo cerebral por disminución de la presión arterial o aumento de la presión intracraneal (o venosa). Sin embargo, el control local del flujo sanguíneo cerebral mantiene un flujo casi constante a lo largo de presiones de perfusión que van desde 70 a 150 mmHg. Esta constancia del flujo sanguíneo (**autorregulación;** v. pág. 481) mantiene un aporte continuo de O_2 y nutrientes. El flujo sanguíneo cerebral se mantiene dentro de la normalidad en los pacientes con hipertensión, ya que aumenta la resistencia vascular cerebral. Por el otro lado, la resistencia vascular disminuye con la hipotensión. Esta autorregulación del flujo sanguíneo tiene componentes miógenos y metabólicos.

Los aumentos de la presión intracraneal comprimen la vasculatura cerebral y tienden a reducir el flujo sanguíneo, a pesar de la vasodilatación autorreguladora. En tales casos, el cerebro regula su flujo sanguíneo induciendo cambios reflexivos en la *presión arterial sistémica*. Este principio puede ilustrarse por el **reflejo de Cushing,** que es un aumento de la presión arterial en respuesta a un incremento de la presión intracraneal. Parece que la compresión intracraneal provoca una isquemia local que estimula a los centros vasomotores del bulbo raquídeo. El aumento de la actividad nerviosa simpática en la circulación sistémica desencadena entonces una elevación de la resistencia periférica total. El reflejo de Cushing puede ocurrir de forma aguda con la tumefacción que aparece después de un traumatismo craneal o bien de forma más gradual con el crecimiento de un tumor cerebral. A lo largo de un rango de presión considerable, el reflejo de Cushing garantiza que la presión de perfusión pueda vencer los efectos de la compresión vascular y mantener de este modo la constancia del flujo sanguíneo cerebral.

EL CORAZÓN

La circulación coronaria recibe el 5% del gasto cardíaco en reposo desde el lado izquierdo del corazón y la mayor parte regresa al lado derecho

El corazón recibe aproximadamente el 5% del gasto cardíaco en reposo, aunque representa menos del 0,5% del peso corporal total. El corazón utiliza normalmente la fosforilación oxidativa para

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N24-3 Reflejo axonal

Colaboración de George Richerson

Se cree que los reflejos axonales ocurren cuando una terminación nerviosa se despolariza por factores locales (p. ej., irritación, presión, convulsiones, alteración del pH, $[K^+]_e$ alta u otras señales químicas), desencadenando un potencial de acción que discurre en sentido anterógrado hasta un punto de ramificación del propio axón, donde el potencial de acción se propaga de regreso por otra rama. De este modo, un reflejo axonal es un arco reflejo local que implica solo una parte distal/periférica de una neurona sensorial o una motoneurona.

En el caso de una motoneurona, el estímulo desencadenaría un potencial de acción que se movería en dirección retrógrada por la fibra hasta el punto de ramificación y después en sentido anterógrado hasta un terminal que liberaría su complemento normal de neurotransmisores. Por supuesto, durante su respuesta ante sus estímulos «centrales» normales esta motoneurona funcionaría siguiendo la dirección ortógrada normal.

En el caso de una fibra sensorial, el estímulo viajaría en sentido ortógrado a lo largo del axón hasta el punto de ramificación y después viajaría en sentido retrógrado a otras terminaciones nerviosas. En caso de que dichas terminaciones liberen neurotransmisores podrían activar a un efector. Las varicosidades en las fibras sensoriales pueden contener sustancia P (SP) y péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), que procesan la liberación en respuesta a un estímulo local. Tanto la SP como el CGRP son neurotransmisores vasodilatadores.

Otro ejemplo de una fibra aferente que puede liberar un neurotransmisor son las neuronas sensoriales del IX par craneal que inervan a las células glómicas del cuerpo carotídeo. Como se señaló en las páginas 710-712, este es un ejemplo de sinapsis bidireccional. Las células glómicas pueden desencadenar un potencial de acción en la neurona sensorial, y esta puede liberar aparentemente neurotransmisores que pueden modular a la célula glómica.

Los reflejos axonales también pueden aparecer en neuronas del SNC, como por ejemplo de una parte de la corteza a otra.

N24-4 Efecto vasodilatador de la hipoxia en el cerebro

Colaboración de Steve Segal, Emile Boulpaep y Walter Boron

Un descenso de la P_{O_2} sanguínea y tisular secundario a hipoxia o a una alteración del flujo sanguíneo cerebral también puede contribuir a la vasodilatación cerebral, aunque los efectos son menos espectaculares que los producidos por la hipercapnia arterial. Varios mediadores intervienen en el efecto de la hipoxia:

1. **Adenosina.** Los valores de adenosina aumentan con la hipoxia, reflejando la degradación del ATP. Prácticamente cualquier situación que aumente el consumo de O_2 cerebral provocará la producción de adenosina y su liberación en cuestión de segundos. Como la adenosina es un vasodilatador potente (v. tablas 20-8 y 20-9), el aumento de su concentración tiende a aumentar el flujo sanguíneo y a corregir la hipoxia.
2. **$[K^+]$ alta.** La hipoxia, las convulsiones y la estimulación eléctrica elevan la $[K^+]$ en el LECC. El incremento de la $[K^+]_e$ conduce a vasodilatación (v. tabla 20-9; **N24-6**), que a su vez tiende a eliminar el exceso de K^+. Así pues, una $[K^+]_e$ elevada puede estar implicada solamente en la parte inicial de la respuesta hiperémica.
3. **NO.** Tanto las células endoteliales vasculares cerebrales como las neuronas contienen sintetasa de óxido nítrico (v. págs. 66-67 y 480) que puede generar NO sumamente permeable y que dilata con rapidez a los vasos de resistencia del cerebro.
4. **Efectos directos de una P_{O_2} baja.** Un mecanismo que está recibiendo cada vez más atención es el efecto del O_2 sobre la conductancia del K^+ de la membrana de las CMLV: un descenso de la P_{O_2} aumenta la conductancia del K^+ promoviendo la relajación de las CMLV.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

generar el ATP necesario para bombear la sangre. Sin embargo, de todo el O_2 que consume el corazón, no más del 40% refleja la oxidación de los hidratos de carbono. Más del 60% del consumo de O_2 miocárdico en ayunas se debe a la oxidación de los ácidos grasos. El miocardio oxida rápidamente los cuerpos cetónicos (v. pág. 1185), lo que puede aportar una energía considerable durante el ayuno prolongado o durante la cetoacidosis diabética. Cuando el aporte de O_2 es adecuado, el corazón capta y oxida lactato y piruvato, al igual que las fibras rojas del músculo esquelético (es decir, oxidativas), aunque la concentración arterial de piruvato suele ser baja. Cuando la demanda energética de ATP supera al aporte de O_2, el corazón se muestra incapaz de seguir captando lactato y en su lugar libera lactato mediante la degradación de sus propios depósitos de glucógeno. De este modo, el corazón puede seguir funcionando durante un período breve cuando se ve privado de O_2. Cuando se desarrolla hipoxia en el miocardio, las fibras nociceptivas desencadenan la sensación de dolor referido conocida como **angina de pecho.** Agresiones más intensas y prolongadas dañan al tejido miocárdico, que a la larga desarrollará necrosis o **infarto de miocardio.**

La totalidad de la vascularización del miocardio procede de las arterias coronarias derecha e izquierda que se originan en la raíz de la aorta por detrás de las valvas de la válvula aórtica (fig. 24-3). La anatomía varía de un individuo a otro, pero por lo general la **arteria coronaria derecha** se encarga de la vascularización del ventrículo y la aurícula derechos, y la coronaria izquierda se encarga de la del ventrículo y la aurícula izquierdos. La **arteria coronaria izquierda** se divide cerca de su origen en dos ramas principales: la **arteria circunfleja** que emite ramas hacia la aurícula y el ventrículo izquierdos y la **arteria descendente anterior** que desciende hasta la punta del corazón y se ramifica para encargarse de la vascularización del tabique interventricular y de una parte del ventrículo derecho y del ventrículo izquierdo. Estas arterias discurren sobre el corazón ramificándose en segmentos que penetran en el tejido y se dividen en entramados capilares. La densidad capilar en los cortes histológicos del corazón humano supera los 3.000 por milímetro cuadrado (el músculo esquelético tiene solo unos 400 por milímetro cuadrado). El pequeño diámetro de las fibras del músculo cardíaco (<20 µm), menos de la mitad que el del músculo esquelético (unas 50 µm), facilita la difusión del O_2 hacia los miocitos cardíacos, que tienen demandas energéticas altas.

Una vez que la sangre pasa a través de los capilares es recogida en las vénulas que drenan desde el miocardio para converger en las venas epicárdicas. Estas venas desembocan en la aurícula derecha a través del **seno coronario.** Otros canales vasculares drenan directamente a las cámaras cardíacas, como las **venas de Tebesio,** que drenan los lechos capilares del interior de la pared ventricular. Como la sangre desoxigenada transportada por las venas de Tebesio sale predominantemente a los ventrículos, este flujo de sangre sortea la circulación pulmonar. Numerosos vasos *colaterales* entre ramas de los vasos arteriales y por todo el sistema venoso actúan como anastomosis; proporcionan rutas alternativas al flujo sanguíneo en caso de que se obstruya uno de los vasos principales.

La compresión extravascular disminuye el flujo sanguíneo coronario durante la sístole

El flujo sanguíneo en otros lechos vasculares sistémicos discurre prácticamente en paralelo al perfil de presión en la aorta, aumentando en la sístole y disminuyendo en la diástole (v. fig. 22-3). Sin embargo, el flujo en la circulación coronaria es en cierto modo paradójico: aunque el corazón es el origen de su propia presión de perfusión, la contracción miocárdica comprime a los vasos del propio corazón. Por tanto, el perfil del flujo sanguíneo a través de las arterias coronarias depende tanto de la presión de perfusión en la aorta (fig. 24-4, panel superior) como de la compresión extravascular secundaria a la contracción de los ventrículos, y en particular del ventrículo izquierdo.

El flujo sanguíneo en la *arteria coronaria izquierda* puede llegar a invertirse transitoriamente en la protosístole (v. fig. 24-4, panel intermedio), ya que la fuerza de contracción isovolumétrica del ventrículo izquierdo comprime a los vasos coronarios izquierdos y

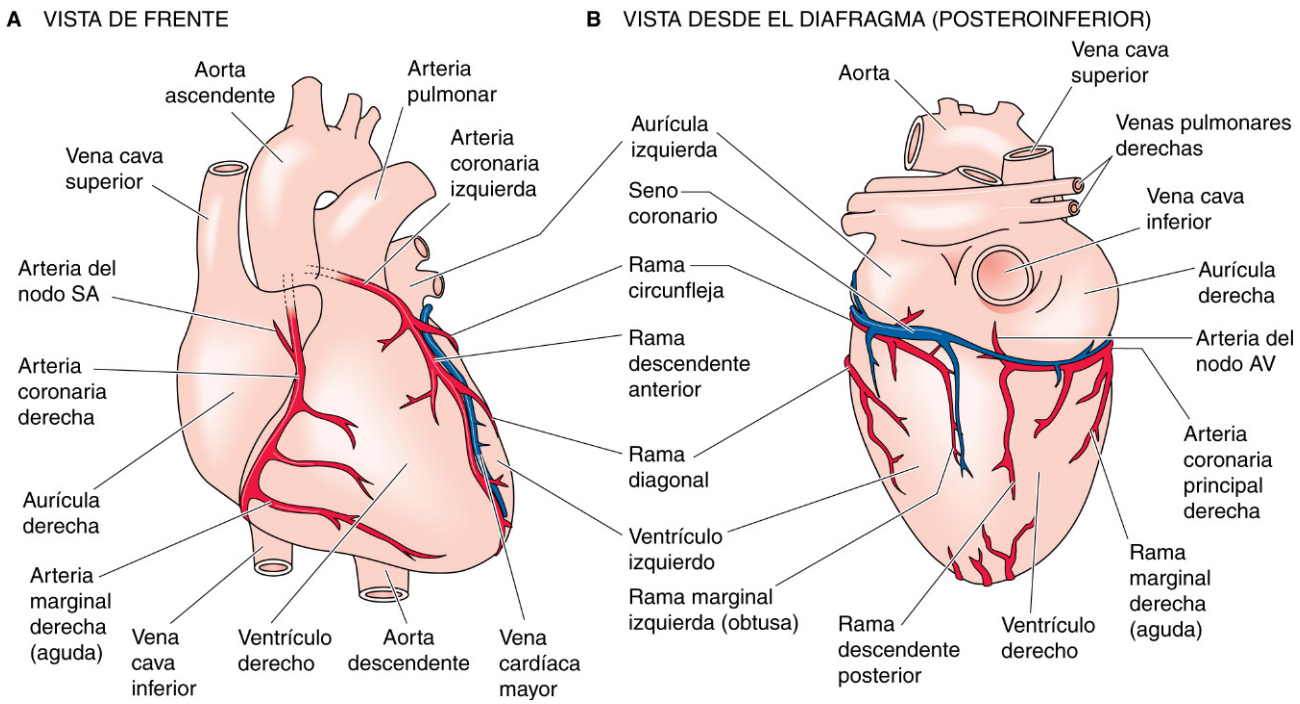


Figura 24-3 Corazón y circulación coronaria, AV, auriculoventricular; SA, sinoauricular.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

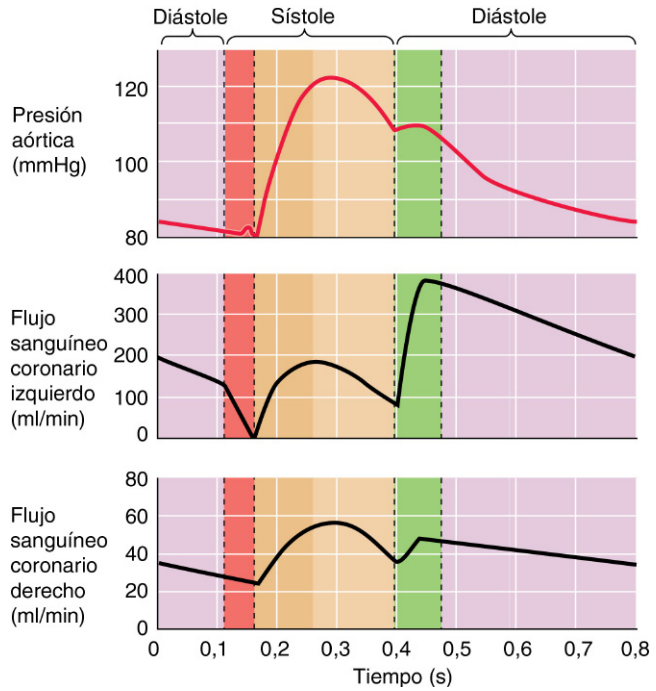


Figura 24-4 Ciclo del flujo sanguíneo coronario. Las bandas al inicio de la sístole y la diástole reflejan la contracción isovolumétrica y la relajación, respectivamente.

la presión aórtica aún no ha empezado a elevarse (es decir, la válvula aórtica aún está cerrada). El flujo coronario aumenta a medida que se eleva la presión aórtica durante la sístole, pero nunca alcanza los valores máximos. No obstante, al principio de la diástole, cuando los ventrículos relajados dejan de comprimir a los vasos coronarios izquierdos y la presión aórtica aún es alta, el flujo de la coronaria izquierda aumenta rápidamente hasta valores sumamente altos. En conjunto, aproximadamente el 80% del flujo sanguíneo coronario izquierdo ocurre durante la diástole.

Por el contrario, el perfil del flujo de la *arteria coronaria derecha* (v. fig. 24-4, panel inferior) es muy parecido al perfil de presión de su vaso nutricio, la aorta. Aquí, la sístole contribuye con una mayor proporción al flujo total y no se produce la inversión sistólica. El motivo de esta diferencia es que la tensión desarrollada en la pared es menor en el ventrículo derecho, que bombea en contra de la baja resistencia de la circulación pulmonar y no obstruye a los vasos coronarios derechos durante la contracción.

El impacto de la contracción sistólica sobre la perfusión de los vasos coronarios izquierdos se ve claramente cuando se analiza la fibrilación ventricular (v. fig. 21-14*I*). Al inicio de esta arritmia letal *aumenta* transitoriamente la perfusión coronaria izquierda, reflejando la pérdida de la compresión mecánica de la vasculatura.

Como los cambios en la frecuencia cardíaca afectan a la duración de la diástole más que a la duración de la sístole, también afectan al flujo coronario. Durante la taquicardia disminuye la fracción del ciclo cardíaco invertida en la diástole, minimizando el tiempo disponible para la perfusión coronaria izquierda máxima. Si el corazón está sano, los vasos coronarios pueden dilatarse adecuadamente en respuesta a las señales metabólicas generadas por el aumento del trabajo cardíaco, lo que compensa los efectos negativos de una diástole más breve. Sin embargo, una frecuencia cardíaca elevada puede resultar peligrosa cuando una arteriopatía coronaria grave restringe el flujo sanguíneo. N24-5

El flujo sanguíneo coronario no solo varía en el *tiempo* durante el ciclo cardíaco, sino que también varía con la *profundidad* en la pared del corazón. La sangre fluye a los miocitos cardíacos a través de arterias que penetran desde el epicardio hacia el endocardio. La presión intramuscular es mayor cerca del endocardio durante la sístole y menor cerca del epicardio. En igualdad de condiciones, la perfusión del endocardio será por tanto menor que la del epicardio. Sin embargo, el flujo de sangre al endocardio es aproximadamente igual que al epicardio, ya que el endocardio tiene una resistencia vascular intrínseca menor y por tanto un mayor flujo sanguíneo durante la *diástole*. Cuando la presión diastólica en la raíz de la aorta es patológicamente baja (p. ej., con la regurgitación aórtica) o cuando la resistencia arterial coronaria es alta (p. ej., en la oclusión coronaria), el flujo sanguíneo endocárdico disminuye por debajo del valor del flujo epicárdico. Por tanto, la pared interna del ventrículo experimenta a menudo las consecuencias más nocivas con la cardiopatía aterosclerótica.

El flujo sanguíneo miocárdico discurre en paralelo al metabolismo miocárdico

Un rasgo llamativo de la circulación coronaria es la correspondencia prácticamente lineal entre el consumo de O_2 miocárdico y el flujo sanguíneo miocárdico. Esta relación persiste en preparaciones de corazones aislados, recalcando el hecho de que las señales metabólicas son los determinantes principales del aporte de O_2 al miocardio. En un individuo en reposo, cada 100 gramos de tejido cardíaco reciben 60 a 70 ml/min de flujo sanguíneo. El corazón extrae normalmente del 70% al 80% del contenido de O_2 de la sangre arterial (normalmente unos 20 ml/dl de sangre), de manera que el contenido de O_2 venoso es extremadamente bajo (unos 5 ml/dl). Por tanto, el miocardio no puede responder al incremento en las demandas metabólicas extrayendo más O_2 que el que extrae cuando el individuo está en reposo. El corazón solo puede satisfacer los incrementos en las demandas de O_2 aumentando el flujo sanguíneo coronario, que en caso de ejercicio puede superar los 250 ml/min por cada 100 gramos de tejido.

Como la presión arterial varía normalmente dentro de unos márgenes bastante estrechos, la única manera de aumentar sustancialmente el flujo sanguíneo a través de la circulación coronaria durante el ejercicio es por medio de la vasodilatación. El corazón depende principalmente de mecanismos metabólicos para incrementar el calibre de sus vasos coronarios. La **adenosina** ha recibido una atención particular a este respecto. Un aumento de la actividad metabólica del corazón, un flujo sanguíneo coronario insuficiente o un descenso en la P_{O_2} miocárdica dan lugar a la liberación de adenosina. A continuación, la adenosina difunde hasta las CMLV activando a receptores purinérgicos para inducir vasodilatación mediante la disminución de la $[Ca^{2+}]_i$ (v. tabla 20-8). De este modo, una perfusión inadecuada a una región del miocardio elevaría las cifras intersticiales de adenosina, provocando vasodilatación y restableciendo el flujo a la región afectada.

Los miocitos que se contraen liberan K^+ cuando aumenta el trabajo cardíaco, lo que resulta en un aumento transitorio en la $[K^+]_e$ que puede contribuir al incremento inicial de la perfusión coronaria (v. tabla 20-9). Sin embargo, es poco probable que el K^+ actúe de mediador en las elevaciones mantenidas del flujo sanguíneo. Cuando la demanda de O_2 de los miocitos cardíacos supera al aporte, una elevación de la P_{CO_2} y un descenso de la P_{O_2} también pueden reducir la resistencia vascular coronaria y aumentar por tanto el suministro de O_2.

El flujo sanguíneo coronario es relativamente estable a presiones de perfusión entre 70 y >150 mmHg. De este modo, al igual que en el cerebro, el flujo sanguíneo al corazón muestra autorregulación.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N24-5 Efectos adversos de la taquicardia sobre la perfusión coronaria izquierda

Colaboración de Steve Segal y Emile Boulpaep

Como se muestra en la figura 24-4, la mayor parte del flujo sanguíneo a la arteria coronaria izquierda ocurre durante la diástole. Durante la bradicardia se emplea una proporción mayor del tiempo en la diástole. Aunque este efecto favorece el flujo sanguíneo en la coronaria izquierda, descienden los requisitos totales del flujo sanguíneo. Durante la taquicardia se acorta el intervalo diastólico relativamente más que el intervalo sistólico. De este modo, si sumásemos todos los intervalos diastólicos que ocurren en el transcurso de un minuto veríamos que hay menos tiempo total para la perfusión coronaria izquierda durante la diástole, aunque los requisitos metabólicos del ventrículo izquierdo son mucho mayores durante la taquicardia.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Aparte de la respuesta miógena, las fluctuaciones en la adenosina y la Po_2 contribuyen a la autorregulación coronaria.

Aunque la estimulación simpática constriñe directamente los vasos coronarios predominan los efectos metabólicos acompañantes, produciéndose una vasodilatación neta

Los **nervios simpáticos** discurren por todo el corazón siguiendo a los vasos arteriales. La estimulación de estos nervios condiciona que el corazón lata con más frecuencia y con más fuerza. Los receptores adrenérgicos β_1 en los miocitos cardíacos actúan como mediadores de estas respuestas cronotrópicas e inotrópicas. Como ya se comentó en el apartado anterior, el incremento del trabajo metabólico del miocardio da lugar a vasodilatación coronaria a través de vías metabólicas. Sin embargo, durante la inhibición farmacológica de los receptores β_1, que impide el incremento del metabolismo, la estimulación simpática da lugar a *vasoconstricción* coronaria. Esta respuesta es el efecto directo de la actividad nerviosa simpática sobre los receptores adrenérgicos α en las CMLV de los vasos de resistencia coronarios. Así, el bloqueo de los receptores β_1 «desenmascara» la vasoconstricción adrenérgica. Sin embargo, en condiciones normales (es decir, sin bloqueo β), la tendencia de las vías *metabólicas* a vasodilatar supera con mucho la tendencia de las vías *simpáticas* a vasoconstreñir.

La activación del **nervio vago** solo ejerce un efecto vasodilatador leve sobre los vasos de resistencia coronarios. Esta respuesta enmudecida no se debe a la insensibilidad de los vasos de resistencia a la acetilcolina, la cual desencadena una vasodilatación notoria cuando se administra directamente. Más bien, la liberación de acetilcolina desde el nervio vago se restringe a la vecindad del nodo sinoauricular. De este modo, el nervio vago tiene un efecto mucho mayor sobre la frecuencia cardíaca que sobre la resistencia coronaria.

El crecimiento de vasos colaterales puede aportar flujo sanguíneo a las regiones isquémicas

Cuando se obstruye bruscamente una arteria coronaria o una de sus ramas principales, la isquemia resultante puede dar lugar a necrosis (es decir, infarto de miocardio) en la región privada de flujo sanguíneo. Sin embargo, si la arteria coronaria va estrechándose *gradualmente* en el tiempo pueden desarrollarse vasos colaterales que logran aminorar la reducción del suministro de O_2 y nutrientes al área comprometida, evitando el compromiso tisular, o al menos disminuyéndolo. Los vasos colaterales se originan a partir de las ramas vasculares existentes que sufren una remodelación con la proliferación de células endoteliales y del músculo liso. Entre los estímulos para el desarrollo de la circulación colateral están las moléculas angiogénicas (v. págs. 481-482) liberadas desde el tejido isquémico y los cambios en el estrés mecánico de las paredes de los vasos responsables de la vascularización de la región afectada.

Los fármacos vasodilatadores pueden comprometer el flujo miocárdico mediante el denominado «robo coronario»

Numerosos fármacos pueden promover la vasodilatación de las arterias coronarias. Normalmente se prescriben para pacientes que padecen angina de pecho, que es el dolor torácico asociado a un flujo sanguíneo inadecuado al corazón (v. pág. 564). Cuando la placa aterosclerótica que sirve de base para la angina de pecho va creciendo en las arterias epicárdicas grandes, el aumento de la resistencia disminuye la presión en la microvasculatura situada más distalmente. En dichas circunstancias, el médico debe adoptar una estrategia prudente sobre la administración de productos farmacológicos que dilaten los vasos coronarios: en un área isquémica del miocardio situada distalmente a una estenosis es posible que los estímulos mecánicos ya hayan estimulado al máximo las arteriolas. La administración de un vasodilatador podría aumentar entonces el diámetro de los vasos sanguíneos solamente en los lechos vasculares *no isquémicos* dispuestos en paralelo a los isquémicos, con lo que disminuye la presión en el punto de ramificación situado proximalmente a la estenosis. El resultado se denomina **robo coronario.** Cuando el tratamiento vasodilatador alivia la angina, lo más probable es que este resultado favorable se deba a la vasodilatación de vasos sistémicos *no coronarios,* la cual reduce la resistencia periférica y disminuye por tanto la poscarga durante la sístole y en consecuencia el trabajo del corazón.

EL MÚSCULO ESQUELÉTICO

La amplitud del rango del flujo sanguíneo en el músculo esquelético quizás sea su característica más notoria. El flujo sanguíneo muscular en reposo es de unos 5 a 10 ml/min por cada 100 gramos de tejido. Durante el ejercicio aeróbico máximo puede aumentar unas 50 veces, alcanzado los 250 ml/min o más por cada 100 gramos de músculo activo. La correspondencia lineal entre el ritmo de trabajo, el consumo de O_2 y el flujo sanguíneo muscular implica un «acoplamiento» entre la actividad de la fibra muscular y el aporte de O_2 a los capilares. Comentaremos el flujo sanguíneo muscular durante el ejercicio en la página 1214. Aquí comentaremos los rasgos más importantes de la organización de la vasculatura del músculo esquelético y la integración de sus mecanismos de control sobre el flujo sanguíneo.

Una unidad microvascular es el lecho capilar irrigado por una sola arteriola terminal

La vascularización del músculo esquelético comienza externamente al tejido en las **arterias nutricias.** Estos vasos musculares son las últimas ramas del árbol arterial y se localizan justo antes de la entrada en el tejido. Hasta el 30-50% de la resistencia total al flujo sanguíneo del músculo esquelético reside en estas arterias nutricias. Por tanto, una parte importante del control del flujo se sitúa *proximalmente* a los microvasos en el interior del tejido en contacto directo con las fibras del músculo esquelético.

El entramado arteriolar se origina desde el lugar en el que las arterias nutricias entran en el músculo. Dentro de él, las arteriolas se ramifican varias veces (fig. 24-5*A*) hasta alcanzar las **arteriolas terminales** (v. fig. 24-5*B*), que son las últimas ramas que contienen músculo liso y, por tanto, las últimas ramas que aún son capaces de controlar el flujo sanguíneo. De este modo, la arteriola terminal es el equivalente funcional del esfínter precapilar (v. pág. 461). El grupo de capilares que recibe sangre de una arteriola terminal representa una **unidad microvascular,** que es la unidad funcional más pequeña de control del flujo sanguíneo en el músculo esquelético. Cada unidad consta de 15 a 20 capilares que discurren paralelos a las fibras musculares en las dos direcciones durante una distancia $\leq$1 mm, finalizando en una **vénula colectora.**

Dada la gran diferencia de longitud entre los capilares ($\leq$1 mm) y las fibras musculares (centímetros), se necesitan muchas unidades microvasculares para abarcar la distancia de cada fibra muscular. El flujo sanguíneo debe aumentar a lo largo de todas las unidades

booksmedicos.org

booksmedicos.org

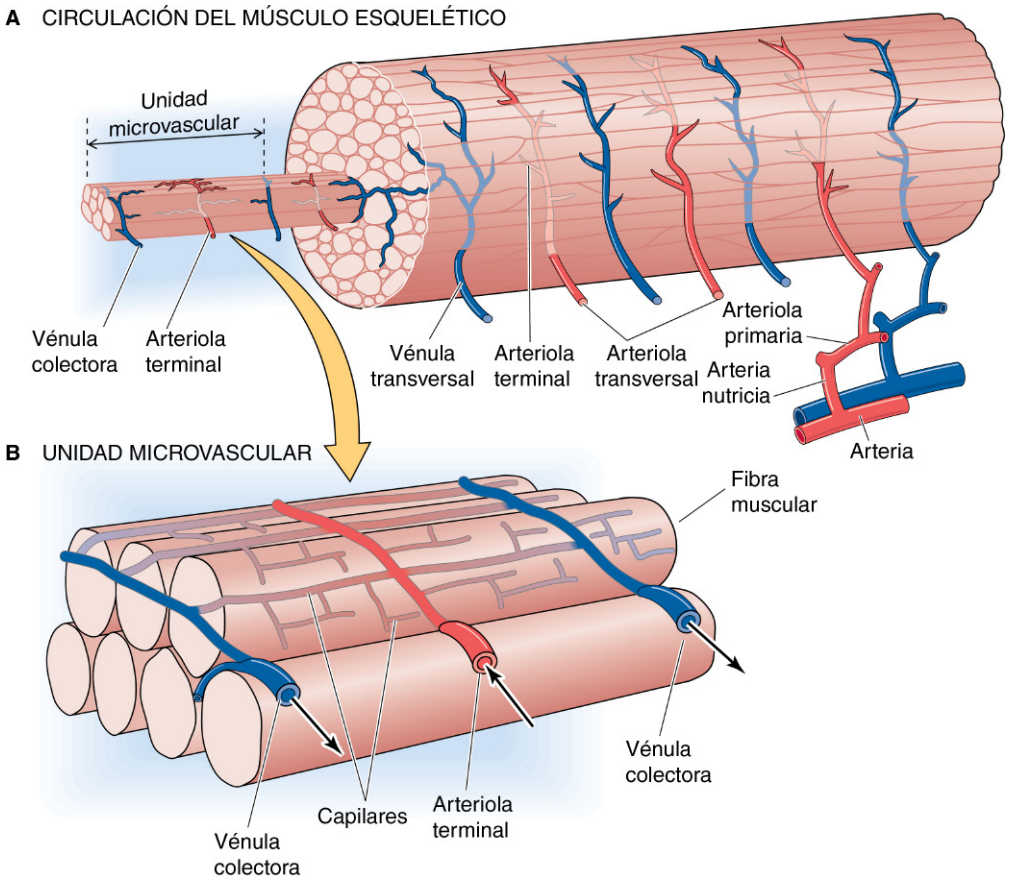


Figura 24-5 Unidades microvasculares en el músculo esquelético. **A,** Una arteria nutricia se ramifica en arteriolas primarias que, después de dos ramificaciones, dan lugar a arteriolas transversales; estas últimas, a su vez, dan lugar a arteriolas terminales. **B,** La arteriola terminal irriga a una «unidad microvascular» (<1 mm de longitud).

microvasculares cuando se contrae una fibra muscular con la finalidad de aportar O_2 y eliminar metabolitos (cuadro 24-1).

Los metabolitos liberados por el músculo activo desencadenan vasodilatación y un aumento del flujo sanguíneo

Cuando un músculo está en reposo su resistencia vascular es alta, el flujo sanguíneo es bajo y el contenido venoso de O_2 es únicamente de unos pocos milímetros por decilitro menor que el contenido de O_2 arterial. Las arteriolas terminales (las más cercanas a los capilares) son las primeras en dilatarse cuando comienza el ejercicio. Esta vasodilatación aumenta el flujo sanguíneo a través de los capilares en los que ya está fluyendo sangre y abre los capilares previamente no perfundidos, aumentando de este modo el número de capilares perfundidos y disminuyendo por tanto la distancia intercapilar efectiva (v. fig. 20-4*B, C*). Incluso antes de que aumente mucho el flujo sanguíneo total, la mayor demanda de O_2 de las fibras musculares activas provoca un aumento de la tasa de extracción del O_2 (v. pág. 464). A medida que vayan aumentando las demandas metabólicas será preciso ir aumentando el aporte de O_2.

Las vasculatura satisface el aumento de las demandas metabólicas dilatando progresivamente las ramas arteriolares más proximales y las arterias nutricias. Así pues, la vasodilatación «asciende» por el entramado de resistencia a medida que aumentan las demandas metabólicas. La vasodilatación coordinada a lo largo del entramado de resistencia es esencial cuando los segmentos con una resistencia sustancial se organizan entre sí en serie. La dilatación de las arteriolas en sentido distal, sin dilatación de las arteriolas proximales y de las arterias nutricias, daría lugar a una capacidad limitada para aumentar el flujo sanguíneo muscular debido a la elevada resistencia de los vasos proximales. Por el contrario, cuando las arterias nutricias se dilatan coordinadamente con las arteriolas, el incremento del flujo sanguíneo muscular es muy importante.

El principal estímulo desencadenante de la vasodilatación es la liberación de sustancias vasodilatadoras (p. ej., adenosina, CO_2, K^+) desde las fibras musculares activas en función del gasto energético. Estos metabolitos difunden localmente y relajan las CMLV de los vasos de resistencia actuando directamente sobre las CMLV o indirectamente sobre las células endoteliales adyacentes, aumentando de este modo el flujo sanguíneo en proporción a la demanda local. Aunque diversas sustancias liberadas por las fibras musculares pueden contribuir a la hiperemia, ningún estímulo explica por sí solo la respuesta integrada del control del flujo sanguíneo en la contracción muscular. Además, la respuesta hiperémica al aumento de la actividad muscular comienza un segundo o dos después de iniciado el ejercicio. Por el contrario, las sustancias producidas por el músculo esquelético tardan algunos segundos en alcanzar el intersticio y en difundir a las CMLV arteriolares en una concentración suficiente como para provocar vasodilatación.

El inicio de la contracción de la fibra muscular da lugar a una liberación de K^+ que puede hiperpolarizar **N24-6** a las CMLV y a las células endoteliales de las arteriolas vecinas (v. tabla 20-9). La

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CUADRO 24-1 Tratamiento de la arteriopatía coronaria

El primer signo de enfermedad en muchos pacientes con un estrechamiento gradual de las arterias coronarias por una placa aterosclerótica puede ser el desarrollo de **angina de pecho.** El dolor aparece cuando las demandas metabólicas de una región del miocardio superan a la capacidad de los vasos encargados de satisfacer dichas necesidades. Las crisis de angina suelen acompañarse de cambios característicos en el electrocardiograma. Cuando el diagnóstico es dudoso, ya que el dolor torácico puede confundirse a menudo con el provocado por reflujo gastroesofágico, hiperventilación, costocondritis y otras entidades clínicas, una prueba de esfuerzo puede forzar el corazón lo suficiente como para que aparezca dolor, para inducir cambios en el electrocardiograma o para alterar el flujo sanguíneo coronario mientras se monitoriza con un barrido de talio (v. pág. 426). Algunos pacientes con un estrechamiento significativo de las coronarias nunca experimentan angina y se dice que padecen una *isquemia* silente. En dichos pacientes solo un médico perspicaz podrá detectar la coronariopatía.

Muchos pacientes con un patrón anginoso estable responden bien a la medicación. Los *nitratos* inducen vasodilatación al liberar NO (v. pág. 67). Los nitratos dilatan las venas periféricas disminuyendo el retorno venoso y de este modo la precarga cardíaca (v. pág. 526); también dilatan las arterias y las arteriolas disminuyendo la presión arterial y por tanto la poscarga. Además, los nitratos pueden aumentar el flujo colateral coronario a la región implicada del miocardio (sin embargo, en la pág. 562 puede consultarse una descripción del robo coronario). Los *betabloqueantes* impiden que el sistema nervioso simpático estimule a los receptores β_1, disminuyendo por tanto la frecuencia cardíaca y la contractilidad. Los *antagonistas de los canales del calcio* disminuyen la contractilidad del músculo cardíaco y la del músculo liso vascular. Estas intervenciones también reducen las demandas metabólicas del corazón.

En los pacientes en los que la medicación no puede controlar la angina o en los que desarrollan un patrón de angina inestable con una frecuencia y una gravedad crecientes de crisis anginosas puede ser preciso llevar a cabo una revascularización. Durante mucho tiempo la única opción era una derivación coronaria, pero en la actualidad la **angioplastia coronaria transluminal percutánea** a menudo resulta satisfactoria**.** Un cardiólogo puede llevar a cabo este procedimiento al mismo tiempo que practica un cateterismo coronario diagnóstico. El médico introduce a través de una arteria periférica un catéter con un globo en la punta y lo lleva hasta el ventrículo izquierdo, y a continuación hace un bucle haciendo que la punta vuelva a salir del ventrículo izquierdo y así lograr un ángulo favorable para acceder a los vasos coronarios desde la aorta. Al inflar el globo en el foco de la obstrucción se aplana la placa en la pared del vaso y se restablece el flujo sanguíneo. La obstrucción recidiva a menudo debido a la proliferación de las CMLV. El perfeccionamiento de la técnica, la colocación de endoprótesis *(stents)* en el sitio tratado y el uso de un tratamiento anticoagulante intensivo han contribuido al creciente éxito de la técnica. Variaciones de esta técnica, en las cuales se usan láseres para eliminar la obstrucción, son estrategias novedosas prometedoras.

Dada la prevalencia mantenida de la arteriopatía coronaria, gran parte de los trabajos experimentales se han encaminado al desarrollo de alternativas a la medicación y a la revascularización mecánica. Entre las más prometedoras están el uso de promotores de la angiogénesis para estimular el crecimiento de vasos sanguíneos nuevos con el fin de lograr un flujo sanguíneo colateral (v. págs. 481-482).

señal eléctrica, una vez descargada, se propaga de una célula a otra a través de uniones en hendidura a lo largo del endotelio y hacia las CMLV, conduciéndose en dirección proximal hasta vasos de mayor calibre y haciendo que se dilaten coordinadamente. Este mecanismo de vasodilatación propagada, junto con la acción de la bomba muscular (v. pág. 565), contribuye al rápido inicio de la hiperemia. Los incrementos de los niveles de otros metabolitos (p. ej., adenosina y CO_2) o las disminuciones en la Po_2 contribuyen a la vasodilatación y su mantenimiento y a que se mantenga la respuesta hiperémica.

La inervación simpática aumenta el tono intrínseco de los vasos de resistencia

Las fibras nerviosas simpáticas revisten a la totalidad del entramado de resistencia del músculo esquelético, desde las arterias nutricias hasta las arteriolas terminales. La liberación de noradrenalina por parte de estos terminales nerviosos activa a los receptores adrenérgicos α en las CMLV, provocando vasoconstricción más intensa que la producida por la presión transmural y el tono miógeno. Por otra parte, la tensión de cizallamiento de la sangre fluyendo sobre las células endoteliales genera vasodilatadores, como el NO. Las interacciones entre estos mecanismos vasoconstrictores y vasodilatadores mantienen el tono basal intrínseco de las CMLV. Las vénulas también se constriñen en respuesta a la estimulación nerviosa simpática, pero no están inervadas directamente, sino que más bien responden a la noradrenalina que difunde desde las arteriolas cercanas.

Como un tercio de la masa corporal total es músculo esquelético, el control simpático del tono vasomotor para el músculo esquelético es un componente integral de la regulación de la presión arterial sistémica (a través de la resistencia periférica total) y el llenado cardíaco (a través de la capacitancia y el retorno venoso). Este principio es particularmente relevante durante el ejercicio aeróbico máximo (v. págs. 1213-1215), cuando la mayor parte del gasto cardíaco fluye hacia los músculos esqueléticos activos.

La tasa de descarga basal de los nervios simpáticos al músculo esquelético es de 1 a 2 Hz, lo que contribuye modestamente el tono vasomotor en reposo. Sin embargo, al iniciarse el ejercicio, o cuando los barorreceptores de presión alta detectan una disminución de la presión arterial (v. págs. 534-536), la descarga simpática a los vasos de resistencia del músculo esquelético puede aumentar hasta los 8 a 16 Hz. Este grado de actividad nerviosa simpática puede cerrar las luces de las arteriolas en el músculo esquelético en reposo. Sin embargo, durante el ejercicio las arteriolas permanecen dilatadas bajo la influencia de los metabolitos vasodilatadores liberados desde las fibras musculares circundantes. Como las arterias nutricias están por fuera del músculo, un aumento del tono simpático puede limitar el flujo al músculo y por tanto ayudar a mantener la presión arterial.

El flujo sanguíneo total a través del músculo esquelético aumenta durante el ejercicio llegando hasta el 80% del gasto cardíaco. Esta redistribución del flujo sanguíneo sistémico ocurre por dos motivos. En primer lugar, el incremento de la actividad nerviosa simpática constriñe la circulación esplácnica (v. más adelante), la circulación renal (v. pág. 752) y los vasos del músculo esquelético *inactivo.* De hecho, solo se libran de la vasoconstricción el cerebro y el corazón. En segundo lugar, los metabolitos liberados por el músculo esquelético activo superan a la constricción arteriolar que la actividad simpática produciría en su ausencia. Además, las sustancias liberadas durante la contracción de la fibra muscular

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N24-6 Vasodilatación causada por aumentos en la $[K^+]_e$

Colaboración de Emile Boulpaep

¿Por qué el incremento transitorio de la $[K^+]_e$ da lugar a una hiperpolarización paradójica en lugar de la despolarización que cabría esperar a partir de la ecuación de Nernst (v. ecuación 6-5)?

En primer lugar, el efecto es transitorio porque el incremento de la $[K^+]_e$ es breve, ya que la vasodilatación que provoca eliminará el exceso de K^+ extracelular.

En segundo lugar, el aumento de la $[K^+]_e$ determina que el V_m (potencial de membrana) se vuelva más negativo (una hiperpolarización), aunque el E_K (potencial de equilibrio para el K^+) se haga más positivo (v. ecuación 6-5). El motivo es que la conductancia del K^+ de las CMLV depende en gran medida de los canales de K^+ rectificadores de entrada (canales Kir; v. fig. 7-20). Una propiedad peculiar de los canales Kir es que un aumento en la $[K^+]_e$ no solo provoca que el E_K se desplace hacia valores más positivos, sino que también aumenta la conductancia de la pendiente (es decir, la pendiente de la relación entre corriente y voltaje en el E_K). Las CMLV normalmente no viven en E_K sino a voltajes más positivos (−30 a −40 mV), reflejando las contribuciones de otras conductancias (p. ej., Na^+) con potenciales de equilibrio más positivos. En el texto introducimos la ecuación 6-12 (mostrada aquí como ecuación NE 24-1):

$$V_m = \frac{G_K}{G_m}E_K + \frac{G_{Na}}{G_m}E_{Na} + \frac{G_{Ca}}{G_m}E_{Ca} + \frac{G_{Cl}}{G_m}E_{Cl}\ldots \qquad \textbf{(NE 24-1)}$$

Aquí, G_K, G_{Na}, G_{Ca}, G_{Cl}, etc. representan conductancias de membrana para cada ion, mientras que G_m representa la conductancia total de la membrana. De este modo, el cociente G_K/G_m representa la conductancia fraccionada para el K^+. Por tanto, la ecuación nos dice que el V_m no depende solamente de los diferentes potenciales de equilibrio, sino también de sus conductancias fraccionadas respectivas. Así pues, si un aumento de la $[K^+]_e$ causa simultáneamente 1) un descenso leve en el valor absoluto del E_K y 2) un incremento mayor de la G_K, el valor absoluto del producto $(G_K/G_m)E_K$ será mayor. Como el cociente $(G_K/G_m)E_K$ es una cifra negativa, el efecto neto es que el valor computado del V_m es más negativo (es decir, una hiperpolarización).

En principio, un segundo fenómeno puede contribuir a la hiperpolarización. El aumento en la $[K^+]_e$ potenciará la actividad de la bomba electrógena de Na-K, dando lugar a un incremento de la corriente saliente de la bomba, y por tanto a hiperpolarización.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

(p. ej., NO y adenosina) pueden inhibir la liberación de noradrenalina desde las fibras nerviosas simpáticas que rodean a las arteriolas.

A pesar de los efectos vasodilatadores de los metabolitos, la actividad vasoconstrictora simpática puede limitar el flujo sanguíneo muscular, sobre todo cuando otra masa grande de músculo está activa simultáneamente y precisa una parte sustancial del gasto cardíaco. Así pues, durante el ejercicio «de la totalidad del cuerpo», cada grupo muscular debe recibir solamente una parte del flujo sanguíneo que de otro modo conseguiría si fuera el *único* grupo activo en el cuerpo. Es a nivel de las arterias nutricias, situadas por fuera del músculo y por tanto separadas físicamente de la influencia directa de los productos vasoactivos de la actividad muscular, donde la vasoconstricción simpática sitúa un límite superior al flujo sanguíneo durante un ejercicio aeróbico intenso. Al mismo tiempo, la dilatación de las arteriolas *dentro* del músculo activo maximiza la extracción de O_2 promoviendo la perfusión capilar.

La contracción rítmica favorece el flujo sanguíneo mediante la «bomba muscular»

El músculo esquelético sufre cambios rítmicos de su longitud y tensión durante el ejercicio, dando lugar a fuerzas mecánicas en el interior del tejido que son análogas a las del corazón latiendo. La contracción del músculo fuerza a la sangre venosa a salir del mismo e impide el flujo de entrada arterial (fig. 24-6). Como las válvulas en las venas impiden el flujo retrógrado de sangre, cada contracción muscular comprime y vacía a las venas impulsando la sangre hacia el corazón (v. pág. 516). Durante la relajación posterior, la disminución de la presión venosa aumenta la fuerza arteriovenosa impulsora de la perfusión capilar. Al igual que sucede para el flujo sanguíneo coronario, el flujo sanguíneo del músculo esquelético es máximo entre contracciones. Esta acción de bombeo del músculo esquelético sobre la vasculatura imparte a la sangre una energía cinética sustancial, reduciendo por tanto el trabajo del corazón. Merece la pena destacar que la bomba del músculo esquelético puede generar hasta la mitad de la energía total necesaria para que la sangre circule, una contribución esencial para lograr los altos flujos sanguíneos experimentados durante el ejercicio aeróbico máximo. En contraste, los fármacos que dilatan los vasos sanguíneos del músculo inactivo (es decir, músculo que carece de bomba muscular) aumentan el flujo sanguíneo en menor grado que las contracciones rítmicas.

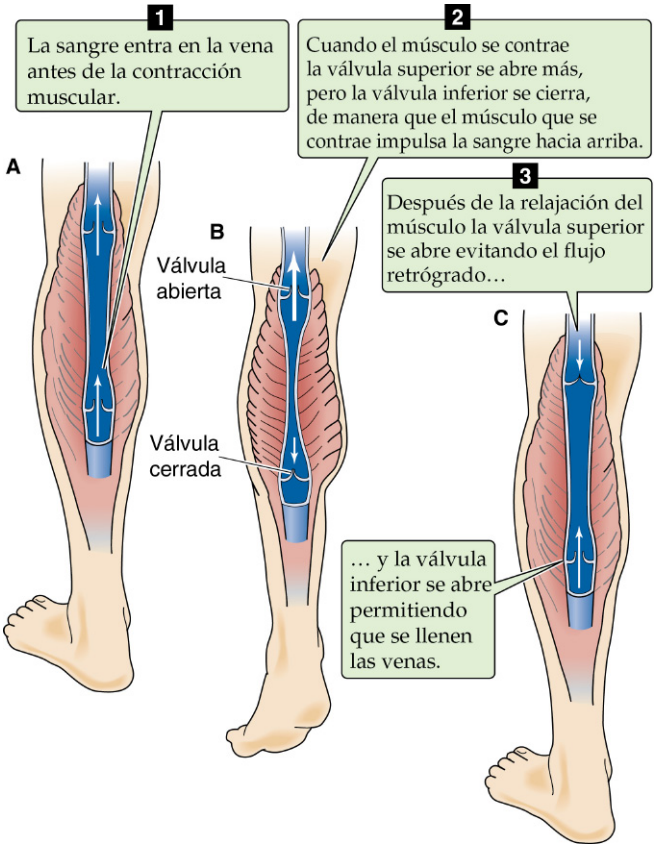


Figura 24-6 Bomba muscular.

LOS ÓRGANOS ESPLÁCNICOS

La circulación esplácnica incluye el flujo sanguíneo a través del estómago, el intestino delgado, el intestino grueso, el páncreas, el bazo y el hígado (fig. 24-7*A*). La mayor parte del flujo al hígado tiene lugar a través de la vena porta, que transporta sangre venosa drenada desde todos estos órganos, salvo del propio hígado.

La vascularización intestinal muestra una gran interconexión

La **arteria celíaca** constituye el principal suministro de sangre al estómago, el páncreas y el bazo. Las **arterias mesentéricas superior e inferior** son responsables de la vascularización del intestino delgado y el intestino grueso, así como de porciones del estómago y el páncreas. La arteria mesentérica superior es la más grande de las ramas esplácnicas originadas en la aorta y transporta >10% del gasto cardíaco. Las extensas interconexiones entre las ramas arteriales arqueadas (fig. 24-7*B*) proporcionan numerosas vías colaterales a través de las cuales la sangre llega a cada una de las porciones de los intestinos. Esta disposición reduce el riesgo de que los intestinos puedan sufrir un episodio isquémico en caso de que se obstruya una de estas arterias.

El entramado microvascular en el intestino delgado (fig. 24-7*C*) es representativo del resto del aparato gastrointestinal. Tras atravesar la pared del intestino, arterias pequeñas discurren a través de varias capas musculares y alcanzan la submucosa, donde se ramifican en arteriolas. Algunas arteriolas permanecen en la submucosa para formar un plexo vascular submucoso. Otras se proyectan hacia la luz intestinal y hacia la mucosa, incluyendo a las vellosidades. Otras se proyectan hacia fuera desde la mucosa y discurren a lo largo de los haces de músculo liso. Las vénulas que emergen de las vellosidades y las capas mucosa y muscular convergen en venas que abandonan la pared intestinal discurriendo en paralelo a la vascularización arterial.

La disposición de los microvasos en el interior de las vellosidades se parece a una fuente (v. fig. 24-7*C*). La arteriola entrante discurre hacia arriba hasta el centro de la vellosidad, ramificándose en numerosos capilares durante su trayecto hasta la punta de la vellosidad. Los capilares convergen en vénulas y transportan sangre de vuelta hacia la base de la vellosidad. Los capilares también interconectan la arteriola y la vénula a lo largo de toda la vellosidad. Estos microvasos de las vellosidades son sumamente permeables a solutos de bajo peso molecular, facilitando de este modo la absorción de nutrientes.

La organización que acabamos de describir puede crear un sistema de **intercambio de contracorriente** que permite que los solutos permeables pasen de la arteriola a la vénula sin tener que atravesar toda la longitud de la vellosidad, particularmente cuando el flujo a la vellosidad es *bajo*. Cuando los tiempos de tránsito son

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

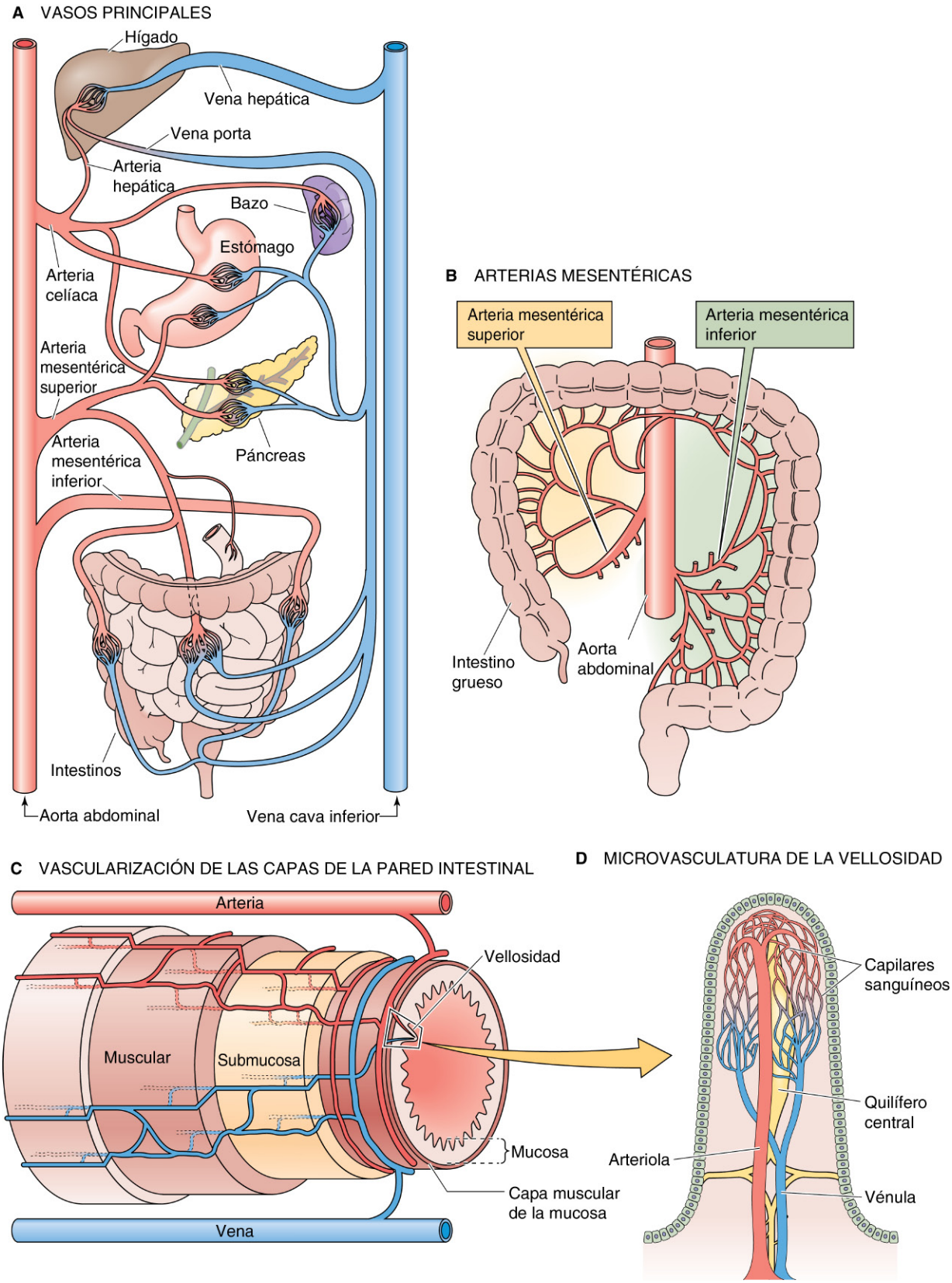


Figura 24-7 Circulación esplácnica.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

prolongados, el O_2 transportado por la sangre puede difundir desde la arteriola a la vénula antes de alcanzar la punta de la vellosidad, lo que la hace propensa a sufrir daños anóxicos. Por el contrario, cuando el flujo sanguíneo en la vellosidad es alto (particularmente después de una comida), las puntas de las vellosidades están bien oxigenadas (como en la fig. 24-7*D*) y los efectos del intercambio de contracorriente están reducidos.

Como los capilares están fenestrados (es decir, tienen poros de gran tamaño) y su área de superficie es grande, son idóneos para absorber nutrientes desde la luz intestinal. La sangre venosa transporta la mayoría de los **nutrientes hidrosolubles** absorbidos desde el intestino, descargándolos a la larga en la vena porta. Los **nutrientes lipofílicos** absorbidos desde la luz intestinal penetran en el quilífero central de la vellosidad (v. fig. 24-7*D*) que emerge con los linfáticos intestinales. La linfa lleva a continuación dichas sustancias al torrente sanguíneo a través del conducto torácico.

El flujo sanguíneo hacia el aparato gastrointestinal se multiplica por ocho después de una comida (hiperemia posprandial)

El flujo sanguíneo en cada capa del intestino a lo largo de todo el aparato gastrointestinal guarda una relación estrecha con el metabolismo local (que refleja la actividad digestiva y de absorción). El flujo sanguíneo intestinal en reposo, en ayunas, es normalmente de unos 30 ml/min por cada 100 gramos de tejido. Sin embargo, el flujo puede llegar a ser de 250 ml/min por cada 100 gramos durante el pico de hiperemia después de una comida. El incremento en el flujo sanguíneo con la ingestión y la digestión de una comida refleja una interrelación compleja de varios factores.

En primer lugar, el SNC inicia una respuesta «anticipatoria» que aumenta el flujo sanguíneo esplácnico ante el mero pensamiento de la comida, lo que se corresponde con la «fase cefálica» de la secreción gástrica (v. pág. 871) y pancreática (v. pág. 890).

En segundo lugar, la actividad metabólica mucosa durante la digestión y la absorción depende fundamentalmente del ritmo de transporte activo de sustancias a través del epitelio. Estas actividades consumen O_2 y producen **metabolitos vasodilatadores** (p. ej., adenosina y CO_2) que aumentan localmente el flujo sanguíneo.

En tercer lugar, la absorción de nutrientes genera hiperosmolaridad en la sangre y los vasos linfáticos de las vellosidades. La hiperosmolaridad estimula por sí misma un aumento del flujo sanguíneo.

En cuarto lugar, el aparato gastrointestinal libera varias hormonas durante la digestión, algunas de las cuales son vasoactivas. De ellas, la **colecistocinina** y la **neurotensina** (v. tabla 41-1) pueden alcanzar concentraciones lo suficientemente altas en la circulación local como para promover el flujo sanguíneo intestinal. **N24-7** El epitelio intestinal libera también varias cininas (p. ej., bradicinina y calidina) que son potentes vasodilatadores. La magnitud de la hiperemia posprandial depende también de la naturaleza del contenido luminal. Los ácidos biliares y las grasas parcialmente digeridas son particularmente efectivos en la promoción de la hiperemia al actuar sobre los quimiorreceptores en la mucosa intestinal.

El sistema circulatorio no distribuye por igual el incremento del flujo esplácnico a todos los órganos digestivos, ni tampoco distribuye el flujo por igual a lo largo de la pared, incluso aunque sea de un solo segmento del intestino. Durante y después de una comida el flujo sanguíneo aumenta secuencialmente a lo largo del aparato digestivo a medida que se va produciendo la digestión y la absorción, en primer lugar en el estómago y a continuación y progresivamente hacia segmentos más distales del intestino. En todos los segmentos el flujo sanguíneo a través de las capas musculares proporciona principalmente la nutrición para las células del músculo liso. Sin embargo, el flujo a través de los vasos de las vellosidades y submucosos es necesario para la absorción de partículas alimenticias y la secreción de electrolitos, líquidos y enzimas. Después de una comida el flujo esplácnico permanece elevado durante 2 a 4 horas, reflejando fundamentalmente la vasodilatación en la capa *mucosa*.

Al igual que en el corazón y en el músculo esquelético, la contracción muscular en el intestino (es decir, el peristaltismo) disminuye el flujo sanguíneo, probablemente como resultado de la compresión aplicada por la capa muscular junto con la presión de distensión del contenido luminal.

La actividad simpática constriñe directamente los vasos esplácnicos, mientras que la actividad parasimpática los dilata indirectamente

El aparato gastrointestinal está dotado de su propia división del SNA, el **sistema nervioso entérico** (**SNE;** v. págs. 339-340 y 855-856). En cierto sentido, el SNE es su propio sistema nervioso independiente, con neuronas sensoriales, la capacidad para integrar y procesar los datos sensoriales y motoneuronas. Uno de los componentes del SNE, el plexo mientérico (o de Auerbach), libera neurotransmisores vasoactivos. Sin embargo, este plexo probablemente ejerce su influencia principal sobre el flujo sanguíneo controlando la actividad peristáltica del músculo liso intestinal.

La división entérica envía información sensorial en dirección proximal hacia los ganglios periféricos y hacia el SNC. El SNE recibe también aferencias importantes desde las divisiones simpática y parasimpática del SNA. Las **neuronas simpáticas** posganglionares se originan en los ganglios celíaco, mesentérico superior y mesentérico inferior y envían fibras nerviosas que discurren junto a las arterias principales correspondientes hasta todos los órganos esplácnicos. Salvo los capilares, todos los vasos sanguíneos esplácnicos reciben inervación simpática. La influencia nerviosa predominante es la *vasoconstricción simpática* mediada por la noradrenalina que actúa sobre los receptores adrenérgicos α en las CMLV. La vasoconstricción tiene una magnitud parecida en la capa muscular de la mucosa y en la capa mucosa, sin redistribución del flujo entre las capas. La vasoconstricción desencadenada por la actividad nerviosa simpática puede disminuir el flujo sanguíneo a <10 ml/min por cada 100 gramos de tejido (es decir, aproximadamente 1/3 de los valores en reposo).

Las fibras **parasimpáticas** preganglionares discurren hacia el intestino a través de nervios vagales y pélvicos, que contactan con neuronas parasimpáticas posganglionares en la pared intestinal. El efecto de la actividad parasimpática sobre el flujo sanguíneo es indirecto. La actividad parasimpática estimula la motilidad intestinal y la secreción glandular, lo que aumenta a su vez el metabolismo intestinal, promoviendo de este modo el flujo sanguíneo al intestino.

Los cambios en la circulación esplácnica regulan la resistencia periférica total y la distribución del volumen sanguíneo

La circulación esplácnica actúa como resistencia ajustable y como un reservorio muy importante de sangre. Durante el ejercicio, cuando el flujo sanguíneo aumenta el músculo esquelético acti-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N24-7 Hormonas entéricas vasoactivas

Colaboración de Steve Segal

Como se señala en el texto, la **colecistocinina** y la **neurotensina** liberadas por el aparato gastrointestinal (GI) pueden alcanzar concentraciones suficientes en la circulación local como para promover el flujo sanguíneo intestinal. Sin embargo, dichas sustancias no afectan al flujo sanguíneo en otros lechos vasculares, porque estas hormonas están muy diluidas, porque otros lechos vasculares carecen de los receptores adecuados, o posiblemente porque las hormonas se destruyen a su paso por el hígado. La mucosa intestinal libera hormonas peptídicas adicionales (p. ej., péptido intestinal vasoactivo, gastrina y secretina), pero su efecto sobre el flujo sanguíneo en condiciones fisiológicas es cuestionable.

Aparte de las hormonas vasoactivas liberadas por el aparato GI, los hidratos de carbono y los aminoácidos absorbidos por el intestino delgado aumentan la osmolaridad local, lo que conduce a su vez a un aumento del flujo sanguíneo. Se ha sugerido que los aminoácidos pueden causar vasodilatación con independencia del efecto de la osmolaridad.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

vo, la constricción simpática de los vasos de resistencia esplácnicos disminuye la proporción del gasto cardíaco dirigido a las vísceras. Por tanto, los intentos de ejercitarse demasiado pronto después de una comida pueden generar calambres abdominales, ya que el aparato gastrointestinal aún está demandando flujo sanguíneo para poder realizar sus actividades digestivas y de absorción. N24-8

La circulación esplácnica contiene aproximadamente el 15% del volumen sanguíneo total y la mayor parte está contenida en el hígado. Durante los incrementos del tono simpático la constricción arteriolar esplácnica reduce la perfusión, lo cual provoca el colapso pasivo de las venas esplácnicas. La sangre contenida en estas venas se desplaza hacia la vena cava inferior, aumentando de este modo el volumen sanguíneo circulante. Al seguir aumentando la actividad simpática, como sucede durante un ejercicio intenso o una hemorragia grave, la vasoconstricción activa moviliza incluso más sangre venosa, ayudando por tanto a mantener la presión arterial a la vez que se favorece el flujo sanguíneo a los músculos activos. N24-9

El ejercicio y la hemorragia pueden disminuir sustancialmente el flujo sanguíneo esplácnico

Una reducción en el flujo sanguíneo da lugar a la producción de metabolitos vasodilatadores (p. ej., adenosina y CO_2) que estimulan la dilatación arteriolar y un aumento en el aporte de O_2. No obstante, el flujo sanguíneo a través del intestino puede disminuir a <25% de su valor en reposo durante el ejercicio máximo o una hemorragia grave. Afortunadamente pueden ocurrir reducciones transitorias en el flujo esplácnico sin que se produzca una privación grave de O_2; las vísceras extraen normalmente en reposo solamente el 20% del O_2 transportado en la sangre, de modo que la extracción puede aumentar varias veces. Sin embargo, los períodos prolongados de compromiso del flujo sanguíneo esplácnico pueden dañar irreversiblemente al parénquima intestinal.

El epitelio mucoso isquémico se desprende después de una hemorragia grave y una vasoconstricción esplácnica mantenida, incluso después de haberse restablecido la volemia y el flujo sanguíneo. Esta descamación epitelial se produce particularmente en las puntas de las vellosidades, donde las células epiteliales son propensas a padecer isquemia por el flujo de contracorriente (v. pág. 567). Conforme van desprendiéndose estas células, las enzimas pancreáticas generan «activadores» tóxicos que entran en la circulación y producen un fracaso multiorgánico que puede conducir a un declive irreversible de la función cardiovascular. En un modelo experimental puede evitarse el daño del corazón recolectando sangre desde el intestino durante los primeros minutos de la reperfusión y evitando de este modo el acceso de estas sustancias transportadas por la sangre hasta el corazón. Otra consecuencia importante del daño epitelial es el **shock endotóxico** que resulta de la alteración de la barrera que impide normalmente que las bacterias y las toxinas escapen de la luz intestinal y accedan a la circulación sistémica y a la cavidad peritoneal.

El hígado recibe su flujo sanguíneo desde la circulación sistémica y la circulación portal

El hígado recibe casi el 25% del gasto cardíaco en reposo. De esta cantidad, cerca del 25% es sangre arterial que llega a través de la arteria hepática. El 75% restante del flujo sanguíneo hepático procede de la vena porta, que drena el estómago, los intestinos, el páncreas y el bazo (v. fig. 24-7*A*). Como la sangre venosa portal ya ha aportado la mayor parte de su O_2 al intestino, la arteria hepática suministra cerca del 75% del O_2 usado por el hígado.

En la página 946 se describe la anatomía de la circulación hepática con más detalle. Ramas pequeñas de la vena porta dan origen a vénulas portales terminales y ramas de la arteria hepática dan lugar a arteriolas hepáticas. Estas dos fuentes independientes de flujo sanguíneo penetran en el lóbulo hepático en su periferia. La sangre fluye desde estos vasos terminales hacia los sinusoides, que forman el entramado capilar del hígado. Los sinusoides convergen en el centro del lóbulo para formar las vénulas hepáticas terminales (es decir, las venas centrales), que drenan en ramas progresivamente mayores de las venas hepáticas y finalmente en la vena cava inferior. Dentro de los sinusoides se produce un intercambio rápido entre la sangre y los hepatocitos, ya que las células endoteliales vasculares tienen poros de gran tamaño y grandes espacios entre células. De este modo, los sinusoides hepáticos son más permeables a las proteínas que los capilares en cualquier otra parte del cuerpo. A medida que la sangre procedente del aparato digestivo pasa sobre las células de Kupffer del hígado (v. pág. 946), se eliminan bacterias y materia particulada, evitando de este modo el acceso de material potencialmente nocivo a la circulación general.

La presión arterial media en la vena porta es normalmente de 10 a 12 mmHg. Por el contrario, la presión en la arteria hepática es por término medio de 90 mmHg. Estos dos sistemas, con presiones sumamente diferentes, nutren los sinusoides (8 a 9 mmHg). Los sinusoides drenan en las venas hepáticas (unos 5 mmHg) y estas a su vez en la vena cava (2 a 5 mmHg). Estos llamativos valores nos conducen a tres conclusiones. En primer lugar, debe haber una resistencia «precapilar» muy alta entre la arteria hepática (90 mmHg) y los sinusoides (8 a 9 mmHg) que condicione que la presión arterial disminuya hasta los valores sinusoidales. Si la presión sinusoidal fuese tan alta como en los capilares típicos (p. ej., 25 mmHg), la sangre fluiría desde la arteria hepática a los sinusoides y luego de vuelta a la vena porta. En segundo lugar, como la presión en la vena porta (10 a 12 mmHg) solamente es ligeramente superior a la de los sinusoides (8 a 9 mmHg), la resistencia precapilar al flujo de entrada portal (75% del flujo sanguíneo total que entra al hígado) debe ser muy baja. En tercer lugar, como la presión en los sinusoides es solo ligeramente mayor que la de la vena hepática, la resistencia en los sinusoides debe ser también sumamente baja.

Como consecuencia de esta hemodinámica singular del hígado, los cambios de presión en el interior de la vena hepática tienen consecuencias notorias sobre el intercambio de líquido a través de la pared de los sinusoides. Por ejemplo, en la insuficiencia cardíaca congestiva derecha, la presión elevada de la vena cava puede provocar trasudación de líquido desde el hígado hacia la cavidad peritoneal, dando lugar al cuadro conocido como **ascitis.**

Un cambio en el flujo sanguíneo a través de una de las aferencias hepáticas (p. ej., la vena porta) da lugar a un cambio recíproco en el flujo a través de la otra aferencia (es decir, la arteria hepática). Por ejemplo, si disminuye el flujo de entrada a través de la arteria hepática, la presión en el interior de los sinusoides se reduce levemente dando lugar a un aumento del flujo desde la vena porta hacia los sinusoides. Cuando disminuye el flujo de entrada a través de la vena porta, determinados factores metabólicos (p. ej., descensos en los metabolitos transportados por la sangre portal) desencadenan un aumento en el flujo desde el sistema arteriolar hepático. La vascularización arterial hepática muestra capacidad de autorregulación (v. pág. 481),

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N24-8 El mito de no comer antes de nadar (o del corte de digestión)

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

Para buscar información sobre comer antes de nadar visítense las páginas siguientes:

1. http://www.dukemedicine.org/blog/myth-or-fact-should-you-wait-swim-after-eating (consultada en septiembre de 2015).
2. http://www.medicinenet.com/script/main/art.asp?articlekey=47368 (consultada en diciembre de 2014).
3. http://www.todayifoundout.com/index.php/2011/01/swimming-within-an-hour-after-eating-is-not-dangerous/ (consultada en diciembre de 2014).

N24-9 El bazo como reservorio sanguíneo

Colaboración de Steve Segal

En animales aeróbicos como perros y caballos, y animales marinos como las focas, el bazo actúa como un reservorio sanguíneo importante; contiene hasta un 10% del volumen sanguíneo total con un hematocrito que es aproximadamente un 10% mayor que en la circulación sistémica. La estimulación simpática en estos animales provoca que la cápsula esplénica se contraiga, expulsando esta sangre hemoconcentrada hacia la circulación sistémica. En seres humanos y gatos el bazo es principalmente un órgano reticuloendotelial, con un cometido escaso como reservorio sanguíneo.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CUADRO 24-2 Hipertensión portal

El hígado cirrótico es duro, está encogido, su textura es cicatricial y está atravesado por bandas gruesas de tejido fibrótico. Su causa más frecuente en Estados Unidos es el alcoholismo crónico, pero en todo el mundo las causas más importantes son las hepatitis B y C. Otras causas menos frecuentes son enfermedades hereditarias como la hemocromatosis (sobrecarga de hierro) y la enfermedad de Wilson (alteración del metabolismo del cobre), al igual que enfermedades de etiología poco clara, como la cirrosis biliar y la colangitis esclerosante.

Cuando los daños hepáticos son graves las consecuencias clínicas de la cirrosis pueden poner en peligro la vida. La tasa de supervivencia a los 5 años es la misma que en el caso del cáncer de pulmón primario, es decir, menor del 10%. Las tres complicaciones más importantes de la cirrosis son las anomalías metabólicas, la hipertensión portal y la encefalopatía hepática.

Anomalías metabólicas

La incapacidad del hígado para mantener sus actividades de síntesis (v. págs. 964-971) origina una amplia gama de problemas metabólicos. Disminuyen las concentraciones de albúmina y de colesterol y aumenta el tiempo de protrombina, lo que indica una insuficiencia del hígado para sintetizar proteínas de la cascada de la coagulación. La disminución del volumen plasmático conduce a hipoperfusión renal e insuficiencia renal, dando lugar al llamado *síndrome hepatorrenal*.

Hipertensión portal

La cicatrización que acompaña a la cirrosis provoca un aumento de la resistencia al flujo sanguíneo a través del hígado. Cuando aumenta la presión en la vena porta pueden aparecer signos y síntomas de hipertensión portal. El aumento de la presión portal conduce a un incremento de la presión en los capilares esplácnicos. Las fuerzas de Starling (v. págs. 471-472) favorecen de este modo la filtración y la extravasación de líquido. El resultado es un edema abdominal (es decir, acumulación de líquido en el intersticio) que puede progresar a una **ascitis** franca. Si sigue aumentando la presión portal, una parte de la sangre portal empieza a fluir por las anastomosis portales con las venas sistémicas y a dilatarlas. Dichas anastomosis están presentes en el tercio esofágico inferior, alrededor del ombligo, en el recto y en el retroperitoneo.

La dilatación vascular en el tercio inferior esofágico puede dar lugar a la aparición de *varices esofágicas*. Estas venas, y venas similares en el estómago, pueden explotar y ocasionar hemorragias potencialmente mortales. Cuando las varices se asocian a un sangrado persistente o recurrente, el médico puede inyectar en ellas sustancias esclerosantes directamente en un procedimiento denominado escleroterapia. Sin embargo, incluso tras la escleroterapia, no es infrecuente que vuelvan a sangrar y entre sus complicaciones están la perforación, la formación de estenosis, la infección y la aspiración. Es posible evitar la rotura de las varices en algunos pacientes colocando una derivación portosistémica intrahepática. Se introduce un catéter a través de la vena yugular hasta el hígado y a continuación se coloca una endoprótesis entre una rama de la vena hepática y una rama de la vena porta, dejando que la sangre sortee el hígado y fluya directamente a la vena cava.

En algunos casos de hipertensión portal es preciso realizar una intervención quirúrgica. Las derivaciones portocava (es decir, las que unen la vena porta con la vena cava inferior) pueden detener el resangrado y disminuir la hipertensión portal, pero puede aparecer encefalopatía hepática (v. más adelante) y no se mejora la mortalidad global. En la actualidad se está popularizando la derivación esplenorrenal distal. Previene eficazmente el resangrado y como solo desvía una parte del flujo sanguíneo del hígado (es decir, solamente la sangre que abandona el bazo y no la que viene del intestino; v. fig. 24-7*A*), se asocia a una incidencia de encefalopatía mucho menor.

Encefalopatía hepática

La perfusión hepática se mantiene un tiempo aunque la cicatrización hepática aumente la resistencia vascular a través del hígado. Sin embargo, como ya hemos visto, a la larga parte del flujo sanguíneo portal se deriva alrededor del hígado dañado hacia las venas sistémicas a través de anastomosis preexistentes. Dada la importancia crucial del hígado para eliminar e inactivar a metabolitos tóxicos de origen natural (v. págs. 955-956) y sustancias farmacológicas, las toxinas que sortean el hígado entran directamente en las venas sistémicas y su concentración en el plasma puede aumentar. Cuando dichas toxinas (p. ej., NH_3; v. fig. 39-6) atraviesan la barrera hematoencefálica pueden ocasionar delirio.

la cual está ausente en el sistema venoso portal. Sin embargo, estos ajustes no estabilizan por completo el flujo sanguíneo hepático. El hígado compensa los cambios en el aporte del O_2 con cambios correspondientes en la tasa de extracción de O_2. Así pues, el hígado tiende a mantener el consumo de O_2 constante (cuadro 24-2).

LA PIEL

La piel es el órgano más grande del cuerpo

La piel es la barrera principal entre el medio interno del cuerpo y el mundo exterior. Normalmente está hiperperfundida con respecto a sus requisitos nutricionales. De este modo, el control metabólico local del flujo sanguíneo cutáneo tiene poca importancia funcional. Sin embargo, los cambios en el flujo sanguíneo de la piel también tienen un cometido importante en la regulación de la temperatura corporal (v. págs. 1200-1201).

En términos de flujo sanguíneo podemos dividir la piel en piel «apical» (fig. 24-8*A*), presente en la nariz, los labios, las orejas, las manos y los pies, y piel «no apical» (v. fig. 24-8*B*). Los capilares solamente alcanzan en la piel la porción superficial de la dermis; la epidermis carece de irrigación. Las vénulas que forman parte de un plexo vascular cerca del borde dermoepidérmico (es decir, los vasos más superficiales) pueden contener un volumen apreciable de sangre que es responsable del tono rosáceo de los individuos con una piel blanca. Cuando disminuye el flujo sanguíneo cutáneo también disminuye este volumen de sangre, aminorando el componente rojizo del color de la piel (es decir, aparece palidez). El flujo nutricional local a través de los esfínteres precapilares y de los capilares está bajo el control de metabolitos vasodilatadores locales y de estímulos sensoriales (p. ej., temperatura, tacto, dolor). Por ejemplo, los lechos vasculares pueden responder a cambios térmicos locales, en gran parte independientemente de la actividad nerviosa simpática: los vasos sanguíneos se dilatan cuando la piel se calienta directamente y se constriñen cuando se enfría.

El flujo sanguíneo de la piel no solo está influido por los metabolitos locales y el calentamiento o el enfriamiento local, sino que también está bajo el control nervioso simpático. Los incrementos en la temperatura central dan lugar al efecto opuesto de conservación del calor. A diferencia de otros lechos vasculares, este control

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

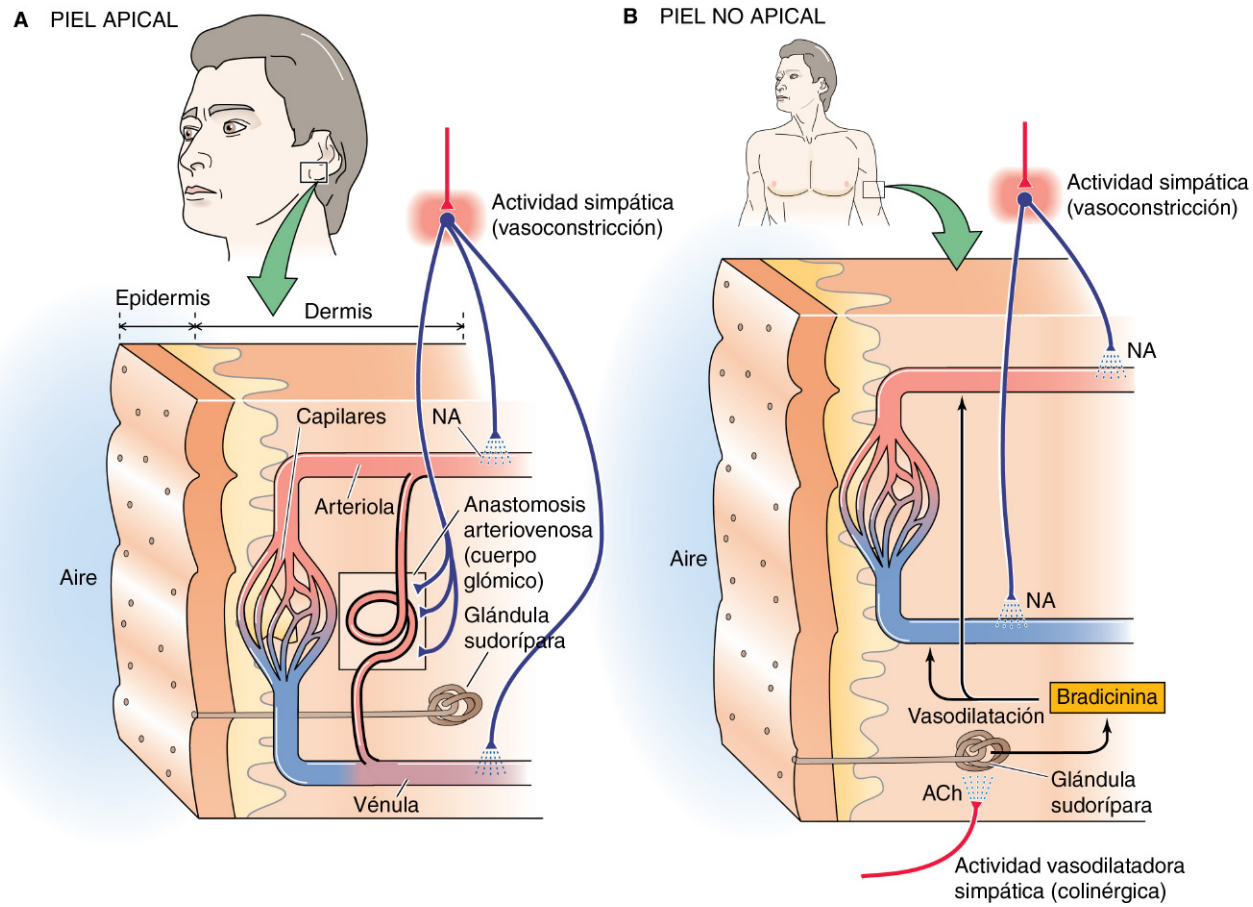


Figura 24-8 Flujo sanguíneo a la piel. **A,** En la piel apical los cuerpos glómicos (anastomosis a-v) pueden alcanzar una densidad de unos 500 por cm^2 en los lechos ungueales. **B,** La piel no apical carece de cuerpos glómicos. Las fibras simpáticas posganglionares liberan noradrenalina (NA) provocando vasoconstricción. Las fibras simpáticas preganglionares liberan acetilcolina (ACh) y causan vasodilatación, mediada posiblemente por la formación de bradicinina.

nervioso es bastante más importante que el control metabólico local en la regulación global del flujo sanguíneo cutáneo.

Anastomosis arteriovenosas especializadas en la piel apical controlan la pérdida de calor

Piel apical La piel apical en las zonas acras del cuerpo tiene una proporción entre superficie y volumen muy alta que favorece la pérdida de calor. La circulación a estas regiones apicales muestra unas estructuras inusuales, unas *anastomosis arteriovenosas (a-v)* denominadas **cuerpos glómicos.** (Estos cuerpos glómicos no están relacionados con las células glómicas de los quimiorreceptores periféricos.) Los cuerpos glómicos de la piel son nódulos diminutos presentes en muchas partes del cuerpo, como orejas, yemas de los dedos de las manos y los pies y lechos ungueales. A medida que la arteriola aferente accede a la cápsula de tejido conjuntivo del cuerpo glómico va convirtiéndose en un vaso con una luz pequeña y una pared muscular gruesa que consta de varias capas de células mioepitelioides. Estos vasos, que tienen una rica inervación simpática, conectan con venas cortas de pared fina que drenan finalmente en venas cutáneas más grandes. Las anastomosis a-v, que están implicadas en el intercambio de calor, están dispuestas en paralelo a los capilares cutáneos, implicados en el intercambio de nutrientes (v. fig. 24-8*A*).

Los vasos anastomóticos están bajo el control nervioso más que bajo el control de los metabolitos locales y desempeñan un papel crucial en la regulación de la temperatura. El flujo sanguíneo en estas regiones apicales está bajo el control de fibras simpáticas que liberan noradrenalina y que constriñen las arteriolas, los vasos anastomóticos y las vénulas. Por tanto, el aumento del tono simpático que ocurre en respuesta a descensos en la temperatura central provoca vasoconstricción en las anastomosis a-v, un descenso en el flujo sanguíneo y una disminución de la pérdida de calor. La estimulación simpática máxima puede obliterar por completo la luz de un vaso anastomótico, reduciendo de este modo notablemente el flujo sanguíneo total hacia la piel. Por otra parte, cuando aumenta la temperatura central, la ausencia de tono simpático conduce a una vasodilatación pasiva; no hay vasodilatación activa. En realidad, el bloqueo de la aferencia simpática a una mano en un medio térmico neutro puede aumentar por cuatro el flujo sanguíneo en relación a los valores basales, tanto como pueda producir el estrés calórico. Por tanto, el tono simpático a la vasculatura de la piel apical es sustancialmente en reposo, sobre todo en medios fríos, minimizando de este modo la pérdida de calor.

Piel no apical El cuerpo utiliza una estrategia bastante diferente para regular el flujo sanguíneo en la piel no apical. Una diferencia importante es que esta vasculatura carece casi por completo de anastomosis a-v. Una segunda diferencia importante es que hay dos tipos de neuronas simpáticas que inervan los vasos cutáneos. Algunas liberan *noradrenalina* y otras liberan *acetilcolina.*

En respuesta a la liberación de noradrenalina se produce vasoconstricción. A diferencia de lo que sucede en la piel *apical,* el bloqueo de la inervación simpática a la piel *no apical* en un entorno térmicamente neutro produce pocos cambios en el flujo sanguíneo cutáneo, lo que demuestra que en reposo la actividad vasoconstrictora es escasa.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

En respuesta a la liberación de acetilcolina desde las neuronas simpáticas la piel no apical sufre vasodilatación (v. pág. 543). De hecho, el bloqueo de la inervación simpática a la piel no apical en un medio caliente produce vasoconstricción y una disminución del flujo sanguíneo cutáneo, lo que demuestra una vasodilatación nerviosa antes del bloqueo. Aún no se conoce con detalle el mecanismo preciso de esta vasodilatación. Una hipótesis es que la acetilcolina estimula a glándulas sudoríparas ecrinas ocasionando la secreción de sudor y de enzimas que dan lugar a la formación local de moléculas vasoactivas. Por ejemplo, las células de las glándulas sudoríparas liberan calicreína, una proteasa que convierte los cininógenos en cininas, una de las cuales es la bradicinina (v. pág. 543). Estas cininas pueden actuar de forma paracrina en los vasos sanguíneos cercanos para relajar a las CMLV y aumentar por tanto la perfusión local. Las neuronas simpáticas colinérgicas pueden causar vasodilatación a través de una segunda vía en la que está implicada la coliberación de neurotransmisores vasodilatadores (p. ej., péptido relacionado con el gen de la calcitonina, péptido intestinal vasoactivo) que actúan directamente sobre las CMLV, independientemente de la actividad de las glándulas sudoríparas. Una prueba a favor de esta segunda vía es que la vasodilatación no se puede bloquear mediante la administración de atropina, y por tanto es independiente de las acciones de la acetilcolina.

Estímulos mecánicos desencadenan respuestas vasculares locales en la piel

Reacción blanca Si se desliza suavemente un instrumento afilado sobre la piel aparece una línea blanquecina en el trayecto que ha realizado el instrumento. Esta respuesta inmediata es debida a la expulsión pasiva de sangre por la fuerza mecánica externa. Durante los 15 a 60 segundos siguientes la **reacción blanca** que le sigue se debe a la contracción de las CMLV y los pericitos microvasculares en respuesta a la estimulación mecánica. Esta respuesta activa tiene el efecto de vaciar de sangre los bucles capilares, las vénulas colectoras y los plexos venosos subpapilares de un modo perfectamente delimitado.

«Respuesta triple» Si se raspa la piel con más fuerza con un instrumento puntiagudo se produce una serie de reacciones que en conjunto reciben el nombre de **respuesta triple.** En cuestión de segundos aparece una banda de enrojecimiento creciente debido a la dilatación local y al aumento de la perfusión de los capilares y las vénulas dentro de la zona perturbada. Esta **reacción roja** es independiente de la inervación y puede persistir durante uno o varios minutos. La supuesta causa es la liberación local de una sustancia vasodilatadora (p. ej., histamina) por las células perturbadas por la alteración mecánica.

Si el estímulo es lo suficientemente fuerte o se repite, el enrojecimiento de la piel ya no se restringe a la línea por donde pasó el instrumento, sino que se propaga a la región circundante. Esta **reacción eritematosa** aparece varios segundos después del enrojecimiento localizado y refleja la vasodilatación de las arteriolas. El mecanismo de la reacción eritematosa es una respuesta local conocida como **reflejo axonal,** N24-3 que depende de la ramificación de una única fibra nerviosa (v. fig. 15-29). Un estímulo aplicado a una terminal (que contiene un receptor sensorial) da lugar a un potencial de acción que viaja en dirección central hasta el punto de ramificación de la fibra. Desde dicho punto de ramificación la señal aferente viaja anterógradamente a la médula espinal y retrógradamente a lo largo de la rama colateral. Como resultado, esta rama colateral libera neurotransmisores vasodilatadores. La sección de la fibra nerviosa situada centralmente con respecto a la rama colateral elimina la consciencia del estímulo pero no elimina la reacción eritematosa hasta que la fibra nerviosa degenere.

Cuando el estímulo es aún más intenso, como sucede con el azote de un látigo, la piel a lo largo de la línea de la lesión desarrolla una tumefacción localizada conocida como **habón o roncha.** Este edema local se debe a un aumento de la permeabilidad capilar (p. ej., en respuesta a la histamina) porque la filtración supera a la absorción. El habón está precedido de una reacción eritematosa a la que sustituye, apareciendo en cuestión de minutos desde el momento de la lesión y quedando rodeado a menudo de la reacción eritematosa.

BIBLIOGRAFÍA

La lista de referencias está disponible en www.StudentConsult.com.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

BIBLIOGRAFÍA

Libros y revisiones

Bohr DF, Somlyo AP, Sparks HV, editors. Handbook of Physiology, Section 2 The Cardiovascular System, vol 2, Vascular Smooth Muscle. Bethesda, MD: American Physiological Society; 1980.

Faraci FM, Heistad DD. Regulation of the cerebral circulation: Role of endothelium and potassium channels. Physiol Rev 1998;78:53-97.

Heistad DD, Kontos HA. Cerebral circulation. In: Shepherd JT, Abboud FM, editors. Handbook of Physiology, Section 2: The Cardiovascular System, vol 3, Peripheral Circulation and Organ Blood Flow, part 1. Bethesda, MD: American Physiological Society; 1983. p. 137-82.

Hoffman JIE, Spaan JAE. Pressure-flow relations in coronary circulation. Physiol Rev 1990;70:331-90.

Iadecola C, Nedergaard M. Glial regulation of the cerebral microvasculature. Nat Neurosci 2007;10:1369-76.

Krogh A. The Anatomy and Physiology of Capillaries. New Haven, CT: Yale University Press; 1922.

Lauritzen M, Mathiesen C, Schafer K, Thomsen KJ. Neuronal inhibition and excitation, and the dichotomic control of brain hemodynamic and oxygen responses. Neuroimage 2012;62(2):1040-50.

Segal SS. Regulation of blood flow in the microcirculation. Microcirculation 2005;12:33-45.

Shepherd JT, Abboud FM, editors. Handbook of Physiology, Section 2: The Cardiovascular System, vol 3, part 1, Peripheral Circulation and Organ Blood Flow. Bethesda, MD: American Physiological Society; 1983.

Artículos de revista

Apkon M, Boron WF. Extracellular but not intracellular alkalinization constricts rat cerebral arterioles. J Physiol 1995;484:743-53.

Berne RM. Role of adenosine in the regulation of coronary blood flow. Circ Res 1980;47:807-13.

Bohlen HG, Lash JM. Resting oxygenation of rat and rabbit intestine: Arteriolar and capillary contributions. Am J Physiol 1995;269:H1342-8.

Duza T, Sarelius IH. Increase in endothelial cell Ca^{2+} in response to mouse cremaster muscle contraction. J Physiol 2004;555:459-69.

Emerson GG, Segal SS. Alignment of microvascular units along skeletal muscle fibers of hamster retractor. J Appl Physiol 1997;82:42-8.

Laughlin MH. Skeletal muscle blood flow capacity: Role of muscle pump in exercise hyperemia. Am J Physiol 1987;253:H993-H1004.

Mitsuoka H, Kistler EB, Schmid-Schönbein GW. Generation of in vivo activating factors in the ischemic intestine by pancreatic enzymes. Proc Natl Acad Sci U S A 2000;97:1772-7.

Segal SS, Duling BR. Flow control among microvessels coordinated by intercellular conduction. Science 1986;234:868-70.

Segal SS, Jacobs TL. Role for endothelial cell conduction in ascending vasodilatation and exercise hyperaemia in hamster skeletal muscle. J Physiol 2001;536:937-46.

VanTeeffelen JW, Segal SS. Interaction between sympathetic nerve activation and muscle fibre contraction in resistance vessels of hamster retractor muscle. J Physiol 2003;550:563-74.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CAPÍTULO 25

CONTROL INTEGRADO DEL SISTEMA CARDIOVASCULAR

Emile L. Boulpaep

En los capítulos precedentes hemos examinado la regulación cardiovascular a diferentes niveles. Existen mecanismos *sistémicos* potentes que operan a corto y a largo plazo para controlar la presión arterial media y el gasto cardíaco. A nivel de la microcirculación actúan una serie de mecanismos *locales* con el fin de regular el flujo sanguíneo y que operan independientemente de los anteriores. Además, cada órgano dispone de instrumentos propios exclusivos con la finalidad de gestionar sus necesidades circulatorias específicas. En este capítulo los juntamos y comprenderemos cómo integra el sistema cardiovascular estos complejos mecanismos sistémicos, locales e individualizados en respuesta a las demandas diarias.

INTERACCIÓN ENTRE LOS DIFERENTES SISTEMAS DE CONTROL CARDIOVASCULAR

El control del sistema cardiovascular supone la existencia de interacciones «lineales», «ramificadas» y «conectadas»

En los capítulos precedentes solíamos presentar las respuestas fisiológicas en una secuencia lineal o en una **gráfica lineal.** Por ejemplo, podíamos representar el bucle de retroalimentación entre la carótida y los barorreceptores (v. pág. 534) como una secuencia lineal de acontecimientos (fig. 25-1*A*). Sin embargo, los parámetros cardiovasculares y las respuestas fisiológicas asociadas suelen relacionarse por múltiples factores que requieren un diagrama más complejo denominado **árbol ramificado** (o árbol algorítmico). Por ejemplo, en nuestra descripción acerca del control del gasto cardíaco (v. págs. 545-548) partimos de que el conocimiento del gasto cardíaco depende de *dos* parámetros, el volumen sistólico y la frecuencia cardíaca. Por tanto, desde este primer paso llegamos a una bifurcación, un ejemplo de un árbol ramificado (v. fig. 25-1*B*). En el siguiente nivel nos encontramos con un par de bifurcaciones, ya que tanto el volumen sistólico como la frecuencia cardíaca dependen de dos parámetros. Finalmente, en el tercer nivel vemos que cada uno de los determinantes del volumen sistólico y de la frecuencia cardíaca depende de múltiples factores (es decir, varias bifurcaciones).

El control de algunos parámetros cardiovasculares es incluso más complejo y nos obliga a injertar ramas desde árboles más pequeños. Por ejemplo, a partir de la ley de Ohm sabemos que la *presión arterial media* depende del *gasto cardíaco* (y de todos los elementos en su árbol ramificado de la fig. 25-1*B*) y de la *resistencia periférica total,* que requiere su propio árbol de ramificación (v. fig. 25-1*C*). Además, a veces un elemento en una parte del «bosque» interacciona con otro elemento que está más alejado. Un sistema fisiológico con dicha complejidad de interacciones se representa mejor mediante un **diagrama conectado,** que puede constar de bucles de retroalimentación (v. fig. 25-1*C,* flechas rojas), parámetros que aparecen más de una vez en el árbol (conectados por una línea roja discontinua) o factores que modulan en dos ramas diferentes del árbol (conectados por flechas marrones). Aunque no se muestra en la figura 25-1*C,* varios bucles de retroalimentación pueden afectar a un solo parámetro, siendo algunos bucles más dominantes que otros. Estas interacciones tan complejas entre parámetros hacen difícil la distinción entre los factores de una importancia decisiva y aquellos que tienen menos peso. Además, cuando se altera un solo parámetro en un sistema fisiológico complejo, el estado inicial de otros parámetros determinará el estado final del sistema. En capítulos previos hemos optado por situaciones que aíslan artificialmente una parte del sistema cardiovascular (p. ej., corazón, microcirculación) para explicar de una manera simple los mecanismos de control homeostático que gobiernan dicho subsistema. Sin embargo, las condiciones de aislamiento de los subsistemas rara vez pueden aplicarse a una persona real.

¿Cómo podemos evaluar cuáles son los parámetros cruciales? Consideremos por ejemplo el subsistema del corazón. Asumamos que podemos analizar con rigurosidad todos los determinantes de la función cardíaca, como la ley de Starling, las relaciones entre fuerza y velocidad, el efecto de la frecuencia cardíaca sobre la contractilidad, etc. Estos análisis toman la forma de expresiones matemáticas que podemos combinar mediante un **análisis de sistemas** y generar un modelo que describa el comportamiento del corazón en conjunto, al menos teóricamente. ¿Cómo podemos comprobar que nuestro modelo es razonable? Podemos comparar la respuesta fisiológica del corazón *in vivo* con la respuesta prevista por ordenador de una simulación del modelo. Aplicando esta estrategia podemos ser capaces de establecer si hemos usado los bucles de retroalimentación adecuados, si hemos asignado los valores apropiados a los diferentes elementos y si hemos asignado el peso adecuado a cada interacción. De esta manera podemos usar cualquier concordancia entre los datos experimentales y el rendimiento del modelo como evidencia, pero no como confirmación, de que los conceptos contenidos en el modelo son razonables.

La regulación de la totalidad del sistema cardiovascular depende de la acción integrada de múltiples controles del subsistema y de controles no cardiovasculares

Durante la realización de un análisis de sistemas de la totalidad del sistema cardiovascular debemos tener en cuenta las interrelaciones entre los diversos subsistemas que podemos resumir en

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

booksmedicos.org

booksmedicos.org

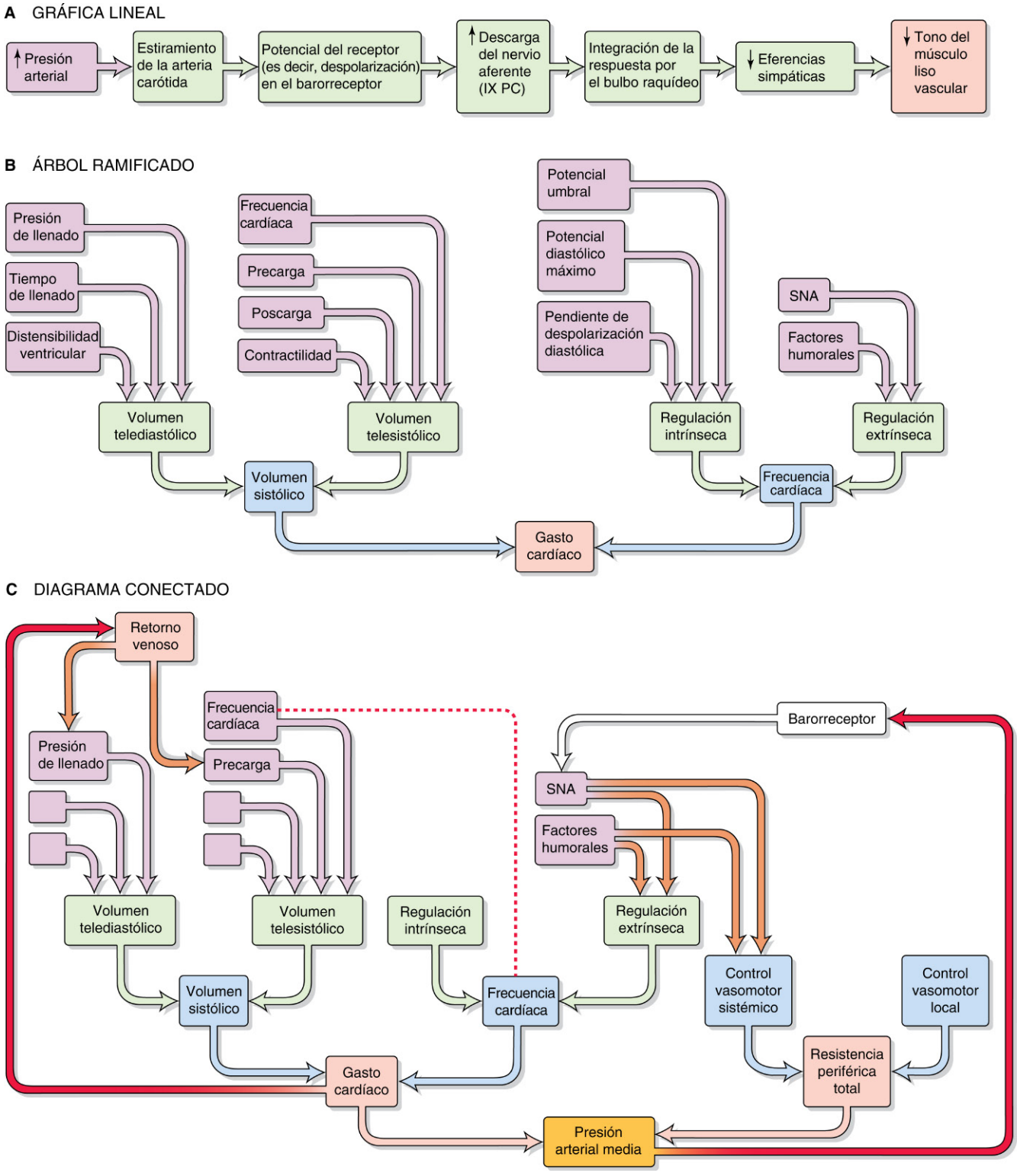


Figura 25-1 Patrones de control cardiovascular. **A,** El reflejo barorreceptor se representa como si el aumento de la presión arterial afectase a un solo receptor de estiramiento, que influiría en un solo efector (en este caso, músculo liso vascular). **B,** El gasto cardíaco depende de varios parámetros, los cuales dependen a su vez de múltiples parámetros, y así sucesivamente. Sin embargo, ignoramos las interacciones potenciales de los parámetros entre sí. **C,** Un árbol ramificado que representa el control de la presión arterial media. La rama de la izquierda repite **B.** Superpuestas a este árbol simple hay tres interacciones más complejas: 1) bucles de retroalimentación *(flechas rojas);* 2) dos apariciones del mismo parámetro *(conectadas por la línea roja discontinua),* y 3) ejemplos de parámetros que ejercen efectos en dos ramas distintas del árbol *(flechas marrones).* PC, par craneal.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

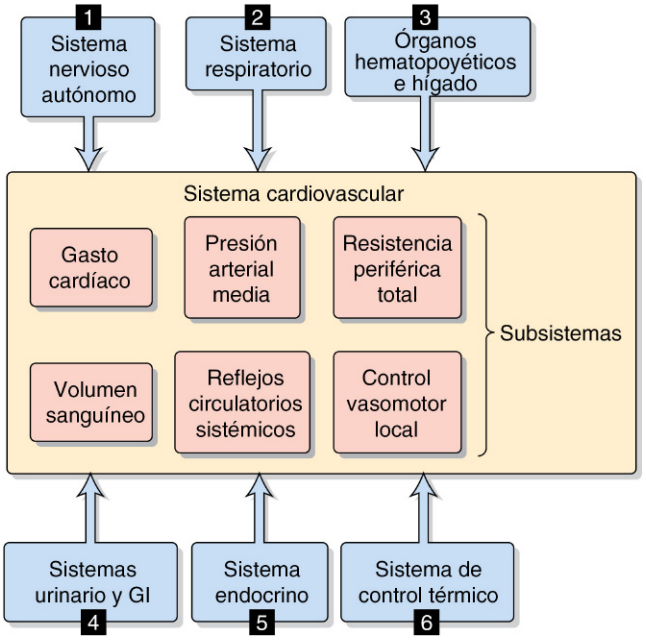


Figura 25-2 Interacción entre subsistemas cardiovasculares y sistemas no circulatorios. GI, gastrointestinal.

el bloque amarillo central de la figura 25-2. No es sorprendente que no podamos comprender con detalle cómo una alteración concreta afecta a la circulación global a menos que tengamos en cuenta a todos los subsistemas de una forma integrada. Por ejemplo, consideremos los efectos de la administración de noradrenalina, que posee una afinidad alta por los receptores adrenérgicos α_1, menos por los receptores adrenérgicos β_1 y bastante menos por los receptores adrenérgicos β_2. Estos receptores están presentes en un grado variable, tanto en los vasos sanguíneos como en el corazón. Un *árbol de ramificación* prevería lo siguiente. Como los receptores adrenérgicos α_1 (de afinidad alta) están presentes en la mayoría de los lechos vasculares cabría esperar una vasoconstricción generalizada. Como los receptores adrenérgicos β_2 (afinidad baja) solo están presentes en algunos lechos vasculares podemos predecir una vasodilatación escasa. Como los receptores adrenérgicos β_1 (afinidad intermedia) están presentes en las células de marcapasos y miocárdicas cardíacas podríamos prever un aumento de la frecuencia cardíaca y de la contractilidad y por tanto un aumento del gasto cardíaco.

Aunque nuestro análisis predice que la *frecuencia cardíaca* debería aumentar, en la mayoría de los casos el efecto dominante de la inyección intravenosa de noradrenalina es una desaceleración del corazón. La explicación, que se basa en un *diagrama conectado,* es que el incremento de la resistencia periférica (causado por la estimulación de los receptores α_1) y el aumento del gasto cardíaco (causado por la estimulación de los receptores β_1) se combinan para provocar un aumento sustancial de la presión arterial media. El reflejo barorreceptor (v. flecha roja en la derecha de la fig. 25-1*C*) interviene a continuación para desacelerar al corazón (v. pág. 534). Sin embargo, es posible que no se produzca una bradicardia si muchos lechos vasculares se hubieran dilatado antes de la administración de noradrenalina; en este caso la elevación de la presión arterial sería modesta. Puede que tampoco se produjese bradicardia si el reflejo barorreceptor fuese menos sensible, como sucede en un paciente con hipertensión crónica (v. cuadro 23-1). Así pues, el efecto de la administración intravenosa de noradrenalina sobre la frecuencia cardíaca depende del estado previo de varios subsistemas.

Para tratar de comprender la respuesta integrada del sistema cardiovascular ante una agresión debemos incluir en nuestro análisis no solo todos los subsistemas del sistema cardiovascular, sino también los sistemas de control pertinentes fuera de la circulación (v. cuadros azules en la fig. 25-2):

1. **Sistema nervioso autónomo (SNA).** Parte del SNA está estrechamente implicado en el control cardiovascular (p. ej., respuesta barorreceptora de presión alta). Por otra parte, una activación generalizada del SNA como la que sucede en la respuesta de lucha o huida (v. pág. 347) también afecta a la circulación.
2. **Sistema respiratorio.** Ya hemos visto que la actividad ventilatoria convierte a la respuesta bradicárdica intrínseca en una taquicardia durante la estimulación de los quimiorreceptores periféricos (v. pág. 545). Además, la acción de los músculos respiratorios durante la inspiración hace que la presión intratorácica se vuelva más negativa (v. pág. 607), aumentando por tanto el retorno venoso. Un tercer ejemplo es que las pérdidas de agua por evaporación reducen el contenido de agua corporal total, y a la larga el volumen sanguíneo.
3. **Órganos hematopoyéticos e hígado.** Estos sistemas controlan la composición de la sangre en términos de constituyentes celulares y proteínas plasmáticas. El hematocrito y algunas proteínas grandes (p. ej., fibrinógeno) son determinantes fundamentales de la viscosidad de la sangre (v. págs. 437-439) y por tanto del flujo sanguíneo. Como las proteínas plasmáticas determinan también la presión osmótica coloide (v. pág. 470), son un componente importante de las fuerzas de Starling (v. págs. 467-468) que determinan la distribución del líquido extracelular (LEC) entre el intersticio y el plasma sanguíneo.
4. **Sistemas gastrointestinal y urinario.** El sistema gastrointestinal y el sistema urinario son los órganos de mayor relevancia para la entrada y salida de electrolitos y agua, y por tanto son los principales responsables del control del volumen y la composición electrolítica del LEC. El volumen del LEC desempeña un papel importante en el control a largo plazo de la presión arterial (v. pág. 838).
5. **Sistema endocrino.** Parte del sistema endocrino está implicado estrechamente en el control cardiovascular (p. ej., liberación de adrenalina por la médula suprarrenal). Otras hormonas influyen sobre el sistema cardiovascular, bien porque son sustancias vasoactivas (v. págs. 551-554) o porque regulan el volumen de líquido y la composición electrolítica actuando sobre los riñones y el sistema gastrointestinal.
6. **Sistema de control térmico.** El sistema cardiovascular es uno de los efectores principales de la termorregulación, transportando sangre desde la parte central del cuerpo hasta la piel, donde se produce la pérdida de calor (v. págs. 1200-1201). Esta pérdida de calor ocurre en parte porque las glándulas sudoríparas secretan líquido que posteriormente se evapora. Sin embargo, la pérdida de volumen del LEC disminuye el volumen circulante efectivo (v. págs. 554-555).

La inclusión de elementos de control fuera de la circulación (v. fig. 25-2) en nuestro diagrama conectado del sistema cardiovascular (v. fig. 25-1*C*) ampliaría nuestro modelo de ordenador para incluir a cientos de variables dependientes e independientes. En lugar de intentar llegar a entender un modelo tan exhaustivo, aquí trabajamos a través de respuestas cardiovasculares integradas ante cuatro «situaciones de estrés» circulatorias importantes: 1) ortostatismo (es decir, bipedestación); 2) estrés emocional; 3) ejercicio, y 4) hemorragia.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

RESPUESTA A LA POSTURA EN BIPEDESTACIÓN

La posición de bipedestación (ortostatismo) tiende a desplazar la sangre desde la cabeza y el corazón hasta las venas de las piernas por la acción de la fuerza de la gravedad

Cerca de dos tercios del volumen sanguíneo total reside en las venas sistémicas (v. págs. 448-450). Cuando un individuo que está en decúbito asume una posición de bipedestación, la sangre se desplaza desde los reservorios de volumen centrales y otras venas hasta venas grandes en las partes bajas del cuerpo. Durante la descripción de la figura 17-8*B* asumimos que el sistema cardiovascular realizaba de alguna forma una serie de ajustes necesarios para mantener la presión de la aurícula derecha (PAD) constante en un valor cercano a +2 mmHg. De hecho, a menos que intervengan mecanismos compensadores, la redistribución de la sangre no solo reducirá la presión arterial sino también el retorno venoso, y por tanto el gasto cardíaco.

Para ilustrar el efecto de la redistribución de la sangre sobre el retorno venoso representaremos a la totalidad del sistema circulatorio mediante un cilindro distensible en horizontal de 180 cm de largo (la altura de nuestro individuo) y de 3 cm de radio (fig. 25-3*A*). Este cilindro contiene unos 5.000 ml de sangre (el volumen sanguíneo normal). Sabemos que inmediatamente después de una parada cardíaca la totalidad del sistema vascular tendrá una presión de llenado sistémica media (PLSM) de unos 7 mmHg (v. pág. 549). La PLSM es la presión en la circulación que permanecería en ausencia de algún efecto de bombeo o de la fuerza de la gravedad. De este modo, si una persona está tumbada y sin latido cardíaco, y si el sistema cardiovascular está lleno con un volumen sanguíneo normal de 5.000 ml (V_o), la capacitancia total del sistema producirá una presión uniforme de unos 7 mmHg. Si fuésemos a realizar una transfusión de otros 100 ml (ΔV) de sangre en nuestro cilindro, la PLSM se elevaría aproximadamente 1 mmHg (ΔP). Podemos concluir que la distensibilidad normalizada o relativa (v. pág. 454) es:

$$\text{Distensibilidad relativa} = \frac{\Delta V / V_o}{\Delta P} = \frac{(100\,\text{ml} / 5.000\,\text{ml})}{1\,\text{mmHg}} = 0{,}02\,\frac{\text{ml}}{\text{ml} \times \text{mmHg}} = 0{,}02\,/\,(\text{mmHg}) \qquad \textbf{(25-1)}$$

Así pues, por cada aumento del 2% en el volumen sanguíneo la PLSM del cilindro aumenta 1 mmHg.

¿Qué le sucederá a nuestro cilindro si lo ponemos erguido? Esta posición se denomina ortostatismo (del griego *orthos* [erguido] + *histanai* [mantenerse]). Como tenemos una columna vertical de sangre de 180 cm de alto debemos tener en cuenta la fuerza de la gravedad (v. fig. 25-3*B*). Las presiones más altas estarán en la parte baja del cilindro. (La fig. 17-8 demuestra que el ortostatismo provoca que la presión venosa en el tobillo aumente desde 5 a 100 mmHg.) Por tanto, nuestro cilindro se distenderá al máximo en la parte baja, y dicha distensión se acompaña de un desplazamiento en el volumen de sangre. La parte baja del cilindro (que se corresponde con las «áreas inferiores» de una persona) gana volumen, mientras que la parte alta (es decir, la correspondiente a la porción craneal de una persona) pierde volumen sanguíneo. De hecho, no habrá sangre en absoluto en la parte alta del cilindro.

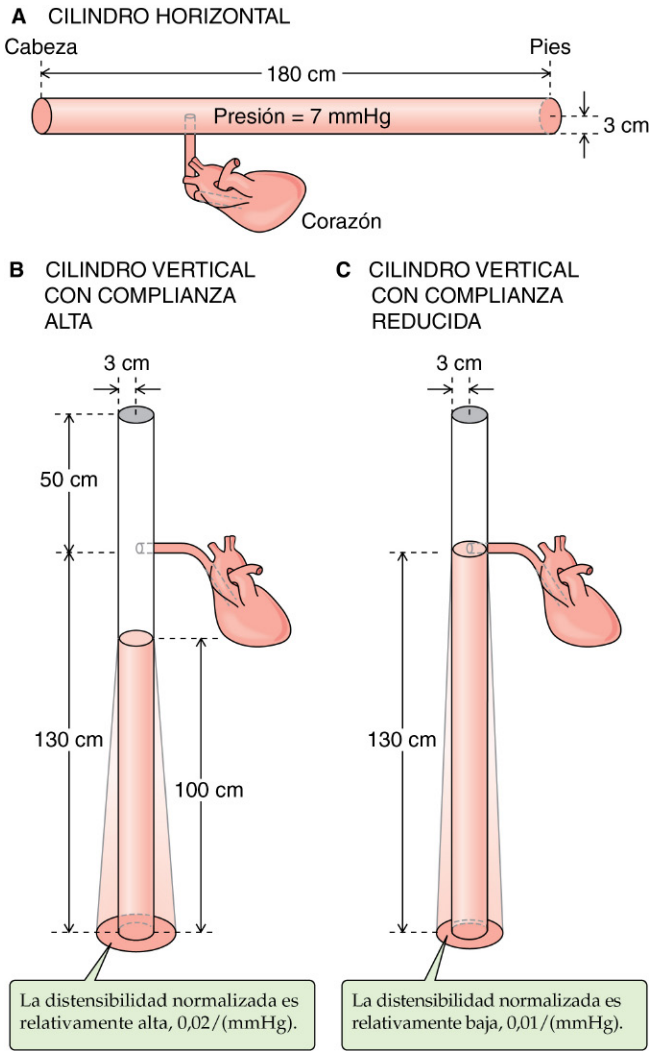


Figura 25-3 Modelo de redistribución ortostática de la sangre. **A,** Un tubo horizontal (3 cm de radio, 180 cm de largo) contiene la totalidad del volumen sanguíneo (5 litros). Sin flujo sanguíneo la presión en el interior del tubo es uniforme y se corresponde con una presión de llenado sistémica media de 7 mmHg. **B,** Con el cilindro de pie (ortostatismo) la presión en la parte baja aumenta gradualmente provocando una distensión creciente de este tubo distensible. Como el volumen de sangre se ha desplazado a la parte inferior, el nivel superior de la columna de sangre está 30 cm por debajo del nivel del corazón, impidiendo el retorno venoso. **C,** La distensión se reduce a la mitad al disminuir la complianza del tubo a la mitad. Al disminuir el desplazamiento del volumen sanguíneo el nivel superior de la columna de sangre alcanza ahora el nivel del corazón.

¿Cuánto descendería la columna de sangre en nuestro cilindro de 180 cm de alto erguido? Si la distensibilidad del volumen vascular global fuese 0,02/(mmHg), entonces la altura real de la columna de sangre dentro del cilindro sería solamente de unos 100 cm. N25-1 Si el corazón estuviese 50 cm por debajo de la parte alta del cilindro, entonces la parte alta de la columna de sangre estaría ahora unos 30 cm por debajo de la altura del corazón. Por tanto, no habrá sangre para retornar al corazón. Además, la PAD sería negativa (−30 cmH_2O, o unos −22 mmHg). Como el corazón es incapaz de crear un vacío de este tamaño «aspirando» sangre, y como de hecho el corazón debe estar lleno por una PAD positiva, el gasto cardíaco caería hasta cero.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N25-1 Cálculo de la distensión en un cilindro erguido

Colaboración de Emile Boulpaep

La ecuación 19-4 y la ecuación idéntica 25-1 describen cómo depende de la distensibilidad «relativa» del cambio relativo en el volumen ($\Delta V/V_o$) y la diferencia de presión (ΔP):

$$\text{Distensibilidad relativa} = \frac{(\Delta V / V_o)}{\Delta P} \qquad \textbf{(NE 25-1)}$$

Ahora podemos solucionar para el cambio relativo en el volumen:

$$\frac{\Delta V}{V_o} = \text{distensibilidad relativa} \cdot \Delta P \qquad \textbf{(NE 25-2)}$$

Para un disco de líquido muy fino (altura h) en el vaso erguido, el cambio en el volumen (ΔV) se debe solamente a un cambio en el radio del vaso. En otras palabras, como $V = h\pi r^2$, $\Delta V = h\pi(\Delta r)^2$. Así pues, podemos reescribir la ecuación NE 25-2 como

$$\frac{(\Delta r)^2}{(r_o)^2} = \text{distensibilidad relativa} \cdot \Delta P \qquad \textbf{(NE 25-3)}$$

Para intentar computar la forma del vaso erguido en la figura 25-3 la otra cosa que debemos saber es cómo varía la ΔP con la altura en el vaso erguido. Como se describe en la ecuación 17-4, en el caso de una columna hidrostática la presión aumenta linealmente a medida que descendemos a mayores profundidades. Reproducimos esta ecuación aquí:

$$P = \rho \cdot g \cdot h \qquad \textbf{(NE 25-4)}$$

Donde ρ es la densidad del líquido, g es la constante gravitacional y h es la altura de la columna. Podríamos usar esta ecuación para computar la presión en dinas por centímetro cuadrado o en pascales. Sin embargo, los fisiólogos suelen expresarlo en centímetros de H_2O o en milímetros de mercurio. Por ejemplo, en la figura 25-3*B*, la presión en el fondo de una columna de 100 cm es equivalente a 100 cmH_2O, que también es (sabiendo la densidad del mercurio) de 73,5 mmHg.

Ahora podemos computar la distensión relativa en el fondo del cilindro erguido que está bajo una presión de 73,5 mmHg. Reordenando la ecuación NE 25-3 y resolviendo para el Δr (el cambio en el radio) tenemos

$$(\Delta r)^2 = \text{distensibilidad relativa} \cdot \Delta P \cdot (r_o)^2$$
$$(\Delta r)^2 = (0{,}02 / \text{mmHg}) \cdot (73{,}5 \text{ mmHg}) \cdot (3 \text{ cm})^2 \qquad \textbf{(NE 25-5)}$$
$$\Delta r = 3{,}6 \text{ cm}$$

Como el radio inicial (r_o) del cilindro horizontal en la figura 25-3*A* era en todos lados 3 cm, el radio distendido en el fondo de la columna erguida ha aumentado en 3,6 cm para un radio total de 6,6 cm; en otras palabras, el radio se ha más que duplicado y el volumen se ha más que cuadruplicado (es decir, ha aumentado en un factor de 4,8).

Si la distensibilidad relativa fuese menor (p. ej., 0,01/mmHg en la fig. 25-3*C*), entonces el Δr sería también menor en el fondo del cilindro erguido. Por otra parte, como el Δr es menor en cada altura, la columna de agua tendría que ser mayor para acomodar el volumen. Así pues, la presión en el fondo de la columna sería mayor (es decir, 130 cmH_2O o 95,6 mmHg en el ejemplo de la fig. 25-3*C*). Al igual que en la ecuación NE 25-5, podemos computar la distensión relativa en el fondo del cilindro erguido, que esta vez está bajo una presión de 95,6 mmHg:

$$(\Delta r)^2 = (0{,}01 / \text{mmHg}) \cdot (95{,}6 \text{ mmHg}) \cdot (3 \text{ cm})^2 \qquad \textbf{(NE 25-6)}$$
$$\Delta r = 2{,}9 \text{ cm}$$

En otras palabras, la reducción uniforme de la distensibilidad relativa por un factor de 2 sigue dando lugar a que casi se duplique el radio y a que casi se cuadruplique el volumen (concretamente, aumento por un factor de 3,8).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

El SNA actúa de mediador de una «respuesta ortostática» que eleva la frecuencia cardíaca y la resistencia vascular periférica y por tanto tiende a restablecer la presión arterial media

Si nuestro modelo predice que el ortostatismo debería hacer que la PAD cayese hasta −22 mmHg, ¿qué actuaciones lleva a cabo el cuerpo para mantener la PAD a unos +2 mmHg en la posición erguida? La respuesta es que la acumulación de sangre en los vasos inferiores es mucho menor durante el ortostatismo que lo que cabría esperar por la figura 25-3*B*, donde desaparecen unos 2,3 litros desde la parte alta del cilindro. La sangre acumulada en ambas piernas de una persona real es solamente de unos 500 ml. N25-2 Cuatro factores principales ayudan a reducir la acumulación de sangre y a mantener la PAD.

Distribución inicial desigual de la sangre En nuestro cilindro la sangre estaba distribuida inicialmente de forma uniforme a lo largo de toda la longitud del cilindro. Sin embargo, la mayor parte de la sangre en las grandes venas en una persona tumbada se sitúa en el volumen sanguíneo central (v. pág. 449), es decir, en los vasos próximos al corazón. Si una fracción grande de sangre hubiese estado en la cabeza, el desplazamiento ortostático de sangre hubiera sido mucho más espectacular, como en la figura 25-3*B*. La mayor parte de los 500 ml de sangre que se acumulan en las piernas durante el ortostatismo procede de los compartimentos vasculares intratorácicos. ¿Cuál es la secuencia de acontecimientos mediante los cuales se redistribuye el volumen de sangre durante el ortostatismo? Al ponerse de pie, la salida de sangre desde el corazón durante una serie de latidos supera al retorno venoso en el depósito torácico. Este exceso de sangre acaba por llenar los vasos en las regiones dependientes del cuerpo. El resultado es una transferencia neta de sangre a través del corazón desde los compartimentos vasculares intratorácicos hasta los vasos inferiores.

Distensibilidad desigual de los vasos En la figura 25-3*B* asumimos una distensibilidad relativa de 0,02/(mmHg). Si hubiésemos usado en su lugar un valor de 0,01/(mmHg), es decir, si los vasos fuesen *menos* distensibles la bipedestación provocaría un desplazamiento de sangre hasta los vasos inferiores de 1,4 litros (v. fig. 25-3*C*) en lugar de 2,3 litros (v. fig. 25-3*B*). N25-1 Como resultado, la altura de la columna de sangre descendería desde 180 hasta solo 130 cm (v. fig. 25-3*C*) en la posición erguida, en lugar de a 100 cm (v. fig. 25-3*B*). Es razonable asumir que las venas de las piernas tengan menor distensibilidad porque los vasos pequeños son bastante más rígidos que los grandes, como la aorta o la vena cava. Con la menor distensibilidad relativa de 0,01/(mmHg) la columna de sangre casi alcanzaría el corazón. De hecho, cuando un individuo se mantiene quieto de pie el nivel de presión efectiva cero, es decir, la altura en el cuerpo donde la presión vascular se iguala a la presión atmosférica está aproximadamente a la altura de la aurícula derecha. Obviamente, si el sistema circulatorio reduce su distensibilidad aún más mediante la contracción regulada del músculo liso vascular (comentado más adelante), la altura de la columna de sangre aumentaría y mejoraría el retorno venoso.

Bombas musculares Una compensación importante para el remansamiento de sangre durante el ortostatismo procede de la contracción del músculo esquelético. Cuando una persona se pone de pie se tensan los músculos del abdomen y de las piernas. La presencia de válvulas en las venas, así como el movimiento muscular intermitente, contribuyen al flujo ascendente de sangre a lo largo de las venas (v. fig. 22-7*C* y fig. 24-6). Los vasos de la región abdominal prácticamente no se ven afectados por el ortostatismo porque las vísceras abdominales están contenidas dentro de una cubierta llena de agua que se mantiene por el tono de los músculos abdominales.

Reflejos autónomos El gasto cardíaco tiende a disminuir aproximadamente un 20% poco después de asumir una postura erguida debido al descenso del retorno venoso. Sin embargo, el descenso del gasto cardíaco sería aún mayor en ausencia de reflejos autónomos. La disminución del retorno venoso da lugar a una disminución de la PAD, que a su vez conduce a una disminución del volumen sistólico y por tanto de la presión arterial. Los barorreceptores de alta presión (v. págs. 534-535) perciben este descenso de la presión arterial, N25-3 lo que conduce a un aumento de la actividad simpática que eleva el tono vascular en todo el cuerpo y aumenta la frecuencia cardíaca y la contractilidad. En conjunto, la constricción de las arteriolas (que eleva la resistencia periférica total) y el aumento de la frecuencia cardíaca restablecen la presión arterial media sistémica, a pesar del pequeño descenso en el volumen sistólico. La respuesta simpática aumenta también el tono de las venas en las regiones bajas del cuerpo, disminuyendo por tanto su diámetro y su capacidad (comparar las fig. 25-3*B* y *C*).

En resumen, de los cuatro factores que contribuyen a la estabilidad de la PAD durante el ortostatismo, dos son anatómicos (las desigualdades de la distribución del volumen sanguíneo inicial y de la distensibilidad) y dos son fisiológicos (las bombas musculares y los reflejos autónomos). Los dos mecanismos fisiológicos son importantes. De hecho, después de una simpatectomía lumbar los pacientes tienden a desmayarse cuando se ponen de pie. Sin embargo, al cabo de unos meses son capaces de compensarlo, quizás mediante el uso de bombas musculares más eficaces o potenciando la respuesta simpática del corazón.

La magnitud de la **respuesta ortostática,** es decir, cuánto aumenta la frecuencia cardíaca o la resistencia vascular periférica bajo el control del SNA, depende de una serie de factores (tabla 25-1) que implican a la práctica totalidad del sistema cardiovascular. Como estos factores pueden variar de una persona a otra, o incluso dentro de un mismo individuo según las circunstancias, la respuesta ortostática es sumamente variable. A continuación comentaremos dos ejemplos de esta variabilidad.

Hipotensión postural En los pacientes muy sensibles y tumbados sobre una camilla inclinable, una inclinación ortostática brusca puede causar una disminución tan grande de la presión arterial que el individuo se maree o incluso se desmaye. El **desvanecimiento** se debe a una disminución transitoria de la presión arterial que da lugar a hipoperfusión cerebral.

Efectos de la temperatura En un *medio frío* en el que las arteriolas de las extremidades inferiores están constreñidas, la depresión inicial en la presión arterial puede ser pequeña a pesar del descenso en el volumen sistólico. La explicación es que la resistencia arteriolar alta retrasa la transferencia de sangre desde los depósitos torácicos a las piernas. Como resultado, la respuesta simpática al pequeño descenso de la presión arterial media puede que exista de hecho antes de que se pueda producir un remansamiento adicional. En un *medio cálido* donde las arteriolas de la piel están más dilatadas, el ortostatismo da lugar a una transferencia más rápida de sangre desde los depósitos torácicos hasta las piernas, N25-4 de modo que, antes de que pueda desarrollarse la respuesta simpática, los descensos iniciales en el volumen sistólico, la presión arterial media y la presión del pulso pueden ser grandes. De esta manera, los soldados que se mantienen quietos en bipedestación en posición de firmes en medios cálidos tienen más probabilidades de desmayarse que aquellos que marchan en medios fríos por las diferencias en la actividad de la bomba muscular y la vasoconstricción.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N25-2 Volumen hipotético de sangre remansada durante el ortostatismo

Colaboración de Emile Boulpaep

En el ejemplo mostrado en la figura 25-3*B*, la columna de sangre alcanzaría una altura de 100 cm. Como el cilindro horizontal en la figura 25-3*A* tenía una longitud de 180 cm, al girar el vaso y colocarlo erguido se reduciría la longitud en 80 cm. ¿Cuánto volumen se desplazó hacia la parte inferior del vaso erguido distensible? La respuesta es el volumen en la parte alta de la región blanca de la figura 25-3*B*, que es el producto de la longitud de 80 cm por el área de sección transversal:

$$\text{Volumen remansado hipotético} = (80\,\text{cm}) \cdot \pi(3\,\text{cm})^2 = 2.262\,\text{cm}^3 \approx 2{,}3\,\text{l} \quad \textbf{(NE 25-7)}$$

N25-3 Respuestas barorreceptoras en el ortostatismo

Colaboración de Emile Boulpaep

Como se señala en el texto (v. pág. 576), el ortostatismo da lugar a la siguiente secuencia de acontecimientos: disminución del retorno venoso → disminución de la PAD → disminución del volumen sistólico → disminución de la presión arterial → respuesta de los barorreceptores de alta presión (v. págs. 536-537) → aumento de eferencias simpáticas → vasoconstricción generalizada y aumento de frecuencia cardíaca/contractilidad. Como el descenso de la PAD se produce pronto en esta secuencia, podríamos preguntarnos qué papel desempeñan los barorreceptores de baja presión en la respuesta. La disminución del estiramiento auricular ejerce muy poco efecto sobre la frecuencia cardíaca (v. pág. 547) y da lugar a un aumento de las eferencias simpáticas solamente hacia los riñones (causando vasoconstricción renal). Por tanto, los barorreceptores de baja presión aportan una contribución menor a la respuesta ortostática global (vasoconstricción generalizada y aumento de la frecuencia cardíaca/contractilidad).

N25-4 Efectos de la temperatura sobre el remansamiento venoso

Colaboración de Emile Boulpaep

Como se comenta en la página 565, la contracción del músculo esquelético en las piernas (la «bomba muscular», v. fig. 24-6) impulsa la sangre desde las venas grandes en las extremidades inferiores hacia el corazón. Por el contrario, el lecho vascular en las piernas se rellena desde el lado arterial cada vez que se relajan los músculos esqueléticos. Obviamente, la resistencia del flujo de entrada arteriolar afecta al ritmo con el que se rellenan las venas en la pierna tras la acción de la bomba muscular. Las arteriolas se dilatan cuando las piernas están a una temperatura elevada, disminuyendo la resistencia del flujo de entrada de sangre hacia los vasos dependientes. Por tanto, el remansamiento venoso se agrava a temperaturas altas, lo que explicaría por qué los soldados tienden a desmayarse en dichas condiciones.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

TABLA 25-1 Factores que influyen en el grado de respuesta ortostática*

Volumen sanguíneo total
Distribución del volumen sanguíneo
Tamaño de los vasos en las regiones inferiores del cuerpo
Distensibilidad vascular
Presión de llenado sistémica media (presión en ausencia de gasto cardíaco)
Nivel al cual la presión efectiva cero se localiza normalmente en un individuo concreto
Grado de inclinación
Tono muscular esquelético; fuerza y ritmo de la contracción intermitente de los músculos esqueléticos
Suficiencia vascular
Tono muscular abdominal
Temperatura
Respuesta de los receptores de baja presión
Respuesta de los barorreceptores de alta presión
Actividad del sistema simpático
Frecuencia cardíaca inicial
Contractilidad miocárdica inicial
Sensibilidad del músculo liso vascular a la estimulación simpática

*Es decir, cuánto aumenta la frecuencia cardíaca y la resistencia vascular periférica con la bipedestación.

RESPUESTAS AL ESTRÉS EMOCIONAL AGUDO

La reacción de lucha o huida es una respuesta simpática controlada centralmente en la corteza y en el hipotálamo

Las respuestas emocionales muestran una gran variabilidad de una persona a otra. Una reacción emocional intensa puede simular la **respuesta de lucha o huida** de los animales (v. pág. 345). Esta reacción defensiva provoca un aumento generalizado en el tono del músculo esquelético y una mayor atención sensorial.

La conducta de lucha o huida es un ejemplo extremo de una respuesta de estrés agudo integrada que se origina por completo dentro del sistema nervioso central (SNC) sin implicación de sensores o reflejos periféricos. La respuesta se debe a la activación de centros sensoriales en la **corteza** (fig. 25-4), la cual activa a una parte del sistema límbico llamada **amígdala** (v. pág. 349). La amígdala activa a su vez al **locus cerúleo** (v. pág. 312), situado en el puente, así como a núcleos hipotalámicos. Las neuronas noradrenérgicas en el locus cerúleo se proyectan a casi cualquier parte del SNC (v. fig. 13-7*A*), incluyendo al **núcleo paraventricular hipotalámico (NPH),** que produce una respuesta endocrina y del SNA. La *respuesta endocrina* del NPH consiste en: 1) la liberación de arginina vasopresina (AVP) desde las neuronas magnocelulares en el NPH (v. fig. 40-8), reduciendo de este modo la diuresis (v. págs. 817-818), y 2) la liberación de hormona liberadora de corticotropina (CRH; v. pág. 1023) desde neuronas parvocelulares en el NPH, activando al eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal y liberando por tanto cortisol, que es importante para la respuesta metabólica al estrés. La *respuesta del SNA* del NPH depende de proyecciones a: 1) núcleos autónomos en el tronco encefálico (núcleo motor dorsal del vago, zona rostral ventrolateral del bulbo raquídeo y núcleo del tracto solitario [NTS]) que forman parte del **centro cardiovascular bulbar** (v. pág. 537), y 2) proyecciones directas a la **columna intermediolateral espinal** (v. fig. 25-4).

La respuesta de lucha o huida supone en conjunto lo siguiente:

1. **Flujo sanguíneo del músculo esquelético.** En algunos animales, pero quizás no en los seres humanos, la activación de las neuronas colinérgicas simpáticas posganglionares (v. págs. 342-343) causa *directamente* un ascenso rápido en el flujo sanguíneo al músculo esquelético (v. pág. 539). En los seres humanos y en otros mamíferos el flujo también aumenta *secundariamente* con mayor lentitud y de manera menos espectacular porque la médula suprarrenal libera adrenalina, que actúa sobre los receptores adrenérgicos β_2 en los vasos sanguíneos del músculo esquelético. El resultado es una dilatación y un aumento del flujo sanguíneo. En una reacción de lucha o huida completa el ejercicio muscular genera metabolitos que aumentan aún más el flujo sanguíneo del músculo esquelético (v. págs. 563-564). Por supuesto, los seres humanos puede que no ejerciten el músculo esquelético en respuesta a un estrés interno (p. ej., ansiedad o pánico).
2. **Flujo sanguíneo cutáneo.** La respuesta **simpática** ocasiona pocos cambios en el flujo sanguíneo a la piel, a menos que estimule la sudoración. La vía nerviosa consta de neuronas colinérgicas simpáticas (v. págs. 342-343) que liberan acetilcolina y quizás neurotransmisores vasodilatadores (p. ej., péptido relacionado con el gen de la calcitonina, péptido intestinal vasoactivo). La acetilcolina provoca la secreción de sudor y posiblemente la formación local de cininas (v. págs. 553-554). Estas cininas aumentan la permeabilidad capilar y presumiblemente dilatan también las arteriolas, pero constriñen las vénulas (es decir, aumentan la presión en la zona intermedia del capilar). El resultado será un aumento de la filtración de líquido desde los capilares cutáneos hacia el intersticio provocando tumefacción dérmica.
3. **Médula suprarrenal.** Las neuronas simpáticas preganglionares estimulan a las células cromafines para liberar adrenalina, la cual provoca vasodilatación en el músculo (a través de receptores adrenérgicos β_2) y vasoconstricción en el riñón y en los lechos esplácnicos (a través de receptores adrenérgicos α_1).
4. **Flujo sanguíneo renal y esplácnico.** El aumento de la actividad simpática provoca vasoconstricción, y por tanto disminución del flujo sanguíneo, en la práctica totalidad de los lechos vasculares. La liberación sistémica de adrenalina también vasoconstriñe estos lechos vasculares ricos en receptores adrenérgicos α_1.
5. **Venas.** La mayoría de las venas se constriñen en respuesta a la estimulación simpática.
6. **El corazón.** El aumento de la actividad simpática y la disminución de la actividad vagal producen un aumento de la frecuencia cardíaca y de la contractilidad, de manera que aumenta el gasto cardíaco.
7. **Volumen sanguíneo.** Los valores plasmáticos elevados de AVP disminuyen la diuresis y mantienen el volumen sanguíneo.
8. **Presión arterial media.** El resultado global de los cambios de resistencia vascular puede ser una disminución o un aumento de la resistencia periférica total en función del equilibrio entre vasodilatación y vasoconstricción. No obstante, como el gasto cardíaco aumenta, el resultado neto del incremento del gasto cardíaco y del cambio de la resistencia es una elevación de la presión arterial.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

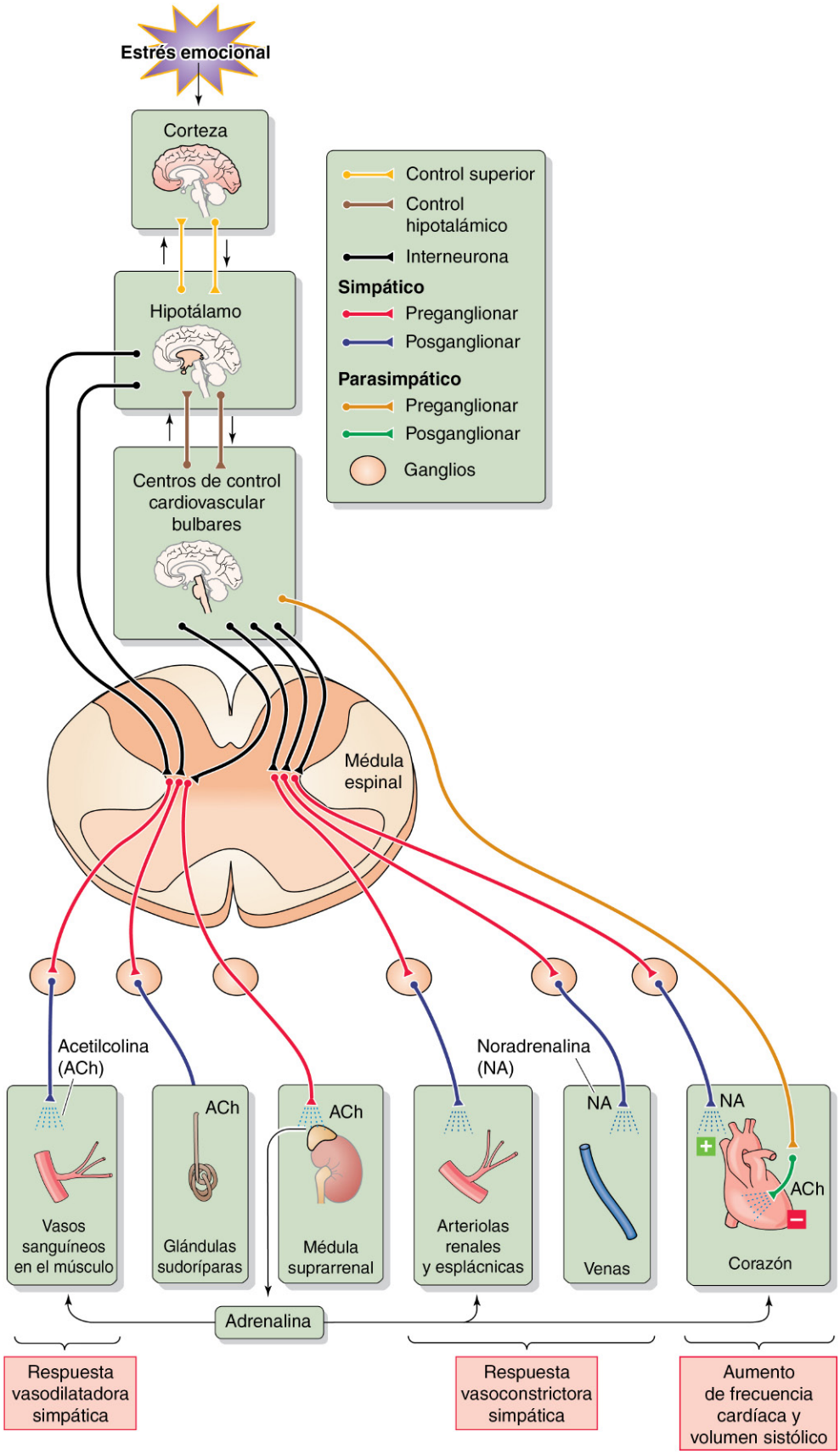


Figura 25-4 Respuesta de lucha o huida.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

El desmayo común refleja fundamentalmente una respuesta parasimpática causada por un estrés emocional brusco

Cerca del 20% de los seres humanos experimenta uno o más episodios de desvanecimientos durante la adolescencia. Este tipo de desmayo se conoce como síncope vasopresor o **síncope vasovagal (SVV).** Aproximadamente el 40% de los casos de síncopes que se ven ambulatoriamente tienen una naturaleza vasovagal. El SVV puede producirse en respuesta a un estrés emocional súbito, una flebotomía, ante la vista de la sangre o con un dolor agudo. El desvanecimiento suele producirse cuando el individuo está de pie o sentado, pero es raro en la posición de decúbito. La pérdida de consciencia se debe a la disminución transitoria de la presión de perfusión cerebral. La reacción de los animales «haciéndose el muerto» es el equivalente al SVV en los seres humanos.

El SVV se origina por la activación de áreas concretas en la corteza cerebral. De hecho, la estimulación de áreas en la circunvolución del cíngulo anterior puede desencadenar un desvanecimiento. Aunque se desconoce cuál es el desencadenante exacto, el SVV se ha atribuido a la activación del **reflejo de Bezold-Jarisch.** Este reflejo, descrito originariamente como la respuesta cardiorrespiratoria a la inyección intravenosa de alcaloides de *Veratrum,* provoca bradicardia, hipotensión y apnea. En animales de laboratorio, la estimulación de los barorreceptores arteriales (v. pág. 534) o de los barorreceptores ventriculares (v. pág. 547) por cualquiera de una amplia gama de sustancias químicas, como alcaloides de *Veratrum,* nicotina, capsaicina, histamina, serotonina y venenos de serpientes e insectos, también puede desencadenar el reflejo de Bezold-Jarisch. La inyección coronaria de material de contraste en los seres humanos o de sustancias trombolíticas puede causar un SVV, presumiblemente por la estimulación de receptores ventriculares. Es posible que estos estímulos químicos activen a los mismos canales TRPC sensibles al estiramiento de los barorreceptores arteriales (v. págs. 534-535) que suelen activarse por una presión arterial alta. En los seres humanos otros desencadenantes claramente diferentes de los que se sabe que desencadenan el reflejo de Bezold-Jarisch también pueden provocar un SVV. Con independencia de cuál sea el estímulo provocador, las aferencias vagales transportan señales a los centros superiores del SNC, que actúan a través de núcleos autónomos en el bulbo raquídeo para provocar una estimulación masiva del sistema parasimpático y una abolición del tono simpático.

El SVV supone cambios en varios parámetros (fig. 25-5):

1. **Resistencia periférica total.** La eliminación del tono simpático de los vasos de resistencia del músculo esquelético, esplácnicos, renales y de la circulación cerebral provoca una vasodilatación masiva. El descenso consiguiente de la presión arterial es incapaz de activar la respuesta barorreceptora normal.
2. **Gasto cardíaco.** Una eferencia vagal intensa al corazón provoca bradicardia y disminución del volumen sistólico, dando lugar a un descenso importante del gasto cardíaco. Como la atropina, un antagonista del receptor muscarínico, no impide de un modo fiable el síncope, se cree que la disminución del tono simpático al corazón también puede desempeñar algún cometido en la aparición de bradicardia.
3. **Presión arterial.** La combinación de un descenso brusco de la resistencia periférica total y del gasto cardíaco da lugar a un descenso notable de la presión arterial media.
4. **Flujo sanguíneo cerebral.** El descenso en la presión arterial media provoca una isquemia cerebral global. Si la disminución del flujo sanguíneo cerebral persiste durante unos pocos segundos el resultado será un mareo o debilidad. En caso de que durase más de 10 segundos el individuo perdería la consciencia. El estrés que subyace en el desvanecimiento común también puede provocar hiperventilación, que reduce la P_{CO_2} arterial (v. pág. 680). La constricción resultante de los vasos sanguíneos cerebrales (v. pág. 559) deteriora aún más el flujo sanguíneo cerebral, con lo que aumenta la probabilidad de desmayos.
5. **Otras manifestaciones de una actividad alterada del SNA.** La palidez de la piel y la sudoración (gotas de sudor) son signos que suelen aparecer antes de perderse la consciencia. Una estimulación vagal intensa del aparato gastrointestinal puede provocar un dolor epigástrico que se interpreta como náuseas. La

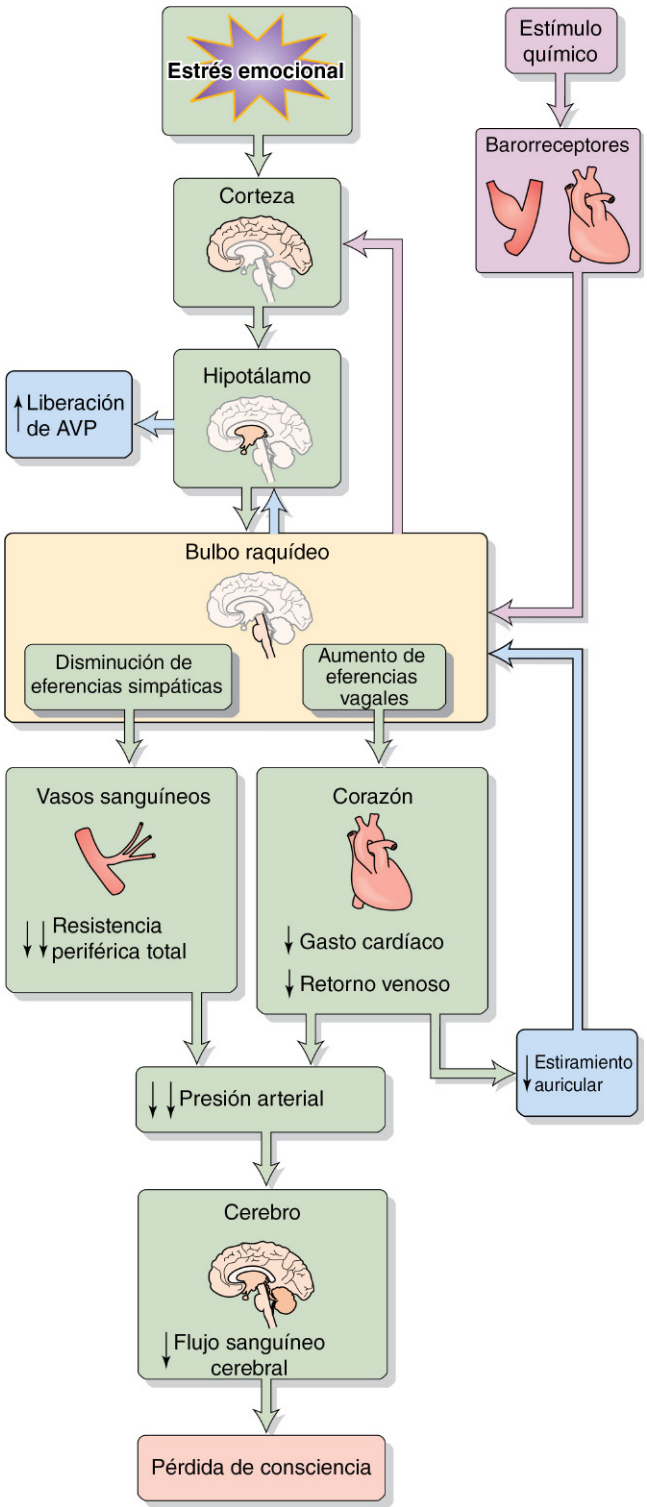


Figura 25-5 Síncope vasovagal.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

estimulación parasimpática también puede provocar midriasis (dilatación pupilar) y visión borrosa. N25-5

Los desmayos suelen producirse en habitaciones calurosas (v. págs. 576-577), después de una pérdida de volumen (p. ej., deshidratación o hemorragia), después de levantarse o después de otras maniobras que tiendan a disminuir la presión arterial media. Podría pensarse que estas situaciones estresantes desencadenarían respuestas barorreceptoras que aumentarían el gasto cardíaco y la resistencia vascular, disminuyendo de este modo la probabilidad de desvanecimientos. Sin embargo, el mismo patrón integrado de actividad cerebral que orquesta el SVV también parece suprimir los reflejos barorreceptores previsibles que de otro modo contrarrestarían el síncope. N25-6

Después de recuperar la consciencia el paciente suele notar oliguria (disminución de la diuresis) secundaria a los niveles plasmáticos altos de AVP (conocida también como hormona antidiurética; v. págs. 817-819). La elevación de las concentraciones de AVP puede deberse en parte a la disminución del estiramiento auricular que ocurre durante períodos de disminución del retorno venoso (v. págs. 546-547). La persistencia de la palidez y las náuseas después de un desvanecimiento puede deberse también a los niveles altos de AVP circulante.

RESPUESTA AL EJERCICIO

La adaptación al ejercicio probablemente sea la situación que plantee las demandas más altas a la función circulatoria. El rasgo más importante de la respuesta cardiovascular al ejercicio es un aumento del gasto cardíaco, que puede ser cuatro o cinco veces mayor que en una situación de reposo. El aumento del gasto cardíaco durante el ejercicio se debe más al aumento de la frecuencia cardíaca (3 veces mayor que el valor control) que al aumento del volumen sistólico (1,5 veces el valor control). La respuesta cardiovascular al ejercicio tiene componentes tempranos y tardíos que se originan en centros superiores del SNC (tempranos), por cambios mecánicos y químicos provocados por la contracción del músculo esquelético (tardíos) y por varios reflejos (tardíos).

Los primeros fisiólogos sugerían que la contracción muscular provocaba cambios mecánicos y químicos que desencadenaban un aumento del gasto cardíaco

La contracción del músculo esquelético produce cambios cardiovasculares similares a los que ocurren durante el ejercicio. De hecho, los primeros fisiólogos pensaban que estos efectos del músculo esquelético desencadenaban *todos* los cambios cardiovasculares asociados al ejercicio. Ahora sabemos que estos efectos del músculo esquelético solo tienen importancia para las respuestas cardiovasculares *tardías* en el ejercicio. La contracción muscular afecta directamente al sistema cardiovascular de dos formas (fig. 25-6), a través de una respuesta mecánica que aumenta el retorno venoso y mediante una respuesta química que dilata los vasos sanguíneos en el músculo activo.

Respuesta mecánica: aumento del retorno venoso La acción de bombeo que ejerce el músculo esquelético que se contrae mejora el retorno venoso (v. págs. 516 y 565). Como resultado aumentan la PAD, la presión telediastólica ventricular y el volumen telediastólico. Según el mecanismo de Starling (v. págs. 524-526), el resultado debería ser un aumento del volumen sistólico.

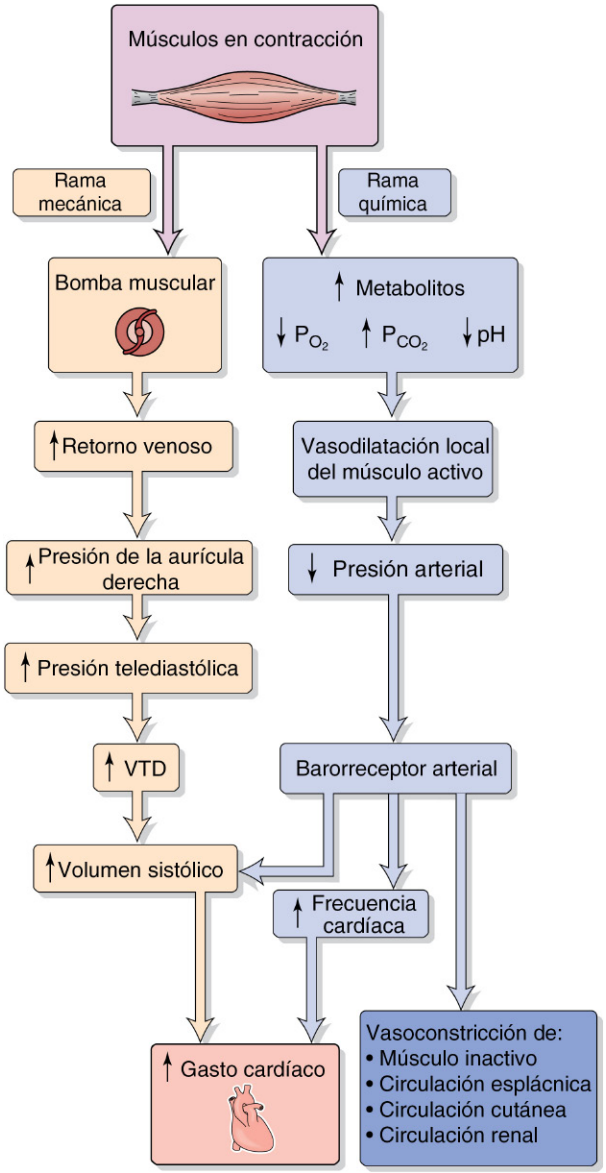


Figura 25-6 Modelo inicial de cómo afecta el ejercicio a la función cardiovascular. VTD, volumen telediastólico.

Respuesta química: vasodilatación local en el músculo activo Un aumento del metabolismo del músculo esquelético genera numerosos cambios en la bioquímica del líquido intersticial. Disminuyen la P_{O_2} y el pH, mientras que se van acumulando otros metabolitos (CO_2, ácido láctico, K^+ y adenosina). Además, la acumulación de metabolitos provoca un aumento de la osmolaridad intersticial. Después de un pequeño retraso que sigue al inicio de la contracción muscular, los cambios químicos que se desarrollan determinan la dilatación de las arteriolas (v. págs. 477-478 y 563-564), lo que conduce a una disminución de la presión arterial. Sin embargo, esta disminución es transitoria debido a la intervención de la respuesta barorreceptora (v. pág. 534), que aumenta la frecuencia cardíaca y el volumen sistólico, y por tanto el gasto cardíaco. Al mismo tiempo, el reflejo barorreceptor constriñe las regiones musculares inactivas y las circulaciones esplácnica, renal y cutánea.

Los fisiólogos cardiovasculares pensaron durante mucho tiempo que las ramas mecánica y química de la figura 25-6,

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N25-5 Signos y síntomas oculares asociados al desvanecimiento

Colaboración de Emile Boulpaep

En las páginas 579-580 el texto señala que el desvanecimiento puede asociarse a midriasis (dilatación de la pupila) y a visión borrosa. Además, también puede asociarse a visión nublada.

La **midriasis** que puede aparecer durante la pérdida de consciencia *no* es una consecuencia directa de la fuerte estimulación parasimpática que subyace en el episodio de desvanecimiento. La estimulación del componente autónomo (parasimpático) del III par craneal (v. págs. 338-339, fig. 14-4) daría lugar a la *contracción* del músculo esfínter del iris y por tanto a **miosis** (constricción pupilar). ¿Cómo se origina la midriasis? Es probable que la isquemia cerebral que conduce al estado mental alterado del desvanecimiento provoque también una parálisis de las fibras preganglionares que se originan en el núcleo oculomotor (Edinger-Westphal) (v. fig. 14-5), dando lugar a una relajación del músculo del esfínter del iris y por tanto a midriasis. Obsérvese que el músculo dilatador del iris está inervado por fibras *simpáticas* posganglionares que emanan del ganglio cervical superior. Evidentemente, la hipoperfusión cerebral que desencadena el desvanecimiento tiene un efecto menor sobre el sistema simpático que causa la dilatación de la pupila.

La **visión borrosa** antes o después de la pérdida de consciencia puede ser una consecuencia directa de una estimulación parasimpática fuerte. Las fibras de la zónula ciliar son elementos elásticos que tienden a estirar el cristalino en dirección radial y por tanto lo aplanan. El músculo ciliar que rodea al cristalino está compuesto de fibras de músculo liso dispuestas radialmente y circularmente. El efecto principal de la contracción del músculo ciliar es relajar la tensión radial ejercida por las fibras de la zónula elástica, permitiendo por tanto que el cristalino adopte una forma más curvada. Una curvatura mayor de la superficie frontal del cristalino aumenta su potencia focal (v. ecuación 15-1). Es posible que la intensa estimulación parasimpática pudiera causar la visión borrosa debido a la siguiente secuencia de acontecimientos: las fibras preganglionares en el núcleo oculomotor (Edinger-Westphal) establecen sinapsis en el ganglio ciliar con las fibras parasimpáticas posganglionares que inervan a las fibras del músculo liso del músculo ciliar. La activación parasimpática de este sistema provocaría que el cristalino se acomodase para objetos muy próximos al ojo. Por tanto, el paciente experimentaría visión borrosa para cualquier objeto que estuviese más alejado del ojo.

La **visión nublada** puede formar parte de los pródromos del desmayo y se debe presumiblemente a la pérdida de la perfusión retiniana adecuada.

N25-6 Supresión de la respuesta barorreceptora clásica en el síncope vasovagal

Colaboración de Emile Boulpaep

Ciertas sustancias químicas pueden provocar un síncope vasovagal en casos infrecuentes.

Una hipótesis es que ciertas sustancias químicas que estimulan a los canales TRPC de los barorreceptores pueden activar al máximo a estos barorreceptores, como si la presión arterial hubiera aumentado de forma notable. Según este punto de vista, el síncope vasovagal es la respuesta adecuada: disminución del gasto cardíaco y disminución de la resistencia periférica. Aunque la presión arterial desciende, los vasos se colapsan y se desvanece el estiramiento de las paredes de los vasos sanguíneos, los barorreceptores seguirán comportándose aún como si estuvieran estimulados al máximo.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

originadas ambas en el músculo activo, eran responsables del aumento del gasto cardíaco durante el ejercicio. Sin embargo, la figura 25-6 no solo es incompleta, sino que algunas de sus predicciones son incorrectas o no suceden en el orden previsto. En cuanto al *efecto mecánico* sobre el retorno venoso, el modelo predice una elevación en la presión telediastólica ventricular y por tanto en el volumen telediastólico. En lo referente al *efecto químico,* el modelo predice que los cambios químicos en el músculo activo tardarían un tiempo en producir vasodilatación local. Por tanto, debe haber un lapso de tiempo entre el inicio del ejercicio y el descenso de la presión arterial media que desencadene la respuesta barorreceptora (p.ej., un aumento de la frecuencia cardíaca).

En la década de 1950 Rushmer verificó estas predicciones en perros adiestrados no anestesiados. Mediante el registro de la *rama mecánica* de la figura 25-6 comprobó que al inicio del ejercicio la presión telediastólica ventricular *no* aumenta y que el volumen telediastólico del ventrículo izquierdo disminuye en lugar de incrementarse. Estos resultados ponen en entredicho el papel fundamental del mecanismo de Starling en la elevación del volumen sistólico durante el ejercicio. Mediante el registro de la *rama química* de la figura 25-6 Rushmer *no* observó una disminución transitoria de la presión arterial media, poniendo por tanto en duda la importancia del reflejo barorreceptor. Además, observó que *no* había un retraso entre el inicio del ejercicio y el aumento de la frecuencia cardíaca, poniendo por tanto en entredicho la idea de que la vasodilatación inducida químicamente está en la raíz de la taquicardia.

La explicación para estas discrepancias entre los resultados previstos y los reales es la presencia de una orden central que activa rápidamente a la división simpática del SNA.

Una orden central organiza una respuesta cardiovascular integrada al ejercicio

Una **orden central** controla la activación paralela de la corteza motora (v. págs. 402-403) y los centros cardiovasculares durante el ejercicio. La orden central implica a áreas cerebrales como la **corteza prefrontal medial** (implicada en el pensamiento y la planificación del ejercicio) así como la ínsula y la circunvolución del cíngulo anterior, que son **porciones corticales del sistema límbico** (v. pág. 349). De hecho, la corteza prefrontal medial recibe numerosas aferencias límbicas. Asimismo, ambos centros corticales modulan la actividad simpática relacionada con el estrés, incluyendo las aferencias simpáticas asociadas al ejercicio. N25-7 Rushmer y sus colaboradores exploraron varios focos en el diencéfalo (v. pág. 270) de perros para comprobar si la estimulación de cualquiera de ellos podría simular la respuesta simpática integrada al ejercicio. En la década de 1950 observó que la estimulación de los campos H_2 de Forel en el tálamo ventral o de neuronas de la sustancia gris periventricular del hipotálamo reproducían todos los detalles de la respuesta cardíaca al ejercicio, incluso aunque los músculos del perro estuviesen por completo en reposo. Los principales centros de mando se proyectan hasta la zona lateral del hipotálamo, la zona ventrolateral rostral del bulbo raquídeo y el NTS para llevar a cabo adaptaciones autónomas adecuadas para el ejercicio (fig. 25-7):

1. **Aumento del gasto cardíaco.** El incremento de las eferencias simpáticas al corazón provoca una taquicardia precoz y un aumento de la contractilidad, generando una rápida elevación del gasto cardíaco.
2. **Vasoconstricción.** Las eferencias simpáticas desde el bulbo raquídeo provocan vasoconstricción en las regiones musculares inactivas y en las circulaciones renal, esplácnica y cutánea. El efecto neto es lograr que haya más sangre disponible para dirigirla hacia los músculos que están contrayéndose. Salvo durante el ejercicio máximo, el aumento de la resistencia esplácnica y renal no da lugar a una disminución del flujo sanguíneo a las vísceras abdominales y los riñones. Más bien, como la presión arterial aumenta junto con un incremento de la resistencia vascular renal y esplácnica, el flujo sanguíneo *absoluto* se mantiene cerca de sus valores en reposo en estos tejidos, incluso aunque aumente de forma notable el flujo al músculo esquelético. Sin embargo, el flujo sanguíneo *fraccionado* (es decir, flujo sanguíneo local normalizado con respecto al gasto cardíaco) sí disminuye en estas regiones. En la fase inicial del ejercicio disminuye también el flujo sanguíneo a la piel. Sin embargo, el flujo sanguíneo cutáneo aumenta a la larga, lo que refleja el intento del sistema termorregulador para evitar que la temperatura corporal aumente demasiado (v. págs. 1200-1201).
3. **Vasodilatación precoz en el músculo activo.** En los perros, pero no en los seres humanos u otros primates, la orden central al inicio del ejercicio estimula a neuronas hipotalámicas cuyos axones rodean a los centros cardiovasculares bulbares y establecen sinapsis en neuronas simpáticas preganglionares en la médula espinal (v. pág. 539). Estas neuronas establecen sinapsis en fibras vasodilatadoras simpáticas colinérgicas que inervan al músculo liso vascular y desencadenan una vasodilatación periférica precoz en el músculo esquelético activo. Como se comenta en el apartado siguiente, la respuesta «química» local tardía refuerza más tarde esta vasodilatación.

El aumento del grado de alerta que acompaña al estado previo al ejercicio puede activar todos los componentes de la respuesta precoz a dicho ejercicio. Tal respuesta precoz se parece a la reacción de lucha o huida. Los ajustes cardiovasculares anticipatorios en el ser humano preparan al cuerpo para aumentar el metabolismo del músculo esquelético que va a ejercitarse. En el caso de los velocistas de una carrera de 100 metros lisos, la respuesta anticipatoria les prepara para suministrar un gasto cardíaco mayor y desviar simultáneamente el aumento del flujo sanguíneo alejándolo de los tejidos que no necesitan dicho incremento.

El músculo y los reflejos barorreceptores, los metabolitos, el retorno venoso, la histamina, la adrenalina y el aumento de la temperatura refuerzan la respuesta al ejercicio

Aparte de los acontecimientos orquestados por el centro de mando, la respuesta cardiovascular integrada al ejercicio consta de lo siguiente:

1. **Reflejo presor del ejercicio.** Un impulso nervioso llamado reflejo presor del ejercicio se origina en el músculo que va a ejercitarse propiamente dicho. La contracción activa a receptores de estiramiento que perciben la tensión muscular y también puede activar a quimiorreceptores que detectan metabolitos. Las señales procedentes de dichos receptores viajan a través de fibras sensoriales pequeñas débilmente mielinizadas (Aδ o grupo III en la tabla 12-1) y amielínicas (C o grupo IV) desde el músculo esquelético a la médula espinal y posteriormente hacia los centros de control cardiovascular bulbares. Esta aferencia sensorial refuerza la aferencia central al centro de control cardiovascular, y de este modo mantiene la actividad simpática.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N25-7 Órdenes centrales para el ejercicio originadas fuera del bulbo raquídeo

Colaboración de Emile Boulpaep

Un aumento de las eferencias simpáticas desde el centro cardiovascular bulbar explicaría por sí sola la *respuesta ventricular* inmediata durante el ejercicio. El incremento de las eferencias simpáticas desde los centros bulbares explicaría también la vasoconstricción inmediata en los músculos inactivos y en las circulaciones esplácnica, renal y cutánea. Sin embargo, las señales simpáticas originadas en el bulbo raquídeo *no pueden* justificar otra respuesta inmediata al ejercicio que ocurre en los perros (aunque no en seres humanos y otros primates) como es la rápida vasodilatación que sucede solamente en el músculo esquelético *activo*. Por el contrario, la estimulación experimental de los centros bulbares constreñirá *todos* los lechos musculares.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

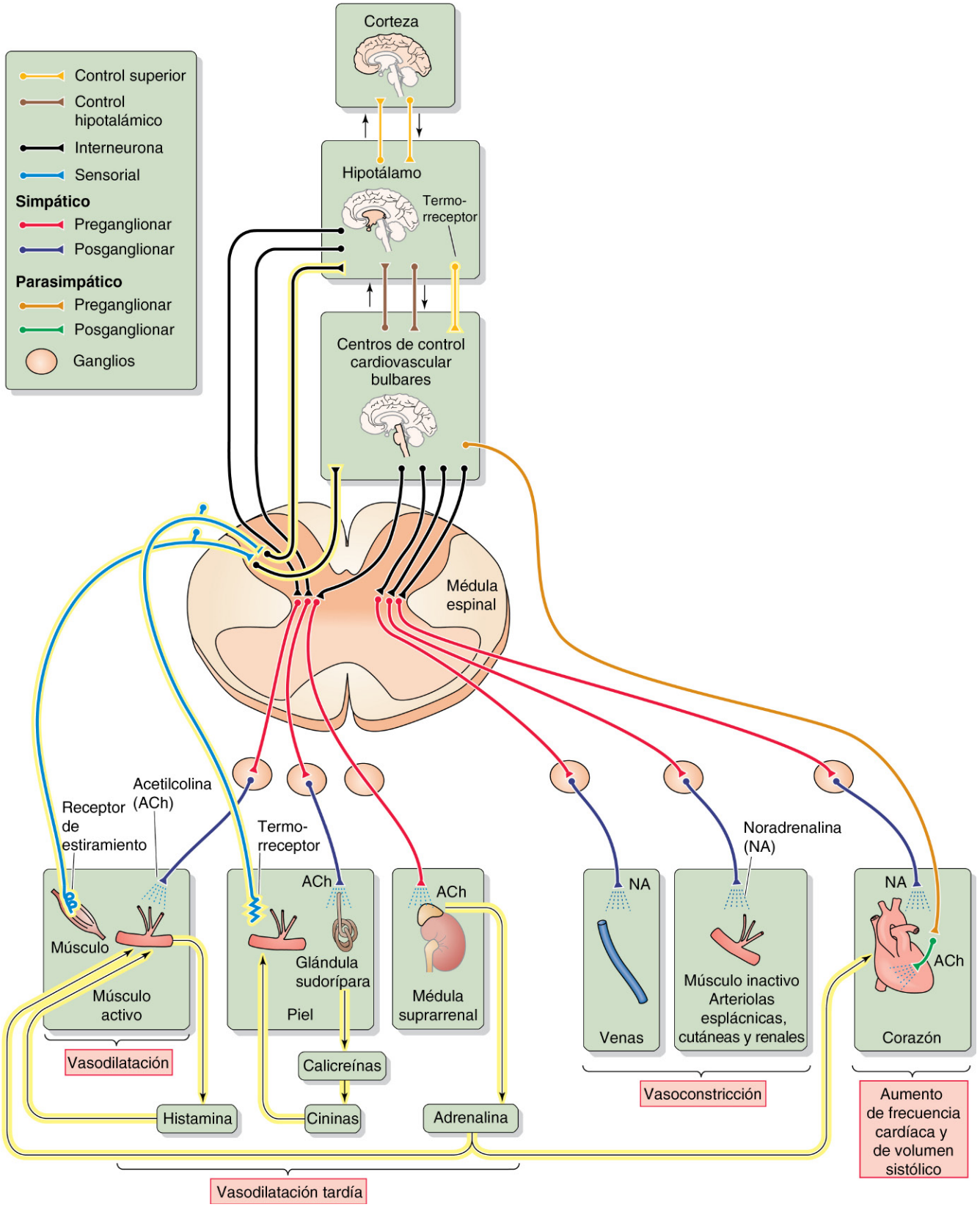


Figura 25-7 Respuesta cardiovascular integrada al ejercicio. El hipotálamo orquesta una respuesta *temprana* que consta de vasodilatación del músculo activo (cuyo mecanismo es controvertido en los seres humanos), vasoconstricción de ciertos tejidos inactivos y un aumento del gasto cardíaco. Además de las respuestas mostradas en la figura 25-6, las respuestas *tardías (destacadas en amarillo)* incluyen la liberación de histamina, calicreínas y adrenalina, dando lugar a una vasodilatación tardía. Las respuestas químicas locales tardías desde los músculos que están contrayéndose mantienen las respuestas cardiovasculares precoces. Los termorreceptores cutáneos desencadenan una vasodilatación tardía en la piel.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

2. **Barorreflejos arteriales.** La elevación de la presión arterial media secundaria al aumento del gasto cardíaco y a la vasoconstricción fuera del músculo activo normalmente desaceleraría al corazón. Sin embargo, la orden central cambia la sensibilidad del **barorreflejo arterial,** de manera que el corazón solo se desacelera a presiones arteriales mucho mayores. Por otro lado, el reflejo barorreceptor mantiene la presión arterial media si la resistencia periférica total disminuye por una vasodilatación masiva en el músculo esquelético en ejercicio.
3. **Vasodilatación desencadenada por metabolitos en el músculo esquelético.** Los *metabolitos* liberados localmente (v. fig. 25-7) dilatan los vasos de resistencia y reclutan capilares que no habían recibido flujo sanguíneo en reposo (v. págs. 563-564). Como resultado de este descenso en la resistencia y conjuntamente con el aumento del gasto cardíaco, el flujo sanguíneo al músculo esquelético puede llegar a ser hasta 20 veces mayor que en el músculo esquelético en reposo. Este efecto vasodilatador de los metabolitos supera con facilidad cualquier tendencia vasoconstrictora producida por la noradrenalina.
4. **Aumento del retorno venoso.** La orden central comentada en el apartado anterior explica el incremento precoz del gasto cardíaco durante el ejercicio. Las ramas mecánica y química descritas en la figura 25-6 sostienen aún más este gasto cardíaco alto. Desde un punto de vista mecánico, la **bomba muscular** aumenta el retorno venoso e incrementa el volumen sistólico mediante el **mecanismo de Starling.** Los mediadores químicos dan lugar a una vasodilatación de los lechos musculares activos que conduce a una movilización rápida de sangre desde el volumen sanguíneo central al músculo en ejercicio.
5. **Liberación de histamina.** Las células cercanas a las arteriolas pueden liberar sus depósitos intracelulares de histamina, un vasodilatador potente (v. tabla 20-8). Aunque estas células que contienen histamina están quiescentes cuando los nervios simpáticos liberan *noradrenalina,* la liberan cuando se desvanece el tono simpático. La presión en los capilares musculares aumenta por la relajación de las arteriolas y de los esfínteres precapilares, provocando extravasación de líquido y un aumento del flujo linfático.
6. **Liberación de adrenalina.** Durante el ejercicio intenso las fibras simpáticas preganglionares que inervan a la médula suprarrenal estimulan la liberación de adrenalina. Los efectos sistémicos de la adrenalina circulante sobre los receptores adrenérgicos β_1 cardíacos potencian los efectos nerviosos sobre el corazón, aumentando de este modo el gasto cardíaco. La adrenalina circulante también actúa sobre los receptores adrenérgicos β_2 vasculares aumentando la vasodilatación, sobre todo en el músculo esquelético y en el corazón.
7. **Regulación de la temperatura corporal central.** Cuando el ejercicio se mantiene en el tiempo, el aumento del metabolismo produce una elevación de la temperatura corporal, lo que activa a **células termosensibles** en el hipotálamo (v. pág. 1199). Esta activación tiene dos efectos y ambos promueven la pérdida de calor a través de la piel como parte de la respuesta termorreguladora (v. pág. 1200). En primer lugar, el hipotálamo envía señales al bulbo raquídeo para inhibir su actividad simpática vasoconstrictora, aumentando de este modo el flujo sanguíneo cutáneo. Recuérdese que la vasoconstricción forma parte de la respuesta precoz al ejercicio (v. anteriormente). En segundo lugar, el hipotálamo activa a fibras colinérgicas simpáticas que van hacia las glándulas sudoríparas ocasionando un aumento de la producción de sudor y una vasodilatación cutánea indirecta que puede implicar la formación de cininas. Además, estas neuronas pueden liberar simultáneamente neurotransmisores que dilatan directamente los vasos cutáneos (v. pág. 571).

RESPUESTA A LA HEMORRAGIA

Si una persona pierde rápidamente <10 o el 20% del volumen sanguíneo total desde una *vena* grande, la disminución del volumen intravascular resulta en descensos secuenciales en el volumen sanguíneo central, en el retorno venoso, el llenado ventricular, el volumen sistólico, el gasto cardíaco y por tanto en la presión arterial media. Sin embargo, si la pérdida de sangre procede de una *arteria* periférica grande, la presión arterial media en las arterias centrales no disminuye hasta que se produce un descenso del gasto cardíaco secundario a la disminución del retorno venoso. Por supuesto, la presión arterial media disminuye de inmediato si las pérdidas sanguíneas tienen lugar desde un aneurisma aórtico roto.

Las hemorragias copiosas en las que se pierde el 30% o más del volumen sanguíneo total producen un **shock hipovolémico.** El shock es un estado de insuficiencia circulatoria que se caracteriza por una hipoperfusión de los tejidos periféricos. Durante este estado la presión arterial *sistólica* suele ser <90 mmHg y la presión arterial *media* de <70 mmHg. Por motivos que aclararemos más adelante, en el momento en el que se registra una disminución significativa de la presión arterial media ya se evidencian otros signos del shock. Los primeros signos pueden ser un estrechamiento de la presión del pulso y la sensación de desfallecimiento al sentarse o al ponerse de pie. El individuo en shock hipovolémico muestra una piel fría y húmeda (es decir, «pegajosa») y un pulso rápido y débil. Además, la diuresis disminuye a <25 ml/h, incluso aunque la ingesta de líquidos haya sido normal.

Tras su caída abrupta inicial, la presión arterial tiende a normalizarse (fig. 25-8, curva roja), aunque en algunos casos desciende de modo irreversible (curva azul discontinua). En circunstancias favorables, el cuerpo restablece la presión arterial a valores normales movilizando dos líneas de defensa. En primer lugar, mecanismos de control circulatorios actúan sobre el corazón y los vasos sanguíneos para restablecer el gasto cardíaco y aumentar la resistencia periférica. En segundo lugar, mecanismos de intercambio capilar y de conservación de líquidos restablecen el volumen intravascular.

Los reflejos cardiovasculares restablecen la presión arterial media tras una hemorragia

Varios reflejos cardiovasculares cooperan para compensar el descenso de la presión arterial media. Estos reflejos se originan a partir

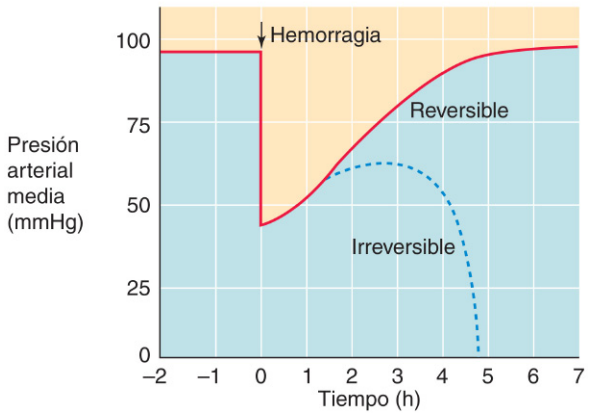


Figura 25-8 Cambios en la presión arterial con la hemorragia. En el momento cero el investigador extrae la suficiente cantidad de sangre del animal de laboratorio para reducir la presión arterial media a 45 mmHg.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

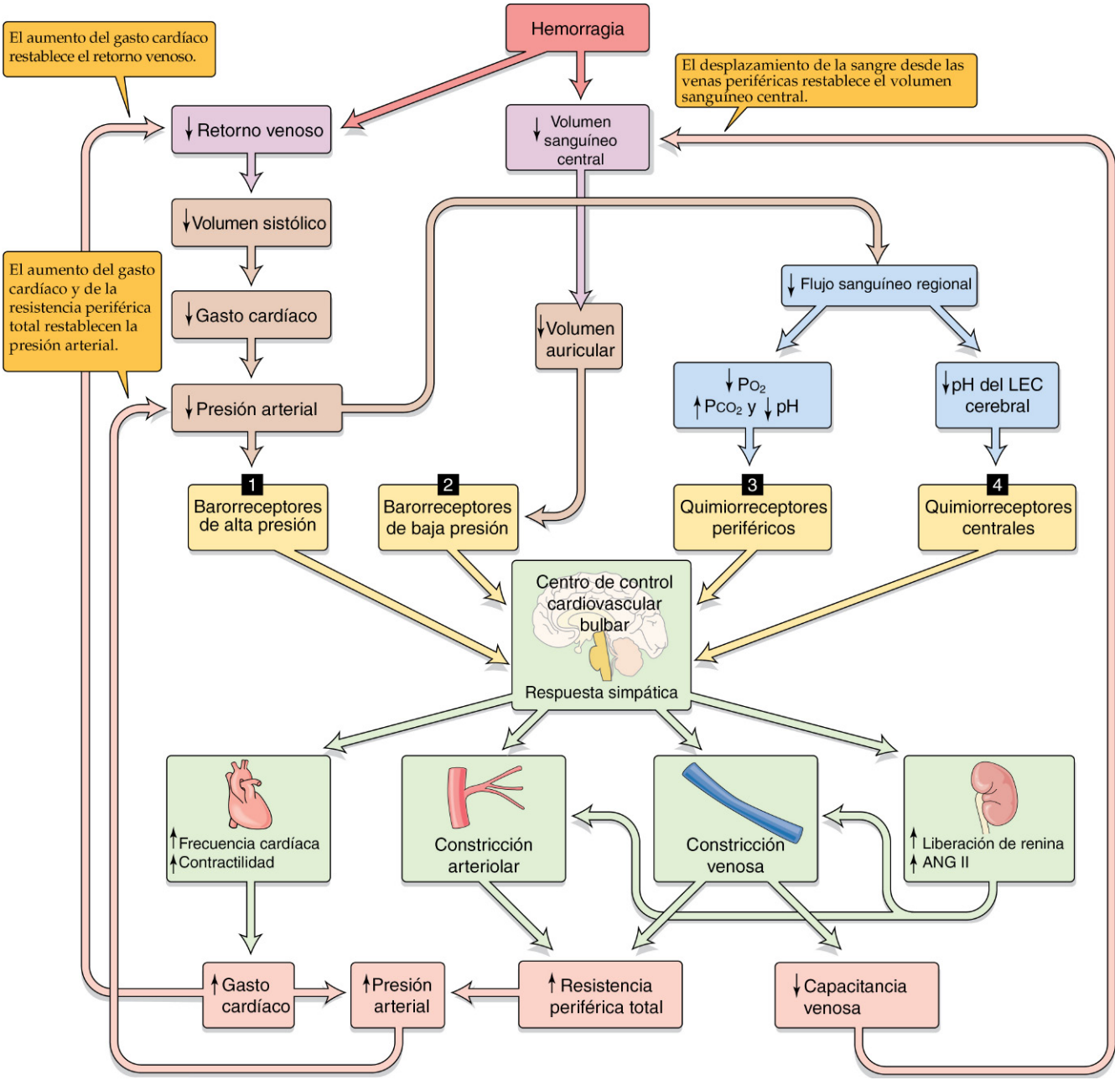


Figura 25-9 Respuesta integrada a la hemorragia. La pérdida de sangre activa cuatro clases de receptores (numerados de 1 a 4) para producir una respuesta integrada orquestada por el bulbo raquídeo.

de cuatro grupos de receptores principales (numerados del 1 al 4 en la fig. 25-9):

1. **Barorreceptores de alta presión.** El descenso en la presión arterial conduce a una disminución de la tasa de descargas aferentes de los barorreceptores carotídeos y aórticos (v. pág. 534). El incremento resultante de la actividad simpática y la disminución de la actividad vagal aumentan la frecuencia cardíaca y la contractilidad, y también producen venoconstricción y constricción arteriolar. Estas respuestas colaboran para restablecer la presión arterial.
2. **Barorreceptores de baja presión.** La disminución del volumen sanguíneo reduce el volumen circulante efectivo, lo que aminora a su vez la actividad de los receptores de estiramiento de baja presión (v. pág. 547). El aumento resultante de la actividad simpática provoca vasoconstricción en una serie de lechos vasculares, y en particular en los riñones, disminuyendo la tasa de filtración glomerular y la diuresis. En respuesta a la disminución del estiramiento, los receptores de baja presión en distintas localizaciones en la circulación ejercen efectos netos diferentes sobre la frecuencia cardíaca. Los receptores de estiramiento auriculares también envían señales al hipotálamo para potenciar la liberación de AVP, que disminuye la excreción renal de agua (v. págs. 817-818). Durante el shock, los efectos vasoconstrictores de la AVP parecen tener importancia en el mantenimiento de la resistencia vascular periférica. El menor estiramiento auricular también tiende a reducir los valores

booksmedicos.org

booksmedicos.org

circulantes de péptido natriurético auricular (ANP; v. pág. 547), reduciendo de este modo las pérdidas de agua y sal desde los riñones (v. pág. 843).

3. **Quimiorreceptores periféricos.** La perfusión de los cuerpos carotídeo y aórtico disminuye a medida que desciende la presión arterial causando hipoxia local cerca de las células glómicas y un aumento de la tasa de descarga de los aferentes de los quimiorreceptores (v. págs. 710-712), una respuesta potenciada por el aumento del tono simpático a los quimiorreceptores periféricos (v. págs. 711-712). El aumento de la descarga *quimiorreceptora* da lugar a un incremento de la descarga de las fibras vasoconstrictoras simpáticas y a cambios ventilatorios que aumentan indirectamente la frecuencia cardíaca (v. pág. 544).
4. **Quimiorreceptores centrales.** La hipotensión grave da lugar a isquemia cerebral, que lleva a una disminución de la Po_2 del LEC cerebral y un aumento de la Pco_2 con descenso del pH. La acidosis ejerce un efecto intenso sobre los quimiorreceptores centrales en el bulbo raquídeo (v. pág. 713), causando una activación simpática (v. pág. 546) varias veces más potente que la causada por los reflejos barorreceptores (v. pág. 546).

Estas cuatro vías reflejas tienen en común la activación de una respuesta simpática masiva que da lugar a la liberación de noradrenalina desde neuronas simpáticas posganglionares. Además, la respuesta simpática activa la liberación de adrenalina y noradrenalina desde la **médula suprarrenal** en una proporción aproximada a la de la gravedad de la hemorragia. La disminución de la presión arterial media hasta 40 mmHg provoca que los valores circulantes de adrenalina aumenten por 50 y los de noradrenalina por 10. Las consecuencias de las cuatro acciones reflejas combinadas dan lugar a las respuestas siguientes (v. fig. 25-9).

Taquicardia y aumento de la contractilidad El aumento de la actividad simpática incrementa la frecuencia cardíaca casi de forma aproximadamente proporcional al volumen de sangre vertido. De este modo, el grado de taquicardia es un índice de la gravedad de la hemorragia. El incremento del tono simpático aumenta la contractilidad miocárdica, pero solo puede aumentar el volumen sistólico una vez que haya mejorado el retorno venoso.

Constricción arteriolar La constricción simpática de los vasos de resistencia es más notoria en los vasos de las *extremidades, en la piel, el músculo esquelético y las vísceras abdominales.* Aunque se constriñen tanto los vasos de resistencia precapilares como los poscapilares, inicialmente domina la respuesta *precapilar*. Como resultado, la presión precapilar disminuye de forma inmediata dando lugar al relleno transcapilar que se comenta en el apartado siguiente. El flujo sanguíneo *renal* disminuye rápidamente después de una hemorragia debido al descenso de la presión arterial, pero se recupera tras unos pocos minutos gracias a la autorregulación (v. pág. 750). Las respuestas de los receptores de estiramiento de alta y baja presión dan lugar a un aumento de la señal simpática vasoconstrictora en el riñón. Aunque el flujo sanguíneo renal posee un umbral alto para esta señal, la vasoconstricción simpática acabará por superar a la autorregulación renal si la presión arterial se mantiene baja o si continúa disminuyendo. En el shock hipovolémico el flujo sanguíneo renal disminuye proporcionalmente más que el gasto cardíaco, lo que explica por qué la hemorragia grave a menudo da lugar a insuficiencia renal aguda. El flujo sanguíneo en la médula renal disminuye menos que en la corteza, dando lugar a un «lavado medular» del líquido intersticial hipertónico en la médula renal (v. págs. 813-815) y a la incapacidad para producir orina concentrada. Después de una hemorragia disminuyen el *flujo sanguíneo coronario y el flujo sanguíneo cerebral,* pero la autorregulación prácticamente puede restablecerlos hasta la normalidad.

Constricción venosa La disminución de la volemia con la hemorragia ocurre principalmente en los vasos de alta capacitancia, especialmente en aquellos que contienen el volumen sanguíneo central. Estos vasos son sumamente sensibles a la estimulación simpática (que provoca constricción) y menos a los metabolitos locales (que causan dilatación). La constricción venosa simpática disminuye la *capacidad* y la complianza de las grandes venas, tendiendo por tanto a restablecer la presión venosa central. Además, la constricción venosa simpática aumenta la **resistencia poscapilar,** que es importante para el relleno transcapilar (v. más adelante).

Agonistas vasoactivos circulantes Como ya hemos comentado, la estimulación simpática de la médula suprarrenal hace que aumenten los niveles circulantes de adrenalina (v. pág. 585). Además, la estimulación simpática de las células granulares en el aparato yuxtaglomerular del riñón da lugar a un aumento de la liberación de renina, y en última instancia a un aumento de los valores plasmáticos de angiotensina II (ANG II) (v. pág. 553). En el shock hemorrágico la ANG II aumenta hasta concentraciones que son vasoconstrictoras. La activación del sistema simpático también desencadena una estimulación colinérgica simpática de las glándulas sudoríparas (v. pág. 571), con lo que las extremidades del paciente se vuelven frías y húmedas.

Con pérdidas sanguíneas moderadas (10% al 20%) estas cuatro respuestas pueden aumentar lo suficiente la resistencia periférica total como para mantener la presión arterial en valores normales. Sin embargo, el gasto cardíaco permanece deprimido.

El relleno transcapilar, la conservación de líquidos y la sed restablecen el volumen sanguíneo después de una hemorragia

Los reflejos descritos en el apartado anterior compensan las *consecuencias* principales de las pérdidas sanguíneas, como son el descenso de la presión arterial y la disminución del gasto cardíaco. Las respuestas comentadas aquí compensan la *alteración primaria,* es decir, la pérdida de sangre.

Relleno transcapilar El movimiento de líquido desde el intersticio al plasma sanguíneo es la principal defensa contra la disminución del volumen sanguíneo. Las fuerzas de Starling (v. págs. 467-468) tienen una importancia crucial durante la hemorragia y el shock hipovolémico. Inmediatamente después de una hemorragia aparece una fase de **hemodilución,** que se observó por primera vez en la Primera Guerra Mundial cuando los médicos notaron que los soldados heridos llegaban a la estación de primeros auxilios con la sangre diluida (es decir, con un hematocrito bajo). El líquido intersticial repone en cuestión de una hora aproximadamente el 75% del volumen perdido. Los estudios llevados a cabo durante la Segunda Guerra Mundial demostraron que la dilución de la **hemoglobina** es más notoria que la dilución de las **proteínas plasmáticas** después de una hemorragia. Por tanto, no solo se mueve líquido y electrolitos desde el intersticio a la sangre, sino que las proteínas también entran en el compartimento vascular.

El relleno transcapilar consta de dos pasos. El primero es el **movimiento de líquido** desde el intersticio a la vasculatura. La presión hidrostática capilar (P_c) (fig. 25-10*A*) depende de las presiones arteriolar y venular y de la relación de la resistencia precapilar con respecto a la poscapilar (v. págs. 451-452). La presión arteriolar

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

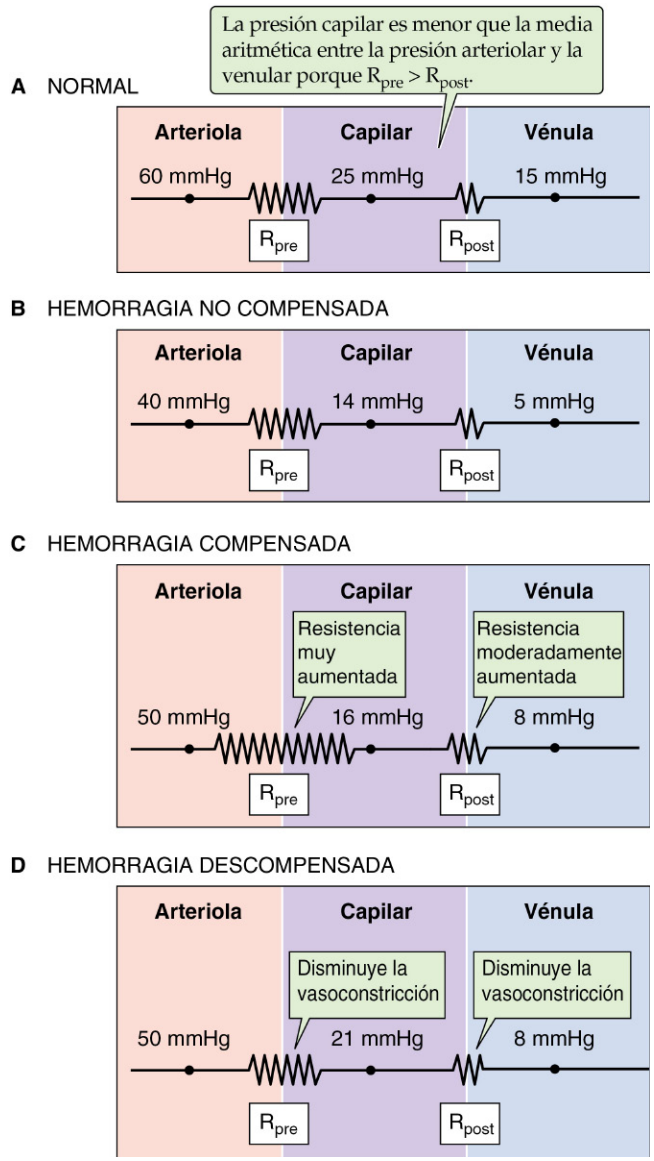


Figura 25-10 Efecto de la hemorragia sobre la presión hidrostática capilar. **A,** En esta figura (que es parecida a la fig. 19-4*A*) R_{pre} y R_{post} son las resistencias precapilar y poscapilar, respectivamente. Aquí, el cociente R_{post}/R_{pre} = 0,35. **B,** El descenso en la presión hidrostática capilar invierte las fuerzas de Starling causando un movimiento neto de líquido desde el intersticio a la luz capilar. **C,** La estimulación simpática aumenta la resistencia periférica total (R_{post}/R_{pre} = 0,25 en este ejemplo). **D,** La presión capilar aumenta (R_{post}/R_{pre} = 0,45 en este ejemplo).

proximal y la presión venular distal disminuyen inmediatamente después de una hemorragia provocando el descenso de la P_c (v. fig. 25-10*B*). De este modo, las fuerzas de Starling producen un movimiento neto grande de líquido y pequeños electrolitos desde el intersticio a los capilares. La resistencia periférica total aumenta a medida que se produce la compensación, restaurando en parte la presión arteriolar (v. fig. 25-10*C*). Sin embargo, como la resistencia precapilar aumenta más que la resistencia poscapilar, la P_c permanece relativamente baja, favoreciendo el movimiento neto de líquido hacia los capilares. Normalmente entrarían pocas proteínas con el líquido porque las paredes no fenestradas de los capilares reflejan las proteínas con gran eficacia (v. pág. 468). La entrada de líquido libre de proteínas en el capilar modifica gradualmente las otras tres fuerzas de Starling. En primer lugar disminuye el volumen del líquido intersticial, reduciendo la presión hidrostática intersticial (P_{if}). En segundo lugar, las proteínas plasmáticas se diluyen, de modo que disminuye la presión osmótica capilar (π_c). Finalmente, la pérdida de solución libre de proteínas en el intersticio eleva la presión osmótica en dicho intersticio (π_{if}) y en el líquido del subglucocáliz (π_{sg}; v. págs. 471-472). El resultado de la disipación de estas fuerzas de Starling es que el relleno transcapilar se desvanece gradualmente y cesa a la larga.

El segundo paso en el relleno transcapilar es la aparición de **proteínas plasmáticas** en la sangre. Estas proteínas probablemente entran en la sangre a través de poros de los capilares mesentéricos y hepáticos, dos regiones en las que el intersticio tiene una presión osmótica coloide intersticial muy alta. Además, la hemorragia estimula rápidamente la síntesis de albúmina por parte del hígado. La plasmaféresis, o eliminación artificial de proteínas plasmáticas de la sangre, ejerce el mismo efecto sobre la síntesis de albúmina, lo que sugiere que una reducción en la concentración de proteínas plasmáticas estimula por sí misma la síntesis de albúmina en el hígado.

El agua procedente de los compartimentos **intracelulares** sustituye a la larga al líquido **intersticial** perdido. Hay cierta controversia sobre cuál es la fuerza impulsora que hace que el agua abandone las células y entre en el intersticio. La osmolaridad de la sangre aumenta a menudo después de una hemorragia, lo cual refleja presumiblemente una hiperosmolaridad intersticial. Los osmoles intersticiales adicionales proceden de tejidos isquémicos que liberan productos de la proteólisis, la glucólisis y la lipólisis. Por tanto, la hiperosmolaridad intersticial puede proporcionar el impulso **osmótico** para el movimiento de agua desde el compartimento intracelular al intersticial.

Conservación renal de sal y agua La hipotensión arterial y la disminución del flujo sanguíneo renal reducen la tasa de filtración glomerular (v. pág. 739) y por tanto disminuyen la excreción urinaria de sal y agua. Además de sus efectos hemodinámicos directos, la reducción del volumen circulante efectivo favorece la retención renal de Na^+ por cuatro mecanismos que se comentan con más detalle en el capítulo 40. En primer lugar, la reducción del volumen circulante efectivo activa la cascada de la renina-angiotensina (v. págs. 841-842), aumentando la liberación de aldosterona y potenciando de este modo la reabsorción de sal y agua por la nefrona distal. En segundo lugar, el aumento de la actividad nerviosa simpática (v. pág. 842) favorece la retención de Na^+ mediante la alteración de la hemodinámica renal, la liberación de renina y la reabsorción de Na^+ desde las células de los túbulos renales. En tercer lugar, la liberación de AVP reduce la excreción de agua (v. pág. 843). Finalmente, la reducción del volumen circulante efectivo inhibe la liberación de ANP (v. pág. 843) y así promueve la retención renal de Na^+. Por tanto, la respuesta global del riñón a la pérdida de sangre es disminuir la excreción de agua y sal, contribuyendo de esta manera a conservar el LEC. Sin embargo, la respuesta renal solo *conserva* líquido; por sí sola no *añade* nada de agua al LEC.

Sed La hiperosmolaridad sanguínea causada por la hemorragia (comentada dos párrafos más arriba) estimula a los osmorreceptores de la sed (v. págs. 845-846). Un estímulo bastante más potente para la sed (v. pág. 849) y para el apetito de sal es la reducción del volumen circulante efectivo y la disminución de la presión arterial secundaria a una hemorragia grave. Si se satisfacen, estos deseos sí que proporcionan material para reemplazar la sangre perdida en la hemorragia.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Los mecanismos de retroalimentación positiva ocasionan un shock hemorrágico irreversible

El shock hemorrágico puede ser irreversible en algunos casos. Después de un descenso inicial en la presión arterial y quizás de cierta recuperación, la presión arterial y la perfusión de los tejidos periféricos puede deteriorarse inexorablemente (v. fig. 25-8, curva azul discontinua). Además, el descenso de la presión arterial en estos casos no revierte aunque el médico intervenga en ese momento y reemplace el volumen de sangre perdida como resultado de la hemorragia.

El mejor modelo experimental para el shock hemorrágico irreversible es la **hipotensión prolongada.** Lo habitual es que el investigador extraiga de forma aguda sangre de un animal de laboratorio, disminuyendo de este modo la presión arterial hasta un cierto valor diana, *pinzando* a continuación la presión arterial media en dicho valor bajo extrayendo o infundiendo sangre a medida que evolucionan las respuestas fisiológicas normales. Los estudios de este tipo revelan que el shock hemorrágico puede volverse irreversible como resultado de un fracaso de múltiples componentes de respuesta: 1) la respuesta vasoconstrictora; 2) la respuesta de relleno capilar; 3) la respuesta cardíaca, y 4) la respuesta del SNC.

Fracaso de la respuesta vasoconstrictora En caso de hipotensión hemorrágica prolongada, la resistencia periférica total, que aumenta inicialmente en respuesta a la estimulación simpática, tiende a regresar a sus valores previos a la hemorragia. Esta incapacidad para mantener la vasoconstricción tiene varios orígenes. El primero es que la desensibilización de los receptores adrenérgicos vasculares o el agotamiento de neurotransmisores en los terminales nerviosos próximos a los vasos sanguíneos puede dar lugar a un «escape simpático». En segundo lugar, los tejidos isquémicos liberan metabolitos y otros compuestos vasodilatadores que actúan sobre vasos sanguíneos locales, contrarrestando de este modo a los estímulos vasoconstrictores. En las fases finales del shock irreversible los seres humanos pueden volverse completamente insensibles a una serie de fármacos vasoconstrictores. En tercer lugar, los niveles plasmáticos de AVP pueden haber descendido sustancialmente desde su valor máximo durante la fase inicial de la hemorragia, reflejando quizás una disminución de la capacidad del reflejo barorreceptor de baja presión para estimular a las neuronas hipotalámicas con el fin de que liberen AVP o bien un agotamiento de los depósitos de AVP. En estas condiciones, el restablecimiento de las cifras de AVP hasta su valor máximo inicial puede aumentar notablemente la presión arterial.

Fracaso del relleno capilar Algunos vasos sanguíneos son capaces de mantener el aumento inicial de la resistencia mejor que otros. Con el tiempo, los primeros en fallar son los esfínteres precapilares, seguidos por los vasos de resistencia precapilares (es decir, las arteriolas), los vasos de resistencia poscapilares y los vasos de capacitancia. En la figura 25-10*D* se muestra un ejemplo en el cual, después de una hipotensión prolongada, la respuesta constrictora precapilar se ha desvanecido por completo, mientras que la respuesta poscapilar está parcialmente mantenida. Como el cociente R_{post}/R_{pre} ha aumentado, la presión en la zona media del capilar (v. págs. 451-452) se incrementa desde los 16 mmHg (v. fig. 25-10*C*) a los 21 mmHg (v. fig. 25-10*D*). Hay que recordar que en las fases iniciales de la hemorragia se invierten las fuerzas de Starling, favoreciendo el movimiento de líquido desde el intersticio a la sangre. El incremento gradual del cociente R_{post}/R_{pre} (v. fig. 25-10*D*) revierte esta inversión, de modo que el líquido abandona de nuevo el capilar, incluso aunque no se haya restablecido el volumen de sangre. De este modo, después de un flujo de entrada de agua y electrolitos grande al principio hacia la luz del capilar, no solo disminuye el relleno transcapilar, sino que se produce una pérdida neta. Este fenómeno contribuye a la hemoconcentración que aparece en ocasiones en los estados hemorrágicos prolongados.

Fracaso del corazón Varios factores pueden contribuir al debilitamiento del corazón. La acidosis disminuye la $[Ca^{2+}]_i$ en el miocardio y por tanto la contractilidad. En los casos graves la hemorragia subendocárdica y la necrosis del músculo cardíaco condicionan la pérdida de funcionalidad del miocardio. Varios órganos también pueden liberar factores de shock cardiotóxicos que ejercen un efecto inotrópico negativo sobre el corazón (v. págs. 530-532). A la larga, el shock hipovolémico se transforma en un shock cardiogénico.

Depresión del SNC Una isquemia moderada estimula a los centros de control en el cerebro debido a sus efectos sobre los quimiorreceptores centrales (v. pág. 585). Sin embargo, una isquemia cerebral prolongada deprime la actividad nerviosa en todo el cerebro, debilitando por tanto las eferencias simpáticas y ocasionando a su vez un declive de las respuestas vasculares y cardíacas. Un descenso progresivo en los niveles circulantes de catecolaminas de origen suprarrenal agrava aún más la evolución.

BIBLIOGRAFÍA

La lista de referencias está disponible en www.StudentConsult.com.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

BIBLIOGRAFÍA

Libros y revisiones

Butler PJ, Jones DR. Physiology of diving of birds and mammals. Physiol Rev 1997;77:837-99.

Gutierrez G, Reines HD, Wulf-Gutierrez ME. Clinical review: Hemorrhagic shock. Crit Care 2004;8:373-80.

Kunze DL. Role of baroreceptor resetting in cardiovascular regulation: Acute resetting. Fed Proc 1985;44:2408-11.

Persson PB. Modulation of cardiovascular control mechanisms and their interaction. Physiol Rev 1996;76:193-244.

Uvnäs B. Sympathetic vasodilator system and blood flow. Physiol Rev 1960;40(Suppl 4):69-76.

Williamson JW, Fadel PJ, Mitchell JH. New insights into central cardiovascular control during exercise in humans: A central command update. Exp Physiol 2006;91:51-8.

Artículos de revista

Gulli G, Cooper VL, Claydon VE, Hainsworth R. Prolonged latency in the baroreflex mediated vascular resistance response in subjects with postural related syncope. Clin Auton Res 2005;15:207-12.

Guyton AC, Coleman TG, Cowley AW Jr, et al. A systems analysis approach to understanding long-range arterial blood pressure control and hypertension. Circ Res 1974;35:159-76.

Jacobsen TN, Morgan BJ, Scherrer U, et al. Relative contributions of cardiopulmonary and sinoaortic baroreflexes in causing sympathetic stimulation in the human skeletal muscle circulation during orthostatic stress. Circ Res 1993;73:367-78.

Mellander S. Comparative studies on the adrenergic neuro-hormonal control of resistance and capacitance blood vessels in the cat. Acta Physiol Scand Suppl 1960;50:1-86.

Morales D, Madigan J, Cullinane S, et al. Reversal by vasopressin of intractable hypotension in the late phase of hemorrhagic shock. Circulation 1999;100:226-9.

Smith OA Jr, Rushmer RF, Lasher EP. Similarity of cardiovascular responses to exercise and to diencephalic stimulation. Am J Physiol 1960;198:1139-42.

Starling EH. On the circulatory changes associated with exercise. J R Army Med Corps 1920;34:258-75.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Página deliberadamente en blanco

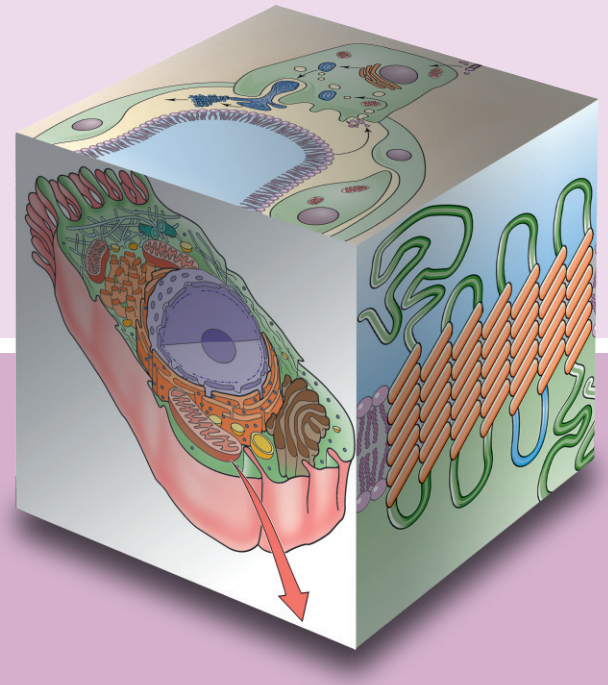
booksmedicos.org

booksmedicos.org

SECCIÓN V

SISTEMA RESPIRATORIO

Capítulo 26 Organización del aparato respiratorio, pág. 590
Capítulo 27 Mecánica de la ventilación, pág. 606
Capítulo 28 Fisiología ácido-base, pág. 628
Capítulo 29 Transporte de oxígeno y dióxido de carbono en la sangre, pág. 647
Capítulo 30 Intercambio gaseoso en los pulmones, pág. 660
Capítulo 31 Ventilación y perfusión de los pulmones, pág. 675
Capítulo 32 Control de la ventilación, pág. 700



booksmedicos.org

booksmedicos.org

CAPÍTULO 26

ORGANIZACIÓN DEL APARATO RESPIRATORIO

Walter F. Boron

FISIOLOGÍA COMPARADA DE LA RESPIRACIÓN

La respiración externa es el intercambio de O_2 y CO_2 entre la atmósfera y las mitocondrias

Durante milenios se ha considerado que la respiración es un sinónimo de vida. La vida comienza y acaba con la respiración. La Biblia afirma que Dios «sopló en la nariz [de Adán] un aliento de vida» y que después utilizó una parte del aparato respiratorio de Adán (una costilla) para dar vida a Eva.

En los siglos IV y V antes de Cristo, los escritos atribuidos a Hipócrates sugerían que la principal finalidad de la respiración es enfriar el corazón. Hubo que esperar a que en el siglo XVIII se empezara a desvelar la verdadera función de la respiración, cuando varios investigadores estudiaron la química de los gases. Los químicos habían reconocido similitudes entre la combustión y la respiración, aunque creían que ambas suponían la liberación de una «esencia de fuego» llamada flogisto. Según su teoría, ni la combustión ni la vida podían tener lugar una vez que el aire se hubiera saturado de flogisto.

En la década de 1750, Joseph Black N26-1 observó que si se calienta carbonato cálcico se produce un gas al que denominó «aire fijo», que actualmente se sabe que es **dióxido de carbono (CO_2).** También encontró que la respiración de los animales produce este gas. Poco después, Henry Cavendish N26-2 encontró que la fermentación y la putrefacción también generan aire fijo. A principios de la década de 1770 se produjo el descubrimiento del **oxígeno (O_2)** por Carl Scheele N26-3 (que lo llamó «aire de fuego») y por Joseph Priestley N26-4 (que lo denominó «aire desflogisticado»). En 1785, Henry Cavendish N26-2 encontró que el aire desflogisticado representa ~20% del aire atmosférico. Priestley observó que la combustión, la putrefacción y la respiración *consumen* aire desflogisticado, y que todas ellas reducen el volumen del aire ambiente en ~20%. Por el contrario, descubrió que las plantas *producen* aire desflogisticado, que cuantificó haciéndolo reaccionar con óxido nítrico (un gas incoloro) para producir dióxido de nitrógeno (un gas de color rojo).

A mediados de la década de 1770, Priestley presentó sus hallazgos a Antoine Lavoisier, N26-5 al que a menudo se considera el padre de la química moderna. Lavoisier puso rápidamente las observaciones empíricas de Priestley en un marco teórico que utilizó para demoler la teoría del flogisto, teoría que Priestley sostuvo hasta su muerte. Lavoisier reconocía que el aire desflogisticado, al que denominó «oxígeno», representa ~20% del aire ambiente consumido por la combustión en los experimentos de Priestley, dejando detrás aire «no vital», o **nitrógeno (N_2).** Además, propuso que se consume O_2 porque reacciona con una sustancia para producir otra. El matemático Joseph-Louis Lagrange N26-6 sugirió que el consumo de O_2 y la producción de CO_2 tienen lugar no en los pulmones, sino en tejidos aislados, como posteriormente demostró de manera rigurosa Lazzaro Spallanzani a finales del siglo XVIII. N26-7

Por tanto, a finales del siglo XVIII químicos y fisiólogos sabían que la combustión, la putrefacción y la respiración constituyen reacciones químicas que consumen O_2 y producen CO_2. Los posteriores avances en la química de los gases que llevaron a cabo Boyle, Henry, Avogadro y otros autores sentaron los cimientos teóricos de la fisiología del O_2 y el CO_2. Así, la respiración era un tema unificador en la historia de los primeros tiempos de la fisiología, la química y la bioquímica.

Trabajos posteriores mostraron que la respiración mitocondrial (es decir, la oxidación de compuestos que contienen carbono para generar CO_2) es responsable del consumo de O_2 y de la producción de CO_2 que había observado Spallanzani. Este aspecto de la respiración suele llamarse **respiración interna** o fosforilación oxidativa (v. pág. 1185).

En los capítulos de fisiología respiratoria nos centramos en la **respiración externa,** los dos procesos de: 1) transporte de O_2 desde la atmósfera hasta las mitocondrias, y 2) transporte de CO_2 desde las mitocondrias hasta la atmósfera. También veremos que el transporte de CO_2 está íntimamente relacionado con la homeostasis ácido-base.

La difusión es el principal mecanismo de la respiración externa en los organismos acuáticos pequeños

El mecanismo fundamental del transporte de O_2 y CO_2 es la **difusión** (v. pág. 108). Los movimientos aleatorios de moléculas como el O_2 y el CO_2, ya sea en fase gaseosa o disueltos en agua, dan lugar a un movimiento neto de la sustancia desde regiones de concentración elevada hasta regiones de concentración baja (fig. 26-1*A*, recuadro). No se produce consumo de energía. La fuerza que impulsa la difusión es el gradiente de concentración.

Imaginemos un organismo unicelular suspendido en un matraz con agua de un estanque a 37 °C. El agua está en equilibrio con la atmósfera, que tiene la composición habitual de O_2 y CO_2 (tabla 26-1). Las presiones parciales de O_2 (P_{O_2}) y de CO_2 (P_{CO_2}) en el aire *seco* son ligeramente mayores que los valores correspondientes en el aire *húmedo* que está inmediatamente por

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N26-1 Joseph Black (1728-1799)

Colaboración de Walter Boron

Joseph Black, médico y químico escocés, hizo tres descubrimientos fundamentales. Descubrió los conceptos de **calor latente** y **calor específico.** Y lo que es más importante para la fisiología respiratoria, descubrió también el **dióxido de carbono (CO_2),** al que denominó «aire fijo». En sus experimentos fundamentales, Black encontró que el calentamiento y la adición de ácido a carbonato cálcico ($CaCO_3$) producían aire fijo. Este trabajo revolucionó la química al mostrar que existen otros gases aparte del «aire» normal y que un gas puede participar en una reacción química.

Black también demostró lo contrario: cuando se hace burbujear aire fijo a través de una solución que contiene hidróxido cálcico se produce precipitación de $CaCO_3$. Black utilizó este ensayo para mostrar que la respiración de los animales produce aire fijo.

Si se desea más información sobre Joseph Black, se pueden visitar las siguientes páginas web:

1. http://en.wikipedia.org/wiki/Joseph_Black.
2. http://www.answers.com/topic/joseph-black.

N26-2 Henry Cavendish (1731-1810)

Colaboración de Walter Boron

Henry Cavendish es conocido por haber observado que el **gas hidrógeno (H_2,** o, como él lo denominó, «aire inflamable») está formado por un elemento. Junto con James Watt y Antoine Lavoisier, Cavendish encontró que el aire inflamable reacciona con el oxígeno («aire desflogisticado») para producir agua (Lavoisier realizó un trabajo similar). Cavendish interpretó estos datos en relación con el flogisto; fue Lavoisier quien hizo la interpretación moderna y dio su nombre al hidrógeno. En ocasiones se considera a Cavendish, junto con Joseph Priestly, N26-4 Joseph Black N26-1 y otros, un químico neumático.

Cavendish no solo era brillante, sino también extraordinariamente tímido. Hizo muchos descubrimientos que nunca se publicaron, pero, a pesar de todo, precedió a los descubrimientos atribuidos a otros (las leyes de Charles y Dalton relativas a los gases y las leyes de Ohm y Coulomb de la electricidad). Si se desea más información sobre Henry Cavendish, se pueden visitar las siguientes páginas web:

1. http://en.wikipedia.org/wiki/Henry_Cavendish.
2. http://scienceworld.wolfram.com/biography/Cavendish.html.

N26-3 Carl Wilhelm Scheele (1742-1786)

Colaboración de Walter Boron

Carl Scheele fue un farmacéutico y químico sueco que hizo varios descubrimientos importantes en los albores de la historia de la química. Lamentablemente, muchos de sus descubrimientos fundamentales fueron publicados después de los de sus competidores. Murió a una edad temprana, aparentemente por los efectos tóxicos de las sustancias químicas que estudió.

Scheele obtuvo en 1771 lo que denominó «aire de fuego», primero a partir de dióxido de manganeso (MnO_2) y después de HgO y otros compuestos que contienen oxígeno. Priestley obtuvo «aire desflogisticado» a partir de HgO en 1774.

Si se desea más información sobre Scheele, se pueden visitar las siguientes páginas web:

1. http://en.wikipedia.org/wiki/Carl_Wilhelm_Scheele.
2. http://www.answers.com/topic/carl-wilhelm-scheele.

N26-4 Joseph Priestley (1733-1804)

Colaboración de Walter Boron

Joseph Priestley fue un teólogo, filósofo y químico al que, junto con Carl Wilhelm Scheele, generalmente se le atribuye el descubrimiento del **oxígeno (O_2),** al que denominó «aire desflogisticado». En su experimento fundamental, que data de 1774, Priestley enfocó los rayos del sol en óxido mercúrico (HgO), produciendo aire desflogisticado. Además, Priestley demostró que el aire desflogisticado tenía una eficacia 5-6 veces mayor que el «aire atmosférico común» para mantener la respiración y la combustión.

Carl Wilhelm Scheele N26-3 descubrió un gas al que denominó «aire de fuego» (O_2), probablemente en 1771 (es decir, 3 años antes que Priestley). Sin embargo, el trabajo de Scheele no se publicó hasta 1777. Scheele obtuvo aire de fuego primero a partir de dióxido de manganeso (MnO_2) y después a partir de HgO y otros compuestos que contienen oxígeno.

Priestley fue un acérrimo defensor de la teoría del flogisto; fue Antoine Lavoisier N26-5 quien puso las observaciones de Priestley sobre unos fundamentos teóricos sólidos.

Las ideas políticas y religiosas de Priestley (p. ej., defensor de las revoluciones estadounidense y francesa, respaldo a la disidencia religiosa y contribución a la fundación de la Iglesia Unitaria) le obligaron a huir a América, aunque no antes de que su hogar fuera incendiado por unos alborotadores. Pasó los últimos 10 años de su vida en áreas rurales de Pensilvania, sin haber llegado a abandonar nunca su teoría del flogisto.

Si se desea más información sobre Priestley, se pueden visitar las siguientes páginas web:

1. http://en.wikipedia.org/wiki/Joseph_Priestley.
2. http://www.historyguide.org/intellect/priestley.html.
3. http://www.chemheritage.org/discover/online-resources/chemistry-in-history/themes/early-chemistry-and-gases/priestley.aspx.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N26-5 Antoine Lavoisier (1743-1794)

Colaboración de Walter Boron

Antoine-Laurent de Lavoisier, conocido simplemente como Antoine Lavoisier, fue un noble francés al que a veces se considera el padre de la química moderna. No hizo ningún descubrimiento de productos químicos que no pudieran reclamar también otros autores (p. ej., el gas hidrógeno, en el caso de Cavendish N26-2) y tampoco desarrolló ningún aparato experimental muy novedoso. Por el contrario, sus contribuciones fueron principalmente teóricas, respaldadas por experimentos cuantitativos que ampliaron el trabajo de otros autores (p. ej., Black, Scheele, Priestley, Cavendish), y puso el trabajo de estos otros autores en un marco teórico sólido.

En su tratado de química de 1789, considerado por algunos como el primer libro de texto moderno de química, Lavoisier presentó una teoría unificadora que introdujo el concepto de **elemento** químico y cómo estos elementos pueden formar **compuestos** químicos. Introdujo los conceptos de estequiometría y conservación de la masa y refutó con argumentos sólidos la teoría del flogisto. Como ocurre a veces en ciencia, algunos de los principales defensores de la teoría del flogisto se mostraron impasibles; no obstante, la siguiente generación de químicos encontró que los argumentos de Lavoisier eran convincentes y se abandonó la teoría del flogisto.

La química de los gases respiratorios ocupó un lugar central en el pensamiento de Lavoisier. Reconoció que la combustión y la respiración suponen el consumo de O_2 y la producción de CO_2.

Lavoisier defendió a Lagrange y a otros científicos nacidos en el extranjero cuyos derechos estaban siendo recortados por el gobierno. Durante el Reinado del Terror, Lavoisier fue sometido a un juicio sumario, condenado y ejecutado el 8 de mayo de 1794. Si se desea más información sobre Antoine Lavoisier, se pueden visitar las siguientes páginas web:

1. http://en.wikipedia.org/wiki/Antoine_Lavoisier.
2. http://www.chemheritage.org/discover/online-resources/chemistry-in-history/themes/early-chemistry-and-gases/lavoisier.aspx.
3. http://www.acs.org/content/acs/en/education/whatischemistry/landmarks/lavoisier.html.

N26-6 Joseph-Louis Lagrange (1736-1813)

Colaboración de Walter Boron

Giuseppe Lodovico Lagrangia, astrónomo y uno de los mayores matemáticos de su época, nació en Turín, se mudó a Berlín en 1766 y posteriormente a París en 1786. Sobrevivió a la Revolución Francesa y murió en Francia.

La contribución de Lagrange a la biología (en concreto a la fisiología respiratoria) es una conclusión que basó totalmente en fundamentos teóricos: concluyó que la respiración (es decir, la combustión) dentro del cuerpo no podía tener lugar por completo en los pulmones, porque esto sería incongruente con la distribución homogénea del calor en todo el cuerpo.

Si se desea más información sobre Lagrange, se pueden consultar las siguientes fuentes:

1. http://en.wikipedia.org/wiki/Joseph_Louis_Lagrange.
2. Holmes FL: Lavoisier and the Chemistry of Life. Madison, WI, University of Wisconsin Press, 1985.

N26-7 Lazzaro Spallanzani (1729-1799)

Colaboración de Walter Boron

Lazzaro Spallanzani fue un sacerdote católico y científico que hizo contribuciones a una amplia variedad de disciplinas biológicas, como la reproducción, la regeneración (p. ej., de las extremidades de los anfibios) y la respiración. Estuvo claramente en contra de la teoría de la generación espontánea. Su trabajo sobre la respiración, publicado póstumamente, demostró que varios tejidos consumen O_2 y generan CO_2.

Si se desea más información sobre Spallanzani, se pueden consultar las siguientes fuentes:

1. http://en.wikipedia.org/wiki/Lazzaro_Spallanzani.
2. http://www.accessexcellence.org/RC/AB/BC/Spontaneous_Generation.php.
3. http://www.newadvent.org/cathen/14209a.htm.
4. http://web.mala.bc.ca/black/amrc/Biographies/SPALLA.HTM.
5. http://www.whonamedit.com/doctor.cfm/2234.html.
6. Keilin D: The History of Cell Respiration and Cytochrome. Cambridge, UK, Cambridge University Press, 1966.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

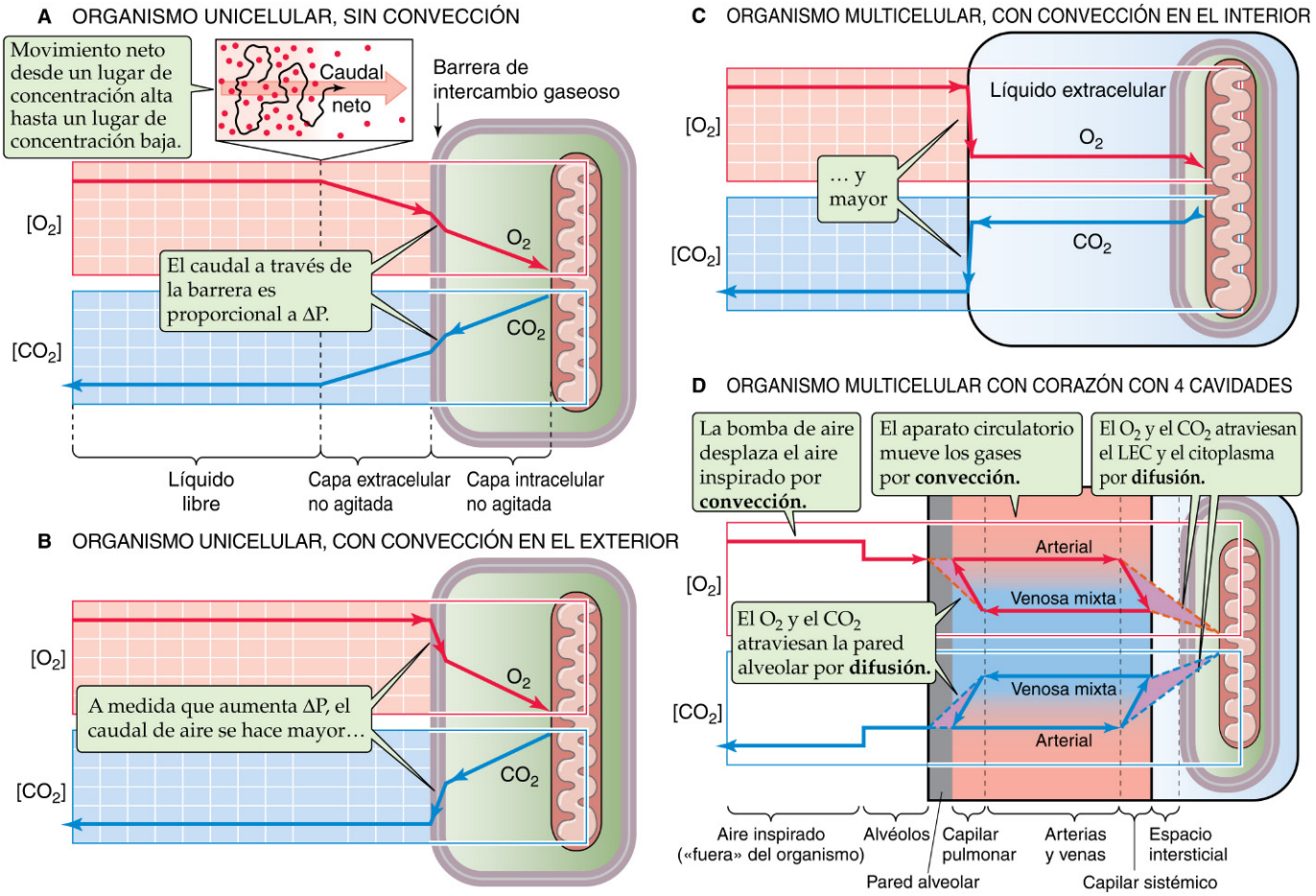


Figura 26-1 Difusión de O_2 y CO_2 para un organismo unicelular. En **A** a **D,** el eje de ordenadas de las rejillas muestra la concentración disuelta (o presión parcial) de O_2 y CO_2. El eje de abscisas representa la distancia (no a escala). En **D,** las líneas roja y azul discontinuas y los triángulos de color violeta que circunscriben representan la magnitud de los gradientes que impulsan la difusión de O_2 y CO_2. Las vías roja (O_2) y azul (CO_2) representan el circuito de sangre desde los capilares pulmonares hasta los capilares sistémicos y el recorrido de vuelta. LEC, líquido extracelular.

TABLA 26-1 Composición del aire

	ATMÓSFERA CON AIRE SECO		TRÁQUEA CON AIRE HÚMEDO	
GAS	FRACCIÓN EN EL AIRE (%)	PRESIÓN PARCIAL AL NIVEL DEL MAR (mmHg)	FRACCIÓN EN EL AIRE (%)	PRESIÓN PARCIAL AL NIVEL DEL MAR (mmHg)
Nitrógeno	78,09	593,48	73,26	556,78
Oxígeno	20,95	159,22	19,65	149,37
Dióxido de carbono	0,03	0,23	0,03	0,21
Argón	0,93	7,07	0,87	6,63
Agua	0	0	6,18	47
Total	100	760	100	760

encima de la superficie del agua (cuadro 26-1). Son estas presiones parciales en el aire húmedo las que determinan las concentraciones de O_2 disuelto ($[O_2]_{dis}$) y de CO_2 disuelto ($[CO_2]_{dis}$) en el agua (cuadro 26-2). Por tanto, la P_{O_2} en el aire húmedo (así como en el agua que está debajo de él) será de ~149 mmHg (o torr) y la P_{CO_2} será una cantidad casi despreciable de 0,2 mmHg. Estos números describen la composición de la **fase libre** del agua del estanque (v. fig. 26-1*A*, lado izquierdo), a cierta distancia del organismo. Sin embargo, como las mitocondrias del interior del organismo continuamente consumen O_2 y producen CO_2, la P_{O_2} en la superficie de las mitocondrias será menor que la P_{O_2} en la fase libre, mientras que la P_{CO_2} en la superficie de las mitocondrias será mayor que la P_{CO_2} en la fase libre (v. fig. 26-1*A*, lado derecho). Estas diferencias de presión parcial hacen que el O_2 difunda desde la fase libre del agua del estanque hasta las mitocondrias y que el CO_2 difunda en el sentido contrario.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CUADRO 26-1 Gases húmedos: *presiones parciales de O_2 y CO_2 en soluciones equilibradas con aire húmedo* N26-8

Imagine que un matraz con agua está equilibrado con una atmósfera normal y que tanto el agua como la atmósfera tienen una temperatura de 37 °C. Para el aire seco (es decir, el aire que no contiene vapor de agua), el O_2 constituye ~21% del gas total en volumen (v. tabla 26-1). Por tanto, si la presión ambiente (o **presión barométrica, P_B**) es de 760 mmHg, la presión parcial de O_2 (P_{O_2}) es el 21% de 760 mmHg: 159 mmHg (fig. 26-2). Sin embargo, si la interfase aire-agua es razonablemente estacionaria, el vapor de agua saturará el aire inmediatamente adyacente al líquido. ¿Cuál es la P_{O_2} de este aire húmedo? A 37 °C, la presión parcial del agua (P_{H_2O}) es de 47 mmHg. De la presión total del aire húmedo, la P_{H_2O} constituye 47 mmHg, y los componentes del aire seco suponen el valor restante, 760 − 47 = 713 mmHg. Así, la presión parcial de O_2 en este aire húmedo es:

$$P_{O_2} = \overbrace{F_{O_2}}^{\text{Fracción de aire seco que es } O_2} \cdot \left(P_B - P_{H_2O}\right)$$
$$= (21\%) \cdot (760\ \text{mmHg} - 47\ \text{mmHg})$$
$$= 149\ \text{mmHg}$$

La proporción de CO_2 en el aire seco es ~0,03% (v. tabla 26-1). Por tanto, la presión parcial de CO_2 en el aire húmedo es:

$$P_{CO_2} = F_{CO_2} \cdot \left(P_B - P_{H_2O}\right)$$
$$= (0{,}03\%) \cdot (760\ \text{mmHg} - 47\ \text{mmHg})$$
$$= 0{,}21\ \text{mmHg}$$

Estos ejemplos son los valores reales observados en fisiología respiratoria. Cuando inhalamos aire relativamente frío y seco, la nariz y el resto de las vías respiratorias superiores calientan y humedecen rápidamente el aire en tránsito, de modo que alcanza la composición del aire húmedo que se presenta en la tabla 26-1.

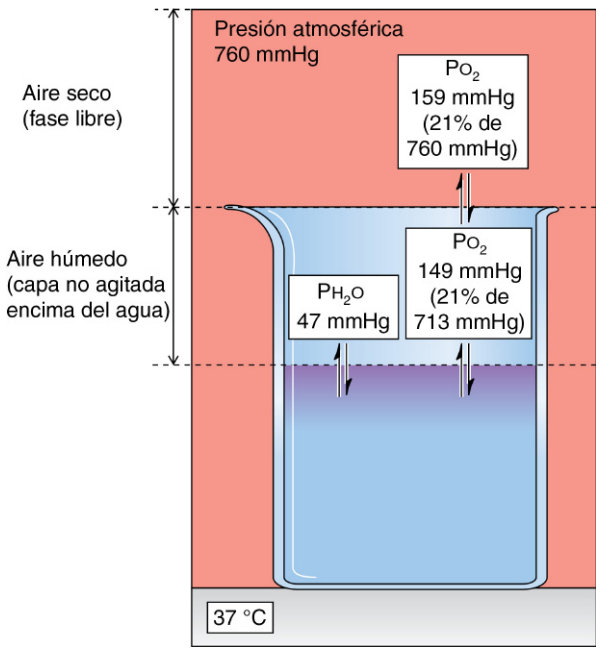


Figura 26-2 Comparación entre gases húmedos y secos. Obsérvese que la presión parcial de O_2 es menor en el aire húmedo que en el aire seco.

La difusión del O_2 sigue un gradiente de P_{O_2} decreciente (v. fig. 26-1*A*). La región en la cual disminuye gradualmente la P_{O_2} desde el agua libre del estanque hasta la superficie externa de la membrana plasmática es la **capa extracelular no agitada,** denominada así porque en esta zona no se produce mezcla por convección. Una disminución gradual y similar de la P_{O_2} impulsa la difusión de O_2 a través de la **capa intracelular no agitada,** desde la superficie interna de la membrana plasmática hasta las mitocondrias. La disminución abrupta de la P_{O_2} a través de la membrana plasmática refleja cierta resistencia al paso de gas. El perfil para la P_{CO_2} es similar, aunque con una orientación contraria.

La velocidad a la que el O_2 o el CO_2 atraviesa la superficie del organismo es el **caudal** (*unidades:* moles/s). De acuerdo con una versión simplificada de la **ley de Fick** (v. pág. 108), el caudal es proporcional a la diferencia de concentración a través de esta barrera. Como, gracias a la ley de Henry, sabemos que la concentración de un gas disuelto es proporcional a su presión parcial en la fase gaseosa, el caudal también es proporcional a la diferencia de presiones parciales (ΔP):

$$\text{Caudal} \propto \Delta P \qquad \textbf{(26-1)}$$

La difusión simple es el mecanismo mediante el cual el O_2 y el CO_2 recorren distancias *cortas* en el aparato respiratorio: entre el aire y la sangre en los alvéolos y entre las mitocondrias y la sangre de la circulación periférica.

La convección incrementa la difusión al producir gradientes mayores a través de la barrera de difusión

Un sistema puramente difusivo solo puede establecer un ΔP relativamente pequeño a través de la barrera de intercambio gaseoso del organismo (v. fig. 26-1*A*). No obstante, para organismos pequeños incluso este ΔP relativamente pequeño es adecuado para satisfacer las necesidades de consumo de O_2 y eliminación de CO_2. Sin embargo, cuando el diámetro del organismo supera ~1 mm, la difusión simple llega a ser inadecuada para el intercambio gaseoso. Una forma de atenuar este problema es introducir un mecanismo para la **convección** en la superficie externa del organismo. Para un paramecio, el batido de los cilios aproxima mucho el agua de la fase libre (que tiene una P_{O_2} de ~154 mmHg a 25 °C y una P_{CO_2} de ~0,2 mmHg) a la superficie de la célula. Esta mezcla reduce el tamaño de la capa no agitada extracelular, y de esta manera aumenta la P_{O_2} y disminuye la P_{CO_2} en la superficie externa del organismo. El efecto neto es que los gradientes de presión parcial, tanto de O_2 como de CO_2, aumentan a través de la barrera de intercambio gaseoso (v. fig. 26-1*B*), lo que lleva a un aumento proporcional del caudal de ambas sustancias.

Los organismos filtradores, como las ostras y las almejas, bombean el agua de la fase libre más allá del órgano de intercambio gaseoso. Como la solubilidad en el agua del O_2 es relativamente baja, un organismo de este tipo puede tener que bombear 16.000 ml de agua para extraer tan solo 1 ml de O_2 gaseoso. En los peces, que son mucho más eficientes, el cociente puede ser mucho menor, de ~400:1.

En los mamíferos, la fase libre está en la atmósfera, y el sistema convectivo externo es una bomba de aire formada por la pared torácica, los músculos respiratorios y los conductos a través de los cuales pasa el aire (desde la nariz hasta los alvéolos). La **ventilación** es el proceso mediante el cual se desplaza el aire introduciéndolo en los pulmones y expulsándolo de ellos. Los anfibios introducen aire en los pulmones deglutiéndolo. Los reptiles, las aves y los mamíferos expanden los pulmones generando una presión negativa dentro del tórax. Debido a que el contenido de O_2 del aire es mucho

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N26-8 Leyes de los gases

Colaboración de Walter Boron

A mediados del siglo XVII, Robert Boyle demostró que la relación entre la presión (P) y el volumen (V) de un *gas real* a una temperatura fija es esencialmente hiperbólica. La **ley de Boyle** afirma que para un *gas ideal* hay una relación inversa entre P y V:

$$PV = \text{Constante n.° 1} \qquad \textbf{(NE 26-1)}$$

A nivel molecular, la presión que ejerce un número fijo de moléculas de gas (la fuerza total del gas por unidad de superficie del área del recipiente) refleja el número de colisiones que establecen las moléculas con las paredes del recipiente. Si se reduce el volumen del recipiente a la mitad, el número de colisiones aumenta al doble para cada centímetro cuadrado de las paredes del recipiente y, por tanto, la presión aumenta al doble.

Un siglo después del trabajo de Boyle, Jacques Charles encontró que el volumen de un gas varía linealmente con la temperatura absoluta (T, en kelvin) si la presión es constante:

$$V = (\text{Constante n.° 2}) \times T \quad \text{o} \quad \frac{V}{T} = \text{Constante n.° 2} \qquad \textbf{(NE 26-2)}$$

A nivel molecular, la **ley de Charles** afirma que, al aumentar la temperatura, también aumenta la velocidad de las moléculas del gas, que obliga al recipiente totalmente distensible a aumentar de tamaño.

Si se combinan estas dos leyes se obtiene la denominada **ley de Boyle-Charles:**

$$\frac{PV}{T} = \text{Constante n.° 3} \qquad \textbf{(NE 26-3)}$$

Para un gas ideal, la «constante n.° 3» es tan solo n × R, donde n es el número de moles y R es la constante universal de los gases.

Si se incorporan n y R a la ecuación NE 26-3 se obtiene la **ley de los gases ideales:**

$$PV = nRT \qquad \textbf{(NE 26-4)}$$

Si se compara la relación entre presión, volumen y temperatura para un número fijo de moles del gas en dos condiciones, vemos que:

$$\frac{P_1 \cdot V_1}{T_1} = \frac{P_2 \cdot V_2}{T_2} \qquad \textbf{(NE 26-5)}$$

Con esta sencilla ecuación se aprecia mejor lo que ocurre cuando la presión barométrica aumenta durante el buceo, o cuando disminuye durante el ascenso a grandes alturas.

La presión barométrica (P_B) es la suma de las **presiones parciales** de los gases individuales en la mezcla de aire (**ley de Dalton;** v. cuadro 26-2). Así, en el caso del aire *seco* normal (v. tabla 26-1), la P_B al nivel del mar de 760 mmHg se debe al N_2 (~593 mmHg) y al O_2 (~159 mmHg), con menores contribuciones de los gases presentes en pequeñas cantidades, como el argón (~7 mmHg) y el CO_2 (~0,2 mmHg). Por tanto, a medida que aumenta la P_B durante el buceo bajo el agua, o a medida que disminuye la P_B durante el ascenso hasta alturas elevadas, la presión parcial de cada uno de los gases que componen el aire cambiará en proporción al cambio de la P_B. Esta relación es importante para la liberación de O_2 a los tejidos, porque una variable importante que determina la saturación de O_2 de la hemoglobina (Hb) es la P_{O_2} del aire inspirado (v. pág. 681).

Las vías respiratorias de conducción humidifican el aire inspirado para que esté totalmente saturado con vapor de H_2O a la temperatura corporal (v. cuadro 26-1). Después, el vapor de H_2O ocupa parte del espacio de los pulmones. A una temperatura corporal de 37 °C, la P_{H_2O} es de 47 mmHg. Si la P_B es de 760 mmHg, solamente 760 – 47 = 713 mmHg están disponibles para la suma de P_{O_2}, P_{N_2} y P_{CO_2}. Como el H_2O se evapora fácilmente del agua líquida (o se condensa para dar agua líquida), su presión parcial no se modifica con los cambios de la P_B.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CUADRO 26-2 Presiones parciales y ley de Henry

Los fisiólogos respiratorios generalmente expresan la concentración de un gas, independientemente de que esté mezclado con otro gas (p. ej., O_2 mezclado con N_2, como ocurre en el aire) o disuelto en una solución acuosa (p. ej., O_2 disuelto en agua), como presión parcial. La **ley de Dalton** afirma que la presión total (P_{total}) de una mezcla de gases es la suma de sus **presiones parciales** individuales. Imagine que tenemos un gas ideal (Z) mezclado con otros gases. Como el cociente de la presión parcial de Z (P_Z) respecto a la presión total (P_{total}) es su fracción molar (X_Z),

$$P_Z = X_Z \cdot P_{total}$$

Así, si la P_Z en una muestra de gas fuera el doble que en otra, X_Z (es decir, la concentración de Z) también sería el doble.

Puede no ser inmediatamente evidente por qué (cuando Z está disuelto en soluciones acuosas) sigue siendo razonable expresar la concentración de Z como P_Z. Según la **ley de Henry,** la concentración de O_2 disuelto en agua ($[O_2]_{dis}$) es proporcional a la PO_2 en la fase gaseosa:

$$[O_2]_{dis} = s \cdot P_{O_2}$$

La constante de proporcionalidad *s* es la **solubilidad;** para el O_2, *s* es ~0,0013 mM/mmHg a 37 °C para una solución similar al plasma sanguíneo. La solubilidad del CO_2 es ~23 veces mayor. Considérese un matraz con agua a 37 °C equilibrado con una atmósfera que tiene una P_{O_2} de 100 mmHg, la presión parcial en el plasma sanguíneo *arterial* de los mamíferos (fig. 26-3*A*, solución 1):

$$[O_2]_{dis} = \left(0{,}0013 \frac{\text{mM}}{\text{mmHg}}\right) \cdot (100 \text{ mmHg}) = 0{,}13 \text{ mM}$$

Ahora considérese un segundo matraz equilibrado con una atmósfera que tiene una P_{O_2} de 40 mmHg, la presión parcial del O_2 en la sangre *venosa mixta* (v. fig. 26-3*A*, solución 2):

$$[O_2]_{dis} = \left(0{,}0013 \frac{\text{mM}}{\text{mmHg}}\right) \cdot (40 \text{ mmHg}) = 0{,}05 \text{ mM}$$

Si ahora colocamos muestras de estas dos soluciones en lados opuestos de una barrera semipermeable en un recipiente cerrado (v. fig. 26-3*B*), el gradiente de O_2 a través de esta barrera expresado en relación con las concentraciones ($\Delta[O_2]$) es 0,13 − 0,05 = 0,08 mM. Expresado en función de las presiones parciales (ΔP_{O_2}), este mismo gradiente es 100 − 40 = 60 mmHg.

Imagine que tomamos ahora una muestra de 5 ml de cada una de las soluciones de los matraces de la figura 26-3*A*, extrayendo el líquido con jeringuillas, sellando las jeringuillas, colocándolas en hielo y enviándolas a un laboratorio clínico para su análisis, como se hace habitualmente con las muestras de sangre arterial. Aunque no hay fase gaseosa en equilibrio con ninguna de las soluciones de las jeringuillas, el laboratorio seguirá expresando las concentraciones de O_2 en milímetros de mercurio (mmHg). Estas son las presiones parciales de O_2 con las que han estado equilibradas las soluciones, o con las que tendrían que equilibrarse, para alcanzar la $[O_2]_{dis}$ en las muestras líquidas.

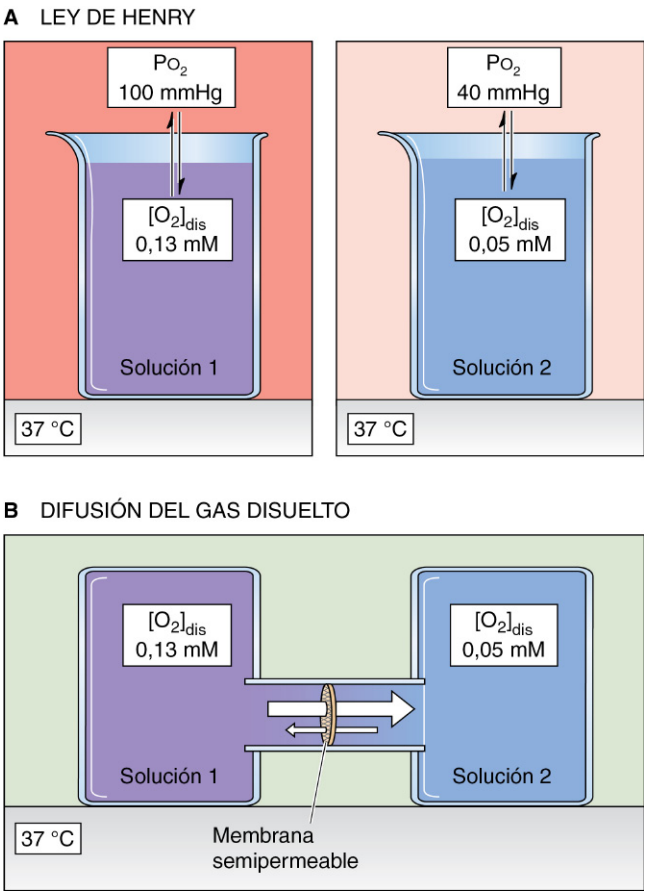


Figura 26-3 Ley de Henry y difusión de gases disueltos.

mayor (~210 ml de O_2/l de aire a temperatura y presión estándar/seco, o STPD; cuadro 26-3), en contraposición con el agua (~35 ml de O_2/l de agua), la cantidad de aire que tienen que desplazar los seres humanos es mucho menor que la cantidad de agua que deben desplazar las ostras. Por ejemplo, un ser humano puede ventilar los alvéolos con 4.000 ml de aire limpio cada minuto y extraer de este aire 250 ml de O_2 gaseoso, un cociente de 16:1.

Aunque somos 1.000 veces más eficientes que las ostras, el principio de los sistemas convectivos externos es el mismo: asegurarse de que la superficie externa de la barrera de intercambio gaseoso esté en contacto estrecho con un fluido cuya composición se asemeje (tanto como sea práctico) a la de la fase libre. ¿Cuánto «tanto» es «práctico»? La composición del aire alveolar se aproxima a la del aire inspirado húmedo cuando la ventilación alveolar se acerca al infinito (v. pág. 680). Como las tasas ventilatorias elevadas tienen un coste metabólico significativo, el cuerpo debe llegar a un equilibrio entre la optimización de la P_{O_2} y la P_{CO_2} alveolares, por un lado, y la minimización del trabajo de la ventilación, por otro. En un individuo adulto medio, el equilibrio al que se ha llegado es una ventilación alveolar de ~4.000 ml/min, una P_{O_2} alveolar de ~100 mmHg (frente a los 149 mmHg de una atmósfera húmeda a 37 °C) y una P_{CO_2} alveolar de ~40 mmHg (frente a 0,2 mmHg).

Un ejemplo clínico en el que fracasa el sistema convectivo externo es la intoxicación por barbitúricos. Aquí la intoxicación por el fármaco inhibe los centros de control respiratorio del bulbo raquídeo (v. pág. 700), de manera que la ventilación se ralentiza o incluso se detiene. La consecuencia es que la capa no agitada entre la atmósfera de la fase libre y la barrera hematogaseosa alveolar llega

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CUADRO 26-3 Convenciones para la medición de los volúmenes de gases

BTPS

Los gases en el pulmón están saturados con vapor de agua a 37 °C (310 K). A esta temperatura, la P_{H_2O} es de 47 mmHg (v. cuadro 26-1). Si la glotis está abierta y no hay caudal de aire, entonces la presión total del aire en los pulmones es la P_B, que supondremos que es de 760 mmHg. En este caso, la presión parcial de los gases secos en los pulmones es (760 − 47) = 713 mmHg. La convención es presentar el volumen de los gases de los pulmones (y los cambios del volumen de estos gases) a la temperatura y la presión corporales, saturado con vapor de agua, o **BTPS**. Estos volúmenes incluyen tanto los gases húmedos como los secos.

ATPS

Si un volumen de aire es expulsado desde los pulmones (ΔV_{BTPS}) hacia un espirómetro, cuyo «suelo» está formado por agua (v. fig. 26-8), el aire espirado ahora estará a la temperatura y la presión ambientales, saturado con vapor de agua, o **ATPS.** Así, debemos corregir el cambio de volumen (ΔV_{ATPS}) que registra el espirómetro (en condiciones ATPS) para conocer el volumen que había ocupado este mismo gas en los pulmones (en condiciones BTPS). Hay dos factores que actúan a medida que el aire alveolar caliente se desplaza hacia un espirómetro más frío: 1) la P_{H_2O} disminuye y parte del H_2O gaseosa se condensa para dar lugar a H_2O líquida, de acuerdo con la dependencia de la temperatura de la P_{H_2O}, y 2) la presión que ejercen las moléculas de gas seco disminuye, de acuerdo con la ley de Charles. N26-8 Si partimos de la ley de Boyle-Charles,

$$\frac{P_{BTPS} \cdot \Delta V_{BTPS}}{T_{BTPS}} = \frac{P_{ATPS} \cdot \Delta V_{ATPS}}{T_{ATPS}}$$

se puede inferir que N26-12

$$\Delta V_{BTPS} = \frac{(P_B - P_{H_2O \text{ a } T_{ambiente}})}{(P_B - P_{H_2O \text{ a } T_{corporal}})} \cdot \frac{T_{corporal}}{T_{ambiente}} \cdot \Delta V_{ATPS}$$

Aquí, $T_{corporal}$ y $T_{ambiente}$ son temperaturas absolutas.

Si la $T_{corporal}$ es 37 °C (310 K), entonces el correspondiente valor de P_{H_2O} es 47 mmHg. Si la $T_{ambiente}$ es 25 °C (o 298 K), entonces la correspondiente P_{H_2O} es 24 mmHg. Para estas condiciones, la conversión de un volumen ATPS en un volumen BTPS pasa a ser

$$\Delta V_{BTPS} = \frac{(760 - 24)}{(760 - 47)} \cdot \frac{310\,K}{298\,K} \cdot \Delta V_{ATPS} = 1{,}074 \cdot \Delta V_{ATPS}$$

Por tanto, el mismo gas húmedo que ocupa 1.000 ml en un espirómetro en condiciones ATPS, ocupa 1.074 ml en los pulmones en condiciones BTPS.

STPD

La convención es presentar el volumen de los gases de la sangre (p. ej., CO_2 disuelto u O_2 unido a hemoglobina) de la misma manera que lo harían los químicos, a temperatura y presión estándar/seco, o **STPD.** La temperatura estándar es de 0 °C (273 K) y la presión estándar es 760 mmHg. Se puede recordar de los cursos de química general que un mol de un gas ideal ocupa 22,4 l en condiciones STPD. Si se quiere convertir ΔV_{STPD} en ΔV_{BTPS}, se puede demostrar que: N26-13

$$\Delta V_{BTPS} = \frac{P_B}{P_B - P_{H_2O \text{ a } T_{corporal}}} \cdot \frac{T_{corporal}}{T_{estándar}} \cdot \Delta V_{STPD}$$

Para una temperatura corporal de 37 °C, la conversión de un volumen BTPS en un volumen STPD pasa a ser:

$$\Delta V_{BTPS} = \frac{760}{760 - 47} \cdot \frac{310\,K}{273\,K} \cdot \Delta V_{STPD} = 1{,}21 \cdot \Delta V_{STPD}$$

Así, el mismo gas seco que ocupa 1.000 ml en condiciones químicas estándar ocupa 1.210 ml en el cuerpo en condiciones BTPS.

a ser extremadamente grande (es decir, la distancia entre la nariz y los alvéolos). En consecuencia, la P_{O_2} alveolar disminuye hasta tales niveles que el ΔP_{O_2} a través de la pared alveolar no puede mantener el caudal de O_2 y una $[O_2]$ arterial que sea compatible con la vida. La suspensión de la ventilación también hace que aumente la P_{CO_2} alveolar hasta niveles tan altos que el caudal de CO_2 desde la sangre hasta el aire alveolar es inaceptablemente bajo.

Un sistema convectivo *externo* maximiza el intercambio gaseoso al suministrar de manera continua agua o aire en fase libre a la superficie externa de la barrera de intercambio gaseoso, lo que permite mantener una P_{O_2} externa elevada y una P_{CO_2} externa baja. Un **sistema circulatorio** es un sistema convectivo *interno* que maximiza el caudal de O_2 y CO_2 a través de la barrera de intercambio gaseoso haciendo llegar a la superficie interna de esta barrera sangre que tiene una P_{O_2} tan baja y una P_{CO_2} tan alta como sea posible. La **perfusión** es el proceso mediante el cual se hace llegar la sangre a los pulmones. La figura 26-1*C* muestra un sistema convectivo interno primitivo (e hipotético), un sistema que esencialmente agita todo el contenido interno del organismo, de manera que la P_{O_2} de los fluidos internos libres es uniforme, semejante a la de la superficie de la mitocondria. La consecuencia es que el ΔP_{O_2} a través de la barrera de intercambio gaseoso es bastante grande, aunque el ΔP_{O_2} entre el líquido interno libre y la mitocondria es bastante pequeño.

La figura 26-1*D* resume los perfiles de P_{O_2} y P_{CO_2} correspondientes a un sistema circulatorio sofisticado construido alrededor de un corazón con cuatro cavidades y circulaciones pulmonar y sistémica separadas. El sistema circulatorio transporta (por convección) sangre pobre en P_{O_2} desde un capilar sistémico cerca de las mitocondrias hasta la pared alveolar. Al comienzo de un capilar pulmonar, un gradiente de P_{O_2} elevado entre los alvéolos y la sangre garantiza un elevado caudal de entrada de O_2 (mediante difusión), y la P_{O_2} sanguínea aumenta hasta coincidir con la P_{O_2} alveolar (es decir, externa) en el momento en el que la sangre sale del capilar pulmonar. Por último, la sangre arterial sistémica transporta (por convección) esta sangre rica en P_{O_2} hasta los capilares sistémicos, donde un elevado gradiente de P_{O_2} de la sangre a las mitocondrias maximiza la entrada de O_2 en las mitocondrias (difusión). En el caso del CO_2 ocurre lo contrario. Por tanto, las circulaciones pulmonar y sistémica separadas garantizan unos gradientes máximos para la difusión de gases en los capilares pulmonares y sistémicos.

Para la situación que se describe en la figura 26-1*D* es necesario el corazón con cuatro cavidades característico de los mamíferos, así como de los reptiles avanzados y las aves. El ventrículo derecho bombea hacia los pulmones sangre con una P_{O_2} baja y una P_{CO_2} alta que ha recibido a través de las venas periféricas, mientras que el ventrículo izquierdo bombea hacia la periferia (es decir,

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N26-12 Conversión de ΔV_{BTPS} a ΔV_{ATPS}

Colaboración de Walter Boron

La base de nuestra derivación será la ley de los gases ideales:

$$PV = nRT \qquad \textbf{(NE 26-11)}$$

Estamos interesados en seguir *una parte del volumen total de gas en los pulmones* a medida que este volumen se desplaza desde los pulmones (en condiciones **BTPS**) hasta un espirómetro en equilibrio con agua líquida (en condiciones **ATPS**). En los pulmones, el volumen que sale es ΔV_{BTPS}. Nos centraremos en el número de moléculas de gas en el volumen ΔV_{BTPS}:

$$n = \frac{P_{BTPS} \cdot \Delta V_{BTPS}}{RT_{BTPS}} \qquad \textbf{(NE 26-12)}$$

Supongamos que la presión dentro de los pulmones (P_{BTPS}) es la misma que la presión barométrica (P_B), lo cual ocurre cuando no hay flujo de aire y la glotis está abierta:

$$n = \frac{P_B \cdot \Delta V_{BTPS}}{RT_{BTPS}} \qquad \textbf{(NE 26-13)}$$

El valor de n en la ecuación NE 26-13 tiene dos componentes: el H_2O y los **gases secos** (es decir, todo lo que no sea H_2O). El número de moléculas de gas seco es proporcional a la presión parcial de los gases secos. Así,

$$n^{seco} = \frac{P^{seco}_{BTPS} \cdot \Delta V_{BTPS}}{RT_{BTPS}} = \frac{\left(P_B - P^{H_2O}_{BTPS}\right) \cdot \Delta V_{BTPS}}{RT_{BTPS}} \qquad \textbf{(NE 26-14)}$$

Por ejemplo, si la PB es de 760 mmHg y la temperatura corporal es de 37 °C, entonces el número de moléculas secas es:

$$n^{seco} = \frac{\overbrace{(760-47)}^{mmHg} \cdot \Delta V_{BTPS}}{R\underbrace{(273+37)}_{K}} = \frac{(713\,mmHg) \cdot \Delta V_{BTPS}}{R \cdot (310\,K)} \qquad \textbf{(NE 26-15)}$$

¿Qué volumen ocuparían estas mismas moléculas de gas seco después de la espiración hacia un espirómetro a temperatura ambiente (T_{ATPS})? Supondremos que la presión ambiente es PB. Reorganizando la ley de los gases ideales, tenemos:

$$\Delta V^{seco}_{ATPS} = \frac{n^{seco} \cdot RT_{ATPS}}{P_B} \qquad \textbf{(NE 26-16)}$$

Si se sustituye en la ecuación NE 26-16 el valor de n^{seco} obtenido en la ecuación NE 26-14 se tiene:

$$\Delta V^{seco}_{ATPS} = \frac{\left(P_B - P^{H_2O}_{BTPS}\right) \cdot \Delta V_{BTPS}}{\underbrace{RT_{BPTS}}_{n^{seco}}} \cdot \frac{RT_{ATPS}}{P_B} \qquad \textbf{(NE 26-17)}$$

Si se anula R y se reorganizan los términos, se tiene:

$$\Delta V^{seco}_{ATPS} = \frac{\left(P_B - P^{H_2O}_{BTPS}\right)}{P_B} \cdot \frac{T_{ATPS}}{T_{BTPS}} \cdot \Delta V_{BTPS} \qquad \textbf{(NE 26-18)}$$

Por ejemplo, si la PB es de 760 mmHg y la temperatura ambiente es de 25 °C, entonces el volumen que ocupan las moléculas secas expulsadas desde los pulmones es:

$$\Delta V^{seco} = \frac{(760-47)}{760} \cdot \frac{(273+25)}{(273+37)} \cdot \Delta V_{BTPS} = \frac{713}{760} \cdot \frac{298\,K}{310\,K} \cdot \Delta V_{BTPS} = 0{,}902 \cdot \Delta V_{BTPS} \qquad \textbf{(NE 26-19)}$$

En otras palabras, si las moléculas de gas seco ocuparan 1 l en los pulmones, ocuparían solo 902 ml en el espirómetro.

Sin embargo, este volumen de moléculas de gas seco no representa todo el gas que espiramos… También espiramos *vapor de agua*. ¿Qué volumen ocupa el vapor de agua después de expulsarlo hacia el espirómetro? La respuesta a esta pregunta puede parecer algo extraña, pero el volumen (o el número) de moléculas de agua expulsadas desde los pulmones lo determina el volumen (o el número) de moléculas de agua en el espirómetro. El motivo es que la presión parcial de H_2O en el espirómetro (cuya fase gaseosa está en equilibrio con H_2O líquida) no depende de la cantidad de vapor de H_2O que se expulsa, sino solo de la temperatura ambiente. Considérense cuatro supuestos:

Si la temperatura corporal es *mayor que la temperatura ambiente* (es decir, la P_{H_2O} es mayor en el cuerpo que en el espirómetro), entonces algunas de las moléculas de H_2O espiradas se condensan en el líquido del espirómetro. Esto es lo habitual. Una vez en el espirómetro, las moléculas de gas seco procedentes de los pulmones están acompañadas por menos moléculas de H_2O gaseosa que las que las habían acompañado en los pulmones.

Si la temperatura corporal fuera *la misma que la temperatura ambiente,* entonces el número de moléculas de H_2O que acompañarían al gas seco espirado en los pulmones sería el mismo que el número de moléculas de H_2O que acompañan a este gas seco espirado en el espirómetro. En otras palabras, ΔV_{BTPS} sería igual que ΔV_{ATPS}.

Si la temperatura corporal fuera *menor que la temperatura ambiente,* entonces a las moléculas de H_2O espiradas se les unirían en la fase gaseosa del espirómetro otras moléculas de H_2O adicionales que se evaporarían desde el agua líquida del espirómetro. En otras palabras, una vez en el espirómetro, las moléculas de gas seco procedentes de los pulmones estarían acompañadas por más moléculas de H_2O gaseosa que las que las habían acompañado en los pulmones.

Por último, imagine que, en lugar de espirar hacia el espirómetro un volumen ΔV de aire BTPS (formado tanto por aire seco como por vapor de H_2O), introdujéramos en el espirómetro únicamente el *aire seco* a temperatura corporal contenido en ΔV_{BTPS}. A este aire seco se le unirán en la fase gaseosa del espirómetro las moléculas de H_2O que se evaporen del agua líquida del espirómetro… y el ΔV final en el espirómetro será el mismo que si se hubiera espirado aire BTPS (es decir, húmedo) hacia el espirómetro.

Por tanto, cuando se calcula el cambio total del volumen del espirómetro (ΔV_{ATPS}) no hace falta considerar el número de moléculas de H_2O que se expulsan de los pulmones; solo se tiene que calcular cuántas moléculas de H_2O gaseosa deben acompañar a las moléculas de gas seco espiradas una vez que estas moléculas de gas seco están en los límites conocidos del espirómetro. Abordaremos este problema calculando el cociente de moléculas de gas seco respecto a las de gas total contenidas en ΔV_{ATPS}. Dentro del volumen ΔV_{ATPS} (es decir, dentro del espirómetro), el cociente del número de moléculas de gas es igual al cociente de sus respectivas presiones:

(Continúa)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N26-12 Conversión de ΔV_{BTPS} a ΔV_{ATPS} *(cont.)*

$$\frac{n^{seco}}{n^{total}_{ATPS}} = \frac{P^{seco}_{ATPS}}{P^{total}_{ATPS}} \qquad \textbf{(NE 26-20)}$$

Como la presión total es P_B, y como la presión parcial de los gases secos es la diferencia entre la P_B y la presión de vapor del H_2O,

$$\frac{n^{seco}}{n^{total}_{ATPS}} = \frac{(P_B - P^{H_2O}_{ATPS})}{P_B} \qquad \textbf{(NE 26-21)}$$

Como el volumen que ocupan los gases es proporcional al número de moléculas de gas,

$$\frac{V^{seco}_{ATPS}}{\Delta V^{total}_{ATPS}} = \frac{n^{seco}}{n^{total}_{ATPS}} = \frac{(P_B - P^{H_2O}_{ATPS})}{P_B} \qquad \textbf{(NE 26-22)}$$

Despejando el valor de ΔV_{ATPS} total, tenemos:

$$\Delta V^{total}_{ATPS} = V^{seco}_{ATPS} \cdot \frac{P_B}{\left(P_B - P^{H_2O}_{ATPS}\right)} \qquad \textbf{(NE 26-23)}$$

La ecuación NE 26-23 nos dice que, si conocemos el volumen que ocupan los gases secos espirados una vez que están en el espirómetro, podemos calcular fácilmente el volumen total que ocupan estas moléculas secas *y las moléculas de H_2O que deben acompañarlas*. Si se sustituye en la ecuación NE 26-23 nuestra expresión de ΔV de las moléculas secas en condiciones ATPS en la ecuación NE 26-18, obtenemos:

$$\Delta V^{total}_{ATPS} = \underbrace{\frac{\left(P_B - P^{H_2O}_{BTPS}\right)}{P_B} \cdot \frac{T_{ATPS}}{T_{BTPS}} \cdot \Delta V_{BTPS}}_{V^{seco}_{ATPS}} \cdot \frac{P_B}{\left(P_B - P^{H_2O}_{ATPS}\right)} \qquad \textbf{(NE 26-24)}$$

Si se anulan los términos P_B, se obtiene:

$$\Delta V^{total}_{ATPS} = \frac{\left(P_B - P^{H_2O}_{BTPS}\right)}{\left(P_B - P^{H_2O}_{ATPS}\right)} \cdot \frac{T_{ATPS}}{T_{BTPS}} \cdot \Delta V_{BTPS} \qquad \textbf{(NE 26-25)}$$

Así, si la P_B es de 760 mmHg y la temperatura ambiente es de 25 °C, entonces:

$$\Delta V^{total}_{ATPS} = \frac{(760 - 47)}{(760 - 24)} \cdot \frac{298\,K}{310\,K} \cdot \Delta V_{BTPS} = 0{,}931 \cdot \Delta V_{BTPS} \qquad \textbf{(NE 26-26)}$$

Si queremos convertir de ΔV_{ATPS} a ΔV_{BTPS}, entonces las ecuaciones comparables son:

$$\Delta V_{BTPS} = \frac{\left(P_B - P^{H_2O}_{ATPS}\right)}{\left(P_B - P^{H_2O}_{BTPS}\right)} \cdot \frac{T_{BTPS}}{T_{ATPS}} \cdot \Delta V^{total}_{ATPS} \qquad \textbf{(NE 26-27)}$$

y

$$\Delta V_{BTPS} = \frac{(760 - 24)}{(760 - 47)} \cdot \frac{310\,K}{298\,K} \cdot \Delta V^{total}_{ATPS} = 1{,}0738 \cdot \Delta V_{ATPS} \qquad \textbf{(NE 26-28)}$$

La ecuación NE 26-28 es igual que la última ecuación del epígrafe «ATPS» del cuadro 26-3.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N26-13 Conversión de ΔV_{BTPS} a ΔV_{STPD}

Colaboración de Walter Boron

La base de nuestra derivación será la ley de los gases ideales:

$$PV = nRT \qquad \textbf{(NE 26-29)}$$

Estamos interesados en seguir *una parte del volumen total de gas en los pulmones* a medida que este volumen se desplaza desde los pulmones (en condiciones **BTPS**) hasta un espirómetro en equilibrio con agua líquida (en condiciones **ATPS).** En los pulmones, el volumen que sale es ΔV_{BTPS}. Nos centraremos en el número de moléculas de gas en el volumen ΔV_{BTPS}:

$$n = \frac{P_{BTPS} \cdot \Delta V_{BTPS}}{RT_{BTPS}} \qquad \textbf{(NE 26-30)}$$

Supongamos que la presión dentro de los pulmones (P_{BTPS}) es la misma que la presión barométrica (P_B), lo cual ocurre cuando no hay flujo de aire y la glotis está abierta:

$$n = \frac{P_B \cdot \Delta V_{BTPS}}{RT_{BTPS}} \qquad \textbf{(NE 26-31)}$$

El valor de n en la ecuación NE 26-31 tiene dos componentes: el H_2O y los **gases secos** (es decir, todo lo que no sea H_2O). El número de moléculas de gas seco es proporcional a la presión parcial de los gases secos. Así,

$$n^{seco} = \frac{P^{seco}_{BTPS} \cdot \Delta V_{BTPS}}{RT_{BTPS}} = \frac{\left(P_B - P^{H_2O}_{BTPS}\right) \cdot \Delta V_{BTPS}}{RT_{BTPS}} \qquad \textbf{(NE 26-32)}$$

Por ejemplo, si la P_B es de 760 mmHg y la temperatura corporal es de 37 °C, entonces el número de moléculas secas es:

$$n^{seco} = \frac{\overbrace{(760-47)}^{mmHg} \times \Delta V_{BTPS}}{R\underbrace{(273+37)}_{K}} = \frac{(713\,mmHg) \cdot \Delta V_{BTPS}}{R \cdot (310\,K)} \qquad \textbf{(NE 26-33)}$$

Hasta este punto, el análisis ha sido idéntico al de N26-12, donde nos preguntábamos qué volumen ocuparía este gas seco (igual que su vapor de agua obligado) en condiciones ATPS. En esta nota nos preguntamos, por el contrario, qué volumen ocuparían estas moléculas de gas seco espiradas a **temperatura estándar** y **presión estándar.** Las definiciones son las siguientes:

$$\text{Temperatura estándar} = T_{STPD} = 0\,°C = 273\,K \qquad \textbf{(NE 26-34)}$$

$$\text{Presión estándar} = P_{STPD} = 1\,\text{atmósfera} = 760\,\text{mmHg} \qquad \textbf{(NE 26-35)}$$

Reorganizando la ley de los gases ideales, tenemos:

$$\Delta V_{SPTD} = \frac{n^{seco} \cdot RT_{STPD}}{P_{STPD}} \qquad \textbf{(NE 26-36)}$$

Si se sustituye en la ecuación 26-36 el valor de n^{seco} obtenido en la ecuación NE 26-32, se tiene:

$$\Delta V_{STPD} = \underbrace{\frac{(P_B - P^{H_2O}_{BTPS}) \cdot \Delta V_{BTPS}}{RT_{BPTS}}}_{n_{seco}} \cdot \frac{RT_{STPD}}{P_{STPD}} \qquad \textbf{(NE 26-37)}$$

Si se anula R y se reorganizan los términos, se tiene:

$$\Delta V_{STPD} = \frac{\left(P_B - P^{H_2O}_{BTPS}\right)}{P_{STPD}} \cdot \frac{T_{STPD}}{T_{BTPS}} \cdot \Delta V_{BTPS} \qquad \textbf{(NE 26-38)}$$

Por ejemplo, si la P_B es de 760 mmHg, entonces el volumen que ocupan las moléculas secas expulsadas desde los pulmones es:

$$\Delta V_{STPD} = \frac{(760-47)}{760} \cdot \frac{(273)}{(273+37)} \cdot \Delta V_{BTPS} = \frac{713}{760} \cdot \frac{273\,K}{310\,K} \cdot \Delta V_{BTPS} = 0{,}826 \cdot \Delta V_{BTPS} \qquad \textbf{(NE 26-39)}$$

En otras palabras, si las moléculas de gas seco ocuparan 1 l en los pulmones, ocuparían solo 826 ml en el espirómetro.

Si queremos convertir de ΔV_{STPD} a ΔV_{BTPS}, entonces las ecuaciones comparables son:

$$\Delta V_{BTPS} = \frac{P_{STPD}}{\left(P_B - P^{H_2O}_{BTPS}\right)} \cdot \frac{T_{BTPS}}{T_{STPD}} \cdot \Delta V_{STPD} \qquad \textbf{(NE 26-40)}$$

y

$$\Delta V_{BTPS} = \frac{760}{(760-47)} \cdot \frac{310\,K}{273\,K} \cdot \Delta V_{STPD} = 1{,}2104 \cdot \Delta V_{STPD} \qquad \textbf{(NE 26-41)}$$

La ecuación NE 26-41 es igual que la última ecuación del epígrafe «STPD» del cuadro 26-3.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

las mitocondrias) sangre con una P_{O_2} alta y una P_{CO_2} baja recibida a través de las venas pulmonares. El mantenimiento de los gradientes máximos para la difusión de O_2 y CO_2 en los capilares pulmonares y sistémicos precisa que la sangre de los ventrículos derecho e izquierdo no se mezcle. Sin embargo, este tipo de mezcla es precisamente lo que ocurre en los peces y los anfibios, cuyos corazones tienen un ventrículo único. En estos animales, la sangre aórtica tiene valores de P_{O_2} y P_{CO_2} intermedios entre los valores de la sangre venosa que vuelve de la circulación sistémica y la sangre que sale de la barrera de intercambio gaseoso. El resultado son unos gradientes de P_{O_2} y P_{CO_2} subóptimos tanto en la barrera de intercambio gaseoso como en las mitocondrias.

En los seres humanos, el sistema convectivo interno puede fallar cuando las válvulas cardíacas enfermas reducen el gasto cardíaco. Otro ejemplo es el cortocircuito de sangre entre las circulaciones pulmonar y sistémica, como puede ocurrir en recién nacidos con malformaciones congénitas (p. ej., comunicaciones interauriculares o interventriculares). La consecuencia es el mismo tipo de mezcla de sangre venosa sistémica y sangre de la barrera de intercambio gaseoso que se produce en los anfibios y los peces. Así, los pacientes con cortocircuitos no pueden establecer gradientes de P_{O_2} y P_{O_2} normales en los capilares pulmonares y periféricos y, debido a ello, no pueden generar caudales normales de O_2 y CO_2.

El aumento del área de superficie incrementa la difusión

El caudal pasivo de O_2 o CO_2 a través de una barrera es proporcional no solo al gradiente de concentración, sino también al área de la barrera: N26-9

$$\text{Caudal} \propto \Delta P \times \text{Área} \qquad \textbf{(26-2)}$$

De hecho, los animales superiores han aumentado su capacidad de intercambiar O_2 y CO_2 con su entorno aumentando el **área de superficie** a través de la cual tiene lugar el intercambio gaseoso. Por ejemplo, los moluscos (como los calamares) y los peces tienen agallas, que se forman por evaginación de la barrera de intercambio gaseoso, lo que aumenta mucho su área de superficie. Los animales terrestres superiores amplifican la barrera de intercambio gaseoso invaginándola, creando pulmones. En un anfibio como la rana adulta, los pulmones son sencillos sacos aéreos con un área de superficie relativamente pequeña. No es sorprendente que una gran proporción del intercambio gaseoso deba realizarse a través de la piel. La barrera de intercambio gaseoso es mucho más sofisticada en los reptiles, cuyos pulmones están tapizados con alvéolos o incluso están subdivididos por barreras tapizadas por alvéolos. El efecto neto es aumentar el cociente superficie/volumen de los pulmones. Los mamíferos aumentan aún más el área disponible para la difusión, desarrollando pulmones muy complejos con bronquios y un gran número de alvéolos.

En los seres humanos, la superficie pulmonar es tan extensa y delgada que el transporte de O_2 y CO_2 a través de la pared alveolar es ~3 veces más rápido de lo necesario, al menos cuando la persona está en reposo al nivel del mar. No obstante, esta redundancia tiene suma importancia durante el ejercicio (cuando puede aumentar mucho el gasto cardíaco), cuando se vive a grandes alturas (situación en la que la P_{O_2} es baja) y en los ancianos (cuando el funcionamiento pulmonar disminuye). Una disminución importante del área de superficie, o un engrosamiento de la barrera, puede ser perjudicial. Ejemplos son la exéresis quirúrgica de un pulmón (que reduce la superficie total para el intercambio gaseoso en aproximadamente la mitad) y el edema pulmonar (que aumenta el grosor efectivo de la barrera). Así, si una persona con una barrera engrosada pierde un pulmón, el área de superficie restante puede no ser suficientemente grande como para mantener velocidades adecuadas de intercambio gaseoso.

Los pigmentos respiratorios como la hemoglobina incrementan la capacidad de la sangre de transportar O_2 y CO_2

En los mamíferos, el sistema convectivo externo (es decir, el aparato ventilatorio), el sistema convectivo interno (es decir, el aparato circulatorio) y la propia barrera (es decir, la pared alveolar) son tan eficientes que la difusión de O_2 y CO_2 no es lo que limita el intercambio gaseoso, al menos no en personas sanas a nivel del mar.

Imagine qué ocurriría si la sangre venosa mixta que fluye por un capilar pulmonar contuviera únicamente agua y sales. La difusión de O_2 desde el espacio del aire alveolar hacia la «sangre» sería tan rápida —y la solubilidad del O_2 en la solución salina sería tan baja— (v. cuadro 26-2) que, antes de que la sangre pudiera recorrer ~1% del trayecto por el capilar, la P_{O_2} de la sangre sería igual a la P_{O_2} del aire alveolar (es decir, todo el O_2 que *se pudiera* mover *se habría* movido). En el ~99% restante del capilar, el gradiente de P_{O_2} a través de la barrera sería nulo, y ya no fluiría más O_2 hacia la sangre. En consecuencia, con un gasto cardíaco normal, la sangre nunca transportaría suficiente O_2 desde los pulmones hasta los tejidos para mantener la vida. Esto mismo sucedería, pero a la inversa, para la eliminación del CO_2.

Los animales resuelven este problema con pigmentos respiratorios, metaloproteínas especializadas que, gracias al metal, se unen reversiblemente al O_2, lo que aumenta mucho la capacidad de transporte de O_2. En algunos artrópodos y moluscos, el pigmento es **hemocianina,** que coordina dos átomos de cobre. Los helmintos poliquetos y los braquiópodos utilizan **hemeritrinas,** que coordinan dos átomos de hierro. Sin embargo, los pigmentos respiratorios más frecuentes (y más eficientes) son las **hemoglobinas,** que coordinan un anillo porfirínico que contiene hierro. Todos los vertebrados, además de numerosos grupos de animales no relacionados, utilizan hemoglobina, que es el componente principal de los eritrocitos.

La presencia de hemoglobina mejora mucho la dinámica de la captación de O_2 por la sangre que pasa por los pulmones. En condiciones normales, la hemoglobina se una reversiblemente a ~96% del O_2 que difunde desde los espacios aéreos alveolares hasta la sangre capilar, lo que aumenta mucho la capacidad de transporte de O_2 de la sangre. La hemoglobina tiene una participación fundamental en el transporte o **desplazamiento** de CO_2 por su unión reversible al CO_2, además de actuar como un potente amortiguador de pH. En la **anemia,** el contenido de hemoglobina de la sangre está reducido, lo que reduce la capacidad de transporte de O_2 y CO_2 de la sangre. Una persona con anemia puede compensar esta situación únicamente si los tejidos sistémicos extraen más O_2 de cada litro de sangre, o si aumenta el gasto cardíaco. Sin embargo, hay límites a la cantidad de O_2 que pueden extraer los tejidos y al nivel al que el corazón puede aumentar su gasto.

La fisiopatología recapitula la filogenia… a la inversa

Por los ejemplos fisiopatológicos que ya se han presentado debe quedar claro que, cuando falla un componente fundamental del aparato respiratorio de un organismo superior, la respiración externa se vuelve más parecida a la de un organismo inferior en la escala evolutiva. Por ejemplo, el fallo de la bomba de aire de un mamífero hace que este individuo se comporte más como un organismo acuático unicelular sin cilios. Una reducción del área de superficie de los alvéolos en un mamífero crea los mismos problemas a los que se enfrenta un anfibio con pulmones sacciformes sencillos. Un cortocircuito importante en el aparato circulatorio hace que

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N26-9 Relación entre caudal y flujo

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

En la página 595 se señala que el caudal de un gas a través de la barrera hematogaseosa es proporcional a: 1) la fuerza impulsora —en este caso el gradiente de presión parcial (ΔP) del gas— a través de la barrera, y 2) la superficie de la barrera. Este concepto se manifiesta en la ecuación 26-2 (que se muestra aquí como ecuación NE 26-6):

$$\text{Caudal} \propto \Delta P \cdot \text{Área} \qquad \textbf{(NE 26-6)}$$

Debe tenerse en cuenta que el caudal tiene las unidades de masa por unidad de tiempo, como ml/s. El caudal por unidad de *área* se conoce como ***flujo,*** que podría tener las unidades de ml/($cm^2 \times s$). Por tanto, el término de la superficie no aparece en la ecuación que describe el flujo:

$$\text{Flujo} \propto \Delta P \qquad \textbf{(NE 26-7)}$$

La ecuación NE 26-7 es la reformulación de la ley de Fick, que hemos presentado en la ecuación 5-13 y también en la ecuación 20-4. Si se desea un análisis más detallado de la ley de Fick, véase **N20-2**.

En el caso del pulmón, los neumólogos no trabajan con valores de *flujo,* sino con valores de *caudal,* porque generalmente no se conoce la superficie en la que tiene lugar la difusión.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

un animal se comporte más como un pez. En la anemia grave, el mamífero se enfrenta a los mismos problemas que una forma de vida inferior con un pigmento respiratorio menos eficiente.

ORGANIZACIÓN DEL APARATO RESPIRATORIO EN EL SER HUMANO

El ser humano optimiza todos los aspectos de la respiración externa: ventilación, circulación, amplificación del área, transporte de gases, control local y control central

El aparato respiratorio humano (fig. 26-4) tiene dos características importantes. Primero, utiliza sistemas convectivos muy eficientes (los aparatos respiratorio y circulatorio) para el transporte a larga distancia de O_2 y CO_2. Segundo, reserva la difusión exclusivamente para movimientos de O_2 y CO_2 a distancias cortas. Los principales componentes de este aparato respiratorio son los siguientes:

1. **Una bomba de aire.** El sistema convectivo externo está formado por las vías respiratorias superiores y las grandes vías respiratorias pulmonares, la cavidad torácica y los elementos esqueléticos asociados, y los músculos de la respiración. Estos componentes hacen que entre y salga aire de los espacios aéreos alveolares, la denominada **ventilación alveolar.** La inspiración se produce cuando las contracciones musculares aumentan el volumen de la cavidad torácica, lo que reduce la presión intratorácica; esto hace que los alvéolos se expandan de forma pasiva, lo que a su vez reduce la presión alveolar. Entonces el aire fluye desde la atmósfera hasta los alvéolos, siguiendo un gradiente de presión. La relajación de los músculos produce una espiración tranquila. La mecánica de la ventilación se analiza en el capítulo 27.
2. **Mecanismos para el transporte de O_2 y CO_2 en la sangre.** Los eritrocitos están altamente especializados en el transporte de O_2 desde los pulmones hasta los tejidos periféricos y en el transporte de CO_2 en el sentido opuesto. Tienen concentraciones muy elevadas de hemoglobina y otros componentes que ayudan a cargar y descargar rápidamente grandes cantidades de O_2 y CO_2. En los capilares pulmonares, la hemoglobina se une al O_2, lo que permite que la sangre transporte ~65 veces más O_2 que una solución salina. En los capilares sistémicos, la hemoglobina tiene una función fundamental en el transporte de CO_2 (producido por las mitocondrias) hasta los pulmones. La hemoglobina consigue esta tarea reaccionando químicamente con parte del CO_2 y amortiguando el H^+ que se forma a medida que la anhidrasa carbónica convierte el CO_2 en HCO_3^- y H^+. Así, la hemoglobina tiene una participación fundamental en la química del equilibrio ácido-base, como se analiza en el capítulo 28, además de participar en el transporte de O_2 y CO_2, que se aborda en el capítulo 29.
3. **Una superficie para el intercambio gaseoso.** La barrera de intercambio gaseoso en los seres humanos está formada por los alvéolos, que aportan un área de superficie inmensa pero muy delgada para la difusión pasiva de gases entre los espacios aéreos alveolares y los capilares pulmonares. Más adelante en este capítulo se analiza la anatomía de los alvéolos, y el intercambio gaseoso se trata en el capítulo 30. Se produce un proceso similar de intercambio de gases entre los capilares sistémicos y las mitocondrias.
4. **Un aparato circulatorio.** El sistema convectivo interno en los seres humanos está formado por un corazón con cuatro cavidades y dos circulaciones, sistémica y pulmonar, separadas. En el capítulo 31 se analiza el caudal de sangre hacia los pulmones, la **perfusión.**
5. **Un mecanismo para regular localmente la distribución de la ventilación y la perfusión.** Un intercambio gaseoso eficiente precisa que, en la medida de lo posible, la relación de ventilación-perfusión sea uniforme en todos los alvéolos. Sin embargo, ni la llegada de aire fresco a toda la población de alvéolos ni la llegada de sangre venosa mixta a toda la población de capilares pulmonares es uniforme en los pulmones. Los pulmones intentan maximizar la uniformidad de las relaciones ventilación-perfusión utilizando sofisticados mecanismos de control mediante retroalimentación para regular el caudal aéreo y el caudal sanguíneo locales, como se analiza en el capítulo 31.
6. **Un mecanismo para regular centralmente la ventilación.** Al contrario que la ritmicidad del corazón, que es intrínseca a ese órgano, la del aparato respiratorio no es intrínseca a los pulmones ni a la pared torácica. Por el contrario, los centros de control respiratorio del **sistema nervioso central** estimulan rítmicamente los músculos de la inspiración. Además, estos centros respiratorios modifican adecuadamente el patrón de la ventilación durante el ejercicio y otros cambios en la actividad física o mental. Sensores de la P_{O_2}, la P_{CO_2} y el pH arteriales forman parte de los mecanismos de retroalimentación que estabilizan estos tres parámetros de los «gases sanguíneos». Estos temas se abordan en el capítulo 32.

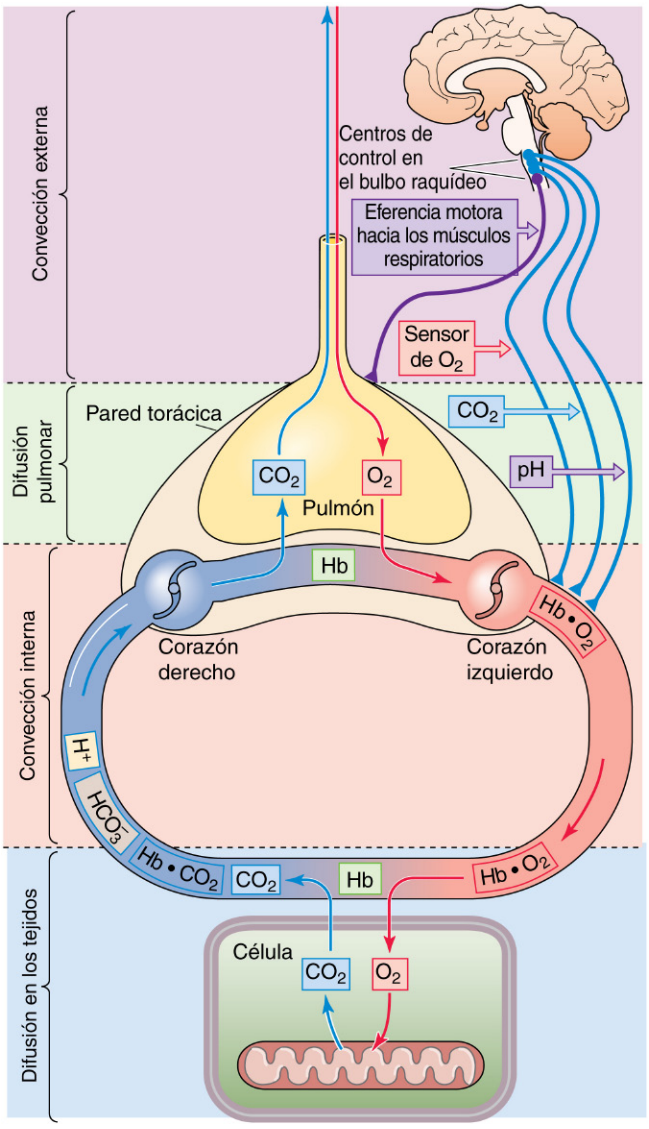


Figura 26-4 El aparato respiratorio del ser humano.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

TABLA 26-2 Convención de símbolos en fisiología respiratoria

MECÁNICA RESPIRATORIA		INTERCAMBIO GASEOSO	
Símbolos principales			
C	Distensibilidad (compliancia)	C	Concentración (o contenido) en un líquido
		D	Capacidad de difusión
f	Frecuencia respiratoria	f	Frecuencia respiratoria
		F	Fracción
P	Presión	P	Presión
		$\dot{Q}$	Flujo sanguíneo (perfusión)
R	Resistencia	R	Cociente de intercambio gaseoso
		S	Saturación de hemoglobina
V	Volumen de gas	V	Volumen de gas
$\dot{V}$	Caudal de gas	$\dot{V}$	Ventilación
Modificadores (subíndices)			
		a	Arterial sistémico
A	Alveolar	A	Alveolar
vr	Vías respiratorias		
B	Barométrico	B	Barométrico
		c	Capilar pulmonar
		E	Espirado
		I	Inspirado
		v	Venoso sistémico (en cualquier lecho vascular)
		$\bar{V}$	Venoso sistémico mixto

De Macklem PT: Symbols and abbreviations. En Fishman AP, Fisher AB (eds.): Handbook of Physiology, Section 3: The Respiratory System, vol 1, Circulation and Nonrespiratory Functions. Bethesda, MD, American Physiological Society, 1985.

Los fisiólogos respiratorios han acordado un conjunto de símbolos para describir los parámetros que son importantes en la fisiología pulmonar y las pruebas de función respiratoria (tabla 26-2).

Las vías respiratorias de conducción transportan aire fresco hasta los espacios alveolares

El desarrollo del pulmón se analiza en las páginas 1155-1156. En el embrión, cada uno de los pulmones se invagina en el interior de un saco pleural separado, que se refleja sobre la superficie del pulmón.

La **pleura parietal,** la pared del saco que está más alejada del pulmón, contiene vasos sanguíneos que se piensa que producen un ultrafiltrado del plasma denominado **líquido pleural.** El espacio virtual entre la pleura parietal y la **pleura visceral** normalmente está ocupado por ~10 ml de este líquido. La pleura visceral está directamente sobre el pulmón y contiene linfáticos que drenan el líquido del espacio pleural. Cuando la producción de líquido pleural supera a su extracción, aumenta el volumen de líquido pleural **(derrame pleural),** lo que limita la expansión del pulmón. En circunstancias normales, el líquido pleural probablemente lubrique el espacio pleural, facilitando los cambios fisiológicos del tamaño y la forma del pulmón.

Los propios pulmones están divididos en **lóbulos,** tres en el pulmón derecho (lóbulos superior, medio e inferior) y dos en el izquierdo (lóbulos superior e inferior). El pulmón derecho, en el que la presencia del corazón reduce menos el volumen que en el izquierdo, supone ~55% de la masa y la función pulmonar total.

Nos referimos a las vías respiratorias pulmonares que se bifurcan de manera progresiva por su **número de generación** (fig. 26-5): la generación de orden cero es la tráquea, las vías respiratorias de la primera generación son los bronquios principales derecho e izquierdo, y así sucesivamente. Como el bronquio principal derecho tiene mayor diámetro que el izquierdo y es más paralelo a la tráquea, los cuerpos extraños inhalados se alojan con más frecuencia en el pulmón derecho que en el izquierdo. Los seres humanos tienen ~23 generaciones de vías respiratorias. A medida que aumenta el número de generación (es decir, a medida que las vías respiratorias se hacen más estrechas), disminuye gradualmente la cantidad de cilios, el número de células secretoras de moco, la presencia de glándulas submucosas y la cantidad de cartílago en sus paredes. El moco es importante para atrapar partículas extrañas pequeñas. Los cilios hacen un barrido del tapiz de moco (que se mantiene húmedo por las secreciones de las glándulas submucosas) en sentido ascendente hacia la faringe, donde la deglución elimina por último el moco. El cartílago es importante para prevenir el colapso de las vías respiratorias, que es especialmente problemático en espiración (v. cap. 27). Las vías respiratorias mantienen algo de cartílago hasta aproximadamente la 10.ª generación, momento hasta el cual se denominan **bronquios.**

Comenzando en la 11.ª generación, las vías respiratorias, que ahora ya no tienen cartílago, se denominan **bronquiolos.** Como carecen de cartílago, la luz de los bronquiolos se puede mantener permeable solo porque la presión que los rodea puede ser más negativa que la presión en el interior y por la tracción hacia fuera (tracción o anclaje radial) que ejercen los tejidos circundantes. Por ello, los bronquiolos son especialmente susceptibles al colapso durante la espiración. Hasta aproximadamente la generación 16 no hay alvéolos, y el aire no puede intercambiar los gases con la sangre pulmonar-capilar. Las vías respiratorias desde la nariz y los labios hasta los bronquiolos sin alvéolos son las **vías respiratorias de conducción,** que únicamente sirven para que el aire se desplace por convección (es decir, como el agua que se mueve por una pajita de refresco) hasta las regiones del pulmón que participan en el intercambio gaseoso. Las vías respiratorias de conducción más distales son los **bronquiolos terminales** (generación ~16). El volumen combinado de las vías respiratorias de conducción, el **espacio muerto anatómico,** es de ~150 ml en varones jóvenes y sanos y de >100 ml en las mujeres. El espacio muerto anatómico es tan solo una pequeña fracción de la capacidad pulmonar total, que de media es de 5-6 l en adultos, dependiendo de la complexión y la salud del individuo.

Los espacios aéreos alveolares son el lugar en el que se produce el intercambio gaseoso

Los alvéolos surgen por primera vez de los bronquiolos en la generación ~17. Estos **bronquiolos respiratorios** participan en el intercambio gaseoso en al menos parte de su superficie. Los bronquiolos respiratorios se extienden desde la generación ~17 hasta la ~19, y la densidad de alvéolos aumenta gradualmente al hacerlo el número de generación (v. fig. 26-5). Finalmente, los alvéolos tapizan por completo las vías respiratorias. Estos **conductos alveolares** (generaciones 20 a 22) finalmente acaban en extremos ciegos denominados **sacos alveolares** (generación 23). El conjunto de todas las vías respiratorias que se originan en un único bronquiolo terminal (es decir, los bronquiolos respiratorios, los conductos alveolares y los sacos alveolares), junto con sus vasos sanguíneos y linfáticos asociados, forma una **unidad respiratoria terminal** o **lobulillo primario.**

El área transversal de la tráquea es de ~2,5 cm^2. Al contrario de la situación en las arterias sistémicas (v. pág. 447), en las que el área de sección transversal total de las ramas siempre es mayor que el área de sección transversal del vaso en el que se originan, el área de sección transversal total disminuye desde la tráquea hasta las primeras cuatro generaciones de vías respiratorias (fig. 26-6). Como todo el aire que pasa por la tráquea también pasa por los

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

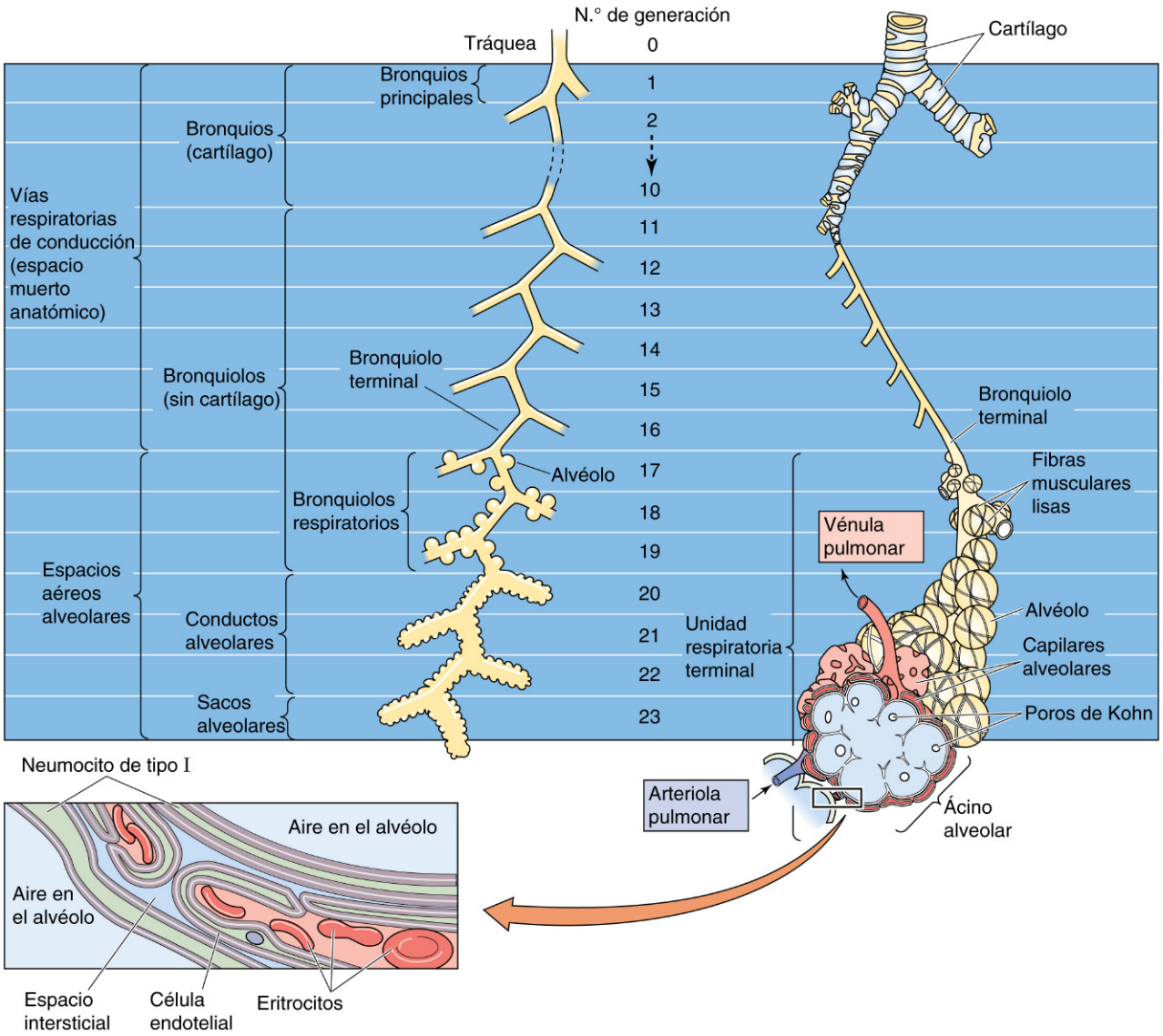


Figura 26-5 Generaciones de vías respiratorias.

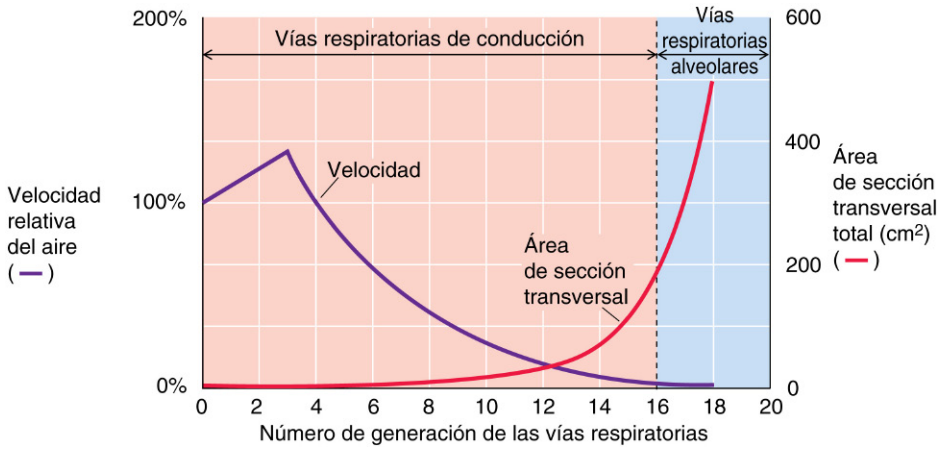


Figura 26-6 Dependencia que tienen el área de sección transversal total y la velocidad lineal respecto del número de generación. En la generación 3, el área de sección transversal total tiene un mínimo (no visible), mientras que la velocidad alcanza su máximo. (Datos de Bouhuys A: The Physiology of Breathing. New York, Grune & Stratton, 1977.)

booksmedicos.org

booksmedicos.org

dos bronquios principales, y así sucesivamente, el producto del área de sección transversal total y la velocidad lineal es el mismo para cada generación de las vías respiratorias de conducción. Así, la velocidad lineal del aire en las primeras cuatro generaciones es mayor que en la tráquea, lo que puede ser importante durante la tos (v. pág. 719). En generaciones sucesivas aumenta el área de sección transversal total, al principio lentamente y después de manera muy rápida. En consecuencia, la velocidad lineal disminuye hasta valores muy bajos. Por ejemplo, los bronquiolos terminales (generación 16) tienen un área de sección transversal total de ~180 cm^2, por lo que la velocidad lineal media del aire es de tan solo (2,5 cm^2)/(180 cm^2) = 1,4% del valor en la tráquea.

A medida que el aire avanza hacia los bronquiolos respiratorios, y más allá, hacia las unidades respiratorias terminales, en las que la velocidad lineal es minúscula, la convección adquiere una importancia cada vez menor para el movimiento de las moléculas de gas, y domina la difusión. Debe tenerse en cuenta que el movimiento a largas distancias de los gases desde la nariz y los labios hasta el extremo de las vías respiratorias de la generación 16 se produce por *convección*. Sin embargo, el movimiento a corta distancia desde las vías respiratorias de la generación 17 hasta los rincones más alejados de los conductos alveolares se produce por *difusión*, igual que el movimiento de gases a través de la barrera de intercambio gaseoso (~0,6 µm).

El **alvéolo** es la unidad fundamental de intercambio gaseoso. Los alvéolos son estructuras hemisféricas con diámetros que varían de 75 a 300 µm. Los aproximadamente 300 millones de alvéolos tienen un área de superficie combinada de 50 a 100 m^2 y un volumen combinado máximo de 5 a 6 l en los dos pulmones. Tanto el diámetro como el área de superficie dependen del grado de insuflación de los pulmones. Los pulmones tienen un volumen total relativamente pequeño (es decir, ~5,5 l), muy poco de lo cual corresponde a las vías respiratorias de conducción (es decir, ~0,15 l). Sin embargo, el área alveolar es muy amplia. Por ejemplo, una esfera con un volumen de 5,5 l tendría un área de superficie de tan solo 0,16 m^2, que es mucho menos del 1% del área de la superficie alveolar.

El revestimiento de los alvéolos está formado por dos tipos de células epiteliales, neumocitos alveolares de tipo I y de tipo II. Los neumocitos de tipo II, cuboideos, aparecen en agregados y son responsables de sintetizar el **surfactante o tensioactivo pulmonar,** que facilita mucho la expansión de los pulmones (v. págs. 613-614). Las células de tipo I son mucho más delgadas que las células de tipo II. Así, aunque los dos tipos celulares estén presentes en números iguales, las células de tipo I cubren el 90-95% de la superficie alveolar y representan el camino más corto para la difusión de gases. Después de una lesión, las células de tipo I se desprenden y degeneran, mientras que las células de tipo II proliferan y tapizan el espacio alveolar, restableciendo una capa epitelial continua. Por tanto, las células de tipo II parecen servir como células reparadoras.

Los capilares pulmonares habitualmente están insertados entre dos espacios aéreos alveolares contiguos. De hecho, la sangre forma una lámina casi ininterrumpida que fluye como una cinta retorcida entre los alvéolos que están en contacto con ella. En las células de tipo I, la pared alveolar (es decir, neumocito más célula endotelial) habitualmente mide de 0,15 a 0,30 µm de grosor. Hay pequeños orificios **(poros de Kohn)** N26-10 que perforan el tabique que separa alvéolos contiguos. La función de estos poros, que están rodeados por capilares, se desconoce.

El pulmón recibe su vascularización de dos orígenes: las arterias pulmonares y las arterias bronquiales (fig. 26-7). Las **arterias pulmonares,** que son con diferencia la principal vascularización de los pulmones, transportan sangre venosa mixta, relativamente desoxigenada. Después de originarse en el ventrículo derecho, se bifurcan a medida que acompañan al árbol bronquial, y sus divisiones en último término forman una matriz hexagonal, densa y con muchas anastomosis de segmentos capilares que vascularizan los alvéolos de las unidades respiratorias terminales. Los capilares pulmonares tienen un diámetro interno medio de ~8 µm, y cada segmento de la red capilar mide ~10 µm de longitud. El eritrocito medio pasa ~0,75 segundos en los capilares pulmonares, tiempo durante el cual atraviesa hasta tres alvéolos. Después del intercambio gaseoso en los alvéolos, la sangre finalmente es recogida por las venas pulmonares.

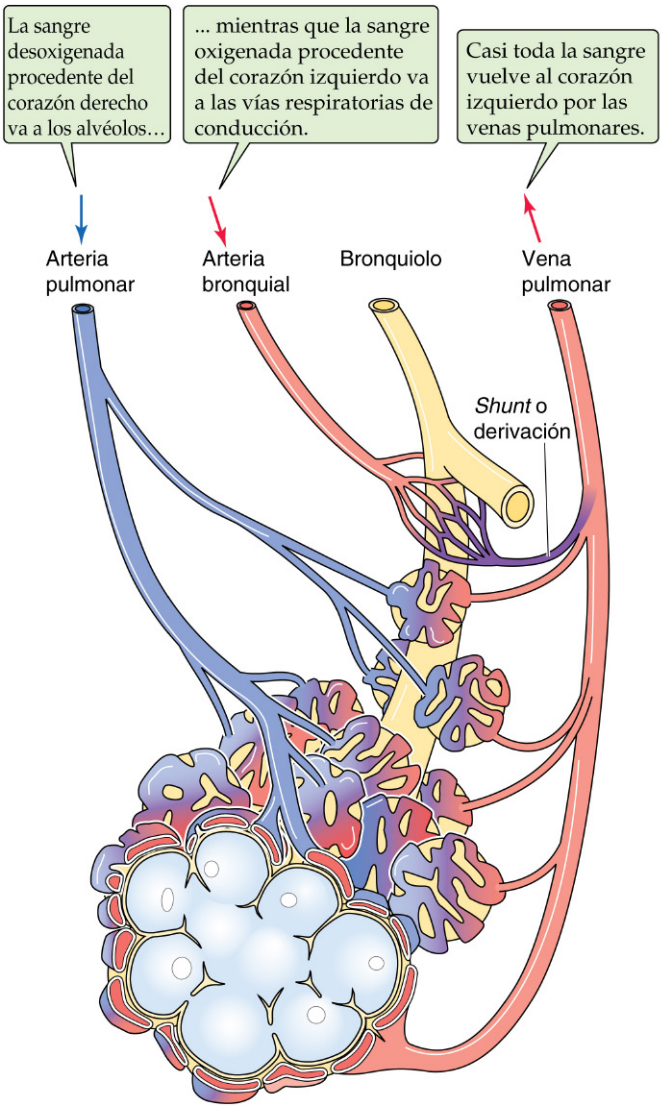


Figura 26-7 Vascularización de las vías respiratorias.

Las **arterias bronquiales** son ramas de la aorta y, por tanto, transportan sangre recién oxigenada. Vascularizan las vías respiratorias de conducción. Al nivel de los bronquiolos respiratorios, los capilares derivados de las arterias bronquiales se anastomosan con los que proceden de las arterias pulmonares. Como los capilares de la circulación bronquial drenan parcialmente en las venas pulmonares, hay cierta **mezcla venosa** entre la sangre parcialmente desoxigenada procedente de la circulación bronquial y la sangre recién oxigenada (v. pág. 891). Esta mezcla representa parte de un pequeño **cortocircuito** fisiológico. Una pequeña cantidad de la sangre bronquial drena en las venas ácigos y hemiácigos accesoria.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N26-10 Poros de Kohn

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

Los denominados poros de Kohn reciben su nombre de H.N. Kohn, que en 1893 describió poros que atravesaban las paredes alveolares en los pulmones de pacientes con neumonía. Kohn pensó que estos poros eran *patológicos*. Sin embargo, casi medio siglo antes otros autores habían descrito poros alveolares en pulmones *normales*. El mentor de Kohn dio más tarde a los poros el nombre de su alumno, y el nombre caló.

Los modernos hallazgos ultraestructurales son congruentes con la hipótesis de que los poros de Kohn son artefactos de fijación. Si los pulmones se fijan instilando el fijador en la tráquea, se pueden observar pequeños orificios en la pared alveolar (Cordingley, 1972). Sin embargo, si los pulmones se fijan perfundiendo los vasos sanguíneos pulmonares, la pared alveolar es continua (es decir, no se observan poros).

Independientemente de que los poros sean artefactos de fijación o no, son tan pequeños (aproximadamente la mitad del diámetro de un capilar pulmonar) que es poco probable que tengan una función importante en la ventilación colateral, es decir, el movimiento de aire entre alvéolos adyacentes.

Si se desea una revisión excelente, se puede consultar el capítulo de Mitzner en el libro *The Lung*.

BIBLIOGRAFÍA

Cordingley JL. Pores of Kohn. Thorax 1972;27:433-41.

Gil J, Weibel ER. Improvements in demonstration of lining layer of lung alveoli by electron microscopy. Respir Physiol 1969;70:13-36.

Mitzner W. Collateral ventilation. En: Crystal RG, West JB, editors. The Lung: Scientific Foundations. New York: Raven Press; 1991.

Parra SC, Gaddy LR, Takaro T. Ultrastructural studies of canine interalveolar pores (of Kohn). Lab Invest 1978;38:8-13.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Los pulmones tienen importantes funciones no respiratorias, entre ellas filtrar la sangre, servir como depósito para el ventrículo izquierdo y realizar varias conversiones bioquímicas

Aunque su función principal es intercambiar O_2 y CO_2 entre la atmósfera y la sangre, los pulmones también tienen funciones importantes que no están relacionadas directamente con la respiración externa.

Olfacción La ventilación es esencial para la llegada de sustancias odoríferas al epitelio olfativo (v. págs. 354-356). La conducta de husmeo, especialmente importante para algunos animales, permite obtener una muestra de los productos químicos que hay en el aire sin el riesgo de llevar sustancias potencialmente perjudiciales a zonas profundas de los pulmones.

Procesamiento del aire inhalado antes de que llegue a los alvéolos En sentido estricto, el proceso de calentamiento, humidificación y filtrado del aire inhalado en las vías respiratorias de conducción *es* una función respiratoria. Forma parte del coste de hacer el trabajo de la respiración. El **calentamiento** del aire inhalado frío es importante para que el intercambio gaseoso en los alvéolos se produzca a la temperatura corporal. Si los alvéolos y la sangre que los acompaña estuvieran mucho más fríos que la temperatura corporal, la solubilidad de estos gases alveolares en la sangre pulmonar-capilar fría sería relativamente elevada. A medida que la sangre se calentara posteriormente, la solubilidad de estos gases disminuiría, lo que llevaría a la formación de burbujas de aire (es decir, émbolos) que se alojarían en vasos sistémicos pequeños y producirían infartos. La **humidificación** es importante para evitar que los alvéolos se sequen. Finalmente, el **filtrado** de partículas grandes es importante para evitar que las vías respiratorias pequeñas se obstruyan con residuos que también pueden ser tóxicos.

El calentamiento, la humidificación y el filtrado son más eficientes con la respiración nasal que con la respiración bucal. La nariz, incluyendo los cornetes nasales, tiene un área de superficie muy grande y una rica vascularización sanguínea. Las vibrisas nasales tienden a filtrar y retener partículas grandes (mayores de ~15 µm de diámetro). La turbulencia que generan estas vibrisas, además de la topografía con una superficie muy irregular de las vías respiratorias nasales, aumenta la probabilidad de que las partículas mayores de ~10 µm de diámetro **impacten** y se queden incluidas en el moco que recubre la mucosa nasal. Además, el aire inspirado a través de la nariz hace un giro en ángulo recto cuando se dirige hacia la tráquea. La inercia de las partículas de mayor tamaño hace que golpeen la pared posterior de la nasofaringe, que casualmente está dotada con grandes cantidades de tejido linfático que puede poner en marcha una respuesta inmunitaria frente a los microorganismos inhalados. Casi todas las partículas de mayor tamaño que consiguen escapar a la filtración en las vías respiratorias superiores impactarán en el moco de la tráquea y los bronquios.

Las partículas de menor tamaño (de 2 a 10 µm de diámetro) también pueden impactar en una capa mucosa. Además, la gravedad puede hacer que se **sedimenten** desde el aire que se mueve lentamente en las vías respiratorias pequeñas y que queden incluidas en el moco. Las partículas con dimensiones menores de ~0,5 µm tienden a llegar a los alvéolos suspendidas en el aire en forma de **aerosoles.** Las vías respiratorias no atrapan la mayor parte (~80%) de estos aerosoles, sino que los expulsan con el aire espirado.

El pulmón tiene diversas estrategias para manejar las partículas que quedan en la superficie de los alvéolos o que penetran en el espacio intersticial. Los macrófagos alveolares (de la superficie) y los macrófagos intersticiales pueden fagocitar estas partículas, las enzimas pueden degradarlas y los vasos linfáticos pueden transportarlas hacia otros lugares. Además, las partículas suspendidas en el líquido que recubre la superficie alveolar pueden fluir con este líquido hasta los bronquiolos terminales, donde se unen a la capa de moco, que es propulsada por los cilios hasta vías respiratorias de un calibre cada vez mayor. Ahí se unen a las partículas de mayor tamaño (que han entrado en el moco mediante impactación o sedimentación) en su trayecto hacia la bucofaringe. La tos y el estornudo (v. cuadro 32-4), reflejos desencadenados por la irritación de las vías respiratorias, aceleran el movimiento de las partículas hasta las vías respiratorias de conducción.

Depósito ventricular izquierdo Los vasos pulmonares, muy distensibles, de un ser humano prototípico de 70 kg de peso contienen ~440 ml de sangre (v. tabla 19-2), que es un importante amortiguador para el llenado del ventrículo izquierdo. Por ejemplo, si se pinza la arteria pulmonar de un animal de experimentación de modo que no pueda entrar sangre en los pulmones, el lado izquierdo del corazón puede aspirar suficiente sangre desde la circulación pulmonar para mantener el gasto cardíaco durante aproximadamente dos latidos.

Eliminación de émbolos pequeños de la sangre mediante filtrado La sangre venosa mixta contiene émbolos microscópicos, partículas pequeñas (p. ej., coágulos sanguíneos, grasa, burbujas de aire) que pueden ocluir vasos sanguíneos. Si estos émbolos consiguen llegar a la circulación sistémica y se alojan en los pequeños vasos que nutren los tejidos que no tienen circulación colateral, las consecuencias (con el tiempo) podrían ser catastróficas. Afortunadamente, la vasculatura pulmonar puede atrapar estos émbolos antes de que puedan llegar al lado izquierdo del corazón. Si los émbolos son suficientemente pocos y pequeños, los alvéolos afectados pueden recuperar su función. Debe tenerse en cuenta que las células alveolares no necesitan la circulación para obtener O_2 ni para eliminar el CO_2. Además, después de una **embolia pulmonar** pequeña, las células alveolares pueden obtener sus nutrientes desde anastomosis con la circulación bronquial. Sin embargo, si los émbolos pulmonares son suficientemente grandes o frecuentes, pueden producir síntomas graves o incluso la muerte. Una contrapartida de la función de filtración pulmonar es que los émbolos formados por células cancerosas pueden encontrar un caldo de cultivo perfecto que favorece el crecimiento de la enfermedad metastásica.

Reacciones bioquímicas Todo el gasto cardíaco pasa por los pulmones, lo que expone a la sangre a la enorme área de superficie del endotelio capilar pulmonar. Aparentemente son estas células las responsables de ejecutar las reacciones bioquímicas que eliminan selectivamente muchas sustancias de la circulación, a la vez que otras no se ven afectadas (tabla 26-3). Así, el pulmón puede ser

TABLA 26-3 Manejo de sustancias por la circulación pulmonar

NO AFECTADAS	ELIMINADAS EN SU MAYOR PARTE
PGA_1, PGA_2, PGI_2	PGE_1, PGE_2, $PGF_{2\alpha}$, leucotrienos
Histamina, epinefrina, dopamina	Serotonina, bradicinina
Angiotensina II, arginina vasopresina, gastrina, oxitocina	Angiotensina I (se convierte en angiotensina II)

PG, prostaglandina.
De Levitzky MG: Pulmonary Physiology, 4th ed. New York, McGraw-Hill, 1999.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

fundamental para determinar qué moléculas de transducción de señales de la sangre venosa mixta llegan a la sangre arterial sistémica. El endotelio pulmonar también tiene una función importante en la conversión de la angiotensina I (un decapéptido) en angiotensina II (un octapéptido), una reacción que es catalizada por la enzima convertidora de angiotensina (v. pág. 841).

VOLÚMENES Y CAPACIDADES PULMONARES

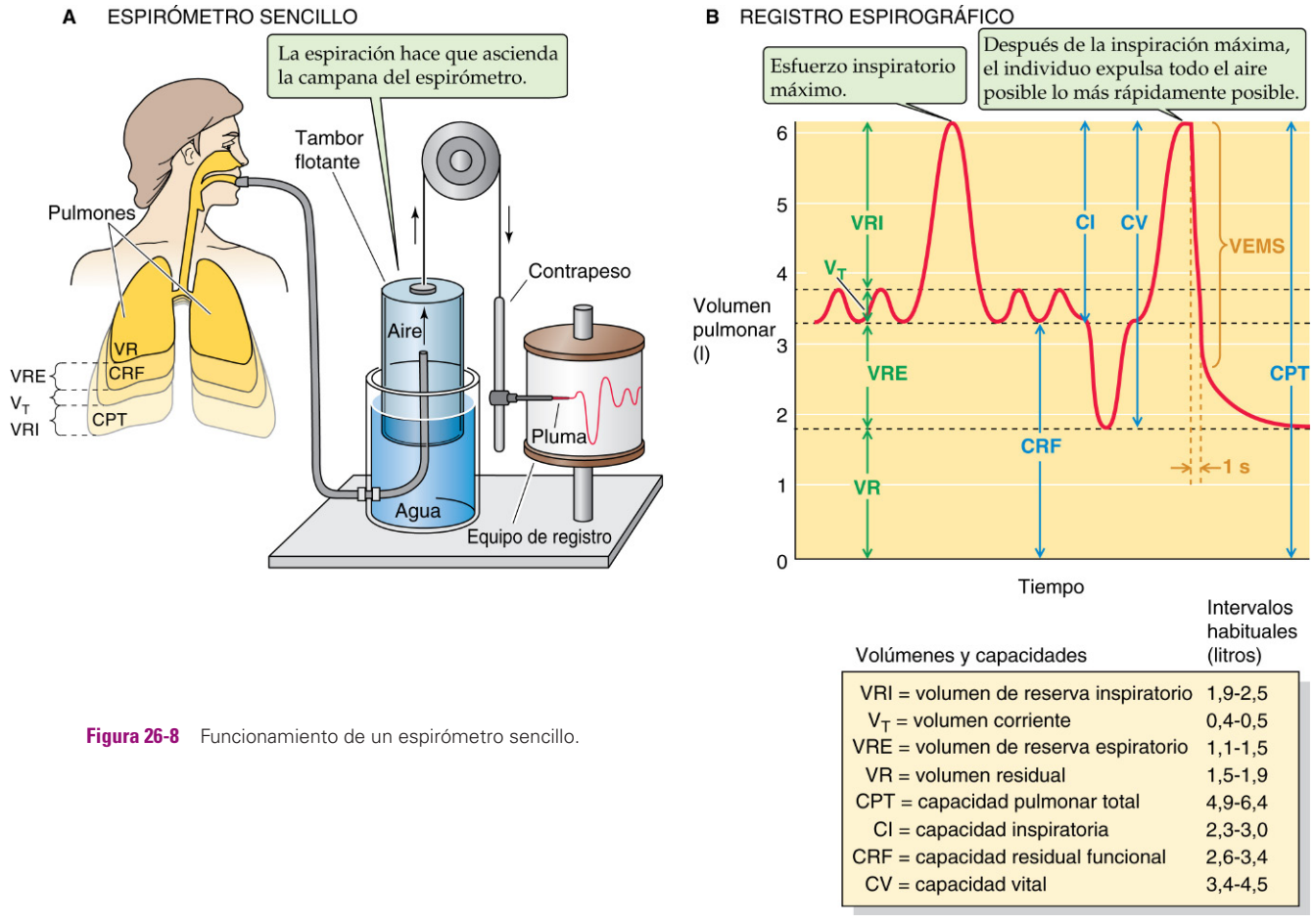
El espirómetro mide los cambios del volumen pulmonar

El volumen máximo de todas las vías respiratorias en un adulto (la nasofaringe, la tráquea y todas las vías respiratorias hasta los sacos alveolares) habitualmente es de 5-6 l. Los fisiólogos respiratorios han definido una serie de «volúmenes» y «capacidades» pulmonares que, aunque no se corresponden con una localización anatómica particular, son fáciles de medir con instrumentos de laboratorio sencillos y transmiten información útil para la evaluación clínica.

Un **espirómetro** mide el volumen de aire inspirado y espirado y, por tanto, el cambio en el volumen pulmonar. En la actualidad, los espirómetros son ordenadores complejos, muchos tan pequeños que se pueden sujetar fácilmente en la palma de la mano. La persona sopla contra una resistencia predeterminada y el dispositivo realiza todos los cálculos e interpretaciones. Sin embargo, los principios del análisis espirométrico son en gran medida los mismos que los del espirómetro «antiguo» que se muestra en la figura 26-8*A*, que es mucho más fácil de conceptualizar. Este sencillo espirómetro tiene una campana invertida móvil que está parcialmente sumergida en agua. Un tubo para el aire se extiende desde la boca del individuo, a través del agua, y sale dentro de la campana, justo por encima del nivel del agua. Así, cuando la persona espira, el aire entra en la campana y la eleva. El cambio en la elevación de la campana, que podemos registrar en un papel en movimiento, es proporcional al volumen del aire que espira el individuo. Como el aire de los pulmones está saturado con vapor de agua a 37 °C (temperatura y presión corporales, saturado con vapor de agua, o **BTPS**) y el aire del espirómetro está a temperatura y presión ambientales, saturado con vapor de agua, o **ATPS,** debemos aplicar una corrección de la temperatura a la lectura del espirómetro (v. cuadro 26-3).

La cantidad de aire que entra y sale de los pulmones con cada respiración es el **volumen corriente o tidal** (V_T o **TV**). Durante la respiración tranquila, el V_T es de ~500 ml. La porción inicial del espirograma de la figura 26-8*B* ilustra los cambios del volumen pulmonar durante la respiración tranquila. El producto de V_T por la frecuencia de las respiraciones es la **ventilación total,** que se expresa en litros por minuto (BTPS).

Como debido a la alimentación occidental típica el metabolismo consume más O_2 (~250 ml/min) que el CO_2 que produce (~200 ml/min; v. págs. 1187-1188), el volumen de aire que entra en el cuerpo con cada respiración es ligeramente mayor (~1%) que el volumen que sale. Para describir los cambios del volumen pulmonar, los fisiólogos respiratorios han decidido medir el volumen que sale, el **volumen pulmonar espirado** (V_E).



Volúmenes y capacidades	Intervalos habituales (litros)
VRI = volumen de reserva inspiratorio	1,9-2,5
V_T = volumen corriente	0,4-0,5
VRE = volumen de reserva espiratorio	1,1-1,5
VR = volumen residual	1,5-1,9
CPT = capacidad pulmonar total	4,9-6,4
CI = capacidad inspiratoria	2,3-3,0
CRF = capacidad residual funcional	2,6-3,4
CV = capacidad vital	3,4-4,5

Figura 26-8 Funcionamiento de un espirómetro sencillo.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Al final de una inspiración tranquila, el volumen adicional de aire que la persona *podría* inhalar con un esfuerzo máximo se conoce como **volumen de reserva inspiratorio (VRI).** La magnitud del VRI depende de varios factores, entre los que se encuentran los siguientes:

1. **Volumen corriente pulmonar.** Cuanto mayor sea el volumen corriente pulmonar después de la inspiración, menor será el VRI.
2. **Distensibilidad pulmonar.** La disminución de la distensibilidad, la medida de lo fácil que es insuflar los pulmones, hará que también disminuya el VRI.
3. **Fuerza muscular.** Si los músculos respiratorios son débiles, o si hay una alteración en su inervación, también disminuirá el VRI.
4. **Confort.** El dolor asociado a una lesión o enfermedad limita el deseo o la capacidad de hacer un esfuerzo inspiratorio máximo.
5. **Flexibilidad del esqueleto.** La rigidez articular, causada por enfermedades como la artritis y la cifoescoliosis (es decir, curvatura de la columna), reduce el volumen máximo hasta el que se pueden insuflar los pulmones.
6. **Postura.** El VRI disminuye cuando una persona está en decúbito, porque el diafragma tiene más dificultad para mover el contenido abdominal.

Después de una espiración tranquila, el volumen de aire adicional que se puede espirar con un esfuerzo máximo es el **volumen de reserva espiratorio (VRE).** La magnitud del VRE depende de los mismos factores que se han señalado antes y de la fuerza de los músculos abdominales y de otros músculos necesarios para producir un esfuerzo espiratorio máximo.

Incluso después de un esfuerzo espiratorio máximo queda una cantidad elevada de aire dentro de los pulmones, el **volumen residual (VR).** Como el espirómetro puede medir únicamente el aire que entra o sale de los pulmones, evidentemente no tiene ninguna utilidad para determinar el VR. Sin embargo, veremos que se dispone de otros métodos para medir el VR. ¿Es un error de diseño que los pulmones contengan aire que no pueden espirar? ¿No sería mejor que los pulmones expulsaran todo el aire y que se colapsaran totalmente durante una espiración máxima? El colapso total sería perjudicial por al menos dos motivos: 1) después del colapso de una vía respiratoria hace falta una presión anormalmente elevada para volver a insuflarla. Al minimizar el colapso de las vías respiratorias, la presencia del VR optimiza el gasto energético. 2) El flujo sanguíneo hacia los pulmones y otras partes del cuerpo es continuo, aunque la ventilación sea episódica. Así, incluso después de un esfuerzo espiratorio máximo, el VR permite que haya un intercambio continuo de gases entre la sangre venosa mixta y el aire alveolar. Si el VR fuera extremadamente bajo, la composición de la sangre que sale de los pulmones oscilaría mucho entre una Po_2 elevada en el punto más alto de la inspiración y una Po_2 baja en el punto más bajo de la espiración.

Los cuatro **volúmenes** primarios que hemos definido (V_T, VRI, VRE y VR) no se superponen entre sí (v. fig. 26-8*B*). Las capacidades pulmonares son diversas combinaciones de estos cuatro volúmenes primarios:

1. La **capacidad pulmonar total (CPT)** es la suma de los cuatro volúmenes.
2. La **capacidad residual funcional (CRF)** es la suma del VRE y el VR y es la cantidad de aire que queda dentro del aparato respiratorio después de una espiración tranquila. Como la CRF incluye el VR, no se puede medir utilizando solo un espirómetro.
3. La **capacidad inspiratoria (CI)** es la suma del VRI y el V_T. Después de una espiración tranquila, la CI es la máxima cantidad de aire que se puede inspirar.
4. La **capacidad vital (CV)** es la suma del VRI, el V_T y el VRE. En otras palabras, la CV es el máximo V_T que se puede alcanzar y depende de los mismos factores que se han señalado antes para el VRI y el VRE. En pacientes con una enfermedad pulmonar, el médico puede monitorizar periódicamente la CV para seguir la progresión de la enfermedad.

Al final del registro espirográfico de la figura 26-8*B* la persona hizo un esfuerzo inspiratorio máximo y después espiró lo más rápida y completamente posible. El volumen de aire espirado en 1 segundo en esas condiciones es el **volumen espiratorio máximo en 1 segundo (VEMS).** En adultos sanos y jóvenes, el VEMS es ~80% de la CV. El VEMS depende de todos los factores que afectan a la CV, así como de la resistencia de las vías aéreas. Por tanto, el VEMS es una medida útil para monitorizar diversos trastornos respiratorios y la eficacia del tratamiento.

El volumen de distribución del helio o del nitrógeno en el pulmón es una estimación del VR

Aunque no podemos utilizar un espirómetro para medir el VR o cualquier capacidad que contenga el VR (es decir, CRF y CPT), podemos utilizar dos métodos generales para medir el VR, ambos basados en la **ley de la conservación de la masa.** En el primer método calculamos el VR a partir del volumen de distribución del helio (He) o del nitrógeno (N_2). Sin embargo, puede utilizarse cualquier gas no tóxico siempre que no atraviese rápidamente la barrera hematogaseosa. En el segundo método, que se analiza en el siguiente apartado, se calcula el VR utilizando la ley de Boyle.

El principio que subyace al método del **volumen de distribución** es que la concentración de una sustancia es el cociente de la masa (en moles) respecto al volumen (en litros). Si la masa es constante y podemos medir la masa y la concentración, entonces podemos calcular el volumen del compartimento fisiológico en el que está distribuida la masa. En nuestro caso, pedimos a la persona que respire un gas que no puede escapar de las vías respiratorias. A partir de la masa y la concentración del gas, determinadas experimentalmente, podemos calcular el volumen pulmonar.

Técnica de dilución de helio Comenzamos con un espirómetro que contiene aire con el 10% de He; esta es la concentración *inicial* de He, $[He]_{inicial}$ = 10% (fig. 26-9*A*). Utilizamos He porque es poco soluble en agua y, por tanto, difunde lentamente a través de la pared alveolar (v. págs. 661-663). En este ejemplo, el volumen inicial del espirómetro, $V_{E,inicial}$, incluyendo el aire hasta la válvula en la boca del individuo, es de 2 l. La cantidad de He en el sistema del espirómetro al comienzo de nuestro experimento es, por tanto, $[He]_{inicial} \times V_{E,inicial}$, o (10%) × (2 l) = 0,2 l.

Ahora abrimos la válvula de la boca y permitimos que la persona respire el aire del espirómetro hasta que el He se distribuya de manera homogénea en todo el espirómetro y las vías respiratorias. Después de alcanzarse el estado de equilibrio, la concentración *final* de He ($[He]_{final}$) es la misma en las vías respiratorias que en el espirómetro. El volumen del «sistema» (el volumen del espirómetro, V_E, más el volumen pulmonar, V_P) está fijo desde el instante en que abrimos la válvula entre el espirómetro y la boca. Cuando la persona inspira, aumenta el V_P, y el V_E disminuye en la misma cantidad. Cuando la persona espira, el V_P disminuye y el V_E aumenta, pero ($V_P + V_E$) se mantiene sin cambios. Como el sistema no pierde He, el contenido total de He después del equilibrio debe ser el mismo que al comienzo. En nuestro ejemplo, suponemos que la $[He]_{final}$ es 5%.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

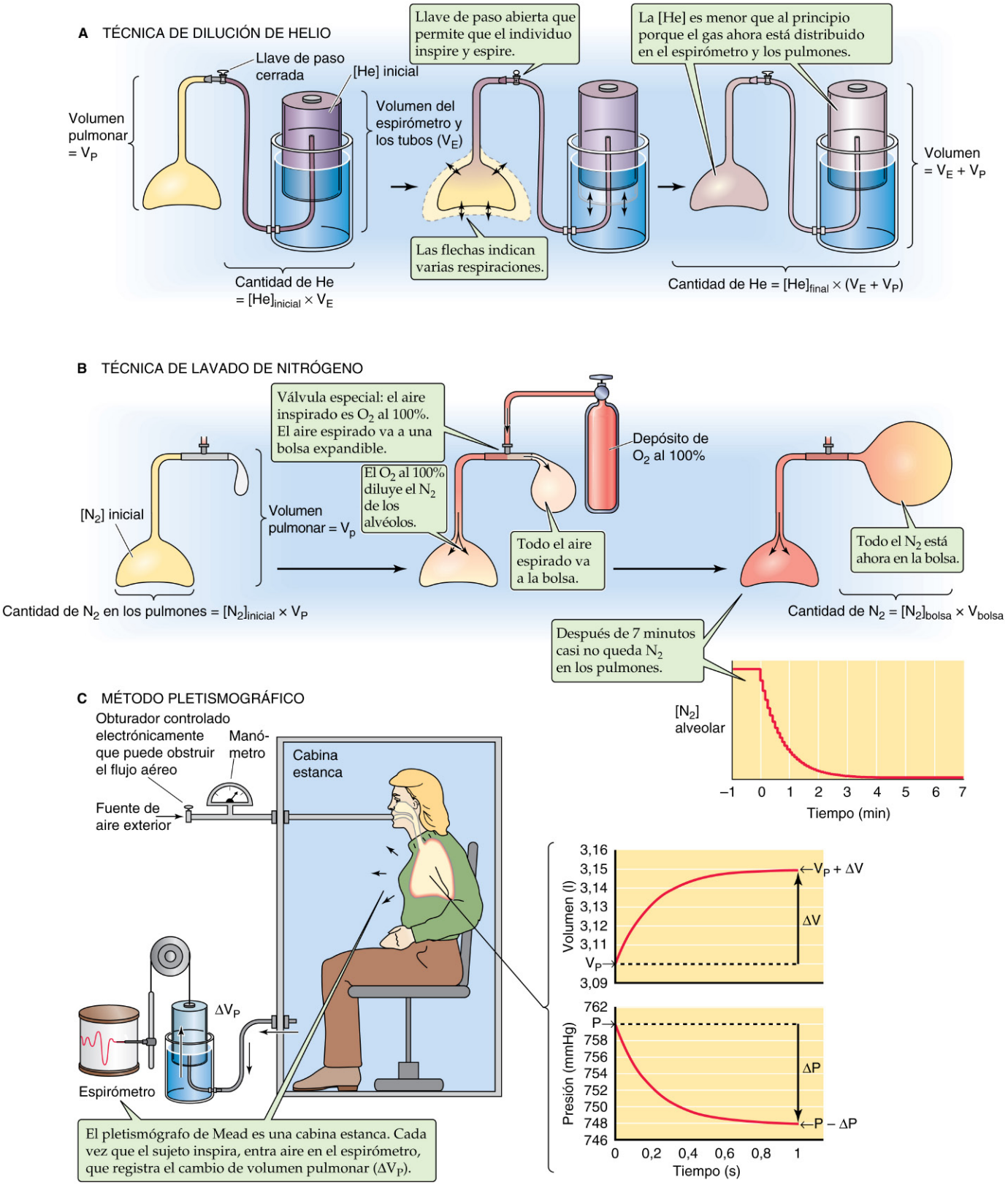


Figura 26-9 Métodos del volumen de distribución y pletismográficos para medir los volúmenes pulmonares. En **C,** en los pletismógrafos modernos el espirómetro habitualmente es sustituido por un transductor de presión electrónico. En estos instrumentos se calcula el cambio del volumen pulmonar a partir del cambio de la presión dentro del pletismógrafo (v. fig. 27-11).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Si los volúmenes del espirómetro y los pulmones al final del experimento son los mismos que al comienzo, N26-11

$$[He]_{inicial} \cdot V_E = [He]_{final} \cdot (V_E + V_P) \quad \textbf{(26-3)}$$

Resolviendo para calcular el volumen pulmonar, obtenemos:

$$V_P = V_E \cdot \left(\frac{[He]_{inicial}}{[He]_{final}} - 1 \right) \quad \textbf{(26-4)}$$

Si ahora introducimos los valores de nuestro experimento,

$$V_P = 2\,l \cdot \left(\frac{10\%}{5\%} - 1 \right) = 2\,l \quad \textbf{(26-5)}$$

V_P corresponde al volumen pulmonar en el instante en el que abrimos la válvula y permitimos que el He empiece a equilibrarse. Si queremos medir la CRF, abrimos la válvula inmediatamente después del final de una espiración *tranquila.* Si abrimos la válvula después de una espiración *máxima,* entonces el V_P calculado es el VR. Como la persona reinhala la mezcla de aire en el espirómetro hasta que la [He] se estabiliza, el método de dilución de He es un método de **circuito cerrado.**

Método de lavado de N_2 Imagine que tiene una taza de papel que contiene un refresco rojo. Quiere «vaciar» la taza, pero quiere conocer el «volumen residual» de refresco que quedará adherido al interior de la taza (V_{taza}) después de vaciarla. Primero, antes de vaciar la taza, determina la concentración del colorante rojo en el refresco; esto es $[\text{colorante rojo}]_{taza}$. Ahora vacíe la taza. Aunque todavía no conoce V_{taza}, el producto $[\text{colorante rojo}]_{taza} \times V_{taza}$ es la *masa* de colorante rojo residual que queda en la taza. A continuación añada agua caliente a la taza, agítela por dentro y vierta el agua, ahora rojiza, en un cilindro graduado. Después de repetir este ejercicio varias veces verá que prácticamente todo el colorante rojo está ahora en el cilindro graduado. Por último, determine el volumen de fluido que hay en el cilindro ($V_{cilindro}$) y mida la concentración de colorante rojo. Como $[\text{colorante rojo}]_{taza} \times V_{taza}$ es igual que $[\text{colorante rojo}]_{cilindro} \times V_{cilindro}$, puede calcular fácilmente el volumen residual de refresco que había en la taza. Este es el principio que subyace al método de lavado de N_2.

Supongamos que el volumen pulmonar inicial es V_P y que la concentración inicial de gas nitrógeno en los pulmones es $[N_2]_{inicial}$. Por tanto, la *masa* de N_2 en los pulmones al comienzo es $[N_2]_{inicial} \times V_P$. Ahora pedimos al individuo que respire a través de una boquilla equipada con una válvula especial (v. fig. 26-9*B*). Durante la inspiración, el aire procede de un depósito de O_2 al 100%; el aspecto fundamental es que este aire inspirado no contiene N_2. Durante la espiración, el gas espirado va a una bolsa con un volumen inicial de cero. Cada inspiración de O_2 al 100% diluye el N_2 de los pulmones. Cada espiración envía una fracción del N_2 restante a la bolsa. Así, la $[N_2]$ de los pulmones disminuye de forma escalonada con cada respiración hasta que por último la persona ha eliminado hacia la bolsa prácticamente todo el N_2 que había estado inicialmente en los pulmones. En la bolsa también entra parte del O_2 inspirado y todo el CO_2 espirado. El tiempo que se tarda habitualmente en eliminar mediante lavado el N_2 con la respiración normal es de 7 minutos, después de lo cual la bolsa tiene un volumen V_{bolsa} y una concentración de N_2 $[N_2]_{bolsa}$. Como la masa de N_2 que está ahora en la bolsa es la misma que había previamente en los pulmones,

$$[N_2]_{inicial} \cdot V_P = [N_2]_{bolsa} \cdot V_{bolsa} \quad \textbf{(26-6)}$$

Así, el volumen pulmonar es:

$$V_P = V_{bolsa} \cdot \frac{[N_2]_{bolsa}}{[N_2]_{inicial}} \quad \textbf{(26-7)}$$

A modo de ilustración, considérese un caso en el que $[N_2]_{inicial}$ sea 75%. Si el volumen de gas que se expulsa hacia la bolsa es 40 l, hay una ventilación total de aproximadamente 6 l/min durante 7 minutos, y $[N_2]_{bolsa}$ es 3,75%, entonces:

$$V_P = 40\,l \cdot \frac{3{,}75\%}{75\%} = 2\,l \quad \textbf{(26-8)}$$

¿Qué volumen o capacidad pulmonar particular representa V_P? El valor calculado de V_P es el volumen pulmonar en el momento en el que el individuo empieza a inspirar O_2 al 100%. Por tanto, si el individuo acabara de terminar una espiración tranquila antes de empezar a inspirar el O_2, V_P sería la CRF; si el individuo acabara de hacer un esfuerzo espiratorio máximo, V_P representaría el VR.

El principal elemento en el método de lavado de N_2 es el requisito de que, durante el período en el que se respira O_2, todo el N_2 que previamente estaba en los pulmones (y no más) acabe en la bolsa. En otras palabras, asumimos que el N_2 no difunde de manera significativa entre la sangre y el aire alveolar durante nuestro experimento de 7 minutos. Como el N_2 tiene una solubilidad en agua baja y, por tanto, la cantidad disuelta en los líquidos corporales es muy baja a la presión barométrica normal, la velocidad de difusión del N_2 a través de la pared alveolar es muy baja (v. págs. 661-663). Por tanto, nuestro supuesto es casi correcto. En principio podríamos precargar el pulmón con cualquier gas no tóxico insoluble en agua (p. ej., He) y después lavarlo con cualquier gas diferente (p. ej., aire ambiente). Como en el método de lavado de N_2 la persona inspira desde un depósito y espira hacia otro, es una técnica de **sistema abierto.**

El pletismógrafo, junto con la ley de Boyle, es una herramienta para estimar el VR

También podemos calcular el V_P a partir de *cambios* pequeños en la presión y el volumen pulmonares que se producen cuando una persona intenta inspirar a través de una vía respiratoria obstruida. Este abordaje se basa en la **ley de Boyle,** que afirma que, si la temperatura y el número de moléculas de gas se mantienen constantes, el producto de presión por volumen es una constante:

$$P \cdot V_P = \text{constante} \quad \textbf{(26-9)}$$

Para aprovechar esta relación, pedimos al paciente que entre en una cabina estanca denominada **pletismógrafo** (del griego *plethein* [estar lleno]), que es similar a una cabina telefónica. La persona respira a través de un tubo que está conectado con el exterior (v. fig. 26-9*C*). Este tubo está unido a un manómetro que registra la presión en la boca y un obturador controlado electrónicamente que puede, a demanda, obstruir por completo el tubo. El pletismógrafo de tipo Mead que se muestra en la figura 26-9*C* tiene un espirómetro conectado. Cuando la persona inspira, el volumen

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N26-11 Técnica de dilución de helio

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

En el texto se ha asumido que el volumen del espirómetro (V_E) en el momento en el que se abre la llave de paso de la figura 26-9*A* es el mismo que el volumen del espirómetro al final del experimento. También se asume de forma implícita que ocurre lo mismo para el volumen pulmonar (V_P). Sin embargo, esto puede no ser cierto. En el momento en el que abrimos la llave de paso, el volumen total del sistema (es decir, la suma de V_E y V_P) es en principio constante. Cuando el individuo inspira, el V_P aumenta pero el V_E disminuye, y viceversa. Si el volumen del espirómetro al final del experimento ($V_{E,final}$) fuera diferente del volumen del espirómetro al comienzo ($V_{E,inicial}$), entonces la ecuación 26-3 del texto debería ser sustituida por la siguiente:

$$[He]_{inicial} \cdot V_{E,inicial} = [He]_{final} \cdot \underbrace{(V_{E,final} + V_{P,final})}_{\text{Volumen total del sistema}} \qquad \textbf{(NE 26-8)}$$

Aquí, $[He]_{inicial}$ es la concentración inicial de helio en el espirómetro y $[He]_{final}$ es la concentración final de helio en el espirómetro y en las vías respiratorias pulmonares. Por tanto, al despejar el volumen pulmonar final ($V_{P,final}$), obtenemos:

$$V_{P,final} = \frac{[He]_{inicial} \cdot V_{E,inicial}}{[He]_{final}} - V_{E,final} \qquad \textbf{(NE 26-9)}$$

Si se utiliza la ecuación anterior, no importa que los volúmenes inicial y final del espirómetro sean los mismos. El valor calculado de $V_{P,final}$ es el volumen pulmonar en el momento en el que se realiza la lectura de $V_{E,final}$. Por ejemplo, aun cuando los pulmones estuvieran en la CRF en el momento en el que se abre la llave de paso (es decir, al comienzo del experimento), si los pulmones estuvieran en el VR en el momento en el que se mide el $V_{P,final}$, (es decir, al final del experimento), entonces la ecuación NE 26-9 permitiría calcular el VR. De hecho, el $V_{P,final}$ puede estar en cualquier lugar entre el VR y la CPT.

Si al final del experimento el individuo adapta su volumen pulmonar para que sea el mismo que al principio, entonces los volúmenes inicial y final del espirómetro serán los mismos (es decir, $V_{E,inicial} = V_{E,final}$). En este caso, la ecuación NE 26-9 se simplifica para dar la ecuación 26-4 (que aquí se muestra como la ecuación NE 26-10):

$$V_P = V_E \cdot \left(\frac{[He]_{inicial}}{[He]_{final}} - 1 \right) \qquad \textbf{(NE 26-10)}$$

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

pulmonar y el volumen del cuerpo del individuo aumentan en la misma cantidad, y desplazan un volumen igual de aire del pletismógrafo hacia el espirómetro, que registra el aumento del volumen pulmonar (ΔV_P).

Cuando comienza el experimento el obturador está abierto y la persona espira tranquilamente, de modo que el V_P es la CRF. Como al final de la espiración no fluye aire, la boca y los alvéolos están a la presión barométrica, que es registrada por el manómetro (P). Ahora cerramos el obturador, y la persona hace un pequeño esfuerzo inspiratorio, habitualmente de tan solo ~50 ml, con el tubo de entrada cerrado. El esfuerzo inspiratorio de la persona hará que el volumen pulmonar aumente hasta un nuevo valor, $V_P + \Delta V_P$ (v. gráfica de la fig. 26-9*C*). Sin embargo, el número de moléculas de gas en las vías respiratorias no se ha modificado, de manera que este *aumento* de volumen se debe acompañar de una *disminución* de la presión de las vías respiratorias (ΔP) hasta un nuevo valor, $P - \Delta P$. Como en el pico de este esfuerzo inspiratorio no hay flujo de aire, la presión que mide el manómetro en la boca es una vez más la misma que la presión alveolar. De acuerdo con la ley de Boyle,

$$\underbrace{P \cdot V_P}_{\substack{\text{Producto}\\ \text{PV inicial}}} = \underbrace{(P - \Delta P) \cdot (V_P + \Delta V_P)}_{\substack{\text{Producto PV en el pico}\\ \text{de esfuerzo inspiratorio}}} \qquad \textbf{(26-10)}$$

Al reorganizar la ecuación 26-10 se obtiene el volumen pulmonar inicial:

$$V_P = \Delta V_P \cdot \frac{P - \Delta P}{\Delta P} \qquad \textbf{(26-11)}$$

A modo de ejemplo, supongamos que ΔV_P en el pico del esfuerzo inspiratorio es 50 ml y que la correspondiente disminución de presión en las vías respiratorias es de 12 mmHg. Si la presión inicial (P) era 760 mmHg,

$$V_P = 0{,}050\,l \cdot \frac{(760 - 12)\,mmHg}{12\,mmHg} = 3{,}1\,l \qquad \textbf{(26-12)}$$

¿Qué volumen o capacidad pulmonar representa 3,1 l? Como, en nuestro ejemplo, el esfuerzo inspiratorio con el obturador cerrado comenzó después de un esfuerzo espiratorio tranquilo, el valor calculado de V_P es la CRF. Si hubiera comenzado después de una espiración máxima, el valor medido de V_P sería el VR.

BIBLIOGRAFÍA

La lista de referencias está disponible en www.StudentConsult.com.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

BIBLIOGRAFÍA

Libros y revisiones

Bouhuys A. The Physiology of Breathing. New York: Grune & Stratton; 1977.

Holmes FL. Lavoisier and the Chemistry of Life: An Exploration of Scientific Creativity. Madison, WI: University of Wisconsin Press; 1987.

Keilin D. The History of Cell Respiration and Cytochrome. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 1966.

Kellog RH. Laws of physics pertaining to gas exchange. In: Farhi LE, Tenney SM, editors. Handbook of Physiology, Section 3: The Respiratory System, vol 4, Gas Exchange. Bethesda, MD: American Physiological Society; 1985. p. 13-31.

Macklem PT. Symbols and abbreviations. In: Fishman AP, Fisher AB, editors. Handbook of Physiology, Section 3: The Respiratory System, vol 1, Circulation and Nonrespiratory Functions. Bethesda, MD: American Physiological Society; 1985. p ix.

Mason RJ, Williams MC. Alveolar type II cells. In: Crystal RG, West JB, editors. The Lung: Scientific Foundations. New York: Raven Press; 1991. p. 235-46.

Mortola JP, Frappell PB. On the barometric method for measurements of ventilation, and its use in small animals. Can J Physiol Pharmacol 1998;76:937-44.

Satir P, Sleigh MA. The physiology of cilia and mucociliary interactions. Annu Rev Physiol 1990;52:137-55.

Schneeberger EE. Alveolar type I cells. In: Crystal RG, West JB, editors. The Lung: Scientific Foundations. New York: Raven Press; 1991. p. 229-34.

Weibel ER. Lung cell biology. In: Fishman AP, Fisher AB, editors. Handbook of Physiology, Section 3: The Respiratory System, vol 1, Circulation and Nonrespiratory Functions. Bethesda, MD: American Physiological Society; 1985. p. 47-91.

Artículos de revista

Fowler WS. Lung function studies. II. The respiratory dead space. Am J Physiol 1948;154:405-16.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CAPÍTULO 27

MECÁNICA DE LA VENTILACIÓN

Walter F. Boron

El campo de la **mecánica pulmonar** (la física de los pulmones, las vías respiratorias y la pared torácica) estudia cómo el cuerpo desplaza aire haciéndolo entrar en los pulmones y salir de ellos, produciendo un *cambio* en el volumen pulmonar (V_P). Cuando examinamos estas propiedades mecánicas mientras no hay flujo de aire, estamos estudiando las propiedades **estáticas.** La situación se vuelve más complicada en condiciones **dinámicas,** cuando los pulmones cambian de volumen y hay flujo de aire hacia el interior o el exterior.

PROPIEDADES ESTÁTICAS DEL PULMÓN

El equilibrio entre el retroceso elástico de la pared torácica, hacia fuera, y el retroceso elástico de los pulmones, hacia dentro, genera una presión intrapleural subatmosférica

La interacción entre los pulmones y la caja torácica determina el V_P. Los pulmones tienen tendencia a colapsarse debido a su **retroceso elástico,** una *propiedad estática* representada por las flechas que se dirigen hacia dentro en la figura 27-1*A*. La pared torácica también tiene retroceso elástico. Sin embargo, este retroceso elástico tiende a tirar hacia fuera de la pared torácica (v. fig. 27-1*B*). De esta forma se prepara el escenario para una interacción entre los pulmones y la pared torácica: en equilibrio, el retroceso elástico hacia dentro de los pulmones equilibra de manera precisa el retroceso elástico hacia fuera de la pared torácica (v. fig. 27-1*C*). La interacción entre los pulmones y la pared torácica no se produce por una unión directa, sino a través del **espacio intrapleural** entre las pleuras visceral y parietal (v. pág. 597). Este espacio está ocupado por una pequeña cantidad de líquido pleural y es muy delgado (5-35 µm). Como los pulmones y la pared torácica tiran el uno del otro desde lados opuestos del espacio intrapleural, la **presión intrapleural (P_{IP})** es menor que la presión barométrica (P_B); es decir, el espacio intrapleural es un *vacío relativo.* Aunque la denominación P_{IP} implica que nos referimos exclusivamente al espacio intrapleural, esta descripción no es totalmente correcta. De hecho, es probable que la P_{IP} sea similar a la presión en otras regiones de la cavidad torácica además del espacio intrapleural:

1. El espacio virtual entre la pared torácica o el diafragma y la pleura parietal.
2. El espacio virtual entre el pulmón y la pleura visceral.
3. El espacio intersticial que rodea a todas las vías respiratorias pulmonares.
4. Alrededor del corazón y los grandes vasos.
5. Alrededor y en el interior del esófago (en la medida en que se pueda pasar por alto el tono del músculo liso).

Es útil pensar que la P_{IP} es la presión intratorácica, la presión que hay en todas las partes del tórax excepto en la luz de los vasos sanguíneos, los vasos linfáticos y las vías respiratorias. N27-1

El vacío no es uniforme en todo el espacio pleural. Cuando la persona está erguida, el vacío es máximo (es decir, la P_{IP} es mínima) cerca del vértice de los pulmones, y disminuye progresivamente en el eje longitudinal hasta alcanzar su menor valor cerca de las bases pulmonares (fig. 27-2). Si una persona cuyos pulmones tienen una altura de ~30 cm ha finalizado una espiración tranquila, y si la P_B es de 760 mmHg, la P_{IP} es de ~753 mmHg cerca de los vértices pulmonares y de ~758 mmHg cerca de las bases. El gradiente de P_{IP} es aproximadamente el que cabría esperar, a la vista de la densidad de los pulmones. Debe tenerse en cuenta que la P_{IP} es subatmosférica en toda la cavidad torácica. Como los fisiólogos respiratorios medían históricamente estas pequeñas presiones con manómetros de agua, y no con los manómetros de mercurio, menos sensibles, es habitual expresar la P_{IP} en *centímetros de H_2O* en relación con una P_B de 0 cmH_2O. Así, la P_{IP} es de aproximadamente −10 cmH_2O en el vértice y de −2,5 cmH_2O en las bases pulmonares.

Los motivos del gradiente de P_{IP} de vértice a base son la **gravedad** y la **postura.** Cuando una persona está de pie y vertical sobre la superficie de la tierra, la gravedad tira de los pulmones hacia abajo, alejándolos del vértice de la caja torácica. Esta fuerza crea un mayor vacío (es decir, una menor P_{IP}) en el vértice. La gravedad también empuja las bases de los pulmones hacia la cavidad torácica, lo que reduce el vacío en ese lugar. Estar cabeza abajo invertiría esas relaciones. Estar en decúbito lateral crearía un gradiente de P_{IP} en un eje frontal-horizontal (es decir, de lado a lado), aunque el gradiente de P_{IP} sería mucho menor porque la dimensión de lado a lado del tórax (y, por tanto, el gradiente que crea el peso de los pulmones) es menor que la dimensión longitudinal. En el espacio exterior, el gradiente de P_{IP} desaparecería. Por tanto, la P_{IP} local depende de la posición dentro del campo gravitacional.

Durante la mayor parte del resto de este libro ignoramos el gradiente de P_{IP} y nos referimos a una P_{IP} media de aproximadamente −5 cmH_2O después de una espiración tranquila (v. fig. 27-2).

La contracción del diafragma y de unos músculos intercostales determinados aumenta el volumen del tórax y produce una inspiración

Hemos visto que el retroceso elástico contrapuesto de los pulmones y la pared torácica crea una P_{IP} negativa que mantiene expandidos

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N27-1 Medición de la P_{IP}

Colaboración de Walter Boron

La medición de la P_{IP} es difícil intrínsecamente porque el espacio entre las pleuras visceral y parietal es muy delgado (de 5 a 35 μm). Los métodos incluyen el uso de una aguja pleural, un catéter pleural, un globo esofágico, un globo pleural o una cápsula costal (incluida en una costilla) en contacto directo con el líquido pleural.

Con todos estos métodos se ha descrito un gradiente vertical de presión pleural, del orden de 0,5 cmH_2O/cm en perros con la cabeza hacia arriba. Este gradiente de presión impulsa un *flujo viscoso descendente* de líquido pleural, probablemente a lo largo de las superficies planas de las costillas. De acuerdo con un modelo, se conseguiría la recirculación del líquido pleural mediante un *flujo ascendente* de líquido a lo largo de los bordes de lóbulos pulmonares adyacentes (aquí el espacio lleno de líquido es mayor, lo que lleva a una menor resistencia), con la energía aportada por los movimientos del corazón que late y de los pulmones que están siendo ventilados. Finalmente, un flujo transversal de líquido pleural desde estos bordes de nuevo hasta las porciones planas de las costillas completaría el circuito.

BIBLIOGRAFÍA

Lai-Fook SJ. Pleural mechanics and fluid exchange. Physiol Rev 2004;84:385-410.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

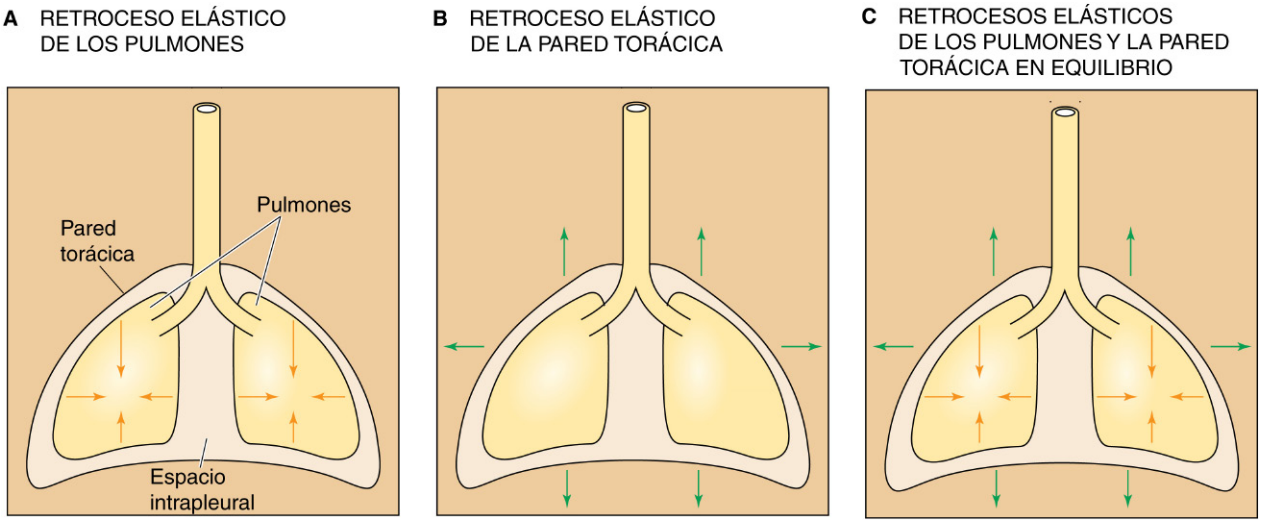


Figura 27-1 Retrocesos elásticos opuestos de los pulmones y la pared torácica.

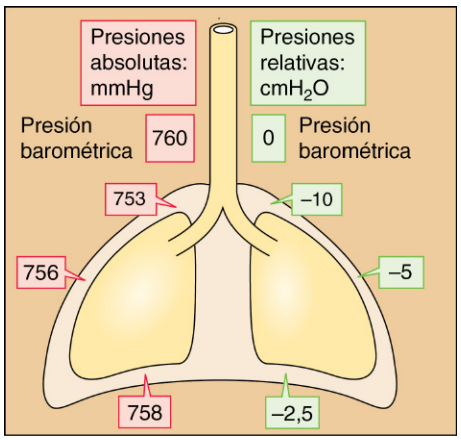


Figura 27-2 Presiones intrapleurales. Los valores son los que se observan después de una espiración tranquila (es decir, a CRF).

los pulmones. Cualquier cambio en el equilibrio entre estos retrocesos elásticos también hará que cambie el V_P. Por ejemplo, imaginemos una persona sana con una capacidad residual funcional (CRF) de 3 l y una P_{IP} de −5 cmH_2O. Si esta persona ahora presenta **fibrosis pulmonar,** que aumenta el retroceso elástico de los pulmones, la CRF disminuiría porque una P_{IP} de −5 cmH_2O ya no sería adecuada para mantener el V_P en reposo en 3 l. Además, a medida que los pulmones se contraen, la P_{IP} se haría más negativa, lo que haría que también disminuyera el volumen torácico. En circunstancias normales, el principal retroceso elástico es el que *podemos* controlar: el retroceso elástico de la pared torácica, que cambiamos de unos momentos a otros modulando la tensión de los músculos de la respiración.

Los **músculos de la inspiración** expanden el tórax, aumentando el retroceso elástico del pulmón y haciendo que la P_{IP} sea más negativa. A pesar del gradiente de P_{IP} desde el vértice hasta la base de los pulmones cuando no fluye aire en la CRF (v. fig. 27-2), el ΔP_{IP} durante la inspiración es similar en toda la cavidad torácica. En respuesta a este mayor volumen intratorácico, los pulmones se expanden de forma pasiva. El aumento del V_P es prácticamente el mismo que el aumento del volumen torácico. Los músculos que producen una inspiración tranquila se denominan **músculos inspiratorios principales** e incluyen el diafragma y muchos músculos intercostales.

El componente más importante del aumento del volumen torácico es el aumento del diámetro rostral-caudal de la cavidad torácica como consecuencia de la acción del **diafragma.** El diafragma, estimulado por los nervios frénicos (procedentes de las raíces cervicales C3 a C5), se contrae y se desplaza hacia abajo, en el interior del abdomen, ~1 cm durante la ventilación tranquila.

Los **músculos intercostales externos e internos,** inervados por nervios raquídeos segmentarios, ocupan el espacio entre costillas adyacentes. La acción de cada uno de estos músculos depende en parte de su orientación y, sobre todo (debido a la forma de la parrilla costal), de su posición en el eje rostral-caudal y alrededor de la circunferencia dorsal-ventral de la parrilla costal. Por tanto, no todos los intercostales externos son inspiratorios y no todos los intercostales internos son espiratorios. Las neuronas inspiratorias estimulan de manera preferente los intercostales *externos* más rostrales y dorsales y los intercostales *internos* paraesternales, grupos que tienen ventajas mecánicas inspiratorias. **N27-2** La contracción de estos músculos tiene dos consecuencias (fig. 27-3*A*). Primero, la parrilla costal y los tejidos que hay entre las costillas se vuelven rígidos y, por tanto, pueden soportar mejor la P_{IP} cada vez más negativa. Segundo, el volumen torácico aumenta a medida que: a) las costillas 2 a 10 rotan hacia arriba y hacia fuera, lo que aumenta el diámetro transverso (efecto de asa de cubo; v. fig. 27-3*B*), y b) las costillas superiores hacen girar el esternón hacia arriba y hacia fuera, lo que aumenta el diámetro anteroposterior (efecto de mango de bomba de agua).

Durante una inspiración **forzada** también entran en juego los **músculos accesorios** (o **secundarios**) de la inspiración:

1. **Escalenos.** Estos músculos elevan las dos primeras costillas.
2. **Esternocleidomastoideos.** Estos músculos elevan el esternón hacia fuera y contribuyen al efecto de mango de bomba de agua.
3. **Músculos del cuello y la espalda.** Elevan la cintura escapular (aumentando el área transversal del tórax) y extienden la espalda (aumentando la longitud rostral-caudal).
4. **Músculos de las vías respiratorias superiores.** Las acciones de estos músculos reducen la resistencia de las vías respiratorias.

La relajación de los músculos de la inspiración produce una espiración tranquila

Durante una inspiración *tranquila,* los pulmones *normales* almacenan en su retroceso elástico energía suficiente para producir una

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N27-2 Acciones de los músculos intercostales externos e internos

Colaboración de Walter Boron

Al contrario de lo que se considera habitualmente, trabajos recientes muestran que no todos los músculos intercostales externos son inspiratorios y no todos los músculos intercostales internos son espiratorios. Si se desea un análisis completo sobre este tema, se puede consultar la siguiente revisión.

BIBLIOGRAFÍA

De Troyer A, Kirkwood PA, Wilson TA. Respiratory action of the intercostal muscles. Physiol Rev 2005;85:717-56.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

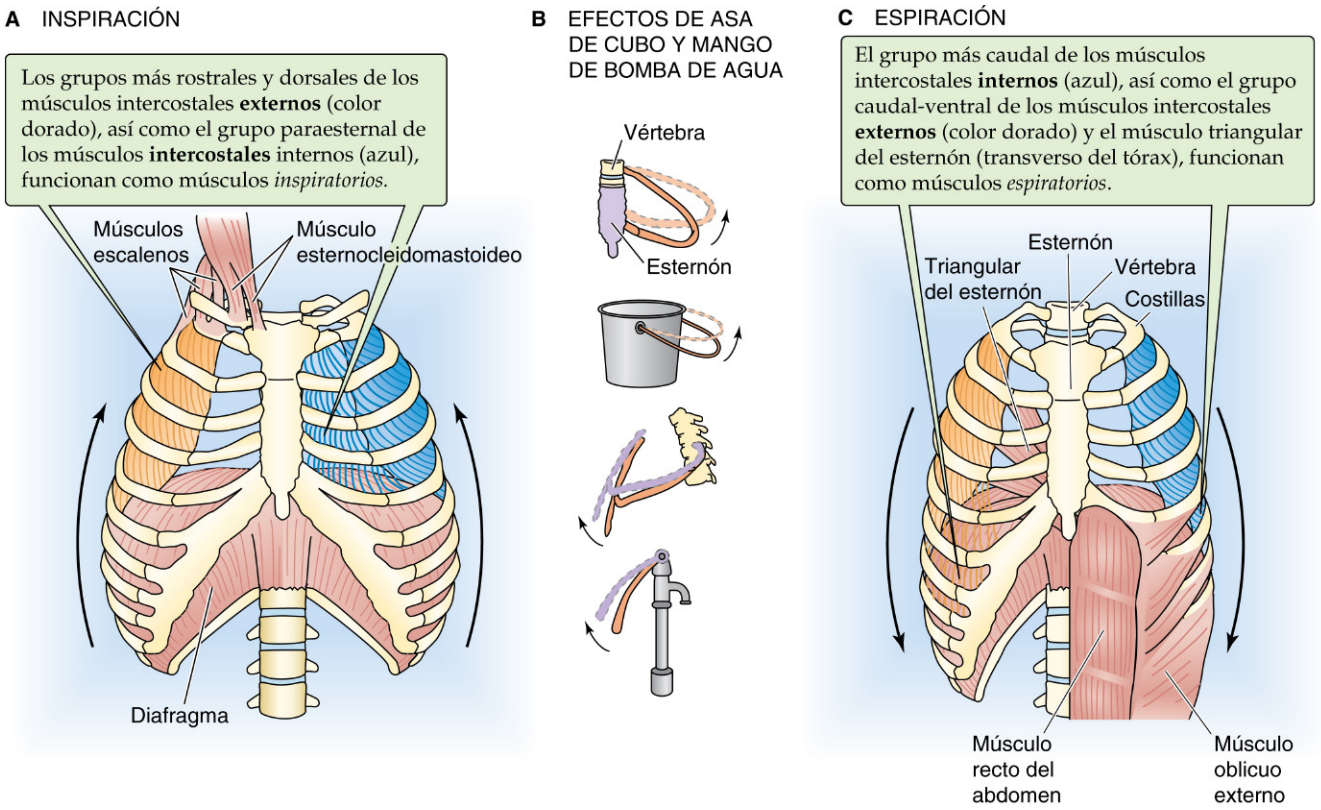


Figura 27-3 Acciones de los principales músculos de la respiración. Los músculos intercostales externos tienen una pendiente oblicua entre las costillas, principalmente *hacia delante* y hacia abajo. Los músculos intercostales internos también tienen una pendiente oblicua entre las costillas, pero principalmente *hacia atrás* y hacia abajo.

espiración tranquila, de la misma manera que cuando se estira una cinta de goma almacena suficiente energía para producir el retorno hasta la longitud inicial. Así, la espiración tranquila normalmente es pasiva y se consigue simplemente por la relajación de los músculos de la inspiración. Es decir, *no hay músculos espiratorios principales.*

La espiración no es *siempre* totalmente pasiva. Un ejemplo es una espiración forzada en una persona con una resistencia normal de las vías respiratorias. Otro es incluso la espiración tranquila de una persona con una enfermedad que aumenta la resistencia de las vías respiratorias (p. ej., asma, bronquitis crónica, enfisema). En cualquiera de estos casos, los *músculos espiratorios accesorios* contribuyen a que la P_{IP} sea más positiva:

1. **Músculos abdominales** (músculos oblicuos internos y externos, rectos del abdomen y transverso del abdomen). La contracción de estos músculos (v. fig. 27-3*C*) aumenta la presión intraabdominal y obliga al diafragma a ascender hacia la cavidad torácica, lo que reduce el diámetro rostral-caudal del tórax y aumenta la P_{IP}.
2. **Intercostales.** Los intercostales *externos* más ventrales y caudales, los intercostales *internos* caudales más dorsales y laterales y un músculo similar a los intercostales denominado triangular del esternón tienen una ventaja mecánica en espiración. Las neuronas espiratorias estimulan selectivamente estos músculos para reducir los diámetros anterior-posterior y transversal del tórax. Estas acciones son particularmente importantes para la tos.
3. **Músculos del cuello y la espalda.** El descenso de la cintura escapular reduce el área transversal del tórax, mientras que la flexión del tronco reduce el diámetro rostral-caudal.

Durante una *inspiración* forzada, los músculos inspiratorios accesorios utilizan su energía principalmente para aumentar el V_T (más que para superar la resistencia al flujo aéreo); los pulmones almacenan esta energía adicional en su retroceso elástico. Durante una *espiración* forzada, los músculos espiratorios accesorios utilizan su energía principalmente para superar la resistencia al flujo aéreo, como se describe más adelante.

El aumento de la distensibilidad estática hace que sea más fácil insuflar los pulmones

Imagine que una persona sufre una herida abierta en la cavidad torácica, de manera que entra aire en el tórax desde la atmósfera, lo que eleva la P_{IP} hasta el mismo nivel que la P_B. Este trastorno se denomina **neumotórax** (del griego *pneuma* [aire]). Como no hay vacío que contrarreste el retroceso elástico, los alvéolos se colapsan, trastorno conocido como **atelectasia.** La parte superior de la figura 27-4*A* ilustra un caso hipotético extremo en el que la presión es atmosférica en todo el tórax. Aun cuando los pulmones están colapsados, el V_T no es cero porque las vías respiratorias proximales se colapsan antes que las pequeñas, que están más allá en sentido distal, con lo que queda aire atrapado. El **volumen de aire mínimo** resultante es ~10% de la capacidad pulmonar total (CPT), habitualmente ~500 ml.

Ahora queremos volver a expandir los pulmones colapsados hasta su volumen original (es decir, la CRF). ¿Qué fuerzas actúan durante esta reexpansión? La fuerza responsable de distender una vía respiratoria es la **presión transmural (P_{TM}),** la diferencia de presión *radial* a través de la pared de una vía respiratoria en cualquier punto a lo largo del árbol traqueobronquial:

$$P_{TP} = P_{VR} - P_{IP} \quad \textbf{(27-1)}$$

booksmedicos.org

booksmedicos.org

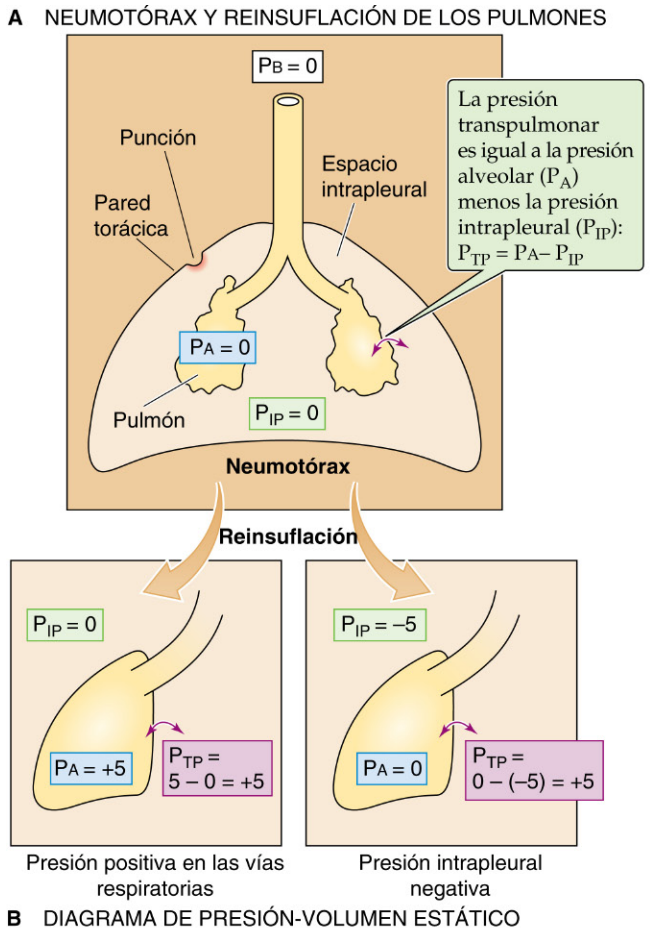


Figura 27-4 Colapso y reinsuflación de los pulmones. En **A,** asumimos que la P_{IP} aumenta hasta la P_B, de manera que la P_{TP} disminuye hasta cero, con lo que se colapsan los pulmones.

La P_{VR} es la presión dentro de la vía respiratoria y la P_{IP} es la presión en el espacio intersticial que rodea la vía respiratoria. Un caso especial de P_{TM} es la presión transmural a través de la pared *alveolar,* la **presión trans*pulmonar* (P_{TP}):**

$$P_{TP} = P_A - P_{IP} \quad \textbf{(27-2)}$$

La P_A es la **presión alveolar.** Cuando la glotis está abierta y no fluye aire, los pulmones están en **condiciones estáticas,** y la P_A debe ser de 0 cmH_2O:

$$\text{Condiciones estáticas}: P_{TP} = 0 - P_{IP} = -P_{IP} \quad \textbf{(27-3)}$$
$$(\text{glotis abierta})$$

Así, con la glotis abierta en condiciones estáticas, la presión que insufla los alvéolos (es decir, la P_{TP}) es simplemente el valor negativo de la P_{IP}. Podemos reexpandir los pulmones hasta la CRF con cualquier combinación de aumento de la P_A y reducción de la P_{IP}, siempre que la P_{TP} acabe en un valor de 5 cmH_2O (v. fig. 27-4*A*, imágenes inferiores). Por tanto, da lo mismo que aumentemos la P_A desde 0 hasta +5 cmH_2O con la P_{IP} fija en cero (el principio que subyace a la ventilación con presión positiva en una unidad de cuidados intensivos) o que reduzcamos la P_{IP} desde 0 hasta −5 cmH_2O con la P_A fija en cero (el principio que subyace a la ventilación fisiológica). En ambos casos, el V_P aumenta la misma cantidad.

Un médico trataría el neumotórax introduciendo un tubo de tórax a través de la herida hacia la cavidad torácica y extrayendo gradualmente el aire intratorácico con una bomba. El médico también podría introducir un tubo a través de la boca y hasta la parte superior de la tráquea (para garantizar la permeabilidad de las vías respiratorias), utilizar un respirador mecánico (para garantizar el intercambio gaseoso) y sedar al paciente (para impedir que el paciente luche contra el respirador). Entre los ciclos inspiratorios del respirador, *los pulmones están en condiciones estáticas* y el V_P depende solo de la P_{TP}, es decir, la diferencia entre la P_A (que es ajustada por el respirador) y la P_{IP}. A medida que extraemos aire del tórax, la P_{IP} se hace cada vez más negativa y los alvéolos se vuelven a expandir. Podemos caracterizar las propiedades elásticas (o estáticas) de los pulmones representando el V_P en función de la P_{TP} a medida que aumenta el V_P (v. fig. 27-4*B*, curva morada). ¿Cómo obtenemos los datos necesarios? En principio podríamos determinar el V_P utilizando la ecuación 26-4. Podríamos leer la P_A (es necesario para calcular la P_{TP}) directamente del respirador. Por último, en principio podríamos medir la P_{IP} utilizando un transductor de presión en la punta del tubo de tórax. Y muy importante, debemos tomar las lecturas entre los ciclos inspiratorios del respirador, en *condiciones estáticas.*

Durante la reinsuflación, medida en condiciones estáticas, podemos dividir el efecto sobre el V_P en cuatro fases, comenzando en el extremo izquierdo de la curva morada de la figura 27-4*B:*

Paso 1: **V_P estable.** En el intervalo inferior de los valores de la P_{IP}, hacer la P_{IP} negativa tiene un efecto escaso o nulo sobre el V_P. Por ejemplo, si se reduce la P_{IP} desde 0 hasta −1 cmH_2O (es decir, si se aumenta la P_{TP} desde 0 hasta +1 cmH_2O), no se registra ningún cambio en el V_P. ¿Por qué? Como se describe más adelante, debido a la tensión superficial que crea la interfase aire-agua, es muy difícil abrir súbitamente una vía aérea que está colapsada por completo. Hasta que la P_{TP} es suficientemente grande como para superar los efectos que tiene la tensión superficial favoreciendo el colapso, una disminución de la P_{IP} no tiene ningún efecto sobre el V_P.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Paso 2: **apertura de las vías respiratorias.** La reducción de la P_{IP} más allá de aproximadamente −8 cmH_2O produce aumentos del V_P que al principio son pequeños, lo que refleja la apertura súbita de las vías respiratorias proximales con la mayor distensibilidad. Una disminución adicional de la P_{IP} produce mayores aumentos del V_P, lo que refleja la expansión de vías respiratorias ya abiertas, además del reclutamiento de otras.

Paso 3: **expansión lineal de las vías respiratorias abiertas.** Después de que todas las vías respiratorias ya están abiertas, haciendo la P_{IP} cada vez más negativa se insuflan aún más todas las vías respiratorias, lo que hace que el V_P aumente con un patrón aproximadamente lineal.

Paso 4: **límite de la insuflación de las vías respiratorias.** A medida que el V_P se aproxima a la CPT, las disminuciones de la P_{IP} producen aumentos cada vez menores del V_P, lo que refleja la disminución de la distensibilidad de las vías respiratorias y de la pared torácica y los límites de la fuerza muscular.

¿Qué ocurriría si, después de haber insuflado los pulmones hasta la CPT, dejáramos que la P_{IP} aumentara hasta 0 cmH_2O otra vez? Evidentemente, el V_P disminuiría. Sin embargo, los pulmones siguen un trayecto diferente durante el desinflado (v. fig. 27-4*B*, curva roja), lo que crea un **bucle de P_{IP}-V_P.** La diferencia entre los trayectos de insuflación y desinflado **(histéresis)** existe porque hace falta una mayor P_{TP} para *abrir* una vía respiratoria previamente cerrada, debido a una carencia de surfactante en la interfase aire-agua, que para *evitar* que se cierre una vía respiratoria abierta, debido a la abundancia de surfactante. El surfactante se analizará en el siguiente apartado. La línea discontinua horizontal de la figura 27-4*B* muestra que la *insuflación* de unos pulmones previamente colapsados hasta la CRF precisa una P_{IP} de −12 cmH_2O (punto morado), mientras que el *mantenimiento* de los pulmones previamente insuflados en la CRF precisa una P_{IP} ligeramente menos negativa que −5 cmH_2O (punto rojo). Durante la ventilación normal, los pulmones tienen mucha menos histéresis, y el bucle de P_{IP}-V_P verde de la figura 27-4*B* está cerca de la rama de desinflado roja del bucle original. Los cambios del V_P de la figura 27-4*B* reflejan principalmente cambios en el volumen de los *alvéolos,* con una pequeña contribución de las vías respiratorias de conducción.

Ahora vamos a centrarnos solo en la curva roja de la figura 27-4*B*, una parte de la cual es la curva del centro de la figura 27-5. Aquí, la

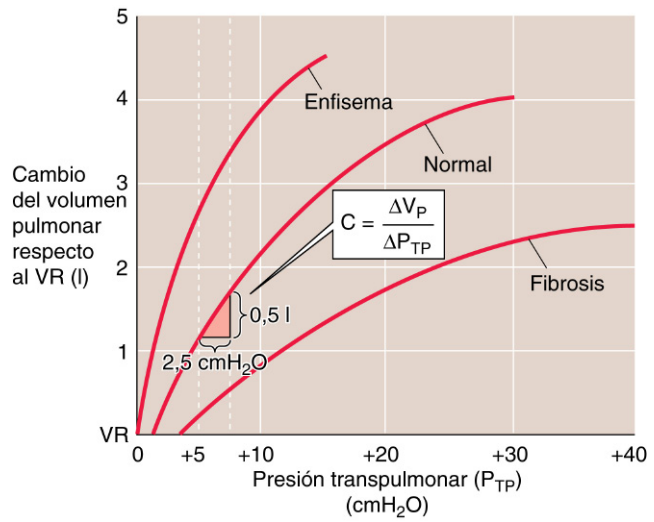


Figura 27-5 Curvas de presión-volumen estáticas para pulmones sanos y enfermos.

P_{TP} es +5 cmH_2O cuando el V_P está en la CRF. Cuando el individuo hace una inspiración normal con un volumen corriente (V_T) de 500 ml, la P_{TP} aumenta (es decir, la P_{IP} disminuye) 2,5 cmH_2O. El cociente de ΔV_P respecto a ΔP_{TP} (es decir, la pendiente de la curva de P_{TP}-V_P) es la distensibilidad (o compliancia), una medida de la facilidad con la que se pueden distender los pulmones. En nuestro ejemplo,

$$C = \frac{\Delta V_T}{\Delta P_{TP}} = \frac{0{,}5\ l}{(7{,}5-5{,}0)\ cmH_2O} = 0{,}2\ \frac{l}{cmH_2O} \qquad \textbf{(27-4)}$$

Como hemos hecho esta medición en condiciones de flujo aéreo cero, *C* es la **distensibilidad estática.** La distensibilidad estática, igual que el V_P, es principalmente una propiedad de los alvéolos. La elastancia de los pulmones, que es una medida de su *retroceso elástico,* es el recíproco de la distensibilidad ($E = 1/C$). Los pulmones con una distensibilidad elevada tienen un retroceso elástico bajo, y viceversa.

La figura 27-5 también muestra relaciones P_{TP}-V_P representativas para pulmones de pacientes con fibrosis pulmonar (curva inferior) y enfisema (curva superior). En la **fibrosis pulmonar,** el proceso patogénico produce depósito de tejido fibroso, de modo que el pulmón es rígido y difícil de insuflar. Los pacientes con una **enfermedad pulmonar restrictiva,** por definición, tienen disminución de la *distensibilidad o compliancia* C (es decir, una disminución de la pendiente de la relación V_P-P_{TP} en la fig. 27-5) para un V_P dado. El mismo ΔP_{TP} que produce un aumento de 500 ml en el V_P en unos pulmones normales produce un aumento mucho *menor* del V_P en unos pulmones fibróticos. En otras palabras, la distensibilidad estática ($\Delta V_P/\Delta P_{TP}$) es mucho menor, o el retroceso elástico es mucho mayor.

En el **enfisema** se invierte la situación. El proceso patogénico, una consecuencia frecuente del tabaquismo, destruye el tejido pulmonar y hace que los pulmones estén flácidos. Una parte importante del proceso patogénico es la destrucción de la matriz extracelular, incluyendo la elastina, por la elastasa liberada desde los macrófagos. Los ratones normales que están expuestos al humo de tabaco desarrollan enfisema rápidamente, mientras que la enfermedad no aparece en ratones «fumadores» que carecen del gen de la elastasa de macrófagos. El mismo aumento de la P_{TP} que produce un aumento del V_P de 500 ml en unos pulmones normales produce un aumento mucho *mayor* del V_P en unos pulmones con enfisema. En otras palabras, la distensibilidad estática es mucho mayor (es decir, mucho menos retroceso elástico).

Como hace falta trabajo para insuflar los pulmones contra el retroceso elástico, se podría pensar que un poco de enfisema sería algo bueno. Aunque es cierto que los pacientes con enfisema necesitan menos esfuerzo para insuflar los pulmones, el fumador paga un precio terrible por esta pequeña ventaja. La destrucción de la arquitectura pulmonar también hace que las vías respiratorias enfisematosas sean más propensas al colapso en espiración, lo que aumenta mucho la resistencia de las vías respiratorias.

Deben señalarse otros dos aspectos. Primero, la distensibilidad (es decir, la pendiente de la curva de P_{TP}-V_P) disminuye a medida que aumenta el V_P desde la CRF hasta la CPT (v. fig. 27-5). Segundo, la curva de P_{TP}-V_P es la amalgama de las relaciones presión-volumen de todos los alvéolos. Diferentes alvéolos tienen diferentes curvas de P_{TP}-V_P y pueden experimentar diferentes presiones extrapleurales, dependiendo de su posición en un campo gravitacional (v. fig. 27-2). Esta heterogeneidad de los parámetros estáticos contribuye a las diferencias regionales en la ventilación (v. págs. 687-689; cuadro 27-1).

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CUADRO 27-1 Neumopatía restrictiva

Dos categorías principales de neumopatías (restrictivas y obstructivas) pueden reducir gravemente la **ventilación total,** es decir, la cantidad de aire que entra y sale de los pulmones por unidad de tiempo. Las enfermedades obstructivas (que afectan a la resistencia de las vías respiratorias de conducción) se analizan en el cuadro 27-2.

Los neumólogos utilizan el término **neumopatía restrictiva** en un sentido incluyente para referirse a cualquier trastorno que reduce la CRF, la capacidad vital o la CPT (v. fig. 26-8*B*) y que, por tanto, hace que sea difícil insuflar los pulmones. La enfermedad restrictiva pura no afecta a la resistencia de las vías respiratorias. Las enfermedades restrictivas pueden afectar al *parénquima pulmonar* o a tres estructuras *extrapulmonares,* como se resume en los cuatro párrafos siguientes.

Parénquima pulmonar

Las enfermedades restrictivas del parénquima pulmonar reducen la distensibilidad estática del pulmón, que es principalmente una propiedad de los alvéolos. Para superar el aumento del retroceso elástico, el paciente debe hacer un esfuerzo adicional para inspirar. El paciente lo compensa haciendo respiraciones rápidas pero poco profundas. En recién nacidos, un ejemplo es el **síndrome de dificultad respiratoria del lactante,** causado por una carencia de surfactante pulmonar. El **edema pulmonar** es la acumulación de líquido en el espacio intersticial entre las paredes alveolares y capilares y, finalmente, en el espacio alveolar. La inflamación intersticial de diversas etiologías (p. ej., infección, fármacos, exposición ambiental) puede dar lugar al depósito de tejido fibroso y a un grupo de enfermedades denominadas **fibrosis pulmonar intersticial difusa.**

Pleura

La acumulación en el espacio intrapleural de aire (neumotórax) o líquido (derrame pleural) puede restringir la expansión de un gran número de alvéolos.

Pared torácica

La rigidez de la pared torácica hace que sea muy difícil aumentar el volumen torácico aun cuando el sistema neuromuscular (v. a continuación) puede generar fuerzas normales. La **espondilitis anquilosante** es un trastorno inflamatorio del esqueleto axial que puede reducir la rotación de asa de cubo de las costillas durante la inspiración tranquila y la flexión y extensión del tronco durante la inspiración y la espiración forzadas. En la **cifoescoliosis** (angulación y rotación de la columna), la deformación de las vértebras y las costillas puede reducir la ventilación. En ambos trastornos, las alteraciones en el proceso de la tos predisponen a las infecciones pulmonares.

Sistema neuromuscular

El sistema nervioso central puede no activar adecuadamente los músculos respiratorios, o los músculos pueden no responder adecuadamente a la estimulación. En la **poliomielitis,** el virus ataca en ocasiones a los centros de control respiratorio del tronco encefálico (v. pág. 702). La **esclerosis lateral amiotrófica** (**ELA** o enfermedad de Lou Gehrig) da lugar a la destrucción de las neuronas premotoras y motoras, incluyendo las que se dirigen a los músculos de la respiración (v. pág. 700). De hecho, la disnea de esfuerzo es un síntoma temprano frecuente de la ELA. La **sobredosis** de algunos **fármacos y drogas** (p. ej., intoxicación por barbitúricos) puede inhibir transitoriamente los centros de control respiratorio del tronco encefálico. Si no se administra tratamiento de soporte (es decir, ventilación mecánica), la insuficiencia respiratoria puede ser mortal. El dolor que acompaña a la cirugía y a otras lesiones torácicas también puede reducir gravemente la capacidad de ventilar. La **parálisis local** de los músculos intercostales permite que el mayor vacío intratorácico aspire los tejidos intercostales durante la inspiración. Este movimiento paradójico de incursión reduce la eficiencia de la inspiración. El movimiento paradójico también puede producirse cuando hay fracturas costales, trastorno conocido como **tórax inestable traumático.**

La tensión superficial en la interfase aire-agua de las vías respiratorias es responsable de la mayor parte del retroceso elástico de los pulmones

¿Cuál es la base del retroceso elástico que determina la distensibilidad estática de los pulmones? La elasticidad de las células pulmonares y de la matriz extracelular (p. ej., elastina y colágeno), que podríamos considerar el componente «anatómico» del retroceso elástico, generalmente explica una parte pequeña. Von Neergaard sugirió en 1929 la base de la mayor parte del retroceso; extirpó pulmones de gatos y los insufló aplicando presión positiva a la tráquea en dos condiciones. Cuando llenó los pulmones de aire, la curva de P_{TP}-V_P tenía un aspecto similar a la curva que ya hemos visto (fig. 27-6*A,* curva azul). Sin embargo, cuando desgasificó las vías respiratorias y las volvió a insuflar con solución salina, encontró que: 1) la relación P_{TP}-V_P (v. fig. 27-6*A,* curva naranja) tenía mucha menos histéresis y 2) la distensibilidad estática era mucho mayor (es decir, hacía falta mucha menos presión para insuflar los pulmones). Estos cambios se produjeron porque los pulmones llenos de solución salina carecían de la interfase aire-agua que generaba tensión superficial en los pulmones llenos de aire. Es esta tensión superficial la responsable de una gran fracción del retroceso elástico del pulmón.

La **tensión superficial** es una medida de la fuerza que actúa para mantener unidas las moléculas de la superficie de un líquido en una interfase aire-líquido (v. fig. 27-6*B*). Las moléculas de agua de la fase de líquido libre están atraídas por igual por las moléculas de agua circundantes en todas las direcciones, de manera que la fuerza neta que actúa sobre estas moléculas de agua «profundas» es cero. Sin embargo, las moléculas de agua de la superficie están atraídas por igual por otras en todas las direcciones excepto hacia «arriba», donde no hay moléculas que tiren de las moléculas de agua de la superficie hacia la fase aérea. Así, una fuerza neta tira de las moléculas de superficie y las aleja de la interfase aire-agua hacia la fase de agua libre.

Podemos pensar que las moléculas de agua de la superficie son cuentas conectadas por una cinta elástica. La fuerza que tira de una molécula de agua hacia abajo, hacia el agua libre, también crea una *tensión* entre las moléculas que permanecen en la superficie, en una dirección que es *paralela* a la superficie. Si intentamos superar esta tensión y estirar la interfase aire-agua (v. fig. 27-6*C*), aumentando de esta forma su superficie, debemos aplicar una fuerza *(F)* para llevar las moléculas de agua desde el líquido libre (un estado de baja energía) hasta la superficie (un estado de alta energía). Si la masa de agua de la que tiramos tiene una longitud de *l,* entonces la tensión superficial *(T)* es:

$$T = \frac{F}{l} \qquad \textbf{(27-5)}$$

Para una interfase aire-agua sencilla a 37 °C, la tensión superficial es de ~70 dinas/cm.

Una gota de agua que cae por el aire tiende a adoptar la forma de una esfera porque esta es la forma que menor área superficial y, por tanto, menor energía tiene. Dicho de otra manera, cuando la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

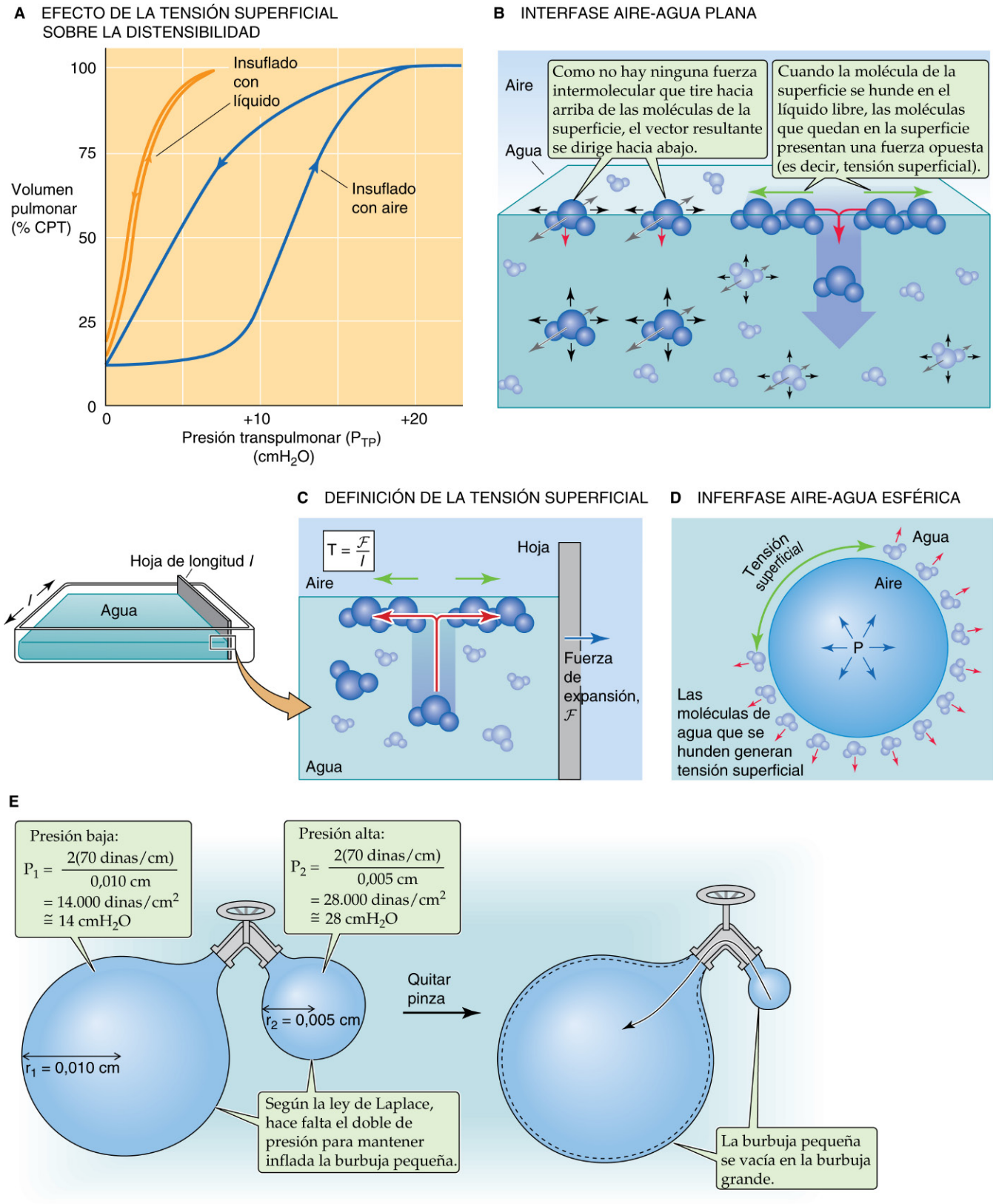


Figura 27-6 Efecto de la tensión superficial sobre el pulmón.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

gota es esférica, es imposible que más moléculas de agua abandonen la superficie.

En la situación inversa, una burbuja de aire esférica rodeada por agua (v. fig. 27-6*D*), las fuerzas no equilibradas que actúan sobre las moléculas de agua de la superficie hacen que se «sumerjan» en la fase libre, lo que reduce el área superficial y crea tensión en el plano de la interfase aire-agua. Esta tensión superficial actúa como un cinturón que se aprieta alrededor de la cintura. Tiende a reducir el volumen de gas compresible que hay dentro de la burbuja y aumenta su presión. En una situación de equilibrio, la tendencia de la mayor presión a expandir la burbuja de gas equilibra la tendencia de la tensión superficial a colapsarla. La ecuación de Laplace describe este equilibrio: N27-3

$$P = \frac{2T}{r} \qquad \textbf{(27-6)}$$

P es la variable *dependiente,* la tensión superficial *T* es una *constante* para una interfase particular y el radio de la burbuja *r* es la variable *independiente*. Por tanto, cuanto menor sea el radio de la burbuja, mayor será la presión necesaria para mantener inflada la burbuja. En las páginas 455-457 se puede ver una descripción de la forma en la que la ecuación de Laplace se aplica a los vasos sanguíneos.

Nuestro análisis de la burbuja en el agua es importante para el pulmón, porque la superficie interna del alvéolo está recubierta por una fina capa de agua. De la misma manera que la tensión superficial en la interfase aire-agua de nuestra burbuja de gas hace que la burbuja se contraiga, también hace que se contraigan los alvéolos y otras vías respiratorias, lo que contribuye mucho al retroceso elástico.

La analogía entre las burbujas de aire y los alvéolos falla algo porque un alvéolo es tan solo aproximadamente similar a una parte de una esfera. Un segundo factor que complica la situación es que no todos los alvéolos tienen el mismo tamaño; algunos pueden tener un diámetro tres o cuatro veces mayor que otros. Y en tercer lugar, los alvéolos están interconectados.

La figura 27-6*E* muestra lo que ocurriría si dos burbujas de aire imaginarias en agua estuvieran conectadas por un tubo con una válvula que nos permitiera establecer o interrumpir la conexión entre las burbujas. En ambos casos se asume que la tensión superficial *T* es de 70 dinas/cm. La válvula está cerrada inicialmente. La primera burbuja tiene un radio de 0,010 cm. La segunda tiene una anchura de solo la mitad. En equilibrio, la presión necesaria para mantener insuflada la burbuja de menor tamaño es el doble que la presión necesaria para mantener insuflada la burbuja de mayor tamaño (pueden verse los cálculos en la fig. 27-6*E*). Si ahora abrimos la válvula entre las dos burbujas, fluirá aire desde la burbuja de menor tamaño hasta la de mayor tamaño. Para empeorar las cosas para la burbuja pequeña, cuanto más pequeña se hace, mayor es la presión necesaria para estabilizar su radio, que está disminuyendo. Como su presión es menor de la necesaria, sigue fluyendo aire hacia fuera hasta que implosiona por completo.

En principio, el pulmón se enfrenta a un problema similar. Los alvéolos de menor tamaño tienden a colapsarse vaciándose hacia los alvéolos de mayor tamaño. Como veremos, el surfactante pulmonar minimiza esta tendencia al colapso reduciendo la tensión superficial. Sin embargo, incluso sin surfactante, el colapso de los alvéolos pequeños podría producirse solo hasta cierto punto porque cada alvéolo está anclado a los alvéolos adyacentes, que ayudan a mantenerlo abierto, el **principio de interdependencia.**

¿Tendría importancia que muchos alvéolos pequeños se colapsaran para dar lugar a unos pocos alvéolos grandes? Este colapso reduciría el área superficial alveolar total disponible para la difusión de O_2 y CO_2 (v. pág. 661). Por tanto, desde un punto de vista teleológico, es importante que el pulmón mantenga los alvéolos insuflados de la manera más homogénea posible.

El surfactante pulmonar es una mezcla de lípidos (principalmente dipalmitoilfosfatidilcolina) y apoproteínas

Como ya se ha señalado, la tensión superficial es responsable de la mayor parte del retroceso elástico de los pulmones normales. Si no fuera por el surfactante pulmonar, el retroceso elástico total sería aún mayor, y sería mucho más difícil insuflar los pulmones. Durante la respiración tranquila, el surfactante reduce la tensión superficial a ~25 dinas/cm o menos, muy por debajo del valor de 70 dinas/cm que existe en una interfase aire-agua pura.

El término **surfactante** se refiere a una sustancia activa en superficie. Como los surfactantes tienen a la vez una región hidro*fílica* (elevada atracción por el agua) y una región hidro*fóbica* (intensa repulsión por el agua), se localizan en la superficie de una interfase aire-agua. Un ejemplo de un surfactante sintético es el detergente para lavar los platos. En la época de estudiante, puede que haya hecho un sencillo experimento en el que llenaba una taza de pequeño diámetro con agua y hacía flotar cuidadosamente una aguja fina (colocándola longitudinalmente) sobre la superficie. La aguja, de la misma manera que un insecto que camina sobre el agua, está soportada por la tensión superficial, que ejerce su tracción en el plano de la interfase aire-agua. Cuando se añade una gota de detergente líquido a la superficie del agua, la aguja se hunde instantáneamente. ¿Por qué? Porque el detergente reduce mucho la tensión superficial.

Las moléculas de detergente se orientan de manera que las cabezas hidrofílicas señalan hacia (e interactúan con) las moléculas de agua más superficiales, mientras que las colas hidrofóbicas señalan hacia el aire (fig. 27-7). Las *cabezas* hidrofílicas del surfactante tiran con fuerza hacia arriba de las moléculas de agua más superficiales, lo que reduce mucho la fuerza neta que se ejerce sobre estas moléculas de agua superficiales y minimiza su tendencia a sumergirse en el agua libre. ¿Qué impide que el surfactante de la interfase aire-surfactante se sumerja en el agua libre? Las *colas* hidrofóbicas ejercen una contrafuerza que tira del surfactante hacia arriba, hacia el aire. La situación no es distinta a la de un sedal con un flotador en un extremo y un peso en el otro: mientras el flotador flote lo suficiente, sigue estando en la superficie del agua. Así, al contrario de las moléculas de agua de la superficie, que están sometidas a una

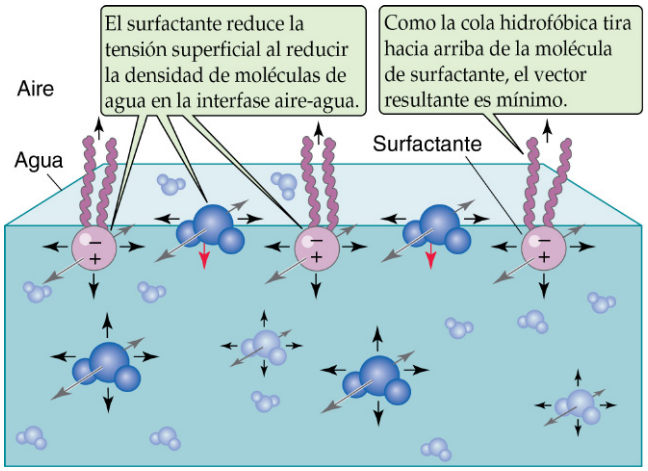


Figura 27-7 Efecto de una sustancia tensioactiva sobre la tensión superficial.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N27-3 Ley de Laplace para una esfera

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

Imagínese una burbuja de jabón perfectamente esférica. En una situación de equilibrio, la tendencia de la presión transmural *(P)* a expandir la burbuja equilibra exactamente la tendencia de la tensión superficial *(T)* a colapsarla. Un cambio infinitesimalmente pequeño del radio de la esfera *(dr)* produciría cambios infinitesimalmente pequeños en el área *(dA)* y en el volumen *(dV)* de la esfera. La cantidad infinitesimalmente pequeña de trabajo, calculado como presión × volumen, realizado para expandir el volumen sería igual al trabajo, calculado como tensión × área, utilizado para expandir el área superficial:

$$\underbrace{dW}_{\text{dinas·cm}} = \underbrace{P}_{\frac{\text{dinas}}{\text{cm}^2}} \underbrace{dV}_{\text{cm}^3} = \underbrace{T}_{\frac{\text{dinas}}{\text{cm}}} \underbrace{dA}_{\text{cm}^2} \qquad \textbf{(NE 27-1)}$$

Como el volumen de una esfera es $(4/3)\pi r^3$,

$$dV = d\underbrace{\left(\frac{4}{3}\pi r^3\right)}_{\text{Volumen}} = 4\pi r^2\, dr \qquad \textbf{(NE 27-2)}$$

De manera similar, el área de una esfera es $4\pi r^2$. Así,

$$dA = d\underbrace{(4\pi r^2)}_{\text{Volumen}} = 8\pi r\, dr \qquad \textbf{(NE 27-3)}$$

Sustituyendo por las expresiones de dV (v. ecuación NE 27-2) y dA (v. ecuación NE 27-3) en la ecuación NE 27-1, tenemos

$$P\,dV = P\,(4\pi r^2\, dr) = T\,(8\pi r\, dr) = T\,dA \qquad \textbf{(NE 27-4)}$$

Reorganizando y despejando P, tenemos:

$$P = \frac{2T}{r} \qquad \textbf{(NE 27-5)}$$

En nuestro ejemplo de una burbuja de jabón (y también en el ejemplo hipotético de un alvéolo perfectamente esférico), T es una constante, r es la variable independiente y P es la variable dependiente. Así, una esfera con menor radio debe tener una presión transmural mayor para mantenerse en equilibrio.

El artículo de Prange analiza las limitaciones de la aplicación de la ley de Laplace a los alvéolos. Como ya se ha señalado en la página 613, los alvéolos no son esferas perfectas ni uniformes. Además, sus interiores están interconectados, y alvéolos individuales a menudo comparten paredes con sus vecinos adyacentes **(principio de interdependencia).**

BIBLIOGRAFÍA

Prange HD. Laplace's law and the alveolus: A misconception of anatomy and a misapplication of physics. Adv Physiol Educ 2003;27:34-40.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

TABLA 27-1 Apoproteínas del surfactante pulmonar

APOPROTEÍNA	SOLUBILIDAD	FUNCIÓN
SP-A	Agua	Inmunidad innata Formación de mielina tubular
SP-B	Lípidos	Acelera la formación de la monocapa Formación de mielina tubular
SP-C	Lípidos	Acelera la formación de la monocapa
SP-D	Agua	Inmunidad innata ¿Metabolismo del surfactante pulmonar?

gran fuerza neta que las empuja hacia el agua libre, el surfactante experimenta una fuerza neta mucho menor. Cuanto mayor sea la densidad superficial de las moléculas de surfactante en la interfase aire-agua (es decir, cuanto menor sea la superficie ocupada por moléculas de agua), menor será la tensión superficial.

El **surfactante pulmonar** es una compleja mezcla de lípidos y proteínas. Las células alveolares de tipo II (v. pág. 599), células epiteliales cuboideas que coexisten con las células de tipo I, mucho más delgadas, sintetizan y secretan el surfactante pulmonar. Las células de Clara de los bronquiolos respiratorios sintetizan al menos algunos componentes del surfactante pulmonar. Los lípidos constituyen el ~90% del surfactante y son responsables de sus propiedades activas de superficie. Aproximadamente la mitad del componente lipídico es **dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC).** En la figura 27-8 se muestra la síntesis y la estructura de la DPPC (también conocida como dipalmitoil-lecitina), que contiene dos cadenas de ácidos grasos de 16 átomos de carbono *totalmente saturadas* (es decir, palmitatos). Los segundos lípidos más frecuentes en el surfactante pulmonar son las moléculas de fosfatidilcolina, con cadenas de ácidos grasos *insaturadas.* En comparación con las membranas celulares, el fosfatidilglicerol (~11% de los lípidos) está sobrerrepresentado en el surfactante.

Las proteínas suponen el ~10% restante del surfactante pulmonar. Las proteínas plasmáticas (principalmente albúmina) y la inmunoglobulina A secretora suponen aproximadamente la mitad de las proteínas, y cuatro **apoproteínas** (SP-A, SP-B, SP-C y SP-D) constituyen el resto. **SP-A** y **SP-D** son hidrosolubles y tienen dominios similares al colágeno (tabla 27-1). Ambas contribuyen a la «inmunidad innata» porque actúan como opsoninas que recubren las bacterias y los virus, y de esta forma favorecen su fagocitosis por los macrófagos residentes en los alvéolos. Además, SP-A N27-4 puede ser importante para el control mediante retroalimentación que limita la secreción de surfactante. Las dos apoproteínas hidrofóbicas, **SP-B** y **SP-C,** son proteínas de membrana intrínsecas que aumentan mucho la velocidad a la cual entra el surfactante en la interfase aire-agua y después se extiende como una película superficial. La ausencia hereditaria de SP-B produce dificultad respiratoria, que es mortal a menos que el recién nacido reciba un trasplante pulmonar.

Los componentes lipídicos del surfactante pulmonar entran en las células de tipo II desde el torrente sanguíneo (fig. 27-9*A*). Las células de tipo II utilizan la vía secretora (v. págs. 34-35) para sintetizar las cuatro apoproteínas, que experimentan una importante

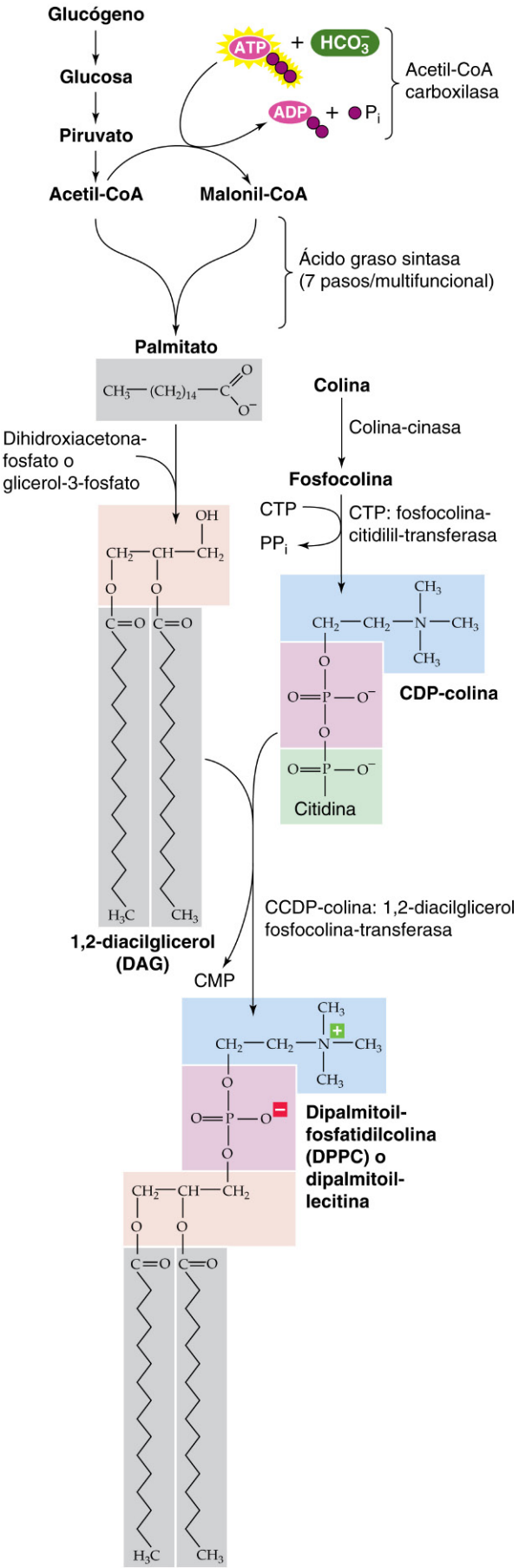


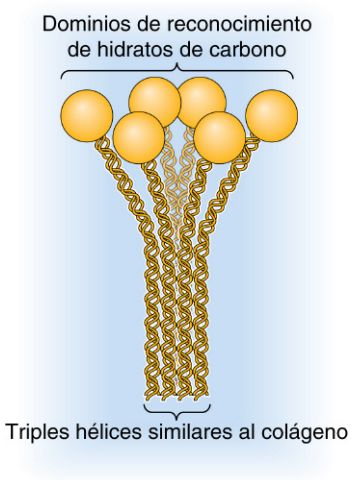
Figura 27-8 Síntesis de DPPC. CDP, difosfato de citosina; CMP, monofosfato de citosina; CTP, trifosfato de citosina; CoA, coenzima A; P_i, fosfato inorgánico; PP_i, pirofosfato inorgánico. N27-12

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N27-4 Apoproteína del surfactante SP-A

Colaboración de Walter Boron



eFigura 27-1 Representación de la apoproteína SP-A.

N27-12 Síntesis de DPPC cerca del nacimiento

Colaboración de Ervin Jones y Walter Boron

La **dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC),** también conocida como dipalmitoil-lecitina, es el principal componente del surfactante pulmonar. Como se ha señalado en la figura 27-8, la condensación de diacilglicerol con difosfato de citosina y colina en último término da lugar a la producción de DPPC. En el feto, poco antes del nacimiento, un aumento de la concentración plasmática de cortisol activa varias enzimas que son importantes para la síntesis de DPPC, entre ellas la ácido graso sintasa y la fosfocolina transferasa.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

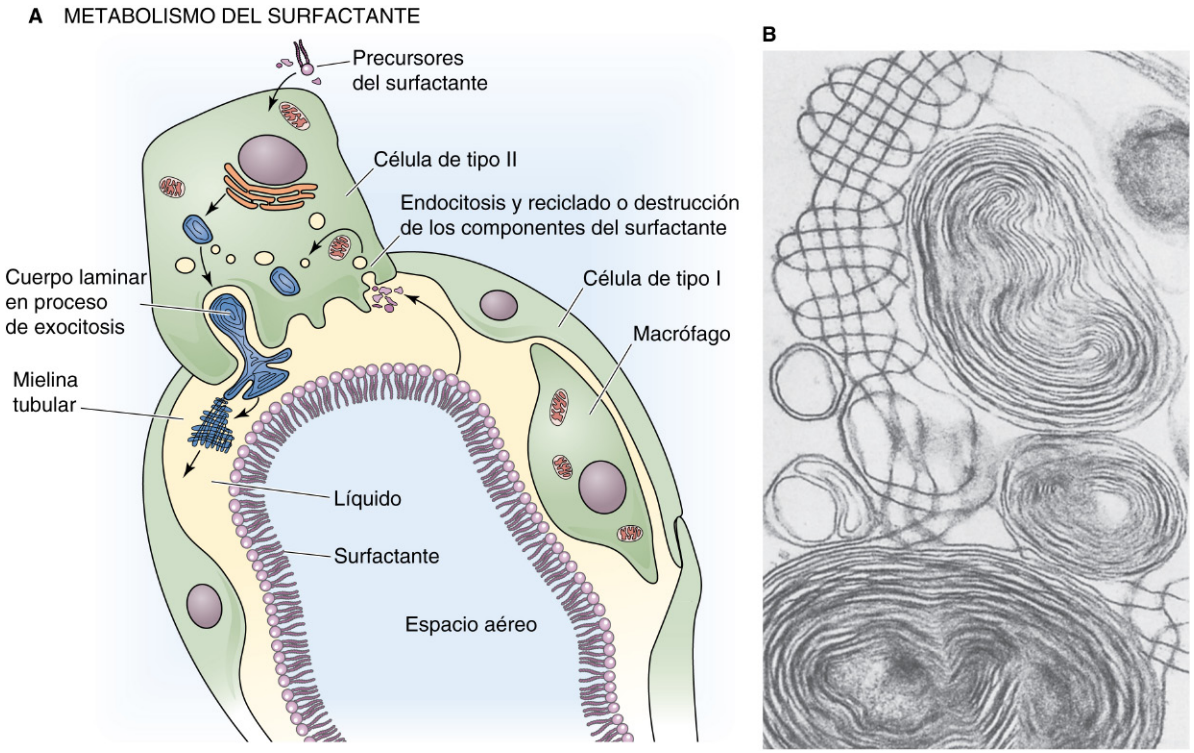


Figura 27-9 Generación del surfactante pulmonar. En **B,** las estructuras con capas concéntricas son los cuerpos laminares, que se continúan con la mielina tubular (estructuras similares a una rejilla). (**B,** por cortesía del Dr. M. C. Williams, University of California, San Diego.)

modificación postraduccional. El montaje final del surfactante se produce en los **cuerpos laminares,** que miden ~1 µm de diámetro y están formados por capas concéntricas de lípidos y proteínas (v. fig. 27-9*B*). Parte del material de estos cuerpos laminares representa los componentes recién sintetizados, y parte representa componentes del surfactante reciclados recuperados de la superficie alveolar. Cada hora el pulmón normal secreta hacia el espacio alveolar ~10% del material presente en los cuerpos laminares.

La secreción del surfactante pulmonar se produce por exocitosis constitutiva (v. pág. 35). En el feto, tanto la síntesis como la secreción son bastante bajas hasta inmediatamente antes del nacimiento, momento en el que un aumento súbito de las concentraciones maternas de glucocorticoides desencadena estos procesos (v. pág. 1156). Los lactantes prematuros pueden, por tanto, carecer de concentraciones suficientes de surfactante y pueden presentar **síndrome de dificultad respiratoria del lactante** (**SDRL;** v. pág. 1156). Durante la vida posnatal, hay diversos estímulos que favorecen la secreción de surfactante, como la hiperinsuflación de los pulmones (p. ej., suspiros y bostezos), el ejercicio y sustancias farmacológicas (p. ej., agonistas de receptores adrenérgicos β, ionóforos de Ca^{2+}).

Después de su secreción hacia la fina capa de agua que recubre el epitelio alveolar, libre de las limitaciones físicas que supone el confinamiento en un cuerpo laminar, el surfactante pulmonar experimenta importantes cambios estructurales. En esta capa acuosa, el surfactante adopta la forma de una malla conocida como **mielina tubular** (v. fig. 27-9*B*), que es rica en las apoproteínas del surfactante. No está claro si el surfactante pasa normalmente por el estado de mielina tubular antes de formar una película superficial en la interfase aire-agua. Sin embargo, la mielina tubular no es *necesaria;* los ratones con inactivación del gen de SP-A carecen de mielina tubular pero tienen una película superficial normal.

Hay dos mecanismos que eliminan los componentes del surfactante pulmonar de la superficie de los alvéolos. Los macrófagos alveolares degradan parte del surfactante. Las células de tipo II captan el resto y o lo reciclan o lo destruyen.

El surfactante pulmonar reduce la tensión superficial y aumenta la distensibilidad

El surfactante pulmonar presente en la interfase aire alveolar-agua tiene tres efectos principales.

Primero, como el surfactante reduce la tensión superficial, aumenta la distensibilidad, lo que hace que sea mucho más sencillo insuflar los pulmones. Si el surfactante desapareciera súbitamente de los pulmones, simulando la situación del SDRL, el retroceso elástico total aumentaría (es decir, la distensibilidad *disminuiría*) dos o más veces, lo que haría que las vías respiratorias pequeñas se colapsaran parcialmente. Esta situación sería similar a la que se ha descrito en la curva de fibrosis de la figura 27-5. Como la distensibilidad de los pulmones es mucho menor de lo normal, un lactante con SDRL debe producir cambios mucho mayores de la P_{TP} (o de la P_{IP}) que un lactante normal para conseguir el mismo aumento del V_P. Por tanto, los lactantes con cantidades bajas de surfactante deben hacer un esfuerzo tremendo para contraer los músculos inspiratorios y expandir los pulmones.

Segundo, al reducir la tensión superficial, el surfactante minimiza la acumulación de líquido en el alvéolo. Cuando no hay surfactante, la elevada tensión superficial de la capa líquida entre el aire y las células alveolares de tipo I haría que la «burbuja de aire» se colapsara, atrayendo líquido hacia el espacio alveolar desde el intersticio. El efecto neto sería un aumento del grosor de la capa de líquido, con el consiguiente deterioro de la difusión de gases. Con cantidades normales del surfactante, la tensión superficial de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

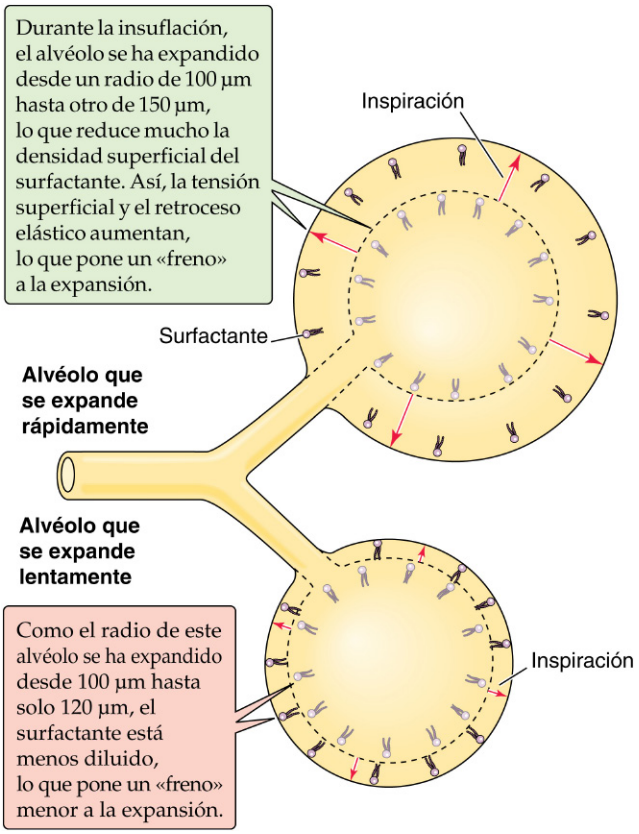


Figura 27-10 Acción de «freno» del surfactante sobre la insuflación.

la capa de agua es baja, y la tendencia a arrastrar líquido desde el intersticio hasta el espacio alveolar está equilibrada con la presión hidrostática intersticial negativa (es decir, la P_{IP}), que favorece el movimiento de líquido desde el espacio alveolar hasta el intersticio.

Tercero, el surfactante contribuye a mantener el tamaño de los alvéolos relativamente uniforme durante el ciclo respiratorio. Imagínese que comenzamos, después de una respiración tranquila, con dos alvéolos que tienen el mismo radio (p. ej., 100 µm) y la misma densidad superficial de surfactante (para obtener una tensión superficial de 20 dinas/cm), tal y como indican los círculos discontinuos que hay dentro de los dos alvéolos de la figura 27-10. Sin embargo, o la vía respiratoria de conducción que llega al alvéolo inferior tiene mayor resistencia o el propio alvéolo tiene más tejido fibroso. En cualquier caso, el alvéolo inferior se insufla más lentamente durante la inspiración, y en cualquier momento tiene menor volumen que el superior. Esta diferencia de tamaño tiene dos consecuencias negativas: 1) el área superficial total de los dos alvéolos es menor que si se hubieran insuflado por igual, lo que reduce la difusión de gases, y 2) como el aumento final del volumen del alvéolo superior puede ser mayor que el del inferior, su ventilación puede ser mayor. Esta desigualdad de la ventilación reduce el intercambio gaseoso efectivo (v. pág. 693).

Afortunadamente, el surfactante permite que los alvéolos ajusten dinámicamente su velocidad de insuflación y desinflado, de manera que la ventilación es más uniforme en los distintos alvéolos. Durante la insuflación rápida, la superficie alveolar se expande con una velocidad mayor que la que utiliza el surfactante para alcanzar la superficie. Por tanto, se piensa que el surfactante de la superficie se rompe como una película de hielo sobre la superficie del mar, con áreas abiertas de agua pura entre agregados de surfactante. Cuando hay más agua expuesta en la superficie, aumenta la tensión superficial. La tensión superficial puede aumentar al doble en inspiración en comparación con el valor de reposo en la CRF. Este efecto se exageraría en los alvéolos que se expanden rápidamente, que presentarían una mayor tensión superficial más rápidamente que los alvéolos que se expanden lentamente. Esta mayor tensión superficial produce mayor retroceso elástico, que se opone a una expansión adicional. Así, la dilución del surfactante tiende a poner un «freno» a las vías respiratorias que se están expandiendo rápidamente, ralentizando su expansión para que sea más semejante a la de los alvéolos que tienden a insuflarse más lentamente. N27-5

Parece que ocurre lo contrario en espiración, cuando la velocidad a la que disminuye el área superficial de los alvéolos que se contraen rápidamente es mayor que la velocidad a la que el surfactante puede volver a sumergirse bajo la superficie del líquido. La compresión del surfactante hace que la tensión superficial disminuya bruscamente. La tensión superficial en espiración puede disminuir hasta la mitad del valor en reposo en la CRF. Cuanto más rápidamente se contrae un alvéolo, más rápidamente disminuye su tensión superficial, menor es su retroceso elástico y mayor es su tendencia a reexpandirse. Esta acción pone un «freno» a los alvéolos que se contraen rápidamente, ralentizando su velocidad de contracción para que sea más similar a la de los alvéolos que se contraen lentamente. Estos cambios del surfactante contribuyen a la pequeña magnitud de la histéresis en un bucle de P_{IP}-V_P durante la respiración tranquila (bucle verde de la fig. 27-4*B*).

PROPIEDADES DINÁMICAS DEL PULMÓN

Cuando fluye el aire (es decir, en condiciones dinámicas) no solo se debe ejercer la fuerza necesaria para mantener el pulmón y la pared torácica en un volumen determinado (es decir, componente estático de la fuerza), sino que también se debe ejercer una fuerza adicional para superar la inercia y la resistencia de los tejidos y las moléculas de aire (es decir, componente dinámico de la fuerza).

El flujo aéreo es directamente proporcional a la diferencia entre la presión alveolar y la atmosférica e inversamente proporcional a la resistencia de las vías respiratorias

El flujo de aire a través de los tubos está regido por los mismos principios que regulan el flujo de sangre a través de los vasos sanguíneos y el flujo de corriente eléctrica a través de los cables (v. ecuación 17-1). El flujo aéreo es directamente proporcional a la presión impulsora (ΔP) e inversamente proporcional a la **resistencia total de las vías respiratorias (R_{VR}):**

$$\dot{V} = \frac{\Delta P}{R_{VR}} = \frac{P_A - P_B}{R_{VR}} \qquad \textbf{(27-7)}$$

$\dot{V}$ (*unidades:* l/s) es el flujo aéreo; el punto encima de la V indica la derivada del volumen respecto del tiempo. Para el pulmón, la presión impulsora es la diferencia entre la presión alveolar (P_A) y la presión barométrica (P_B). Por tanto, para una resistencia fija, un *flujo aéreo* mayor precisa un valor mayor de ΔP (es decir, más esfuerzo). Visto de otra manera, para conseguir un flujo aéreo deseado, una mayor *resistencia* precisa un mayor ΔP.

Cuando el flujo aéreo es laminar (es decir, cuando las moléculas de aire se mueven suavemente en la misma dirección), se puede aplicar la ley de Poiseuille, que afirma que la resistencia (R) de un tubo es directamente proporcional a la viscosidad del gas (η) y a

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N27-5 Función del surfactante pulmonar en el bucle de presión-volumen «estático»

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

El bucle de presión-volumen estático clásico muestra una histéresis considerable (v. el bucle grande formado por las curvas morada y roja en la fig. 27-4). La histéresis se debe en gran parte al movimiento de surfactante hacia la interfase aire-agua a medida que el pulmón se insufla desde el VR hasta la CPT y al movimiento del surfactante fuera de la interfase aire-agua a medida que el pulmón se desinfla desde la CPT hasta el VR.

Durante la respiración tranquila normal, el bucle de presión-volumen (v. el bucle verde pequeño de la fig. 27-4*B*) está cerca de la rama de desinflado (en rojo en la fig. 27-4*B*) del bucle «clásico». El bucle de la respiración tranquila difiere del bucle clásico en tres aspectos. Primero, el bucle verde, con una respiración tranquila, abarca un intervalo mucho menor de presiones y volúmenes. Segundo, el bucle de la respiración tranquila, verde, tiene muy poca histéresis porque relativamente menos surfactante pulmonar se desplaza hacia la interfase aire-agua en inspiración y fuera de la interfase aire-agua en espiración a estos pequeños valores de V_T. Tercero, a volúmenes pulmonares comparables, la distensibilidad media en el bucle de la respiración tranquila (es decir, la pendiente de una línea trazada entre los dos extremos del bucle) es menor que la distensibilidad estática de la rama de desinflado del bucle clásico. Una vez más, esta diferencia se debe a que durante la respiración tranquila hay menos surfactante en la interfase aire-agua, lo que hace que los pulmones sean más rígidos.

Durante la respiración tranquila, la reserva de surfactante disponible para entrar y salir de la interfase aire-agua con cada V_T disminuye gradualmente como consecuencia del catabolismo del surfactante (v. fig. 27-9). En consecuencia, los pulmones se vuelven cada vez más rígidos. En otras palabras, la disminución de la distensibilidad hace que sea más difícil insuflar los pulmones. De hecho, algunos alvéolos se colapsan, situación denominada **atelectasia.** Este colapso es particularmente prevalente en las regiones *inferiores* de los pulmones (p. ej., la base pulmonar en una persona erguida), lo que refleja la P_{IP} relativamente menos negativa cerca de la base pulmonar (v. fig. 27-2) y, por ende, el menor grado de insuflación. Afortunadamente, los receptores de estiramiento del pulmón detectan esta atelectasia y ponen en marcha un esfuerzo inspiratorio grande hasta la CPT, un **suspiro** o un **bostezo** (v. cuadro 32-4). El suspiro y, sobre todo, el bostezo son potentes estímulos que favorecen el tránsito de surfactante hacia la interfase aire-agua, lo que aumenta la distensibilidad y revierte la atelectasia.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

la longitud del tubo *(l)* e inversamente proporcional a la cuarta potencia del radio:

$$R = \frac{8}{\pi} \cdot \frac{\eta l}{r^4} \qquad \textbf{(27-8)}$$

Esta ecuación es la misma que la ecuación 17-11 para el flujo sanguíneo laminar. En general, los cambios de la viscosidad y la longitud no son muy importantes en el pulmón, aunque la resistencia cuando se respira helio es mayor que cuando se respira nitrógeno, el principal componente del aire, porque el helio tiene mayor viscosidad. Por tanto, el principal aspecto de la ecuación 27-8 es que el flujo aéreo es muy sensible a los cambios en el **radio** de las vías respiratorias. La dependencia de R respecto de la cuarta potencia del radio significa que una disminución del 10% del radio produce un aumento de R del 52%, es decir, una *disminución* del flujo del 34%. Aunque en sentido estricto la ley de Poiseuille se aplica solo a condiciones de flujo laminar, como se señala más adelante, el flujo aéreo es aún más sensible a los cambios del radio cuando el flujo aéreo *no* es laminar.

En principio se puede calcular la resistencia total de las vías respiratorias del árbol traqueobronquial a partir de mediciones anatómicas, aplicando la ley de Poiseuille cuando el flujo es laminar y expresiones análogas para las vías respiratorias en las que el flujo no es laminar. En 1915, Rohrer utilizó este abordaje, junto a laboriosas mediciones de la longitud y el diámetro de las vías respiratorias de una muestra necrópsica, para calcular la R_{VR} del árbol traqueobronquial. Sin embargo, no es práctico *calcular* los valores de la R_{VR}, especialmente si estamos interesados en los cambios fisiológicos o patológicos de la R_{VR}. Así, tanto para fisiólogos como para médicos, es importante *medir* directamente la R_{VR}. Si se reorganiza la ecuación 27-7, se obtiene una expresión a partir de la cual podemos calcular la R_{VR}, siempre que conozcamos la presión impulsora y el flujo aéreo que produce:

$$R_{VR} = \frac{\Delta P}{\dot{V}} = \frac{P_A - P_B}{\dot{V}} \left(\textit{unidades:} \ \frac{cmH_2O}{l/s} \right) \qquad \textbf{(27-9)}$$

Podemos medir el flujo aéreo directamente con un **flujómetro** (neumotacómetro) incorporado a un tubo a través del cual respira el individuo. Medir la presión impulsora es más problemático debido a la dificultad para medir la PA durante la respiración. En 1956, DuBois y cols. resolvieron este reto utilizando de forma inteligente la ley de Boyle N27-8 y un **pletismógrafo** para medir la P_A (fig. 27-11). Por ejemplo, si el $\dot{V}$ máximo durante una inspiración tranquila es −0,5 l/s (por convención, un valor negativo indica flujo de entrada) y la P_A en ese mismo momento es −1 cmH_2O (obtenido con el pletismógrafo), entonces:

$$R_{VR} = \frac{\Delta P}{\dot{V}} = \frac{P_A - P_B}{\dot{V}} = \frac{-1\ cmH_2O}{-0{,}5\ l/s} = 2\ \frac{cmH_2O}{l/s} \qquad \textbf{(27-10)}$$

En personas normales, la R_{VR} es ~1,5 $cmH_2O/(l/s)$, aunque puede variar de 0,6 a 2,3. Los valores de la resistencia son mayores en pacientes con neumopatías, y pueden llegar a ser mayores de 10 $cmH_2O/(l/s)$ en casos extremos.

La resistencia que medimos de esta forma es la *resistencia de las vías respiratorias,* que representa ~80% de la resistencia pulmonar total. El 20% restante representa la **resistencia tisular,** es decir, la fricción de los tejidos pulmonares y torácicos a medida que se deslizan unos sobre otros cuando los pulmones se expanden o se contraen.

En el pulmón, el flujo aéreo es transicional en la mayor parte del árbol traqueobronquial

Hemos visto que el flujo aéreo laminar está regulado por una relación similar a la ley de Ohm. ¿Qué ocurre cuando el flujo aéreo no es laminar? ¿Cómo podemos predecir si el flujo aéreo probablemente sea laminar? El flujo de un fluido a través de un tubo es **laminar** cuando las partículas que pasan por cualquier punto particular siempre tienen la misma velocidad y la misma dirección. Debido a su viscosidad, los fluidos reales se mueven más rápidamente en la parte central del tubo, y la velocidad disminuye hasta cero a medida que nos acercamos a la pared del tubo (fig. 27-12*A*), como se ha señalado para la sangre en la página 416. Si la velocidad media del fluido que fluye por el tubo supera un valor crítico, el flujo se vuelve **turbulento;** se generan de forma aleatoria corrientes irregulares locales, denominadas vórtices, que aumentan mucho la resistencia al flujo. En condiciones de laboratorio ideales, el flujo aéreo generalmente es laminar cuando una magnitud adimensional, el **número de Reynolds *(Re),*** es <2.000 (v. pág. 416):

$$Re = \frac{2r\bar{v}\rho}{\eta} \qquad \textbf{(27-11)}$$

Aquí *r* es el radio del tubo, $\bar{v}$ es la velocidad del gas promediada por la sección transversal del tubo, ρ es la densidad del gas y η es su viscosidad. Cuando *Re* es mayor de ~3.000, el flujo tiende a ser turbulento. Cuando el valor de *Re* está entre 2.000 y 3.000, el flujo es inestable, y puede oscilar entre laminar y turbulento.

Reynolds desarrolló la ecuación 27-11 para predecir la turbulencia cuando los fluidos fluyen a través de tubos que son largos, rectos, lisos y no ramificados. Sin embargo, las vías respiratorias pulmonares son cortas, curvas, irregulares y bifurcadas. Las ramas son particularmente problemáticas, porque forman pequeños remolinos (v. fig. 27-12*B*). Aunque estos remolinos desaparecen a medida que avanzan por las vías respiratorias, el aire pronto llega a otras bifurcaciones, que establecen nuevos remolinos. Este tipo de flujo aéreo se denomina **transicional.** Debido a la compleja geometría de las vías respiratorias pulmonares, el valor crítico de *Re* en los pulmones es mucho menor que el valor ideal de 2.000. De hecho, *Re* debe ser menor que ~1 para que el flujo aéreo en el pulmón sea laminar. Estos bajos valores de *Re* y, en consecuencia, el flujo laminar están presentes solo en las vías respiratorias pequeñas distales a los bronquiolos terminales (v. pág. 597).

El flujo aéreo es transicional en la mayor parte del árbol traqueobronquial Solo en la tráquea, en la que el radio de la vía respiratoria es grande y las velocidades lineales del aire pueden ser muy altas (p. ej., durante el ejercicio, tos), es verdaderamente turbulento el flujo aéreo (v. fig. 27-12*C*).

La distinción entre flujo aéreo laminar, transicional y turbulento es importante porque estos patrones influyen en cuánta energía se debe consumir para generar flujo aéreo. Cuando el flujo es *laminar* (v. ecuación 27-7), el flujo aéreo es proporcional a ΔP y se necesita relativamente poca energía. Cuando el flujo es *transicional,* se debe aplicar más ΔP para producir el mismo flujo aéreo, porque la generación de vórtices precisa energía adicional. Así, aumenta la «resistencia efectiva». Cuando el flujo es *turbulento,* el flujo aéreo es proporcional no a ΔP, sino a $\sqrt{\Delta P}$. Por tanto, debemos aplicar un ΔP aún mayor para conseguir un flujo determinado (es decir, la resistencia efectiva es aún mayor).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

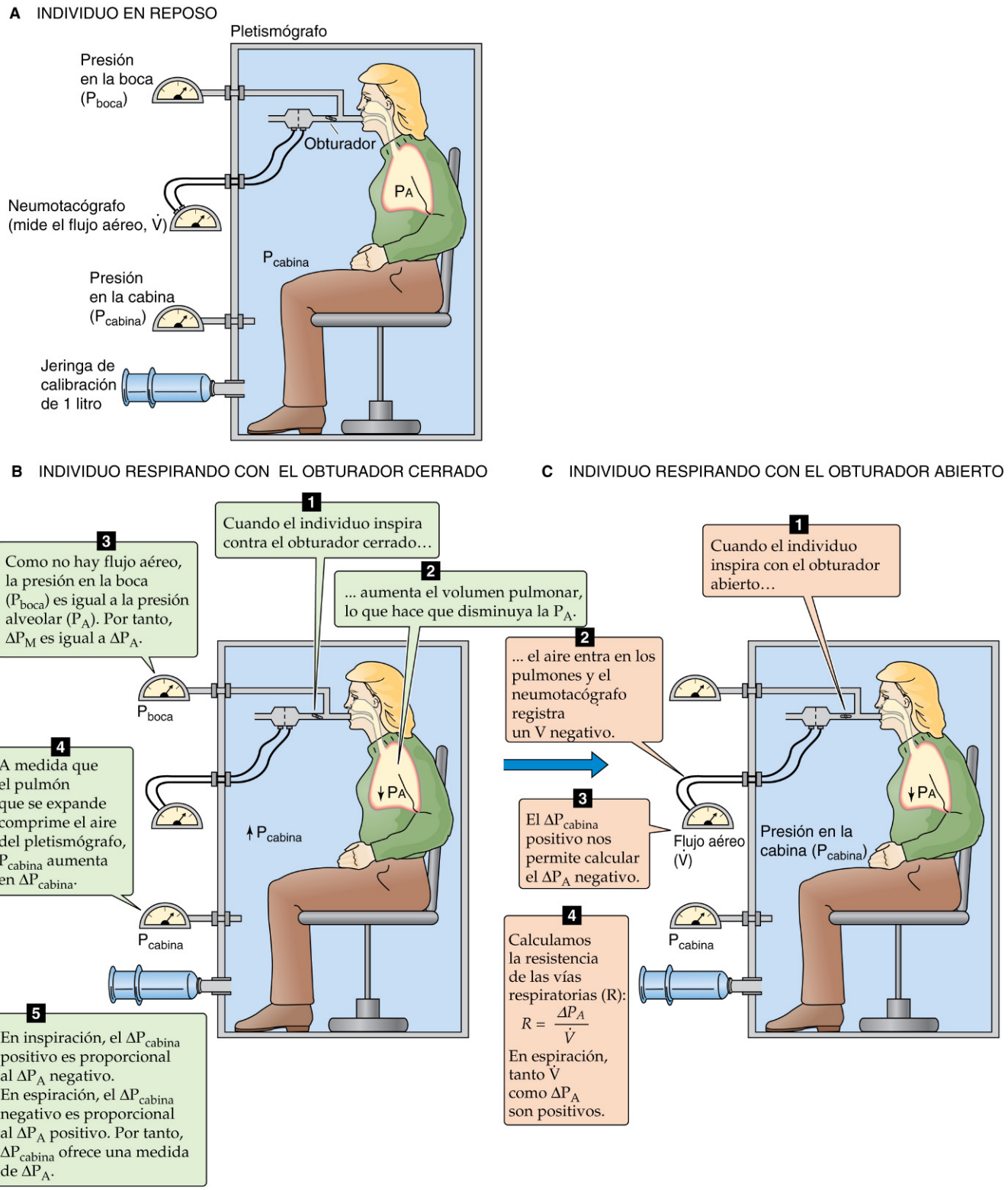


Figura 27-11 Medición de la P_A durante el flujo aéreo. Este pletismógrafo es similar al de la figura 26-9, excepto por que el espirómetro ha sido sustituido por un dispositivo sensible para medir la presión dentro del pletismógrafo (P_{cabina}). El individuo respira aire del pletismógrafo a través de un tubo que tiene un obturador controlado electrónicamente, además de dispositivos para medir el flujo aéreo y la presión en la boca. En **B,** con la persona haciendo un esfuerzo inspiratorio contra el obturador cerrado, la presión en la boca es igual a la P_A. Obtenemos el cociente de calibración $\Delta P_A/\Delta P_{cabina}$, que nos permite convertir los futuros cambios de P_{cabina} en cambios de P_A. En **C,** el individuo inspira a través del obturador abierto. Durante los primeros momentos de la inspiración, el tórax se expande antes de que entre mucho aire en los pulmones. Como los alvéolos se expanden sin mucho aumento del número de moléculas de gas, la P_A debe disminuir. Por el contrario, como el tórax «invade» el aire del pletismógrafo, que apenas ha perdido ninguna molécula de gas hacia los pulmones, la P_{cabina} debe aumentar. A partir del cociente de calibración $\Delta P_A/\Delta P_{cabina}$, calculamos ΔP_A a partir de ΔP_{cabina} *durante* la inspiración. La P_A en cualquier punto del ciclo respiratorio es la suma de P_B, cuyo valor se conoce, y ΔP_A, cuyo valor se mide.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

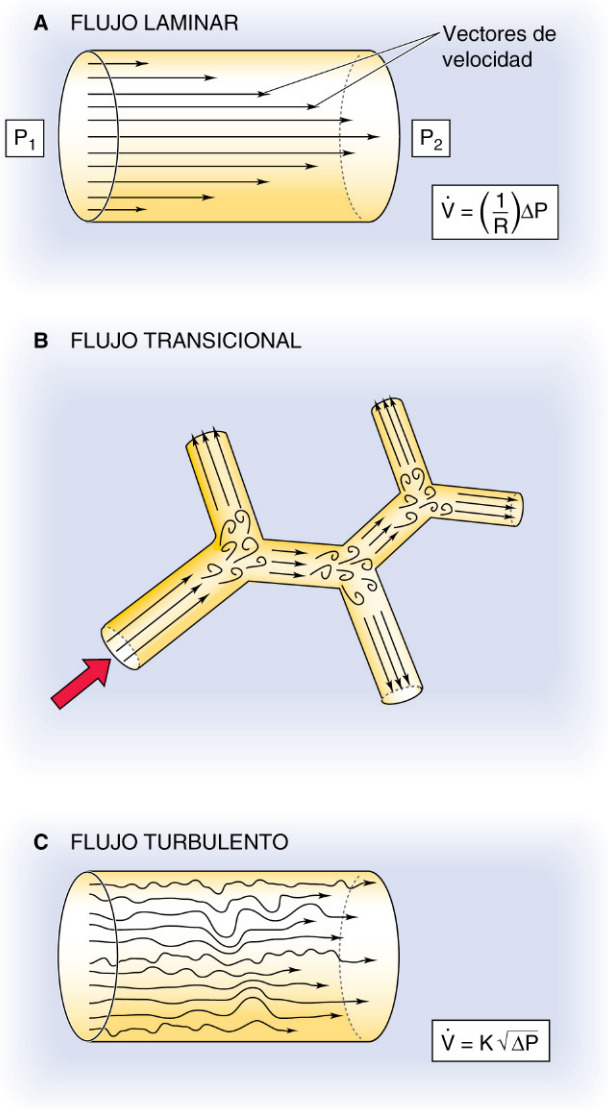


Figura 27-12 Flujo laminar, transicional y turbulento. En **A,** el flujo aéreo ($\dot{V}$) laminar es proporcional a la presión impulsora ($\Delta P = P_1 - P_2$). En **C,** donde el flujo aéreo turbulento es proporcional a la raíz cuadrada de la presión impulsora, hace falta un mayor ΔP (es decir, esfuerzo) para producir el mismo $\dot{V}$ que en **A.**

Las vías respiratorias de menor tamaño contribuyen tan solo ligeramente a la resistencia total de las vías respiratorias en los pulmones sanos

Como ya se ha señalado, la resistencia de las vías respiratorias en personas sanas es ~1,5 $cmH_2O/(l/s)$. Como la resistencia efectiva puede aumentar mucho cuando aumenta el flujo aéreo (debido al flujo aéreo transicional y turbulento), es habitual medir la resistencia con un flujo fijo y relativamente bajo de ~0,5 l/s. La segunda columna de la tabla 27-2 muestra de qué forma varía normalmente la R_{VR} con la localización a medida que el aire se desplaza desde los labios hasta los alvéolos durante una respiración tranquila. Un dato llamativo es que la mayor resistencia conjunta se ubica en la faringe-laringe y las vías respiratorias grandes (diámetro >2 mm, o antes de aproximadamente la generación 8). De la R_{VR} de 1,5 $cmH_2O/(l/s)$ en una persona sana, 0,6 corresponde a las vías respiratorias superiores, 0,6 a las vías respiratorias grandes y solo 0,3 a las vías respiratorias pequeñas.

Como *R* aumenta con la cuarta potencia del radio de las vías respiratorias (v. ecuación 27-8), podría parecer contrario a la lógica que las vías respiratorias pequeñas tengan la menor resistencia conjunta. Sin embargo, aunque cada vía respiratoria pequeña tiene una resistencia individual elevada, hay tantas alineadas en paralelo que su resistencia conjunta es muy baja. N27-6 Vemos este mismo patrón de resistencia en el sistema vascular, en el que los capilares hacen una contribución a la resistencia conjunta menor que las arteriolas.

La tabla 27-2 también muestra de qué forma varía la R_{VR} en un paciente típico con **enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)** de grado moderado, un trastorno en el que hay aumento de la R_{VR} por enfisema o bronquitis crónica (cuadro 27-2). La EPOC es una consecuencia frecuente y debilitante del tabaquismo, mucho más frecuente que el cáncer de pulmón, que recibe tanta atención en la prensa general. Debe tenerse en cuenta *dónde* actúa la enfermedad. Aun cuando la EPOC incrementa la resistencia total de las vías respiratorias hasta 5,0 $cmH_2O/(l/s)$, 3,3 veces mayor que en una persona normal, la resistencia de la faringe-laringe no se

TABLA 27-2 Resistencia de las vías respiratorias*

LOCALIZACIÓN	NORMAL	EPOC
Faringe-laringe	0,6	0,6
Vías respiratorias de >2 mm de diámetro	0,6	0,9
Vías respiratorias de <2 mm de diámetro	0,3	3,5
Resistencia total de las vías respiratorias	1,5	5,0

*Las unidades de la resistencia son $cmH_2O/(l/s)$.

CUADRO 27-2 Neumopatía obstructiva

Dos categorías principales de enfermedades respiratorias pueden reducir mucho la ventilación total: las neumopatías *restrictivas* (v. cuadro 27-1) y las **neumopatías obstructivas,** en las que el proceso patológico produce un aumento de la resistencia de las vías respiratorias, que es principalmente una propiedad de las **vías respiratorias de conducción** (v. pág. 597).

El trastorno puede ser agudo, como ocurre en la aspiración de un **cuerpo extraño,** la acumulación de **moco** en la luz de las vías respiratorias o la constricción de la luz de las vías respiratorias debido a la contracción del músculo liso en el **asma** (v. cuadro 27-3).

La **EPOC** se define como un aumento de la resistencia de las vías respiratorias causado por **bronquitis crónica** (inflamación crónica de los bronquios y los bronquiolos), **enfisema** (destrucción de las paredes alveolares, que hace que haya un número menor de alvéolos grandes) o una combinación de ambos procesos. En Estados Unidos, la EPOC es la cuarta causa más importante de muerte. El principal factor de riesgo es el tabaquismo, aunque la ausencia hereditaria de α_1-antitripsina (v. tabla 18-1) también predispone a la EPOC. La inflamación da lugar a la infiltración de las paredes de las vías respiratorias de conducción por macrófagos, linfocitos T activados y neutrófilos, además de la infiltración de las paredes alveolares por linfocitos activados. La liberación de la elastasa de neutrófilos y de otras proteasas supera a las antiproteasas naturales, como la α_1-antitripsina. La bronquitis incrementa la resistencia de las vías respiratorias al estrechar la luz. Al destruir las paredes alveolares, el enfisema hace que aumente la distensibilidad estática, lo que, en sí mismo, haría que fuera más sencillo inspirar. Sin embargo, la destrucción del parénquima también reduce el anclaje mecánico (v. pág. 620) de las vías respiratorias de conducción, lo que lleva a un colapso exagerado de estas vías respiratorias durante la espiración (v. pág. 626) y, secundariamente, a un aumento de la resistencia de las vías respiratorias.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N27-6 Resistencia conjunta de las vías respiratorias pequeñas

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

En el texto hemos señalado que, aunque cada vía respiratoria pequeña tiene una resistencia individual elevada en comparación con cada una de las vías respiratorias de mayor tamaño, hay tantas vías respiratorias pequeñas alineadas en paralelo que su resistencia conjunta es muy baja.

En el capítulo 17 presentamos la forma de calcular la resistencia conjunta de un grupo de vasos sanguíneos (o resistencias) dispuestos en paralelo. Hemos utilizado la ecuación 17-3, que reproducimos aquí:

$$\frac{1}{R_{total}} = \frac{1}{R_1} + \frac{1}{R_2} + \frac{1}{R_3} + \ldots \qquad \textbf{(NE 27-6)}$$

Si asumimos que cada una de las N ramas paralelas tiene la misma resistencia R_i (es decir, $R_i = R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = \ldots$), entonces la resistencia total es:

$$\frac{1}{R_{total}} = \frac{1}{R_i} + \frac{1}{R_i} + \frac{1}{R_i} + \ldots = \frac{N}{R_i} \qquad \textbf{(NE 27-7)}$$

Así,

$$R_{total} = \frac{R_i}{N} \qquad \textbf{(NE 27-8)}$$

A modo de ejemplo, vamos a comparar la resistencia conjunta en las generaciones 10 y 16. En la generación 10, el diámetro de la vía respiratoria puede ser ~1,2 mm (r = 0,6 mm), mientras que en la generación 16 el diámetro podría ser 0,6 mm (r = 0,3 mm). Como el radio ha disminuido en un factor de 2 entre las generaciones 10 y 16, la relación de la cuarta potencia entre el radio y la resistencia (v. ecuación 27-8) nos dice que la resistencia unitaria de cada vía respiratoria debe aumentar en un factor de 16. Sin embargo, hay 2^6 veces más vías respiratorias en la generación 16 que en la generación 10. Así, si partimos del supuesto, que supone en sí una simplificación, de que la longitud de las vías respiratorias es la misma para las dos generaciones, podemos concluir que la resistencia conjunta *disminuye* hasta 16/64, o el 25%, del valor inicial a medida que pasamos de la generación 10 a la generación 16.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CUADRO 27-3 Asma

El asma es una enfermedad muy frecuente que se produce en el 5-10% de la población estadounidense. El asma es principalmente un trastorno *inflamatorio;* el ya conocido broncoespasmo es secundario a la inflamación subyacente. Una hipótesis es que el asma representa la activación inadecuada de respuestas inmunitarias diseñadas para combatir a parásitos de las vías respiratorias. Cuando una persona susceptible inhala un desencadenante (p. ej., polen), las células inflamatorias acuden rápidamente a las vías respiratorias, liberando multitud de citocinas, leucotrienos y otras sustancias humorales (p. ej., histamina) que inducen broncoespasmo.

Habitualmente es fácil detectar al paciente que sufre una crisis asmática aguda. La presentación clásica incluye dificultad respiratoria, sibilancias y tos. Los desencadenantes incluyen alérgenos, calor o frío, multitud de irritantes laborales y ejercicio. El paciente muchas veces puede identificar el desencadenante específico. La espirometría puede confirmar el diagnóstico; el dato más característico es la reducción del VEMS. Muchos pacientes asmáticos utilizan medidores de flujo máximo en su domicilio, porque la gravedad de los síntomas no siempre se correlaciona con mediciones objetivas de la gravedad de la enfermedad.

El tipo de tratamiento depende de la frecuencia y la gravedad de los episodios. En pacientes con crisis infrecuentes que no sean particularmente graves suele ser posible tratar la enfermedad con un agonista de receptores adrenérgicos β_2, utilizado solo cuando es necesario. Estos fármacos, que se administran fácilmente con un inhalador presurizado de dosis fija que se puede llevar en el bolsillo o en el bolso, actúan sobre los receptores adrenérgicos β_2 y se oponen a la broncoconstricción. Un paciente que necesita un fármaco de este tipo más de una o dos veces a la semana debe recibir un corticoide inhalado de manera habitual para suprimir la inflamación. Los corticoides inhalados generalmente carecen de los efectos adversos de los corticoides orales, aunque pueden hacer falta corticoides orales en un paciente con asma mantenida y grave. Muchos pacientes necesitan la administración habitual de inhaladores de agonistas de receptores adrenérgicos β de acción prolongada y corticoides inhalados para mantener controlada el asma. La teofilina (un inhibidor de la fosfodiesterasa que incrementa la $[AMPc]_i$; v. pág. 51), que en otro tiempo era un pilar del tratamiento del asma, actualmente se utiliza con mucha menos frecuencia. Los fármacos anticolinérgicos inhalados son más útiles en pacientes con EPOC que en pacientes asmáticos, aunque pueden ser útiles en algunos pacientes que no toleran los efectos adversos de los agonistas de receptores adrenérgicos β (sobre todo taquicardia). Los relajantes del músculo liso (p. ej., fármacos relacionados con cromakalim; v. pág. 198) y otros fármacos antiinflamatorios (p. ej., inhibidores de los leucotrienos) también son útiles para el tratamiento del asma.

modifica en absoluto y la resistencia de las vías respiratorias grandes aumenta poco. Casi todo el incremento de la R_{VR} se debe a un aumento de casi 12 veces de la resistencia de las vías respiratorias de menor tamaño. De acuerdo con la ecuación 27-8, podríamos producir un aumento de la R_{VR} de 12 veces reduciendo el radio aproximadamente a la mitad.

Aunque las vías respiratorias pequeñas tienen normalmente una resistencia conjunta muy baja, es en estas vías respiratorias pequeñas donde la EPOC tiene sus efectos mayores y más tempranos. Incluso el aumento al doble de la resistencia de las vías respiratorias pequeñas, desde 0,3 hasta 0,6 $cmH_2O/(l/s)$, en las fases tempranas de la EPOC produciría un aumento de la R_{VR} tan pequeño que sería imposible identificar al paciente con EPOC en una prueba de detección basada en mediciones de la resistencia. Como se indica en las páginas 687-689, los métodos que detectan la no uniformidad de la ventilación son más sensibles para detectar la enfermedad temprana de las vías respiratorias. Además de la EPOC, la otra causa habitual de aumento de la R_{VR} es el **asma** (cuadro 27-3).

Independientemente de su causa, el aumento de la R_{VR} incrementa mucho la energía necesaria para hacer entrar y salir el aire de los pulmones. Si el aumento de la R_{VR} es suficientemente grave, puede reducir mucho la capacidad de ejercicio. En los casos extremos, incluso caminar puede ser un ejercicio más intenso de lo que puede tolerar el paciente. El motivo es evidente en la versión pulmonar de la ley de Ohm (v. ecuación 27-7). El máximo ΔP ($\Delta P_{máx.}$) que podemos generar entre la atmósfera y los alvéolos durante la inspiración, por ejemplo, depende de cuánto podamos reducir la *presión alveolar* utilizando los músculos de la inspiración. Para un $\Delta P_{máx.}$ determinado, un aumento de la R_{VR} de 3,3 veces (columna de EPOC en la tabla 27-2) se traduce en una reducción del flujo aéreo máximo ($\dot{V}_{máx.}$) de 3,3 veces. N27-7

El tono vagal, la histamina y la reducción del volumen pulmonar incrementan la resistencia de las vías respiratorias

Hay varios factores que pueden modular la R_{VR}, entre ellos el sistema nervioso autónomo (SNA), factores humorales y cambios en el volumen de los propios pulmones. El nervio vago, que forma parte de la división **parasimpática** del SNA, libera acetilcolina, que actúa sobre un receptor muscarínico M_3 del músculo liso bronquial (v. pág. 341). La consecuencia es la broncoconstricción y, por tanto, el aumento de la R_{VR}. El antagonista colinérgico atropina bloquea esta acción. Los irritantes, como el humo de tabaco, producen broncoconstricción refleja (v. págs. 717-718), en la que el nervio vago es la rama eferente.

A la acción del nervio vago se opone la división **simpática** del SNA, que libera noradrenalina y dilata los bronquios y los bronquiolos, aunque reduce las secreciones glandulares. Sin embargo, estos efectos son poco intensos porque la noradrenalina es un agonista débil de los receptores adrenérgicos β_2 que median este efecto a través del AMPc (v. págs. 342-343).

Entre los factores humorales está la **adrenalina,** liberada por la médula suprarrenal. La adrenalina circulante es un agonista β_2 mucho mejor que la noradrenalina y, por ello, es un broncodilatador más potente. La **histamina** contrae los bronquiolos y los conductos alveolares y de esta forma incrementa la R_{VR}. Es mucho más potente el efecto broncoconstrictor de los leucotrienos LTC_4 y LTD_4.

Uno de los principales determinantes de la R_{VR} es el **volumen pulmonar.** La R_{VR} está muy elevada en el volumen residual (VR), pero disminuye rápidamente a medida que aumenta el V_P (fig. 27-13*A*). Un motivo de este efecto es evidente: todas las vías respiratorias pulmonares (incluyendo las vías respiratorias de conducción, que son las responsables de prácticamente toda la R_{VR}) se expanden a valores elevados de V_P, y la resistencia disminuye rápidamente al aumentar el radio (v. ecuación 27-8). Un segundo motivo es el principio de interdependencia (v. pág. 613): los alvéolos tienden a mantener abiertos los alvéolos vecinos porque ejercen tracción radial o **anclaje mecánico** (v. fig. 27-13*B*). Este principio es especialmente importante para las vías respiratorias de conducción, que tienen paredes más gruesas que los alvéolos y, por tanto, menor distensibilidad. A V_P elevados, los alvéolos se dilatan más que los bronquiolos adyacentes y tiran de los bronquiolos y los abren más mediante anclaje mecánico. Los pacientes con **neumopatías obstructivas,** por definición, tienen aumento de la R_{VR} a un V_P determinado (v. fig. 27-13*A*). Sin embargo, como estos pacientes tienden a tener una CRF mayor de lo normal, respiran a un mayor V_P, en el que la resistencia de las vías respiratorias es (para ellos) relativamente baja.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N27-7 Efecto del aumento de la resistencia de las vías respiratorias sobre el flujo aéreo máximo

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

Comenzando en la página 619, hemos presentado un ejemplo en el que en la EPOC aumenta la resistencia de las vías respiratorias (R_{VR}) en un factor de 3,3 (desde 1,5 hasta 5,0 unidades de resistencia respiratoria de $cmH_2O/[l/s]$; v. tabla 27-2). Si el máximo ΔP que puede generar el individuo entre la atmósfera y los alvéolos ($\Delta P_{máx.}$) se tuviera que mantener dentro de la normalidad, entonces el flujo aéreo máximo ($\dot{V}_{máx.}$; *unidades:* l/s) también disminuiría en un factor de 3,3:

$$\dot{V}_{máx.} = \frac{P_{A_{máx.}}}{R_{VR}} \qquad \textbf{(NE 27-9)}$$

Aunque la relación entre el $\dot{V}_{máx.}$ y la cantidad máxima de O_2 captada por minuto ($\dot{V}O_{2máx.}$; v. págs. 1213-1214) no es directamente proporcional, intuitivamente es evidente que, cuando disminuye el $\dot{V}_{máx.}$, también debe disminuir el $\dot{V}O_{2máx.}$, y, con ello, la máxima cantidad de ejercicio que puede realizar el individuo. Así, si una persona *sana* (que corre con un esfuerzo máximo) pudiera recorrer 1 km en, por ejemplo, 5 minutos, entonces un paciente con EPOC podría, en el mejor de los casos, caminar esa distancia durante un tiempo mucho más prolongado. Con aumentos aún mayores de la R_{VR}, la capacidad de ejercicio máxima del paciente con EPOC disminuiría gradualmente, y en la enfermedad suficientemente grave el paciente podría tener dificultad incluso para caminar por una superficie perfectamente llana sin la ayuda de oxígeno suplementario.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

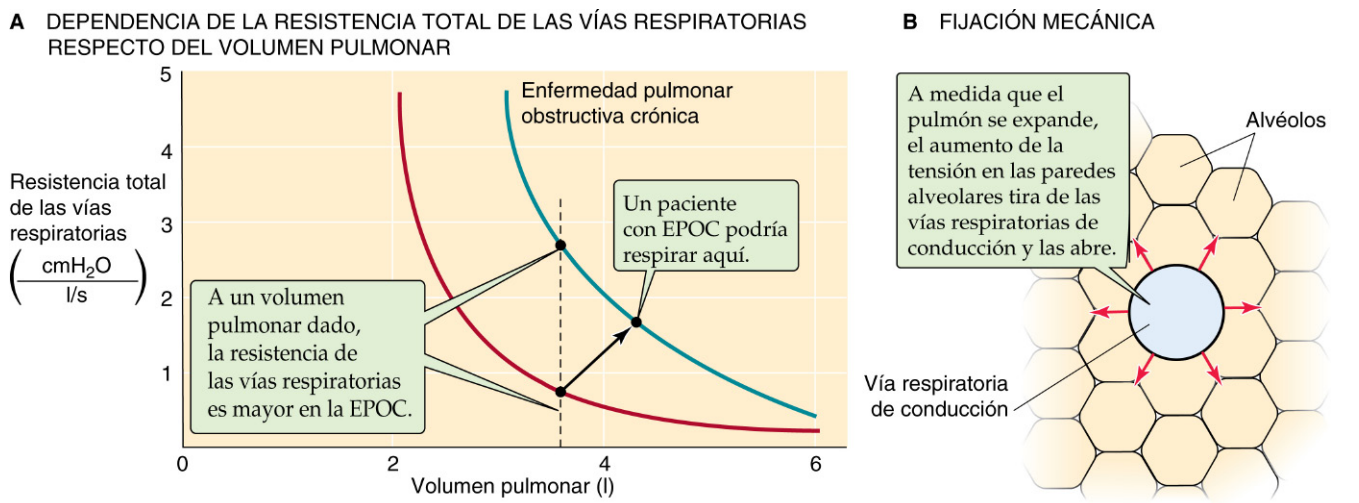


Figura 27-13 Resistencia de las vías respiratorias.

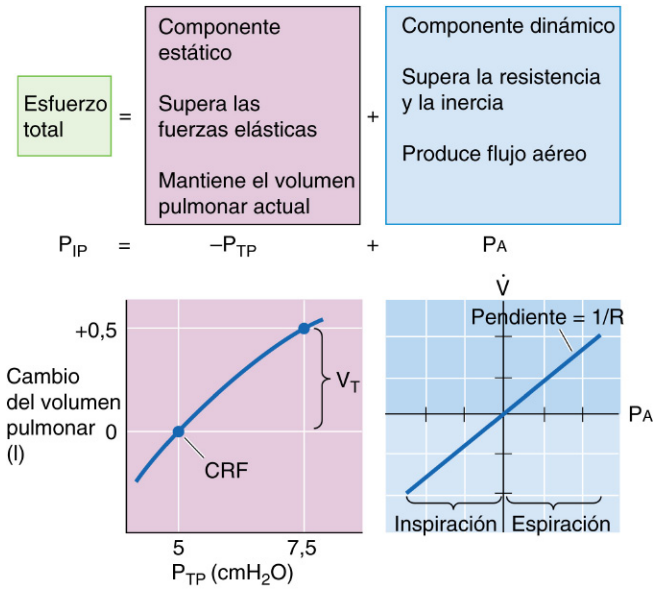


Figura 27-14 Componentes estático y dinámico de la P_{IP}.

La presión intrapleural tiene un componente estático ($-P_{TP}$) que determina el volumen pulmonar y un componente dinámico (P_A) que determina el flujo aéreo

En la ecuación 27-2 hemos definido la presión transpulmonar como la diferencia entre la presión alveolar y la presión intrapleural ($P_{TP} = P_A - P_{IP}$). ¿Cuál es el significado fisiológico de estas tres presiones y cómo las controlamos?

La P_{IP} es el parámetro que controla directamente el encéfalo a través de los músculos de la respiración. Si se reorganiza la definición de la P_{TP} en la ecuación 27-2 se tiene:

$$P_{IP} = (-P_{TP}) + P_A \qquad \textbf{(27-12)}$$

Así, la P_{IP} tiene dos componentes, $-P_{TP}$ y P_A, como se resume en la figura 27-14 y la tabla 27-3. Como veremos en el apartado siguiente, la P_{TP} y la P_A literalmente fluyen desde la P_{IP}.

TABLA 27-3 Propiedades estáticas y dinámicas de los pulmones

PROPIEDAD	ESTÁTICA	DINÁMICA
Correlación anatómica	Alvéolos	Vías respiratorias de conducción
«Constante» principal	Distensibilidad estática, C	Resistencia de las vías respiratorias, R_{VR}
Presión principal	P_{TP} ($P_{TP} = P_A - P_{IP}$)	P_A
Parámetro principal	V_P ($C = \Delta V_P/\Delta P_{TP}$)	$\dot{V}$ ($\dot{V} = P_A/R_{VR}$)
Patología	Enfermedad restrictiva (p. ej., fibrosis), causada por ↓C	Enfermedad obstructiva (p. ej., EPOC), causada por ↑R_{VR}

Presión transpulmonar La P_{TP} es un parámetro *estático*. No genera flujo aéreo. Sin embargo, junto con el componente estático, la P_{TP} determina el V_P. La curva de la parte inferior izquierda de la figura 27-14, igual que el gráfico central de la figura 27-5, describe la forma en la que el V_P depende de la P_{TP}. Es decir, esta curva describe la P_{TP} necesaria para superar las fuerzas elásticas (es decir, estáticas) que se oponen a la expansión pulmonar, aunque no hace ninguna afirmación sobre el $\dot{V}$. Ya hemos visto que la pendiente de esta curva es la distensibilidad estática (v. pág. 610), una propiedad principalmente de los alvéolos, y que una disminución de *C* puede producir una neumopatía *restrictiva* (v. pág. 610). Debe tenerse en cuenta que la P_{TP} no solo determina el V_P en condiciones estáticas, en las que no hay flujo aéreo, sino también en condiciones dinámicas (es decir, durante la inspiración y la espiración). Sin embargo, el encéfalo no controla directamente la P_{TP}.

Presión alveolar La P_A es un parámetro dinámico. No determina directamente el V_P. Sin embargo, junto con la resistencia de las vías respiratorias, la P_A determina el *flujo aéreo*. La curva de la parte inferior derecha de la figura 27-14 describe la forma en la que el $\dot{V}$ depende de la P_A. Es decir, esta curva describe la P_A necesaria para superar las fuerzas inerciales y resistivas (es decir, dinámicas) que se oponen al flujo aéreo, aunque no realiza ninguna afirmación

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

sobre el V_P. La pendiente de esta gráfica es la **conductancia** de las vías respiratorias, el recíproco de la R_{VR}, N27-8 que es principalmente una propiedad de las vías respiratorias de conducción. Una disminución de la R_{VR} puede producir una neumopatía *obstructiva.* Cuando la P_A es cero, el $\dot{V}$ debe ser cero, independientemente de que el V_P esté en el VR, en la CPT o en cualquier valor intermedio. Si la P_A es positiva y la glotis está abierta, el aire fluye desde los alvéolos hasta la atmósfera, independientemente del V_P. Si la P_A es negativa, el aire fluye en sentido contrario. Como ocurre con la P_{TP}, el encéfalo no controla directamente la P_A.

Durante la inspiración, un cambio negativo mantenido de la P_{IP} hace que la P_A sea más negativa de forma transitoria

Durante un ciclo respiratorio tranquilo (una inspiración de 500 ml, seguida por una espiración), el cuerpo primero genera valores negativos, y después positivos, de P_A. Las cuatro grandes imágenes grises de la figura 27-15 muestran la secuencia temporal idealizada de cinco parámetros fundamentales. N27-9 La imagen superior es un registro del V_P. La siguiente imagen muestra dos gráficas, $-P_{TP}$ y P_{IP}. La tercera muestra el registro de la P_A. La imagen inferior muestra un registro simultáneo del $\dot{V}$.

En el lado derecho de la figura 27-15 se muestra la curva de P_{TP}-V_P estática y la relación P_A-$\dot{V}$ dinámica (ambas copiadas de la fig. 27-14). En el lado izquierdo hay una serie de cuatro imágenes que representan instantáneas de las principales presiones (es decir, P_{IP}, P_{TP} y P_A) en cuatro momentos del ciclo respiratorio:

a. Antes de que comience la inspiración. Los pulmones están en condiciones estáticas a un volumen de CRF.
b. A mitad de inspiración. Los pulmones están en condiciones dinámicas a un volumen de CRF + 250 ml.
c. Tras finalizar la inspiración. Los pulmones están de nuevo en condiciones estáticas, pero a un volumen de CRF + 500 ml.
d. A mitad de espiración. Los pulmones están en condiciones dinámicas a un volumen de CRF + 250 ml.
a. Al final de la espiración/listo para la siguiente inspiración. Los pulmones están de nuevo en condiciones estáticas a un volumen de CRF.

El registro de V_P de la imagen gris superior de la figura 27-15 muestra que el V_P aumenta de forma más o menos exponencial en inspiración y disminuye de manera similar en espiración.

Si se conoce la secuencia temporal del V_P, se pueden obtener los valores de la P_{TP} en la segunda imagen gris de la figura 27-15 obteniéndolos del diagrama de P_{TP}-V_P estática de la derecha, y representándolos como $-P_{TP}$ (para mantener la congruencia con la ecuación 27-12). A medida que aumenta el V_P en inspiración, aumenta también la P_{TP} (es decir, $-P_{TP}$ se hace más negativa). Durante la espiración ocurre lo contrario. Debe recordarse que la P_{TP} (junto con la distensibilidad estática) determina el V_P en cualquier momento.

El registro de la P_{IP} en la segunda imagen gris de la figura 27-15 muestra que la P_{IP} es igual que $-P_{TP}$ siempre que los pulmones estén en condiciones estáticas (puntos *a, c* y *a*). Sin embargo, en inspiración, la P_{IP} se vuelve rápidamente más negativa que $-P_{TP}$, aunque después se iguala a $-P_{TP}$ al final de la inspiración. La diferencia entre la P_{IP} y $-P_{TP}$ es la P_A, que debe ser negativa para producir un flujo aéreo en los pulmones. Durante la espiración, la P_{IP} es más positiva que $-P_{TP}$.

El registro de la P_A en la tercera imagen gris de la figura 27-15 muestra que la P_A es cero en condiciones estáticas (puntos *a, c* y *a*). En inspiración, la P_A se hace negativa rápidamente, aunque después vuelve hasta cero al final de la inspiración. Durante la espiración ocurre lo contrario. Los valores de la P_A de esta gráfica representan las diferencias entre P_{IP} y $-P_{TP}$ de la imagen anterior.

Hemos calculado el $\dot{V}$ (imagen gris inferior) a partir de la relación de la ecuación 27-7: $\dot{V} = (P_A - P_B)/R_{VR}$. Recuérdese que la P_A (junto con la R_{VR}) determina el $\dot{V}$ en cualquier momento. Aquí hemos asumido que la R_{VR} se mantiene fija durante el ciclo respiratorio, en un valor de 1 $cmH_2O/(l/s)$. Así, el registro del $\dot{V}$ tiene la misma secuencia temporal que el de la P_A.

El mensaje principal de la figura 27-15 es que, en inspiración, el cambio negativo de la P_{IP} tiene dos efectos. El cuerpo gasta parte de la energía representada por ΔP_{IP} en hacer de forma transitoria que la P_A sea más negativa (componente dinámico). La consecuencia es que el aire *fluye* hacia los pulmones y aumenta el V_P, aunque este gasto en P_A es tan solo transitorio. Durante la inspiración, el cuerpo gasta una fracción cada vez mayor de su energía en hacer que la P_{TP} sea más positiva (componente estático). La consecuencia es que el cuerpo *mantiene* el nuevo V_P, mayor. Al final de la inspiración, el cuerpo gasta toda la energía representada por ΔP_{IP} en mantener el V_P, y no gasta nada en una expansión adicional. La situación no es distinta a aquella a la que se enfrentó Julio César cuando, con unos recursos finitos, conquistó la Galia. Al principio invirtió todos sus recursos en la expansión de su territorio a expensas de los guerreros belgas, pero a medida que crecía el territorio conquistado se vio obligado a invertir una fracción cada vez mayor de sus recursos en mantener el territorio recién conquistado. Al final, necesariamente invirtió todos sus recursos en mantener su territorio y no pudo expandirse más allá.

La distensibilidad dinámica disminuye a medida que aumenta la frecuencia respiratoria

En el apartado anterior hemos analizado los cambios de la presión, el volumen y el flujo durante un ciclo respiratorio idealizado de 5 segundos, que corresponde a una frecuencia respiratoria de 12 respiraciones/min. La curva superior de la figura 27-16*A* muestra la secuencia normal del V_P durante una inspiración. Como para cualquier proceso exponencial, la constante de tiempo (τ) N27-10 es el intervalo necesario para que ΔV_P sea de ~63%. Para los pulmones sanos, τ es ~0,2 segundos. Así, para la inspiración, el aumento de V_P es del 63% después de 0,2 segundos, del 86% después de 0,4 segundos, del 95% después de 0,6 segundos, y así sucesivamente. En aras de simplificar, consideremos que el tiempo disponible para la inspiración es la mitad del tiempo, o 2,5 segundos, que representa >12 constantes de tiempo. Así, si el V_P después de un tiempo infinito fuera 500 ml, el valor de ΔV_P medido 2,5 segundos después del inicio de la inspiración sería también ~500 ml (v. fig. 27-16*A*, punto verde de la curva superior). En la figura 27-16*B* representamos este valor como el punto verde a una frecuencia de 12 respiraciones/min en la curva superior (es decir, pulmones normales).

Para una frecuencia respiratoria de 24 respiraciones/min se dispone de 1,25 segundos para la inspiración. Al final de este tiempo, ΔV_P es ~499 ml (v. fig. 27-16*B*, punto azul de la curva superior).

Si se aumenta aún más la frecuencia respiratoria hasta 48 respiraciones/min, solo se dispone de 0,625 segundos para la inspiración. Al final de este período, solo un poco más de tres constantes de tiempo, ΔV_P es ~478 ml (v. fig. 27-16*B*, punto rojo de la curva superior). Así, en un amplio intervalo de frecuencias, ΔV_P prácticamente no se modifica. Solo cuando la frecuencia respiratoria se aproxima a valores muy elevados empieza a disminuir ΔV_P.

La situación es muy diferente para una persona que tiene un aumento importante de la resistencia de las vías respiratorias. Si R_{VR} aumentara 5 veces, τ también aumentaría 5 veces, hasta 1 segundo. N27-10 En consecuencia, la trayectoria del V_P también se

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N27-8 Resistencia de las vías respiratorias

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

En la imagen inferior derecha de la figura 27-14 hemos asumido que la resistencia de las vías respiratorias (R_{VR}) es constante durante un ciclo respiratorio, de manera que la curva de P_A-$\dot{V}$ es una línea recta. Sin embargo, la R_{VR} cambia con el volumen pulmonar (v. curvas roja y verde azulada de la fig. 27-13*A*) y, como se ha señalado en las páginas 626-627, el colapso de las vías respiratorias durante la espiración hace que la R_{VR} sea mayor en espiración que en inspiración.

N27-9 Modelo del ciclo respiratorio

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

Las cuatro grandes imágenes con fondo gris de la figura 27-15 representan un ciclo respiratorio hipotético. Hemos generado estos trazados utilizando un modelo informático bastante sencillo, partiendo de los siguientes supuestos:

1. Durante todo el ciclo respiratorio, la *distensibilidad estática* (C) se ha mantenido constante, en un valor de 0,2 l/cmH_2O.
2. Durante todo el ciclo respiratorio, la *resistencia* (R) se ha mantenido constante, en un valor de 1 cmH_2O/(l/s).
3. El volumen pulmonar (V_P) inicial era 3,2 l, que corresponde al momento cero en las imágenes (es decir, el punto *a* de las cuatro imágenes).
4. En inspiración se produjo un cambio de la P_{IP} desde −5 cmH_2O hasta −7,5 cmH_2O con una secuencia temporal exponencial (constante de tiempo = 0,01 segundo). Este valor de τ para la P_{IP} da lugar a un valor de τ para el V_P de ~0,2 segundos, congruente con el requisito teórico de que $\tau_{V_L} = R \times C = 1 \times 0,2 = 0,2$ segundos. Así, la P_{IP} es el motor principal, el parámetro que controla nuestro individuo hipotético. Una segunda consecuencia es que como a) la P_{IP} cambia en 2,5 cmH_2O y b) la distensibilidad es 0,2 l/cmH_2O, el cambio total del volumen pulmonar (ΔV_P) es 0,5 l.
5. En espiración ocurrió lo contrario que en inspiración, de manera que la P_{IP} pasó de −7,5 a −5,0 cmH_2O con una constante de tiempo, una vez más, de 0,01 segundos. Una vez más, la τ para el V_P fue de ~0,2 segundos.

En el modelo real dividimos la inspiración y la espiración en múltiples intervalos de 10 ms. Cada intervalo tenía dos fases, una en la que permitimos que el cambio de la P_{IP} modificara el volumen pulmonar (pero sin flujo aéreo) y una segunda en la que permitíamos que fluyera el aire según lo dictaran la presión alveolar (P_A) y la resistencia de las vías respiratorias.

Primera fase. En el momento cero (punto *a* en las cuatro imágenes) imaginamos que ocluíamos la tráquea con un tapón de corcho y después permitíamos que el sujeto empezara el esfuerzo inspiratorio durante 10 ms. La P_{IP} se hacía ligeramente más negativa, siguiendo la secuencia temporal exponencial ya mencionada. Al final del período de 10 ms calculamos el nuevo valor de V_P, conociendo el valor actual de la P_{IP} y la distensibilidad, y asumiendo también que las moléculas de aire del interior del pulmón obedecían la ley de los gases ideales ($P_A \cdot V_P = nRT$). Debe tenerse en cuenta que, como habíamos ocluido la tráquea con un tapón de corcho, el número de moléculas de aire del pulmón era fijo durante el período de 10 ms de esfuerzo inspiratorio. Así pudimos calcular el nuevo valor de P_A. Con este nuevo valor de P_A y el valor actual de P_{IP} pudimos calcular la P_{TP} después de 10 ms. Así, al final de la primera fase tenemos nuevos valores para P_{IP}, V_P, P_A y P_{TP}.

Segunda fase. Una vez que conocíamos el nuevo valor de P_A, quitamos nuestro tapón de corcho hipotético durante 10 ms y permitimos que el aire fluyera hacia el pulmón, regido por la ecuación $\dot{V} = \Delta P/R$. Debe tenerse en cuenta que ΔP es la diferencia entre P_B y P_A. Al final de 10 ms volvimos a colocar el tapón de corcho (el flujo de aire dista mucho de ser completo). Conociendo cuántas moléculas de aire entraron durante el intervalo de 10 ms, y asumiendo que la P_{IP} no se ha modificado, ahora podemos volver a calcular todos los parámetros importantes y empezar la primera fase del *segundo* ciclo.

Así, aunque hemos asumido la secuencia temporal de la curva de P_{IP}-tiempo de color verde de la segunda imagen gris de la figura 27-15, todas las demás curvas se infieren directamente de los cálculos y los parámetros aceptados. La constante de tiempo (τ) del V_P que se obtiene con la simulación informática es de ~0,2 segundos. Como veremos en **N27-10,** la constante de tiempo teórica para un cambio en el volumen pulmonar es el producto R × C. En el modelo que hemos analizado, R × C permite obtener una constante de tiempo de 0,2 segundos, que concuerda bien con nuestra simulación. Debe señalarse que el valor de τ que hemos asumido para el cambio de la P_{IP} era 0,01 segundos, que es mucho más rápido que la τ para el cambio del V_P; por tanto, no es un factor que limite la velocidad.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N27-10 Cálculo de la constante de tiempo para un cambio del volumen pulmonar

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

No debería ser muy sorprendente que la τ para la secuencia temporal del V_P sea 0,2 segundos. Igual que para los circuitos eléctricos, en los que la constante de tiempo de una red de resistencias-condensadores es R × C, donde R es la resistencia y C es la capacitancia, la constante de tiempo para insuflar un pulmón es el producto de la resistencia de las vías respiratorias por la distensibilidad estática:

$$\tau = R \times C \qquad \textbf{(NE 27-10)}$$

En los pulmones sanos podríamos asumir que R es ~1 $cmH_2O/(l/s)$; en la página 617 hemos señalado que los valores normales de *R* podrían ir de 0,6 a 2,3 $cmH_2O/(l/s)$. También podríamos asumir que C es ~0,2 l/cmH_2O (v. cuadro 26-1). Así, nuestra constante de tiempo predicha es:

$$\tau = R \times C = \left(1 \ \frac{cmH_2O \times s}{l}\right) \times \left(0{,}2 \ \frac{l}{cmH_2O}\right) = 0{,}2 \text{ s} \qquad \textbf{(NE 27-11)}$$

Si R aumentara 5 veces, desde 1 hasta 5 $cmH_2O/(l/s)$, la constante de tiempo también se quintuplicaría:

$$\tau = R \times C = \left(5 \ \frac{cmH_2O \times s}{l}\right) \times \left(0{,}2 \ \frac{l}{cmH_2O}\right) = 1{,}0 \text{ s} \qquad \textbf{(NE 27-12)}$$

Debe tenerse en cuenta que la constante de tiempo que hemos calculado es un mínimo teórico. La τ real solo puede ser tan baja como R × C si la persona que hace un esfuerzo inspiratorio o espiratorio decide modificar la P_{IP} (o es capaz de modificar la P_{IP}) muy rápidamente en comparación con R × C. Si la persona decide inspirar o espirar lentamente, entonces, por supuesto, el tiempo real durante el que cambia el V_P puede ser mucho más prolongado que R × C. Como ejemplo extremo, si un oboísta decide espirar durante un período de muchas decenas de segundos, la constante de tiempo ya no depende de las propiedades mecánicas del pulmón, sino de la actividad de la corteza cerebral.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

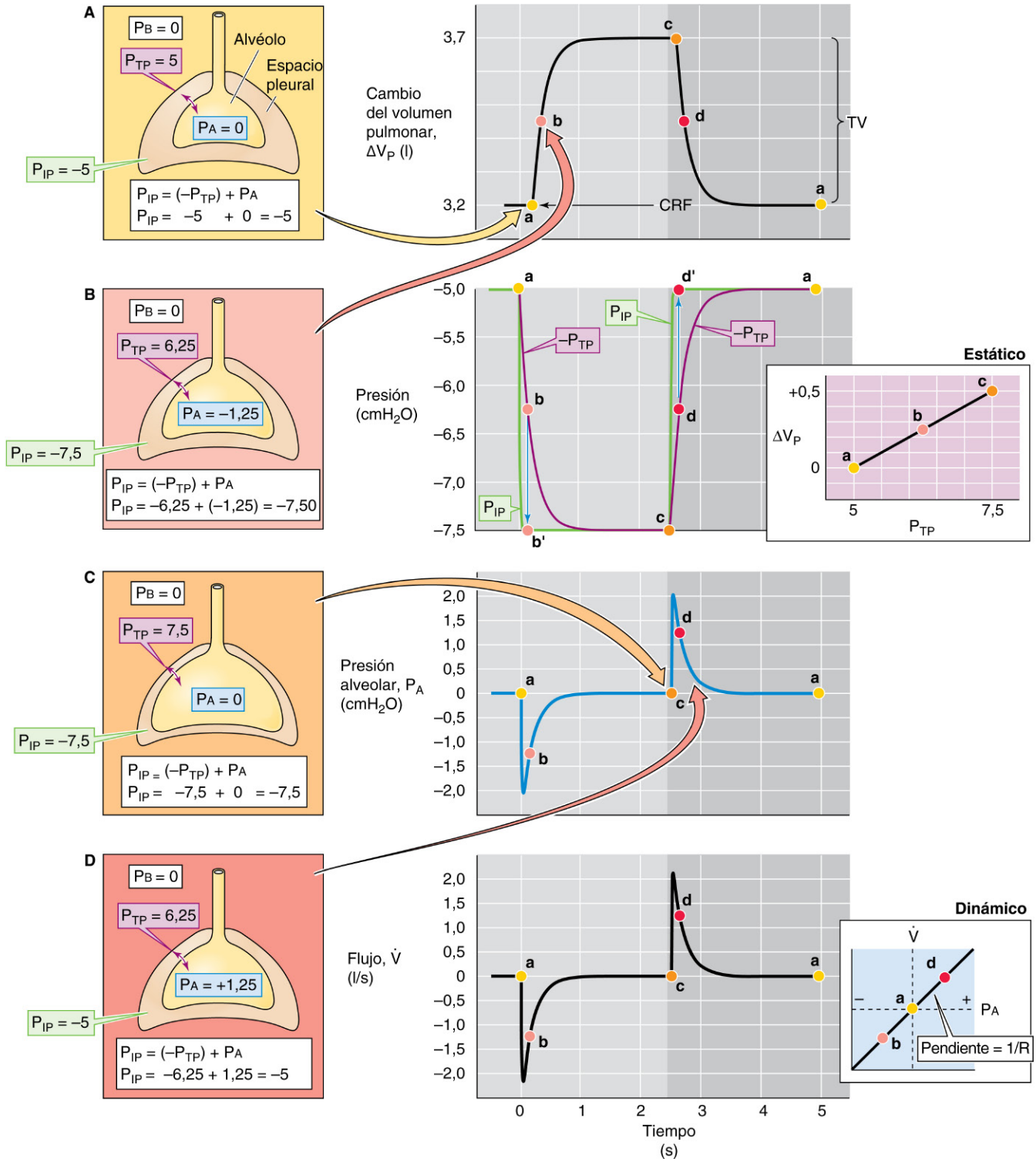


Figura 27-15 El ciclo respiratorio. La P_B, la P_{IP}, la P_{TP} y la P_A se expresan en centímetros de H_2O. Los puntos coloreados (marcados como *a, b, c* y *d*) de cada una de las imágenes centrales corresponden a las ilustraciones de la izquierda que tienen el fondo del mismo color. Las dos imágenes del lado derecho están tomadas de la figura 27-14.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

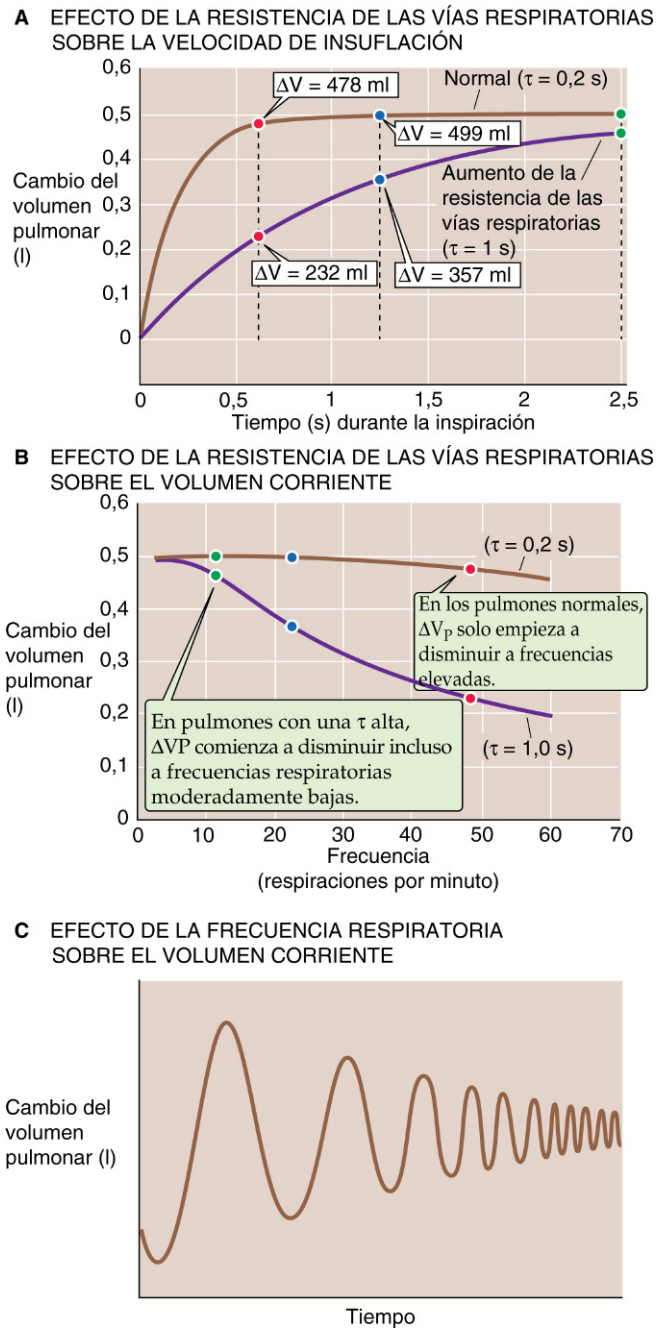


Figura 27-16 Distensibilidad dinámica. En **A** y **B,** los puntos coloreados representan los cambios del volumen a frecuencias respiratorias de 12, 24 y 48 respiraciones/min.

ralentizaría en un factor de 5 (v. fig. 27-16*A*, curva inferior). Si pudiéramos esperar suficiente tiempo durante una inspiración, estos pulmones enfermos finalmente alcanzarían un ΔV_P de 500 ml. El problema es que no podemos esperar tanto tiempo. Por tanto, si la frecuencia es de 12 respiraciones/min y la inspiración termina después de solo 2,5 segundos (es decir, solo 2,5 constantes del tiempo), ΔV_P sería solo de 459 ml (v. fig. 27-16*B,* punto verde de la curva inferior). Así, incluso a una frecuencia relativamente baja, el paciente con elevación de la R_{VR} alcanza un ΔV_P claramente inferior a lo normal.

Para una frecuencia respiratoria de 24 respiraciones/min, cuando solo se dispone de 1,25 segundos para la inspiración, ΔV_P es de tan solo 357 ml (v. fig. 27-16*B,* punto azul de la curva inferior). A una frecuencia respiratoria de 48 respiraciones/min, cuando solo se dispone de 0,625 segundos para la inspiración, ΔV_P es de tan solo 232 ml (v. fig. 27-16*B,* punto rojo de la curva inferior). Así, el ΔV_P para el paciente con aumento de la R_{VR} disminuye rápidamente a medida que aumenta la frecuencia.

Podemos representar el *cambio* del V_P durante la respiración cíclica mediante un parámetro denominado **distensibilidad dinámica:**

$$C_{\text{dinámica}} = \frac{\Delta V_P}{-\Delta P_{IP}} \qquad \textbf{(27-13)}$$

Obsérvese que la $C_{\text{dinámica}}$ es proporcional a ΔV_P en la figura 27-16*B.* En condiciones verdaderamente estáticas (es decir, frecuencia de 0), $-\Delta P_{IP}$ es igual a ΔP_{TP}, y la distensibilidad *dinámica* es igual que la distensibilidad *estática* (C o $C_{\text{estática}}$) que presentamos en la ecuación 27-4. Al aumentar la frecuencia, la $C_{\text{dinámica}}$ disminuye por debajo de la $C_{\text{estática}}$. El grado de divergencia aumenta al hacerlo la resistencia. Para el pulmón normal de la figura 27-16*B,* ΔV_P, y por tanto la $C_{\text{dinámica}}$, disminuyen únicamente ~5% cuando la frecuencia aumenta desde 0 hasta 48 respiraciones/min. Sin embargo, para el pulmón con una resistencia de las vías respiratorias 5 veces mayor, la $C_{\text{dinámica}}$ disminuye >50% cuando la frecuencia aumenta desde 0 hasta 48 respiraciones/min.

El patrón patológico anterior es típico del asma; la R_{VR} está elevada, pero la $C_{\text{estática}}$ es relativamente normal. En el enfisema están elevadas tanto la R_{VR} como la $C_{\text{estática}}$ (v. fig. 27-5, curva superior). Así, la representación gráfica de la $C_{\text{dinámica}}$ en función de la frecuencia mostraría que la $C_{\text{dinámica}}$ es inicialmente mayor que la $C_{\text{estática}}$ a frecuencias respiratorias bajas, aunque disminuye por debajo de la $C_{\text{estática}}$ a medida que aumenta la frecuencia. ¿Qué significan para un paciente estas disminuciones de la $C_{\text{dinámica}}$ dependientes de la frecuencia? Cuanto mayor sea la frecuencia respiratoria, se dispone de menos tiempo para la inspiración o la espiración, y menor será el V_P (v. fig. 27-16*C*). N27-11

Este análisis simplifica en exceso lo que sucede en los pulmones de las personas normales. Aunque hemos tratado los pulmones como si hubiera un valor de R_{VR} y un valor de $C_{\text{estática}}$, cada una de las vías respiratorias de conducción tiene su propia resistencia de la vía respiratoria, y cada unidad alveolar tiene su propia distensibilidad estática, y estos valores varían con parámetros como el V_P, la postura y el estado hormonal. En consecuencia, algunas unidades alveolares tienen mayor constante de tiempo que otras. La enfermedad de las vías respiratorias puede hacer que algunas de estas constantes de tiempo sean mucho mayores. A medida que aumenta la frecuencia respiratoria, los alvéolos con constantes de tiempo relativamente elevadas tendrán menos tiempo para experimentar los cambios de volumen. En consecuencia, estas vías respiratorias «lentas» (en comparación con las vías respiratorias «más rápidas») harán contribuciones cada vez menores a la ventilación total de los pulmones. A frecuencias suficientemente elevadas, las vías respiratorias muy lentas pueden dejar de tener alguna participación.

Las diferencias de presión transmural hacen que las vías respiratorias se dilaten en inspiración y se compriman en espiración

Hemos observado tres factores que modulan el calibre de las vías respiratorias: 1) el SNA; 2) sustancias humorales, y 3) el V_P (v. fig. 27-13). Un cuarto factor que modula la R_{VR} es el flujo aéreo a través de la propia vía respiratoria de conducción. El flujo aéreo altera la diferencia de presión a través de las paredes de una vía respiratoria, y este cambio de la presión transmural (P_{TM}) puede hacer que la vía respiratoria se dilate o se colapse. En la figura 27-17*A* a *C*

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N27-11 Implicaciones de la respiración a frecuencia elevada en un paciente con una constante de tiempo alta

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

Como se señala en el texto, un paciente con aumento de la resistencia de las vías respiratorias necesitará un tiempo mayor de lo normal para insuflar los pulmones el V_T esperado durante un esfuerzo inspiratorio (es decir, aumenta τ, como en la fig. 27-16*A*) y tardará más de lo normal en desinflar los pulmones hasta la CRF después de un esfuerzo respiratorio. En consecuencia, a medida que este paciente respira con frecuencias cada vez mayores, el V_T efectivo disminuirá (v. fig. 27-16*C*). El efecto sobre la ventilación de los alvéolos es aún más marcado.

Como veremos en el capítulo 31, incluso en los pulmones sanos no todo el V_T llega a los alvéolos: una cantidad fija (~150 ml por respiración) se invierte en ventilar las vías respiratorias de conducción (v. págs. 675-676), que no tienen alvéolos. Solo una parte del V_T que supera los, por ejemplo, 150 ml realmente llega a los alvéolos. Así, a medida que el V_T disminuye gradualmente al aumentar la frecuencia respiratoria, el primer volumen que disminuye es el aire que ventila los alvéolos. La disminución del V_T en un paciente con mayor resistencia de las vías respiratorias (es decir, aumento de la τ) puede hacer, por tanto, que la ventilación alveolar disminuya mucho más rápidamente que la ventilación total.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

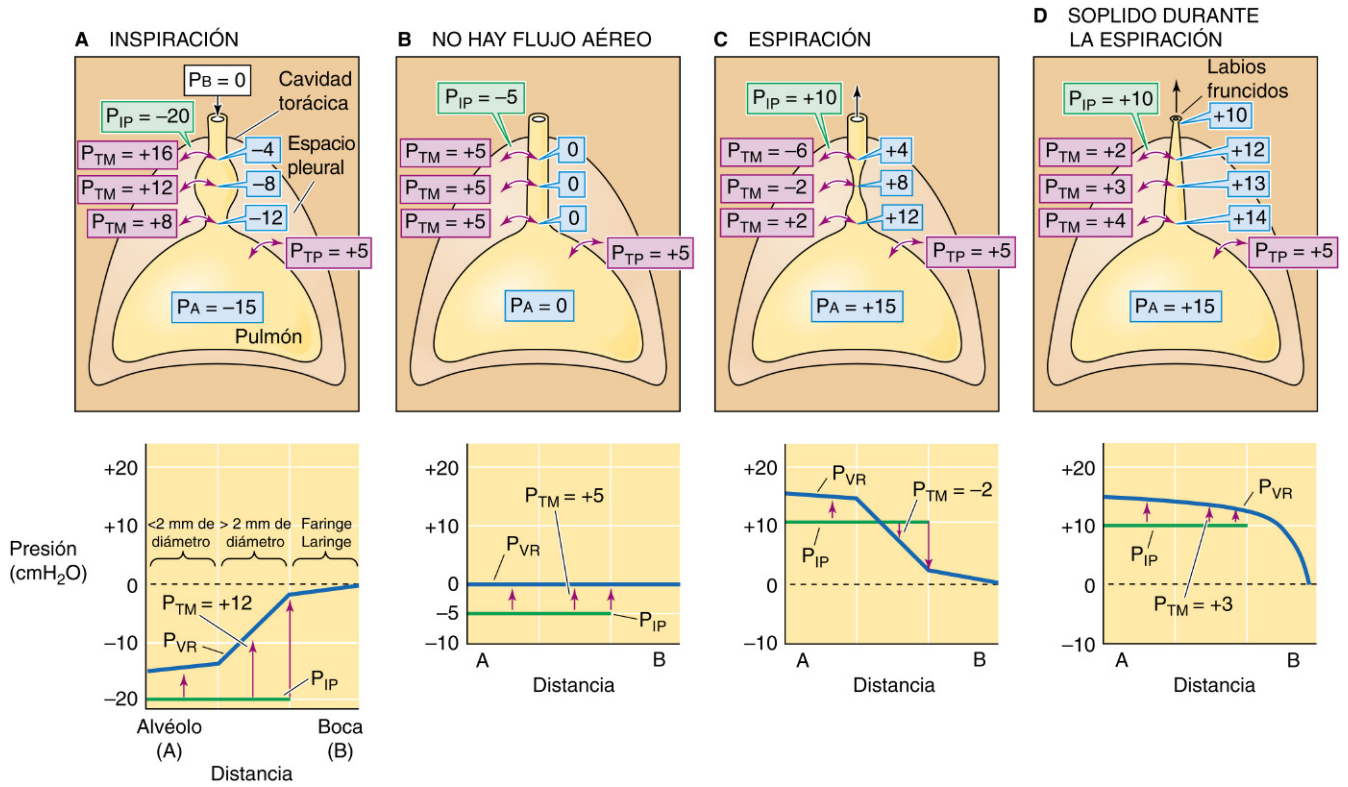


Figura 27-17 Dilatación y colapso de las vías respiratorias en función del flujo aéreo. En las cuatro imágenes, el V_P es la CRF. La P_{TM} es la presión transmural a través de las vías respiratorias de conducción. La P_{VR} y los valores que hay en los globos de color azul claro representan las presiones dentro de las vías respiratorias de conducción (todas ellas en centímetros de H_2O). Las gráficas de la parte inferior muestran los perfiles de P_{VR} a lo largo de las vías respiratorias *(curva azul)* desde los alvéolos hasta la boca. La P_{IP} es constante en todo el tórax *(curva verde)*. Las flechas hacia arriba (es decir, positivas) de la P_{TM} tienden a expandir las vías respiratorias, mientras que las flechas hacia abajo (es decir, negativas) de la P_{TM} tienden a comprimirlas.

se muestra la presión a lo largo de una única vía respiratoria teórica que se extiende desde el nivel del alvéolo hasta los labios, en tres situaciones: en inspiración (fig. 27-17*A*), en reposo (fig. 27-17*B*) y en espiración (fig. 27-17*C*). En los tres casos el pulmón está al mismo volumen, CRF; la única diferencia es si el aire fluye hacia el pulmón, no fluye o fluye desde el pulmón. Como el V_P es la CRF, la P_{TP} (la P_{TM} para los alvéolos) es 5 cmH_2O en los tres casos.

Condiciones estáticas Primero se debe considerar lo que ocurre en condiciones estáticas (v. fig. 27-17*B*). En ausencia de flujo, la presión dentro de todas las vías respiratorias debe ser cero. Si se consideran primero los alvéolos, la P_{TP} es 5 cmH_2O y la P_A es cero, y, por tanto, la P_{IP} es -5 cmH_2O. Ignoraremos los efectos de la gravedad sobre la P_{IP} y, por ello, asumiremos que la P_{IP} es uniforme en toda la cavidad torácica. La P_{IP} de -5 cmH_2O actúa no solo sobre los alvéolos, sino sobre *todas* las vías respiratorias de conducción del interior de la cavidad torácica. Para estas vías respiratorias, la P_{TM} en cualquier punto es la diferencia entre la presión dentro de la vía respiratoria (P_{VR}) y la P_{IP} (v. ecuación 27-1):

$$P_{TM} = P_{VR} - P_{IP} = 0 - (-5\ cmH_2O) = +5\ cmH_2O \quad \textbf{(27-14)}$$

En otras palabras, una presión transmural de +5 cmH_2O actúa sobre *todas* las vías respiratorias intratorácicas (pero *no* sobre la tráquea en el cuello, por ejemplo) y tiende a expandirlas en la medida en la que lo permita su distensibilidad.

Inspiración Ahora vamos a considerar lo que ocurre durante una inspiración enérgica (v. fig. 27-17*A*). Primero se espira hasta un V_P menor que la CRF y después se inspira enérgicamente, de modo que la P_A es -15 cmH_2O en el instante en que el V_P llega a la CRF. Como el pulmón está en la CRF, la P_{TP} es +5 cmH_2O. La P_{IP} necesaria para producir una P_A de -15 cmH_2O es:

$$\begin{aligned} P_{IP} &= (-P_{TP}) + P_A \\ &= -5\ cmH_2O + (-15\ cmH_2O) \\ &= -20\ cmH_2O \end{aligned} \quad \textbf{(27-15)}$$

Esta P_{IP} «inspiradora» de -20 cmH_2O es suficiente para producir el flujo aéreo deseado y también para mantener los alvéolos precisamente al mismo volumen que tenían en condiciones estáticas. Pero ¿cómo afecta esta P_{IP} excepcionalmente negativa a las vías respiratorias corriente arriba respecto a los alvéolos? La P_{VR} disminuye gradualmente desde -15 cmH_2O en los alvéolos hasta cero en los labios. Cuanto más nos alejemos de los alvéolos, menos negativa será la P_{VR} y, en consecuencia, mayor será la P_{TM}.

A modo de ejemplo, considérese un punto aproximadamente a mitad de trayecto en el perfil de resistencia de la vía respiratoria, donde la P_{VR} es -8 cmH_2O:

$$\begin{aligned} P_{TM} &= P_{VR} - P_{IP} \\ &= -8\ cmH_2O - (-20\ cmH_2O) \\ &= +12\ cmH_2O \end{aligned} \quad \textbf{(27-16)}$$

Así, la presión transmural que se opone al retroceso elástico en este punto ha aumentado desde +5 cmH_2O en reposo (v. fig. 27-17*B*) hasta +12 cmH_2O durante esta inspiración enérgica (v. fig. 27-17*A*).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Como la P_{TM} ha aumentado, la vía respiratoria se dilatará. La tendencia a dilatarse aumenta a medida que nos desplazamos desde los alvéolos hasta las vías respiratorias de mayor tamaño. Como se muestra en la imagen de la parte inferior de la figura 27-17*A*, la P_{VR} (y, por tanto, la P_{TM}, como indican las flechas hacia arriba) aumenta gradualmente. Obsérvese que los valores muy positivos de P_{TM} que se generan en las vías respiratorias de mayor tamaño determinan únicamente la *tendencia* a dilatarse. La magnitud en la que una vía respiratoria *realmente* se dilata también depende de su distensibilidad. La cantidad de cartílago de soporte de las vías respiratorias aumenta gradualmente desde nada en las vías respiratorias de 11.ª generación hasta una cantidad importante en los bronquios principales. Como la mayor cantidad de cartílago en las vías respiratorias de mayor tamaño reduce su distensibilidad, tienen una capacidad mayor de resistir los cambios de calibre producidos por un determinado cambio de la P_{TM}.

Espiración Como cabría esperar, las vías respiratorias de conducción tienden a colapsarse en espiración (v. fig. 27-17*C*). Primero se inspira hasta un V_P mayor que la CRF y después se espira enérgicamente, de modo que la P_A es +15 cmH_2O en el instante en que el V_P llega a la CRF. Como el pulmón está en la CRF, la P_{TP} es +5 cmH_2O. La P_{IP} necesaria para producir una P_A de +15 cmH_2O es:

$$\begin{aligned} P_{IP} &= \left(-P_{TP}\right) + P_A \\ &= -5\ cmH_2O + \left(+15\ cmH_2O\right) \\ &= +10\ cmH_2O \end{aligned} \qquad \textbf{(27-17)}$$

Esta P_{IP} de +10 cmH_2O es 5 menos que la P_A y, por ello, mantiene los alvéolos al mismo volumen que tenían en condiciones estáticas y en espiración. ¿Cuál es el efecto de esta P_{IP} muy positiva sobre las vías respiratorias corriente arriba? La P_{VR} debe disminuir gradualmente desde +15 cmH_2O en los alvéolos hasta cero en los labios. Cuanto más nos alejemos de los alvéolos, menor será la P_{VR} y, en consecuencia, menor será la P_{TM}. En un punto aproximadamente a mitad de trayecto en el perfil de resistencia de la vía respiratoria, donde la P_{VR} es +8 cmH_2O:

$$\begin{aligned} P_{TM} &= P_{VR} - P_{IP} \\ &= +8\ cmH_2O - \left(+10\ cmH_2O\right) \\ &= -2\ cmH_2O \end{aligned} \qquad \textbf{(27-18)}$$

Así, en este punto, durante una espiración enérgica, la presión transmural que se opone al retroceso elástico ha disminuido rápidamente desde +5 cmH_2O en reposo (que tiende a insuflar ligeramente las vías respiratorias) hasta −2 cmH_2O durante la espiración (que realmente tiende a comprimir las vías respiratorias). A medida que nos desplazamos desde los alvéolos hasta las vías respiratorias de mayor tamaño se produce una disminución gradual de la P_{VR}. Es decir, la P_{TM} pasa gradualmente desde una fuerza insufladora cada vez menor (valores positivos) hasta una fuerza compresora cada vez mayor (valores negativos), como indica el cambio en la orientación de las flechas en la imagen inferior de la figura 27-17*C*. Afortunadamente, estas vías respiratorias de mayor tamaño (con la mayor tendencia al colapso) son las que más cartílago tienen y, por ello, tienen cierta resistencia a la tendencia natural al colapso que se produce en espiración. Además, el anclaje mecánico (v. pág. 620) contribuye a que todas las vías respiratorias de conducción rodeadas por alvéolos resistan al colapso. Sin embargo, la R_{VR} es mayor en espiración que en inspiración.

El problema de la compresión de las vías respiratorias en espiración se exagera en pacientes con **enfisema,** enfermedad en la que se produce una rotura de las paredes alveolares. Este proceso lleva a que haya menos espacios aéreos, y de mayor tamaño, con menos puntos de unión, y menos fijación mutua de los espacios aéreos. Aunque los alvéolos afectados tienen mayor distensibilidad y, por tanto, mayor diámetro al final de la inspiración, son débiles y ejercen menos anclaje mecánico sobre las vías respiratorias de conducción a las que rodean. Así, los pacientes con enfisema tienen mucha dificultad para respirar porque sus vías respiratorias de conducción tienen menos capacidad de resistir a la tendencia al colapso. Sin embargo, estos pacientes consiguen que la espiración sea más fácil de tres maneras. Podríamos predecirlas con nuestro conocimiento de la mecánica respiratoria dinámica:

1. **Espiran lentamente.** Un valor bajo del $\dot{V}$ en espiración se traduce en una P_A menos positiva y, por ello, una P_{IP} menos positiva, que minimiza la tendencia al colapso.
2. **Respiran a un mayor V_P.** Un V_P elevado maximiza el anclaje que se opone al colapso de las vías respiratorias en espiración y, de esta forma, minimiza la R_{VR} (v. fig. 27-13*A*).
3. **Espiran a través de los labios fruncidos.** Esta maniobra (conocida como soplido) crea de forma artificial una resistencia elevada en los labios. Como la mayor disminución de presión se produce en la localización de la mayor resistencia, el soplido hace que se produzca una mayor proporción de la disminución de la P_{VR} a través de los labios que a lo largo de las vías respiratorias sin cartílago y colapsables. Por tanto, el soplido mantiene valores relativamente elevados de P_{VR} hasta zonas más distales del árbol traqueobronquial (v. fig. 27-17*D*) y reduce la tendencia al colapso en todas las vías respiratorias. La mayor tendencia al colapso se produce en las vías respiratorias de mayor tamaño, que son las que más cartílago tienen (v. pág. 597). Por supuesto, el paciente paga un precio por el soplido: el $\dot{V}$ y, en consecuencia, la ventilación de los alvéolos son bajos.

Debido al colapso de las vías respiratorias, el flujo espiratorio es independiente del esfuerzo a volúmenes pulmonares bajos

El cartílago y el anclaje mecánico (v. pág. 620) se oponen a la tendencia de las vías respiratorias de conducción a colapsarse en espiración. Como el anclaje aumenta a medida que aumenta el V_P, esperamos que las vías respiratorias resistan mejor al colapso cuando el V_P es alto. Para ver si esto es cierto, examinaremos de qué manera varía el flujo aéreo espiratorio con el esfuerzo (es decir, la P_A) a diferentes valores de V_P.

Imagínese que hacemos una inspiración máxima y después aguantamos la respiración con la glotis abierta (fig. 27-18*A*). Así, la P_A es cero. Además, la P_{TP} es +30 cmH_2O para mantener la CPT. De la ecuación 27-12, $P_{IP} = (-P_{TP}) + P_A = -30\ cmH_2O$. Ahora, partiendo de la CPT, hacemos un esfuerzo espiratorio máximo. La figura 27-18*B* resume las presiones en los alvéolos y el tórax en el instante en que empezamos a respirar, pero antes de que el V_P haya tenido tiempo de cambiar. La P_{TP} sigue siendo +30 cmH_2O, pero la P_A es ahora +40 cmH_2O (para producir una espiración máxima) y, por tanto, la P_{IP} es +10 cmH_2O. A medida que disminuye el V_P durante la espiración, vamos a monitorizar el $\dot{V}$, el V_P y la P_A.

La curva superior de la figura 27-18*C* muestra cómo cambia el $\dot{V}$ en función del V_P cuando, partiendo de la CPT, hacemos un esfuerzo espiratorio máximo. Debe tenerse en cuenta que el $\dot{V}$ aumenta hasta su valor máximo a un V_P que es algo menor que la CPT y después disminuye gradualmente hasta cero a medida que el V_P se acerca al VR. Los datos de esta curva superior, obtenida con un esfuerzo espiratorio máximo (es decir, a máxima P_A), nos ayudarán a determinar cómo varía el flujo espiratorio con el esfuerzo.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

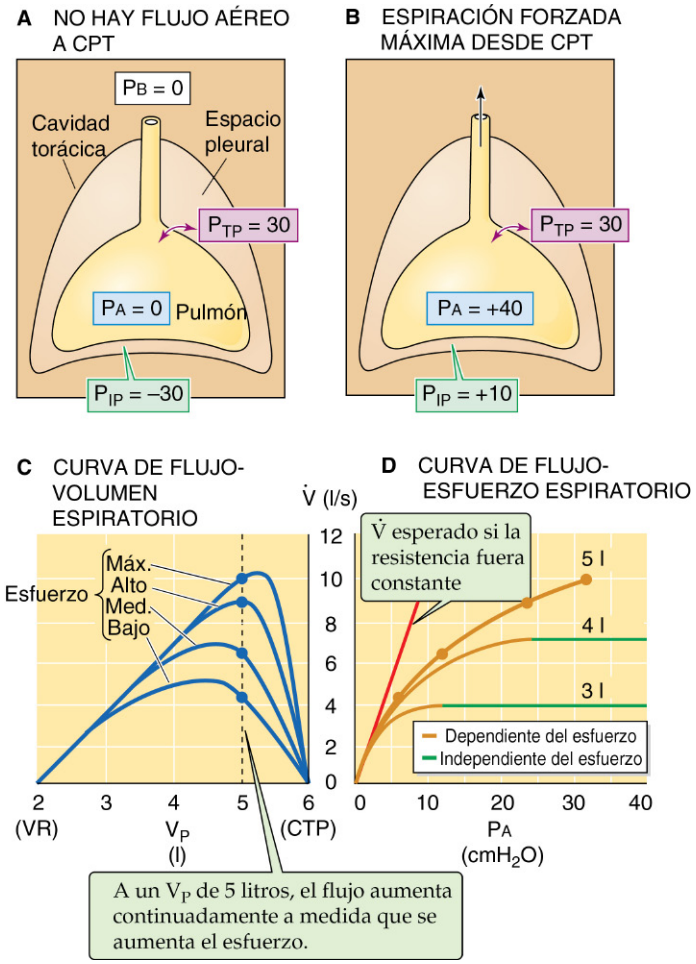


Figura 27-18 Dependencia del flujo aéreo respecto del esfuerzo. En **D,** obsérvese que si la resistencia de las vías respiratorias fuera fija, un aumento del esfuerzo (es decir, un aumento de la P_A) produciría un aumento proporcional del $\dot{V}$, como indica la línea roja. Sin embargo, el aumento del esfuerzo tiende a estrechar las vías respiratorias, aumentando la resistencia y tendiendo a aplanar las curvas. A medida que disminuye el V_P (p. ej., 4 o 3 l), el flujo aéreo se vuelve independiente del esfuerzo con un esfuerzo cada vez menor. La P_B, la P_{IP}, la P_{TP} y la P_A se expresan en centímetros de H_2O.

Para obtener el resto de los datos necesarios, repetimos nuestro experimento inspirando de nuevo hasta la CPT y espirando de nuevo hasta el VR. Sin embargo, en cada intento espiramos con menor esfuerzo (es decir, con una menor P_A); los esfuerzos se indican como alto, medio y bajo en la figura 27-18*C*.

Si trazamos una línea vertical hacia arriba desde un V_P de 5 l en la figura 27-18*C*, vemos que, a este V_P muy elevado, el $\dot{V}$ se hace cada vez mayor a medida que aumenta el esfuerzo desde bajo hasta medio, alto o máximo. Como estos esfuerzos corresponden a valores crecientes de P_A, podemos representar estos cuatro puntos de datos de $\dot{V}$ (todos obtenidos a un V_P de 5 l) en relación con la P_A en la curva superior de la figura 27-18*D*. Como el $\dot{V}$ aumenta continuadamente al hacerlo la P_A, el flujo **depende del esfuerzo** a un V_P de 5 l. Si las vías respiratorias estuvieran hechas de acero, esta gráfica del $\dot{V}$ en función de la P_A sería una línea recta. Como la gráfica real se inclina hacia abajo a mayores valores de P_A (es decir, mayores esfuerzos), la R_{VR} tiene que haber aumentado con el esfuerzo (es decir, las vías respiratorias deben de haberse colapsado algo).

Volviendo a la figura 27-18*C*, vemos que una característica importante de estos datos es que la curva de $\dot{V}$ frente a V_P para un esfuerzo espiratorio máximo define una envolvente en la que no podría penetrar ninguna de las otras tres curvas. Así, a un V_P de 4 l, el $\dot{V}$ es ~7 l/s, independientemente de que el esfuerzo espiratorio sea alto o máximo (es decir, los dos puntos se superponen en la gráfica). A un V_P de 3 l, las *cuatro curvas* prácticamente se han fusionado, de modo que el $\dot{V}$ es ~5 l/s independientemente del esfuerzo. Así, a volúmenes pulmonares <3 l, no importa cuánto esfuerzo hagamos; el flujo espiratorio nunca puede superar un determinado valor definido por la envolvente.

Volviendo a la figura 27-18*D*, vemos que para las dos gráficas inferiores de $\dot{V}$ frente a P_A, el $\dot{V}$ aumenta al hacerlo la P_A, hasta un punto determinado. Los aumentos adicionales del esfuerzo (es decir, de la P_A) no tienen ninguna utilidad porque producen un aumento proporcional de la R_{VR} y del colapso de las vías respiratorias inducido por la espiración. Por tanto, los valores más positivos de la P_{IP} no solo producen valores más positivos de P_A, sino que también aumentan la R_{VR}, de manera que el cociente P_A/R_{VR} y, por tanto, el $\dot{V}$ permanecen constantes.

A volúmenes pulmonares bajos, el flujo es **independiente del esfuerzo** porque el menor anclaje mecánico no se puede oponer a la tendencia al colapso de las vías respiratorias que siempre se produce en espiración. Además, a V_P cada vez menores, el flujo se hace independiente del esfuerzo antes. En otras palabras, particularmente a volúmenes pulmonares bajos, simplemente no compensa intentarlo con más fuerza.

BIBLIOGRAFÍA

La lista de referencias está disponible en www.StudentConsult.com.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

BIBLIOGRAFÍA

Libros y revisiones

De Troyer A, Kirkwood PA, Wilson TA. Respiratory action of the intercostal muscles. Physiol Rev 2005;85:717-56.

Dietl P, Haller T. Exocytosis of lung surfactant: From the secretory vesicle to the air-liquid interface. Annu Rev Physiol 2005;67:595-621.

Floros J, Kala P. Surfactant proteins: Molecular genetics of neonatal pulmonary diseases. Annu Rev Physiol 1998;60:365-84.

Fryer AD, Jacoby DB. Muscarinic receptors and control of airway smooth muscle. Am J Respir Crit Care Med 1998;158:S154-60.

Gross NJ. Extracellular metabolism of pulmonary surfactant: The role of a new serine protease. Annu Rev Physiol 1995;57:135-50.

Haagsman HP, van Golde LMG. Synthesis and assembly of lung surfactant. Annu Rev Physiol 1991;53:441-64.

Lai-Fook S. Pleural mechanics and fluid exchange. Physiol Rev 2005;84:385-410.

Macklem PT, Mead J, editors. Handbook of Physiology, Section 3: The Respiratory System, vol 3, Mechanics of Breathing. Bethesda MD: American Physiological Society; 1986.

Stamenovic D. Micromechanical foundations of pulmonary elasticity. Physiol Rev 1990;70:1117-34.

Wright JR. Immunomodulatory functions of surfactant. Physiol Rev 1997;77:931-62.

Artículos de revista

Avery ME, Mead J. Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease. Am J Dis Child 1959;97:517-23.

Borden MA, Longo ML. Oxygen permeability of fully condensed lipid monolayers. J Phys Chem B 2004;108:6009-16.

Clements JA. Surface tension of lung extracts. Proc Soc Exp Biol Med 1957;95:170-2.

DuBois AB, Botelho SY, Comroe J Jr. A new method for measuring airway resistance in man using a body plethysmograph: Values in normal subjects and in patients with respiratory disease. J Clin Invest 1956;35:327-35.

Gopal A, Belyi VA, Diamant H, et al. Microscopic folds and macroscopic jerks in compressed lipid monolayers. J Phys Chem B 2006;110:10220-3.

Lipp MM, Lee KYC, Takamoto DY, et al. Coexistence of buckled and flat monolayers. Phys Rev Lett 1998;81:1650-3.

Mead J, Whittenberger JL, Radford EP Jr. Surface tension as a factor in pulmonary volume-pressure hysteresis. J Appl Physiol 1957;10:191-6.

Perkins WR, Dause RB, Parente RA. Role of lipid polymorphism in pulmonary surfactant. Science 1996;273:330-2.

Pu G, Longo ML, Borden MA. Effect of microstructure on molecular oxygen permeation through condensed phospholipid monolayers. J Am Chem Soc 2005;127:6524-5.

Zasadzinski JD, Ding J, Warriner HE. The physics and physiology of lung surfactants. Curr Opin Colloid Interface Sci 2001;6:506-13.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CAPÍTULO 28

FISIOLOGÍA ÁCIDO-BASE

Walter F. Boron

La fisiología ácido-base es realmente el estudio del protón, o ion hidrogenión (H^+). Aunque están a concentraciones extremadamente bajas en la mayoría de los líquidos intracelulares y extracelulares, pese a ello los protones tienen una participación importante en las reacciones bioquímicas y en diversos procesos fisiológicos que son fundamentales para la homeostasis de todo el cuerpo y de las células individuales. No es sorprendente que el cuerpo haya adquirido, durante la evolución, sistemas sofisticados para mantener los valores de $[H^+]$ dentro de intervalos estrechos y precisos en el plasma sanguíneo, los líquidos intracelulares y otros compartimentos.

Este capítulo presenta una introducción a la fisiología ácido-base, incluyendo la química de los amortiguadores, el sistema amortiguador CO_2/HCO_3^-, la competición entre el sistema amortiguador CO_2/HCO_3^- y otros amortiguadores, y la regulación del pH intracelular. En otros capítulos se analiza la forma en la que el pH de la sangre (y, por extensión, el pH del líquido extracelular) está bajo el control dual del aparato respiratorio, que regula la $[CO_2]$ plasmática (v. cap. 31) y los riñones, que regulan la $[HCO_3^-]$ plasmática (v. cap. 39). Además, en el capítulo 32 se analiza el control del pH del líquido cefalorraquídeo.

pH Y AMORTIGUADORES

Los valores del pH varían mucho entre los distintos compartimentos intracelulares y extracelulares

De acuerdo con la definición de Brønsted, un **ácido** N28-1 es cualquier sustancia química (p. ej., CH_3COOH, NH_4^+) que puede donar un H^+. Una **base** es cualquier sustancia química (p. ej., CH_3COO^-, NH_3) que puede aceptar un H^+. Se pueden utilizar indistintamente los términos **álcali** y **base**.

La $[H^+]$ varía en intervalo amplio en distintas soluciones biológicas, desde >100 mM en las secreciones gástricas hasta <10 nM en las secreciones pancreáticas. En 1909 el químico Sørensen introdujo la **escala de pH** en un intento de simplificar la notación en experimentos en los que estaba analizando la influencia de la $[H^+]$ sobre las relaciones enzimáticas. Basó la escala de pH en potencias de 10: N28-2

$$pH \equiv -\log_{10}[H^+] \qquad \textbf{(28-1)}$$

Así, cuando la $[H^+]$ es 10^{-7} M, el pH es 7,0. Cuanto mayor sea la $[H^+]$, menor será el pH (tabla 28-1). Se debe recordar que un aumento de 10 veces de la $[H^+]$ corresponde a un cambio del pH de 1, mientras que un cambio de 2 veces de la $[H^+]$ corresponde a un cambio del pH de ~0,3.

Incluso cambios pequeños del pH pueden tener grandes consecuencias fisiológicas, porque la mayoría de las moléculas con importancia biológica contienen grupos químicos que pueden donar un H^+ (p. ej., $R–COOH \rightarrow R–COO^- + H^+$) y de esta forma actuar como un ácido débil, o aceptar un H^+ (p. ej., $R–NH_2 + H^+ \rightarrow R–NH_4^+$) y de esta forma comportarse como una base débil. En la medida en la que estos grupos donan o aceptan protones, un cambio del pH produce un cambio de la carga eléctrica neta (o valencia) que, a su vez, puede alterar la actividad biológica, de forma directa (p. ej., alterando la afinidad por un ligando con carga) o indirecta (p. ej., alterando la conformación molecular).

Entre las moléculas sensibles al pH están diversas enzimas, receptores y sus ligandos, canales iónicos, transportadores y proteínas estructurales. La sensibilidad al pH de la mayoría de las proteínas es moderada. Por ejemplo, la actividad de la bomba de Na-K (v. págs. 115-117) disminuye hasta aproximadamente la mitad cuando el pH varía ~1 unidad de pH desde el pH óptimo, que es próximo al pH de reposo de la célula típica. Sin embargo, la actividad de la fosfofrutocinasa, una importante enzima glucolítica (v. pág. 1176), disminuye ~90% cuando el pH disminuye tan solo 0,1. Las consecuencias generales de los cambios del pH sobre los procesos celulares pueden ser impresionantes. Por ejemplo, si la proliferación celular en respuesta a mitógenos es máxima al pH intracelular normal de reposo, esta respuesta puede disminuir hasta un 85% cuando el pH intracelular disminuye tan solo 0,4 unidades.

La tabla 28-2 muestra los valores de pH de varios líquidos corporales. Como el pH del agua neutra a 37 °C es 6,81, la mayor parte de los compartimentos del cuerpo son alcalinos.

Los amortiguadores reducen al mínimo la magnitud de los cambios de pH que produce la adición de un ácido o un álcali a una solución

Un **amortiguador** es cualquier sustancia que de forma reversible consume o libera H^+. De esta forma, los amortiguadores contribuyen a estabilizar el pH. Los amortiguadores no *impiden* los cambios de pH, sino que tan solo contribuyen a *reducirlos al mínimo.*

Considérese un amortiguador hipotético A cuya forma protonada $HA^{(n+1)}$, con una valencia de $n + 1$, está en equilibrio con su forma desprotonada $A^{(n)}$, que tiene una valencia de n:

$$HA^{(n+1)} \rightleftarrows A^{(n)} + H^+ \qquad \textbf{(28-2)}$$

Aquí, $HA^{(n+1)}$ es un **ácido débil** porque no se disocia por completo; $A^{(n)}$ es su **base débil conjugada.** A la inversa, $A^{(n)}$ es una **base débil** y $HA^{(n+1)}$ es su ácido débil conjugado. La **concentración de**

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N28-1 Iones de hidrógeno en soluciones acuosas

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

Los iones de hidrógeno no existen realmente como protones «libres» en disoluciones acuosas. Por el contrario, hay una cubierta de moléculas de agua rodeando un protón, formando un complejo extendido al que en ocasiones se denomina H_3O^+ (ion hidronio) o $H_9O_4^+$. Sin embargo, con fines prácticos trataremos el protón como si estuviera libre. Además (como hacemos en otras partes de este libro), nos referimos a las *concentraciones* de H^+, bicarbonato (HCO_3^-) y otros iones. No obstante, debe tenerse en mente que es más preciso trabajar con **actividades** iónicas (es decir, las concentraciones efectivas de los iones en soluciones reales, no ideales).

N28-2 Origen de la *p* del pH

Colaboración de Walter Boron

Aunque tradicionalmente se considera que la *p* del pH se refiere a la *potencia de 10,* el análisis realizado por Norby de los documentos originales de Sørensen revela una explicación mucho más accidental.

Sørensen utilizó *p* y *q* para representar dos soluciones en un experimento electrométrico. Asignó arbitrariamente a la disolución estándar *q* una $[H^+]$ de 1 *N* (normal). Es decir, su disolución estándar tenía una $[H^+]$ de 1 *N*, que es $C_q = 10^{-q}$. Por tanto, su incógnita tenía una $[H^+]$ de $C_p = 10^{-p}$. Utilizando este método, Sørensen propuso la nomenclatura $p^+{}_H$ … y actualmente utilizamos simplemente pH.

BIBLIOGRAFÍA

Norby JG. The origin and the meaning of the little p in pH. Trends Biochem Sci 2000;25:36-7.

Sørensen SPL. Enzymstudien. II. Mitteilung. Über die Messung und die Bedeutung der Wasserstoffionenkoncentration bei enzymatischen Prozessen. Biochem Z 1909;21:131-304. 22:352-356.

Sørensen SPL. Études enzymatiques. II. Sur la mesure et l'importance de la concentration des ions hydrogène dans les réactions enzymatiques. C R Lab Carlsberg 1909;8:1-168.

Agradecemos a Christian Aalkjaer, de la Universidad de Aarhus, en Dinamarca, por haber puesto en nuestro conocimiento el artículo de Norby.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

TABLA 28-1 Relación entre los valores de [H⁺] y pH

	[H⁺] (m)	pH	
×10	1×10^{-6} 1×10^{-7} 1×10^{-8}	6,0 7,0 8,0	1 unidad de pH
×2	8×10^{-8} 4×10^{-8} 2×10^{-8} 1×10^{-8}	7,1 7,4 7,7 8,0	0,3 unidades de pH

TABLA 28-2 Valores aproximados del pH de diversos líquidos corporales

COMPARTIMENTO	pH
Secreciones gástricas (en condiciones de máxima acidez)	0,7
Lisosoma	5,5
Gránulo cromafín	5,5
H_2O neutra a 37 °C	6,81
Citosol de una célula típica	7,2
Líquido cefalorraquídeo (LCR)	7,3
Plasma de la sangre arterial	7,4
Matriz interna mitocondrial	7,5
Líquido pancreático segregado	8,1

amortiguador total, [AT], es la suma de las concentraciones de las formas protonada y no protonada:

$$[AT] = [HA^{(n+1)}] + [A^{(n)}] \qquad \textbf{(28-3)}$$

La valencia de la forma ácida (es decir, protonada) puede ser positiva, cero o negativa:

$$\begin{array}{lcll} \overbrace{NH_4^+}^{\text{Ácido débil } (HA^{(n+1)})} & \rightleftarrows & \overbrace{NH_3}^{\text{Base débil conjugada } (A^{(n)})} & +H^+ \\ H_2CO_3 & \rightleftarrows & HCO_3^- & +H^+ \\ H_2PO_4^- & \rightleftarrows & HPO_4^{2-} & +H^+ \end{array} \qquad \textbf{(28-4)}$$

En estos ejemplos, NH_4^+ (amonio), H_2CO_3 (ácido carbónico) y $H_2PO_4^-$ (fosfato inorgánico «monobásico») son ácidos débiles, mientras que NH_3 (amoníaco), HCO_3^- (bicarbonato) y HPO_4^{2-} (fosfato inorgánico «dibásico») son las respectivas bases débiles conjugadas. Cada reacción de amortiguación está regulada por una **constante de disociación,** *K:*

$$K = \frac{[A^{(n)}][H^+]}{[HA^{(n+1)}]} \qquad \textbf{(28-5)}$$

Si añadimos a una disolución fisiológica una pequeña cantidad de HCl (que es un ácido fuerte porque se disocia por completo), los amortiguadores de la disolución consumen casi todos los H^+ añadidos:

$$H^+ + Cl^- + A^{(n)} \rightarrow HA^{(n+1)} + Cl^- \qquad \textbf{(28-6)}$$

Por cada H^+ amortiguado se *consume* un $A^{(n)}$. La minúscula cantidad de H^+ que *no se amortigua* permanece libre en la disolución y es responsable de la disminución del pH.

Si, por el contrario, titulamos o valoramos esta misma disolución con una base fuerte, como NaOH, los H^+ derivados de $HA^{(n+1)}$ neutralizan casi todos los iones OH^- añadidos:

$$Na^+ + OH^- + HA^{(n+1)} \rightarrow Na^+ + A^{(n)} + H_2O \qquad \textbf{(28-7)}$$

Por cada OH^- amortiguado se *forma* un $A^{(n)}$. La minúscula cantidad de OH^- añadidos que no es neutralizada por el amortiguador se equilibra con los H^+ y el H_2O, y es responsable del aumento del pH. N28-3

Una medida útil de la fuerza de un amortiguador es su **capacidad de amortiguación (β),** que es el número de moles de base fuerte (p. ej., NaOH) que se deben añadir a 1 litro de disolución para aumentar el pH en 1 unidad de pH. Este valor es equivalente a la cantidad de ácido fuerte (p. ej., HCl) que se debe añadir para reducir el pH en 1 unidad de pH. Por tanto, la capacidad de amortiguación es:

$$\beta \equiv \frac{\overbrace{\Delta[\text{base fuerte}]}^{\text{moles/litro}}}{\Delta pH} = \frac{\overbrace{\Delta[\text{ácido fuerte}]}^{\text{moles/litro}}}{\Delta pH} \qquad \textbf{(28-8)}$$

En ausencia de CO_2/HCO_3^-, la capacidad de amortiguación de la sangre entera (que contiene eritrocitos, leucocitos y plaquetas) es ~25 mM/unidad de pH. Este valor se conoce como **capacidad de amortiguación por los amortiguadores distintos a HCO_3^- ($\beta_{no\text{-}HCO_3^-}$).** En otras palabras, tendríamos que añadir 25 mmol de NaOH a 1 litro de sangre entera para aumentar el pH en 1 unidad, asumiendo que β se mantiene constante en este amplio intervalo de pH. Para el plasma sanguíneo, que carece de los elementos celulares de la sangre entera, la $\beta_{no\text{-}HCO_3^-}$ es tan solo ~5 mM/unidad de pH, lo que significa que haría falta añadir tan solo aproximadamente la quinta parte de base fuerte para producir el mismo aumento del pH.

De acuerdo con la ecuación de Henderson-Hasselbalch, el pH depende del cociente $[CO_2]/[HCO_3^-]$

El par amortiguador fisiológico más importante es el formado por el CO_2 y el HCO_3^-. La impresionante fuerza de este par amortiguador se debe a la volatilidad del CO_2, que permite que los pulmones mantengan concentraciones estables de CO_2 en el plasma sanguíneo a pesar de las continuas reacciones metabólicas y de amortiguación que producen o consumen CO_2. Imagínese que un matraz contiene una disolución acuosa de NaCl 145 mM (pH = 6,81), pero que no contiene amortiguadores. Ahora exponemos esta disolución a una atmósfera que contiene CO_2 (fig. 28-1). La concentración de CO_2 disuelto ($[CO_2]_{Dis}$) está regulada por la **ley de Henry** (v. cuadro 26-2):

$$[CO_2]_{Dis} = s \cdot P_{CO_2} \qquad \textbf{(28-9)}$$

A la temperatura (37 °C) y la fuerza iónica del plasma de la sangre de mamíferos, el **coeficiente de solubilidad, *s*,** es ~0,03 mM/mmHg. Como el aire alveolar con el que se equilibra la sangre arterial tiene una P_{CO_2} de ~40 mmHg, o torr, la $[CO_2]_{Dis}$ en la sangre arterial es:

$$[CO_2]_a = (0{,}03 \text{ mM/mmHg}) \cdot 40 \text{ mmHg} = 1{,}2 \text{ mM} \qquad \textbf{(28-10)}$$

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N28-3 Amortiguación de los H^+

Colaboración de Walter Boron

Por cada H^+ amortiguado en la ecuación 28-6, se *consume* un $A^{(n)}$. Por cada OH^- amortiguado en la ecuación 28-7, se *forma* un $A^{(n)}$. Como casi todos los H^+ o OH^- añadidos están amortiguados, el cambio de la concentración de la forma no protonada del amortiguador (es decir, $\Delta[A^{(n)}]$) es un buen indicador de la cantidad de ácido o base fuerte añadido por litro de disolución.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

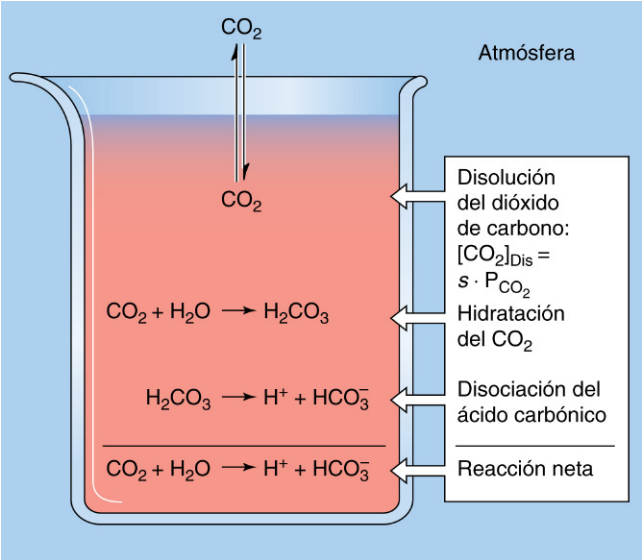


Figura 28-1 Interacción del CO_2 con el agua.

Hasta ahora, la entrada de CO_2 desde la atmósfera hasta la disolución acuosa *no ha tenido ningún efecto* sobre el pH. El motivo es que no hemos generado ni consumido H^+. En sí mismo, el CO_2 no es ni un ácido ni una base. Si se considerara el N_2 o el O_2 disuelto, nuestro análisis acabaría aquí porque estos gases no interactúan con soluciones acuosas simples. Sin embargo, la química acuosa del CO_2 es más complicada porque el CO_2 reacciona con el disolvente (es decir, el H_2O) para formar ácido carbónico:

$$CO_2 + H_2O \xrightarrow{\text{lento}} H_2CO_3 \qquad \textbf{(28-11)}$$

Esta **reacción de hidratación del CO_2** es muy lenta. N28-4 De hecho, es demasiado lenta para satisfacer determinadas necesidades fisiológicas. La enzima **anhidrasa carbónica,** N18-3 presente en los eritrocitos y en otros lugares, cataliza una reacción que evita de manera eficaz esta lenta reacción de hidratación. El ácido carbónico es un ácido débil que se disocia rápidamente en H^+ y HCO_3^-:

$$H_2CO_3 \xrightarrow{\text{rápido}} H^+ + HCO_3^- \qquad \textbf{(28-12)}$$

Esta **reacción de disociación** es el primer punto en el que disminuye el pH. Obsérvese que la formación de HCO_3^- (la base débil conjugada de H_2CO_3) acompaña necesariamente a la formación de H^+ con una relación estequiométrica de 1:1. La observación de que el pH disminuye, aun cuando la reacción anterior produce la base débil HCO_3^-, es a veces confusa. Una forma segura de razonar y resolver esta aparente paradoja es centrarse siempre en el destino del protón: si la reacción forma H^+, el pH disminuye. Por tanto, aun cuando la disociación del H_2CO_3 da lugar a la generación de una base débil, el pH disminuye porque se forma H^+, además de la base débil.

Al contrario de la hidratación del CO_2, la disociación del H_2CO_3 es extremadamente rápida. Así, en ausencia de anhidrasa carbónica, la lenta reacción de hidratación del CO_2 limita la velocidad a la que la mayor $[CO_2]_{Dis}$ lleva a la producción de H^+. El HCO_3^- puede aceptar un protón para formar su ácido débil conjugado (es decir, H_2CO_3) o liberar un segundo protón para formar su base débil conjugada (es decir, CO_3^{2-}). Como esta última reacción generalmente tiene una importancia fisiológica menor para la amortiguación en mamíferos, no la analizaremos con más detalle.

Podemos tratar las reacciones de hidratación y disociación que se producen cuando exponemos el agua al CO_2 como si solo estuviera implicada una reacción:

$$\begin{aligned} CO_2 + H_2O &\rightleftarrows H_2CO_3 \rightleftarrows H^+ + HCO_3^- \\ CO_2 + H_2O &\rightleftarrows H^+ + HCO_3^- \end{aligned} \qquad \textbf{(28-13)}$$

Además, podemos definir una constante de disociación para este seudoequilibrio:

$$K = \frac{[H^+][HCO_3^-]}{[CO_2]} \qquad \textbf{(28-14)}$$

En forma logarítmica, esta ecuación se transforma en: N28-5

$$pH = pK + \log\frac{[HCO_3^-]}{[CO_2]} \qquad \textbf{(28-15)}$$

Por último, podemos expresar la $[CO_2]$ en función de la P_{CO_2}, recordando, de la ley de Henry, que $[CO_2] = s \cdot P_{CO_2}$:

$$pH = pK + \log\frac{[HCO_3^-]}{s \cdot P_{CO_2}} \qquad \textbf{(28-16)}$$

Esta es la ecuación de **Henderson-Hasselbalch**, la reformulación logarítmica del equilibrio CO_2/HCO_3^- de la ecuación 28-14. Su mensaje central es que el pH no depende de la $[HCO_3^-]$ o la P_{CO_2} en sí mismas, sino del cociente entre ellas. La sangre arterial humana tiene una P_{CO_2} de ~40 mmHg y una $[HCO_3^-]$ de ~24 mM. Si asumimos que la pK que regula el equilibrio entre CO_2/HCO_3^- es 6,1 a 37 °C, entonces:

$$pH = 6{,}1 + \log\frac{24\ \text{mM}}{(0{,}03\ \text{mM/mmHg}) \times 40\ \text{mmHg}} = 7{,}40 \qquad \textbf{(28-17)}$$

Así, la ecuación de Henderson-Hasselbalch predice correctamente el pH normal de la sangre arterial.

El par CO_2/HCO_3^- tiene una capacidad de amortiguación mucho mayor en un sistema abierto que en uno cerrado

La capacidad de amortiguación de un par amortiguador como CO_2/HCO_3^- depende de tres factores:

1. **La concentración total del par amortiguador, [AT].** Si el resto de factores se mantiene igual, la β es proporcional a la [AT].
2. **El pH de la solución.** Más adelante se aclarará la forma precisa en la que depende del pH.
3. **Si el sistema es abierto o cerrado.** Es decir, ¿puede un miembro del par amortiguador equilibrarse entre el «sistema» (la disolución en la que está disuelto el amortiguador) y el «entorno» (todo lo demás)?

Si ninguno de los dos miembros del par amortiguador puede entrar ni salir del sistema, entonces $HA^{(n+1)}$ se puede transformar en $A^{(n)}$ y viceversa, pero la [AT] se mantiene fija. Este es un **sistema cerrado.** Un ejemplo de un amortiguador de sistema cerrado es el fosfato inorgánico en un matraz de agua, o un grupo titulable de una proteína en el plasma sanguíneo. En un sistema cerrado, la capacidad de amortiguación del par amortiguador es: N28-6

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N28-4 Soluciones de CO_2/HCO_3^- en desequilibrio

Colaboración de Walter Boron

Como se describe en la página 629, la adición de CO_2 a una disolución acuosa inicia una serie de dos reacciones que, al final, producen HCO_3^- y protones:

$$CO_2 + H_2O \xrightarrow{\text{Lenta}} H_2CO_3 \xrightarrow{\text{Rápida}} HCO_3^- + H^+ \quad \textbf{(NE 28-1)}$$

En ausencia de anhidrasa carbónica (AC), la primera reacción (la hidratación del CO_2 para formar ácido carbónico) es extremadamente lenta. La segunda es extremadamente rápida. En equilibrio, la velocidad total de las dos reacciones anterógradas debe ser la misma que la velocidad total de las dos reacciones inversas:

$$CO_2 + H_2O \xleftarrow{\text{Lenta}} H_2CO_3 \xleftarrow{\text{Rápida}} HCO_3^- + H^+ \quad \textbf{(NE 28-2)}$$

La primera de estas reacciones inversas es extremadamente rápida, mientras que la segunda (la deshidratación del H_2CO_3 para formar CO_2 y agua) es extremadamente lenta en ausencia de AC. Como se indica en el texto, podemos tratar el sistema como si solamente se produjera una reacción:

$$CO_2 + H_2O \rightleftharpoons HCO_3^- + H^+ \quad \textbf{(NE 28-3)}$$

Además, podemos describir esta seudoreacción con una única constante de equilibrio. Tal y como muestra la ecuación 28-15, podemos describir el estado de equilibrio en forma logarítmica con la siguiente ecuación:

$$pH = pK + \log_{10} \frac{[HCO_3^-]}{[CO_2]} \quad \textbf{(NE 28-4)}$$

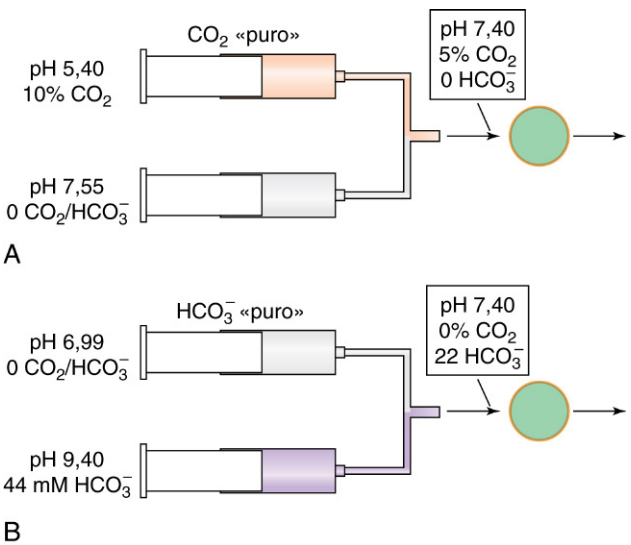
En otras palabras, si se consideran únicamente las condiciones de *equilibrio,* es imposible modificar el pH, la $[HCO_3^-]$ o la $[CO_2]$ de forma aislada. Si se modifica uno de los tres parámetros (p. ej., el pH), debemos modificar al menos uno de los otros dos (es decir, la $[HCO_3^-]$ o la $[CO_2]$). Lamentablemente, hay muchos casos en los que la adición de CO_2 y HCO_3^- activa mucho algún proceso. Por ejemplo, a valores idénticos de pH intracelular, la activación por mitógenos de células quiescentes es mucho más intensa en presencia que en ausencia del amortiguador fisiológico CO_2/HCO_3^-. ¿Qué componente del amortiguador es fundamental en este caso, el CO_2 o el HCO_3^-? También hay muchos casos en los que una agresión, como la acidosis respiratoria o la acidosis metabólica, desencadena una respuesta particular. Por ejemplo, la acidosis respiratoria estimula la reabsorción de HCO_3^- por el riñón, una compensación metabólica de una acidosis respiratoria, como se analiza a partir de las páginas 641-642 en el texto. Una vez más, podemos preguntarnos cuál de estos parámetros alterados indica al riñón que debe aumentar la reabsorción de HCO_3^-: ¿el aumento de la $[CO_2]$ o la disminución del pH?

En la década de 1990, en el laboratorio de Walter Boron se dieron cuenta de que se podría aprovechar el lento equilibrio $CO_2 + H_2O \rightleftarrows H_2CO_3$ para crear disoluciones de CO_2/HCO_3^- que están *desequilibradas* transitoriamente. La eFigura 28-1*A* ilustra cómo se puede elaborar una disolución de CO_2 «pura» en estado de desequilibrio (ED) que contiene una concentración fisiológica de CO_2 y tiene un pH fisiológico, pero que prácticamente no contiene HCO_3^-. El método consiste en utilizar una bomba de jeringa doble para mezclar rápidamente el contenido de dos jeringas, cada una de las cuales fluye con el mismo caudal. Una jeringa contiene una dosis doble de CO_2 (p. ej., CO_2 al 10%) a un pH que es tan bajo (p. ej., pH 5,40) que, para una p*K* de ~6,1, hay muy poco HCO_3^-. La otra jeringa contiene una disolución relativamente alcalina bien amortiguada que no contiene CO_2 ni HCO_3^-. Se elige el pH de esta disolución de manera que en el momento de la mezcla en la conexión en T la disolución tenga un pH de 7,40. Por supuesto, la $[CO_2]$ después de la mezcla es del 5% (que corresponde a una P_{CO_2} de ~37 mmHg) y la $[HCO_3^-]$ es de prácticamente cero. Las soluciones fluyen tan rápidamente que llegan a la celda de interés antes de que se haya producido cualquier reequilibrado significativo de la CO_2 y el HCO_3^-. Además, un dispositivo de aspiración retira continuamente la solución. En consecuencia, las celdas están expuestas continuamente a una disolución ED recién generada.

La eFigura 28-1*B* ilustra cómo se podría elaborar la disolución contraria, una disolución de HCO_3^- «puro» que tiene una $[HCO_3^-]$ y un pH fisiológicos, pero prácticamente nada de $[CO_2]$. Se puede utilizar el método de ED para elaborar soluciones con prácticamente cualquier combinación de $[CO_2]$, $[HCO_3^-]$ y pH, al menos para valores moderados de pH. Con valores de pH extremadamente alcalinos, la reacción $CO_2 + OH^- \rightarrow HCO_3^-$ genera HCO_3^- tan rápidamente que en la práctica escapa al método de ED. Por el contrario, a valores de pH extremadamente ácidos, la rápida reacción $H^+ + HCO_3^- \rightleftarrows H_2CO_3$ crea concentraciones relativamente elevadas de H_2CO_3, de manera que incluso la reacción $H_2CO_3 \rightarrow CO_2 + H_2O$ no catalizada es suficientemente elevada como para escapar al método de ED. No obstante, a casi cualquier pH de interés para los fisiólogos, la tecnología de ED permite modificar la $[CO_2]$, la $[HCO_3^-]$ y el pH de forma aislada.

El trabajo con túbulos proximales renales utilizando soluciones ED ha mostrado que los túbulos proximales tienen la capacidad de detectar cambios rápidos de la concentración de CO_2 de la disolución basolateral (es decir, en el lado de la sangre) que rodea el exterior del túbulo. Este trabajo indica que el túbulo tiene un sensor de CO_2 que es independiente de cualquier cambio en el pH o el HCO_3^-. El túbulo utiliza este mecanismo de detección de CO_2 en su respuesta a la acidosis respiratoria (v. págs. 637-638). Esta compensación metabólica supone un aumento rápido de la velocidad con la que transporta HCO_3^- desde la luz del túbulo hasta la sangre y con la que, por tanto, se produce una corrección parcial de la acidosis.

El trabajo con neuronas del hipocampo cultivadas indica que determinadas neuronas pueden detectar disminuciones rápidas de la



eFigura 28-1 Generación de soluciones en estado de desequilibrio. (Adaptado de Zhao J, Hogan EM, Bevensee MO, et al: Out-of-equilibrium CO_2/HCO_3^-solutions and their use in characterizing a novel K/HCO_3 cotransporter. Nature 374:636–639, 1995.)

(Continúa)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N28-4 Soluciones de CO_2/HCO_3^- en desequilibrio *(cont.)*

concentración extracelular de HCO_3^- ($[HCO_3^-]_e$), independientemente de cualquier cambio en el pH_e o la $[CO_2]_e$. La célula puede utilizar este sistema de detección para estabilizar el pH intracelular (pH_i) durante la acidosis metabólica extracelular, situación que, de no ser así, reduciría el pH_i.

BIBLIOGRAFÍA

Ganz MB, Boyarsky G, Sterzel RB, et al. Arginine vasopressin enhances pH_i regulation in the presence of HCO_3^- by stimulating three acid–base transport systems. Nature 1989;337:648-51.

Ganz MB, Perfetto MC, Boron WF. Effects of mitogens and other agents on mesangial cell proliferation, pH and Ca^{2+}. Am J Physiol 1990;259:F269-78.

Zhao J, Hogan EM, Bevensee MO, et al. Out-of-equilibrium CO_2/HCO_3^- solutions and their use in characterizing a novel K/HCO_3 cotransporter. Nature 1995;374:636-9.

Zhao J, Zhou Y, Boron WF. Effect of isolated removal of either basolateral HCO_3^- or basolateral CO_2 on HCO_3^- reabsorption by rabbit S2 proximal tubule. Am J Physiol Renal Physiol 2003;285:F359-69.

N28-5 Derivación de la ecuación de Henderson-Hasselbalch

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

Como se vio en la ecuación 28-13,

$$CO_2 + H_2O \rightleftarrows H_2CO_3 \rightleftarrows H^+ + HCO_3^-$$
$$CO_2 + H_2O \rightleftarrows H^+ + HCO_3^-$$

Podemos definir una constante de disociación para este seudoequilibrio:

$$K' = \frac{[H^+][HCO_3^-]}{[CO_2][H_2O]} \qquad \textbf{(NE 28-5)}$$

Eliminando $[H_2O]$ mediante factorización, podemos definir una constante de equilibrio aparente:

$$K'[H_2O] = K = \frac{[H^+][HCO_3^-]}{[CO_2]}$$
$$K = \frac{[H^+][HCO_3^-]}{[CO_2]} \qquad \textbf{(NE 28-6)}$$

Esta última ecuación es la ecuación 28-14 del texto. K a 37 °C es $\sim 10^{-6,1}$ M o $10^{-3,1}$ mM. Tomando el logaritmo decimal de ambos lados de esta ecuación y recordando que $\log(a \times b) = \log(a) + \log(b)$, tenemos:

$$\log K = \log[H^+] + \log\frac{[HCO_3^-]}{[CO_2]} \qquad \textbf{(NE 28-7)}$$

Si se recuerda que $\log [H^+] = -pH$ y $\log K = -pK$, podemos introducir estas expresiones en la ecuación NE 28-7 y reordenarla para obtener:

$$pH = pK + \log\frac{[HCO_3^-]}{[CO_2]} \qquad \textbf{(NE 28-8)}$$

Esta expresión es la misma que la ecuación 28-15 del texto. Finalmente, podemos expresar la $[CO_2]$ en función de la P_{CO_2}, recordando, de la ley de Henry, que $[CO_2] = s \times P_{CO_2}$:

$$pH = pK + \log\frac{[HCO_3^-]}{s \times P_{CO_2}} \qquad \textbf{(NE 28-9)}$$

Esta es la ecuación de *Henderson-Hasselbalch,* la reformulación logarítmica del equilibrio CO_2/HCO_3^- en la ecuación NE 28-5 que se presenta más arriba.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N28-6 Derivación de las expresiones de la capacidad de amortiguación en sistemas cerrados y abiertos

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

¿De qué manera depende del pH la capacidad de amortiguación, en un sistema cerrado o abierto?

Sistema cerrado

Comenzamos con la reformulación de la ecuación 28-8, en la que definimos la capacidad de amortiguación como la cantidad de base fuerte que tenemos que añadir (por cada litro de solución) para aumentar el pH en 1 unidad de pH. En forma diferencial, esta definición tiene el aspecto siguiente:

$$pH = pK + \log\frac{[HCO_3^-]}{s \times P_{CO_2}}$$

$$\beta \equiv \frac{d[\text{base fuerte añadida}]}{d\text{pH}} \qquad \textbf{(NE 28-10)}$$

Segundo, como el cambio de la concentración de la forma no protonada del amortiguador, $[A^{(n)}]$, es casi igual que la cantidad de base fuerte añadida (v. ecuación 28-7), la ecuación NE 28-10 se transforma en:

$$\beta \equiv \frac{d[\text{base fuerte}]}{d\text{pH}} \cong \frac{d[A^{(n)}]}{d\text{pH}} \qquad \textbf{(NE 28-11)}$$

El tercer paso es combinar la ecuación 28-5, que se reproduce a continuación,

$$K = \frac{[A^{(n)}]\,[H^+]}{[HA^{(n+1)}]} \qquad \textbf{(NE 28-12)}$$

y la ecuación 28-3, que se reproduce a continuación,

$$[AT] = [HA^{(n+1)}] + [A^{(n)}] \qquad \textbf{(NE 28-13)}$$

para obtener una expresión que describe de qué manera $[A^{(n)}]$ depende de la concentración de amortiguador total, [AT], y de $[H^+]$:

$$[A^{(n)}] = [AT]\frac{K}{[H^+] + K} \qquad \textbf{(NE 28-14)}$$

Por último, obtenemos la capacidad de amortiguación del sistema cerrado tomando la derivada de $[A^{(n)}]$ de la ecuación NE 28-14 con respecto del pH. Si se mantiene constante [AT] mientras se toma esta derivada (es decir, si asumimos que el amortiguador no puede entrar ni salir del sistema), obtenemos la siguiente expresión para $\beta_{cerrado}$:

$$\beta_{cerrado} = \left(\frac{d[A^{(n)}]}{d\text{pH}}\right)_{[AT]} = 2{,}3[AT]\frac{[H^+]K}{([H^+] + K)^2} \qquad \textbf{(NE 28-15)}$$

Sistema abierto

¿De qué manera depende la $\beta_{abierto}$ de la P_{CO_2} y del pH? Los dos primeros pasos de esta derivación son los mismos que en el caso del sistema abierto, excepto que reconocemos que, para el par amortiguador CO_2/HCO_3^-, $[A^{(n)}]$ es $[HCO_3^-]$:

$$\beta = \frac{d[\text{base fuerte añadida}]}{d\text{pH}} = \frac{d[HCO_3^-]}{d\text{pH}} \qquad \textbf{(NE 28-16)}$$

Para el sistema abierto, el tercer paso es reorganizar la ecuación de Henderson-Hasselbalch (v. ecuación 28-16, que se reproduce a continuación),

$$\text{pH} = \text{p}K + \log\frac{[HCO_3^-]}{s \cdot P_{CO_2}} \qquad \textbf{(NE 28-17)}$$

y reorganizarla para resolver $[HCO_3^-]$:

$$[HCO_3^-] = s \times P_{CO_2} \times 10^{(\text{pH}-\text{p}K)} \qquad \textbf{(NE 28-18)}$$

Si en la ecuación anterior tomamos la derivada de $[HCO_3^-]$ respecto del pH, manteniendo constante la P_{CO_2}, el resultado es la $\beta_{abierto}$:

$$\beta_{abierto} = 2{,}3 \times s \times P_{CO_2} \times 10^{(\text{pH}-\text{p}K)} \qquad \textbf{(NE 28-19)}$$

Como la ecuación NE 28-18 nos dice que todo lo que hay detrás de «2,3» en la ecuación anterior es, de hecho, « $[HCO_3^-]$», obtenemos la expresión final de $\beta_{abierto}$:

$$\beta_{abierto} = 2{,}3 \times [HCO_3^-] \qquad \textbf{(NE 28-20)}$$

Esta es la ecuación 28-20 del texto.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

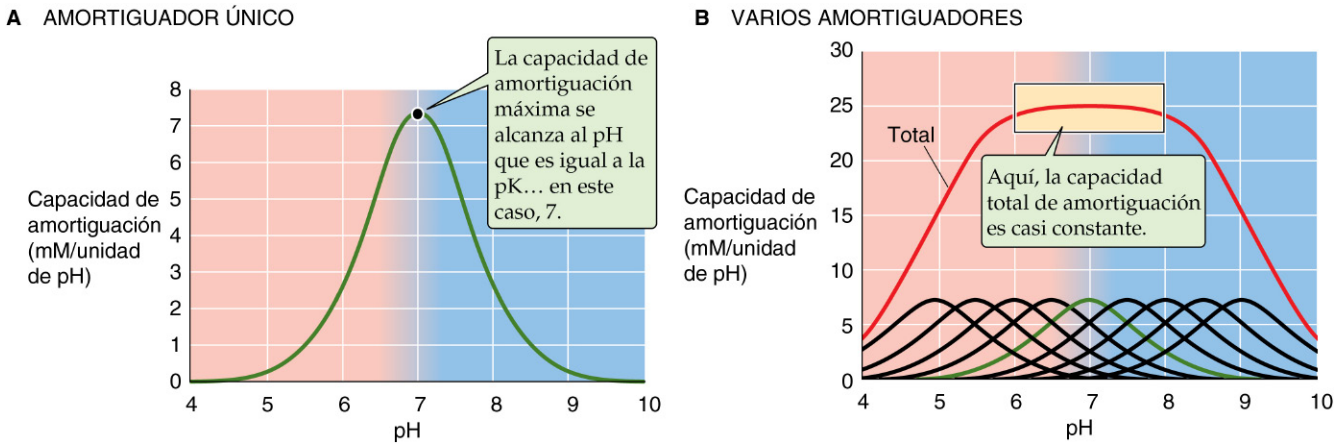


Figura 28-2 Capacidad de amortiguación en un sistema cerrado. En **B,** la disolución contiene nueve amortiguadores, cada uno de ellos a una concentración de 12,6 mM y con valores de p*K* espaciados homogéneamente y separados entre sí 0,5 unidades de pH.

$$\beta_{cerrado} = 2{,}3[AT]\frac{[H^+]\cdot K}{([H^+ + K])^2} \qquad \textbf{(28-18)}$$

Tienen interés dos aspectos de la ecuación 28-18. Primero, a una $[H^+]$ determinada, la $\beta_{cerrado}$ es proporcional a la [AT]. Segundo, a una [AT] determinada, la $\beta_{cerrado}$ tiene una dependencia del pH con forma de campana (curva verde de la fig. 28-2*A*). La $\beta_{cerrado}$ es máxima cuando la $[H^+] = K$ (es decir, cuando pH = p*K*). La mayoría de los amortiguadores distintos a HCO_3^- en los líquidos biológicos se comportan como si estuvieran en un sistema cerrado. Aunque muchos líquidos son realmente *mezclas* de varios amortiguadores distintos a HCO_3^-, la $\beta_{no\text{-}HCO_3^-}$ total de dichas mezclas es la suma de sus valores de $\beta_{cerrado}$, cada uno de ellos descritos por la ecuación 28-18. La curva roja de la figura 28-2*B* muestra de qué manera varía la $\beta_{no\text{-}HCO_3^-}$ total con el pH para una disolución que contiene una mezcla de nueve amortiguadores (incluyendo el que describe la curva verde), cada uno de ellos presente a una [AT] de 12,6 mM, con valores de p*K* espaciados de forma homogénea a intervalos de 0,5 unidades de pH. En este ejemplo, la $\beta_{no\text{-}HCO_3^-}$ total es notablemente estable en un amplio intervalo de pH y tiene un valor máximo que es el mismo que el de la sangre entera: 25 mM/unidad de pH. De hecho, la sangre entera es una compleja mezcla de amortiguadores distintos a HCO_3^-. Los más importantes de ellos son los grupos valorables de la hemoglobina y, en mucha menor medida, otras proteínas. Incluso menos importantes que las «otras proteínas» son diversas moléculas pequeñas, como el fosfato inorgánico. Los valores de la [AT] de estos muchos amortiguadores no son idénticos y los valores de la p*K* no están espaciados de forma homogénea. Sin embargo, la capacidad amortiguadora de la sangre entera es casi constante cerca de un pH fisiológico.

La otra situación fisiológicamente importante en la que un amortiguador puede actuar es en un **sistema abierto.** Aquí, un amortiguador (p. ej., CO_2) se equilibra entre el sistema y el entorno. Un ejemplo de laboratorio es una disolución que contiene CO_2 y HCO_3^- en la que el CO_2 disuelto se equilibra con el CO_2 gaseoso de la atmósfera (v. fig. 28-1). Un ejemplo fisiológico es el plasma sanguíneo, en el que el CO_2 disuelto se equilibra con el CO_2 gaseoso de los alvéolos. En cualquier caso, la $[CO_2]_{Dis}$ se mantiene fija durante las reacciones de amortiguación. No obstante, el **CO_2 total** ($[CO_2] + [HCO_3^-]$) puede variar mucho. Como el CO_2 total puede aumentar hasta valores muy elevados, el sistema CO_2/HCO_3^- en un sistema abierto puede ser un amortiguador muy potente. Considérese, por ejemplo, 1 litro de una disolución que tenga un pH de 7,4, una P_{CO_2} de 40 mmHg (1,2 mM de CO_2) y una $[HCO_3^-]$ de 24 mM, *pero sin ningún otro amortiguador* (fig. 28-3, etapa 1). ¿Qué ocurre cuando añadimos 10 mmol de HCl? La $[HCO_3^-]$ disponible neutraliza casi todos los H^+ añadidos, formándose casi 10 mmol de H_2CO_3 y después ~10 mmol de CO_2 más ~10 mmol de H_2O (v. fig. 28-3, etapa 2A). El CO_2 que se forma no se acumula, sino que acaba en la atmósfera, de manera que la $[CO_2]_{Dis}$ es constante. ¿Cuál es el pH final? Si la $[CO_2]_{Dis}$ se mantiene en 1,2 mM en nuestro sistema abierto, y si la $[HCO_3^-]$ disminuye en casi exactamente 10 mM (es decir, la cantidad de H^+ añadidos), desde 24 hasta 14 mM, la ecuación de Henderson-Hasselbalch predice una disminución del pH desde 7,40 hasta 7,17, que corresponde a un aumento de la $[H^+]$ libre de:

$$\begin{aligned}\Delta[H^+] &= (10^{-7{,}17} - 10^{-7{,}40})\,M \\ &= 0{,}000068\ mM - 0{,}000040\ mM \\ &= 0{,}000028\ mM\end{aligned} \qquad \textbf{(28-19)}$$

Aun cuando hemos añadido 10 *mili*moles de HCl a 1 litro, la $[H^+]$ ha aumentado en solo 28 *nano*molar (v. fig. 28-3, etapa 3*A*). Por tanto, el amortiguador del sistema abierto ha neutralizado 9,999972 mmol de los 10 mmol de H^+ añadidos. La amortiguación que ofrece el par CO_2/HCO_3^- en un sistema abierto ($\beta_{abierto}$) es tan potente que únicamente la disminución de HCO_3^- limita la neutralización de los H^+. La acumulación de CO_2 no es un factor limitante porque la atmósfera es un sumidero infinito para el CO_2 que se vaya produciendo.

Se produce un trastorno ácido-base contrario cuando añadimos una base fuerte, como NaOH. Aquí las reacciones de amortiguación son las inversas a las del ejemplo anterior. Si añadimos 10 mmol de NaOH a 1 litro de disolución, casi todo el OH^- añadido se combina con los H^+ derivados del CO_2 que entra desde la atmósfera (v. fig. 28-3, etapa 2B). Se forma un ion de HCO_3^- por cada OH^- neutralizado. La capacidad de amortiguación de este *sistema abierto* es mucho mayor que la de un sistema cerrado, porque la disponibilidad del CO_2 no limita la neutralización del OH^- añadido. Solo la acumulación de HCO_3^- limita la neutralización de más OH^-. En este ejemplo, aunque hemos añadido 10 *mili*moles de NaOH, la $[H^+]$ ha disminuido únicamente 12 *nano*molar (v. fig. 28-3, etapa 3B), porque el pH ha aumentado desde 7,40 hasta 7,55.

Independientemente de que CO_2/HCO_3^- neutralice un ácido o una base, la capacidad de amortiguación del sistema abierto es: N28-6

$$\beta_{abierto} = 2{,}3\cdot[HCO_3^-] \qquad \textbf{(28-20)}$$

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

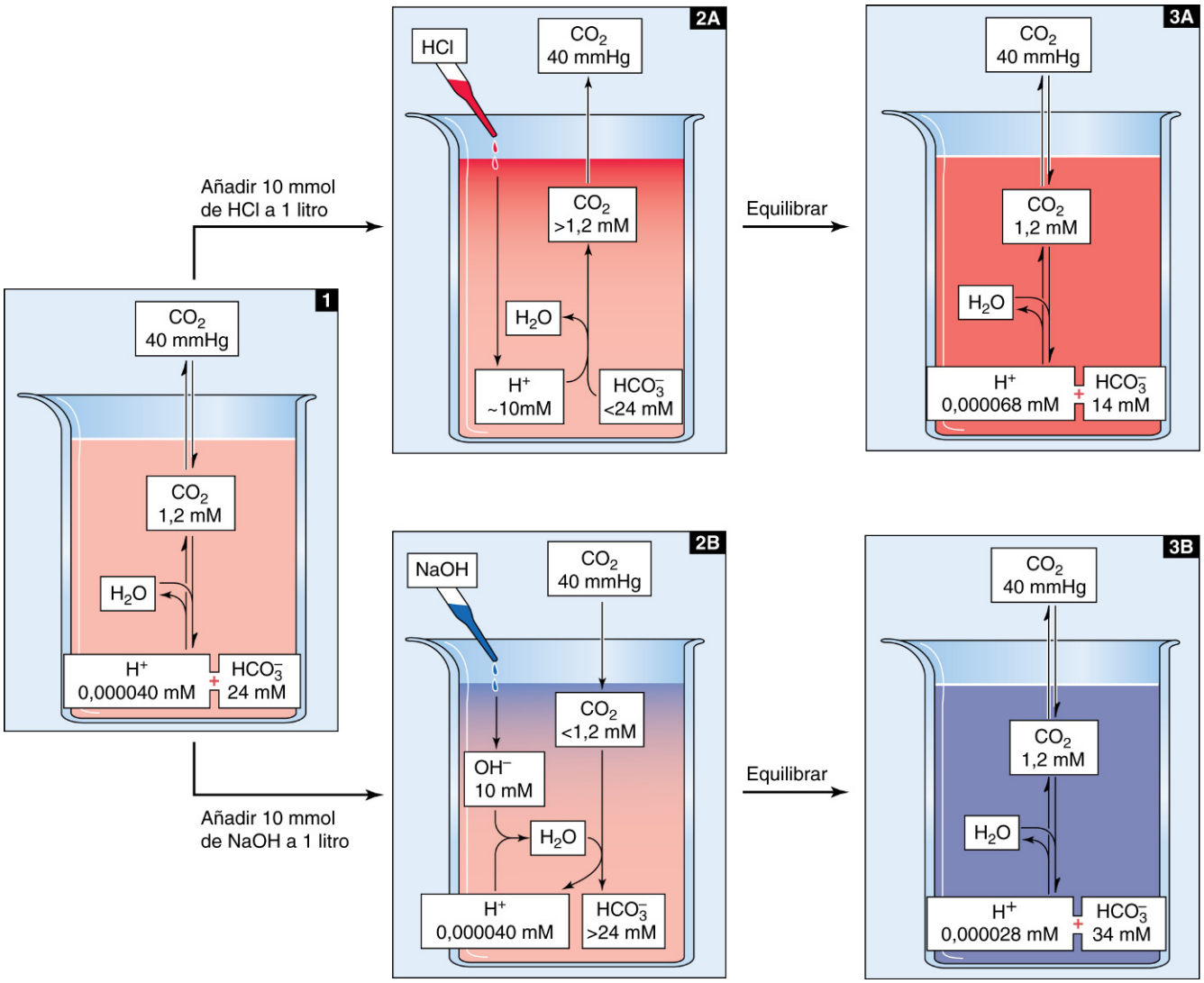


Figura 28-3 Amortiguación de ácidos y bases fuertes por CO_2/HCO_3^- en un sistema abierto.

Debe tenerse en cuenta que la $\beta_{abierto}$ no tiene un máximo. Como la $\beta_{abierto}$ es proporcional a la $[HCO_3^-]$, la $\beta_{abierto}$ aumenta exponencialmente con el pH cuando se mantiene fija la P_{CO_2} (fig. 28-4, curva azul). En la sangre arterial normal (es decir, $[HCO_3^-] = 24$ mM), la $\beta_{abierto}$ es ~55 mM/unidad de pH. Como ya hemos indicado, la capacidad amortiguadora de todos los amortiguadores distintos a HCO_3^- ($\beta_{no\text{-}HCO_3^-}$) en la sangre entera es ~25 mM/unidad de pH. Por tanto, en la sangre entera la $\beta_{abierto}$ representa más de dos tercios de la capacidad amortiguadora total. La contribución relativa de la $\beta_{abierto}$ es mucho más llamativa en el líquido intersticial, que carece de los elementos celulares de la sangre y también tiene una baja concentración de proteínas.

El par CO_2/HCO_3^- no se comporta *necesariamente* como un amortiguador de sistema abierto. En el ejemplo anterior podríamos haber añadido NaOH a una disolución de CO_2/HCO_3^- en una jeringuilla tapada. En este sistema cerrado no solo la acumulación de HCO_3^- limita la neutralización de OH^-, sino que también es limitadora la disponibilidad de CO_2. De hecho, para un líquido que tenga la misma composición que la sangre arterial normal, la capacidad amortiguadora de CO_2/HCO_3^- en un *sistema cerrado* es de tan solo

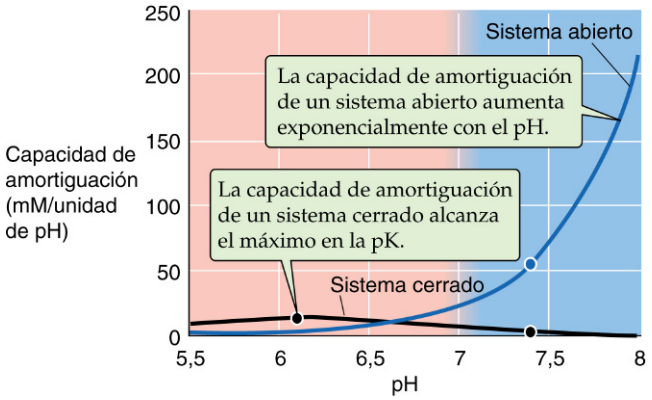


Figura 28-4 Capacidad de amortiguación del sistema CO_2/HCO_3^-. A pH 7,4 en la curva azul, la disolución tiene la misma composición que el plasma de la sangre arterial: una P_{CO_2} de 40 mmHg y una $[HCO_3^-]$ de 24 mM. Si el sistema está «abierto» (es decir, el CO_2 se equilibra con el ambiente a una P_{CO_2} de 40 mmHg), la $\beta_{abierto}$ es ~55 mM/unidad de pH a pH 7,40, y aumenta exponencialmente con el pH (v. ecuación 28-20). Si el sistema está cerrado, la $\beta_{cerrado}$ es de tan solo ~2,6 mM/unidad de pH a pH 7,4, y es máxima a la p*K* del amortiguador (v. ecuación 28-18).

booksmedicos.org

booksmedicos.org

2,6 mM/unidad de pH (v. fig. 28-4, curva negra), <5% del valor de $\beta_{abierto}$ de 55 mM/unidad de pH. Se podría pensar que el único motivo por el que la capacidad amortiguadora del sistema cerrado fue tan baja en este ejemplo es que el pH de 7,4 estaba 1,3 unidades de pH por encima de p*K*. Sin embargo, aunque el pH hubiera sido igual a la p*K* de 6,1, la capacidad amortiguadora de CO_2/HCO_3^- en el sistema cerrado en nuestro ejemplo habría sido de tan solo ~14 mM/unidad de pH, aproximadamente la cuarta parte del valor en un sistema abierto a un pH de 7,4. Un ejemplo fisiológico en el que el sistema CO_2/HCO_3^- es «poco abierto» es la **isquemia,** en la que la reducción del flujo sanguíneo reduce al mínimo el equilibrio del CO_2 de los tejidos con el CO_2 sanguíneo. Por tanto, los tejidos isquémicos son especialmente sensibles a grandes oscilaciones del pH.

QUÍMICA ÁCIDO-BASE CUANDO CO_2/HCO_3^- ES EL ÚNICO AMORTIGUADOR

En este apartado analizamos la amortiguación con CO_2 y HCO_3^- cuando estos son los *únicos* amortiguadores presentes en la solución. Dejamos para el apartado siguiente el ejemplo más complejo en el que en la misma disolución hay *simultáneamente* CO_2/HCO_3^- y amortiguadores distintos a HCO_3^-.

En ausencia de otros amortiguadores, el aumento al doble de la P_{CO_2} hace que el pH disminuya 0,3, aunque casi no produce ningún cambio en la $[HCO_3^-]$

La figura 28-5 representa 1 litro de una disolución con la misma composición de CO_2/HCO_3^- que el plasma de la sangre arterial, pero sin amortiguadores distintos a CO_2/HCO_3^-. ¿Cuáles son las consecuencias de aumentar la P_{CO_2} en la fase gaseosa? El aumento resultante de la $[CO_2]_{Dis}$ hace que el equilibrio CO_2/HCO_3^- se desplace hacia la formación de H^+ y HCO_3^-. Este trastorno es un ejemplo de **valoración con CO_2,** porque lo hemos iniciado alterando la P_{CO_2}. Más en concreto, es una **acidosis respiratoria,** «acidosis» porque disminuye el pH y «respiratoria» porque los problemas pulmonares (tabla 28-3) son las causas más frecuentes de aumento de la P_{CO_2} de la sangre arterial (v. pág. 680).

En ausencia de amortiguadores distintos a HCO_3^-, la cantidad en que disminuye el pH durante la acidosis respiratoria depende del pH y de la P_{CO_2} iniciales, así como de la P_{CO_2} final. Por ejemplo, el aumento al doble de la P_{CO_2} desde 40 mmHg (v. fig. 28-5, etapa 1) hasta 80 mmHg hace que la $[CO_2]_{Dis}$ aumente al doble, hasta 2,4 mM (v. fig. 28-5, etapa 2A). En este punto, el sistema de 1 litro está *desequilibrado* y puede volver al equilibrio solo si parte del CO_2 (X mmol) se combina con X H_2O para formar X H^+ y

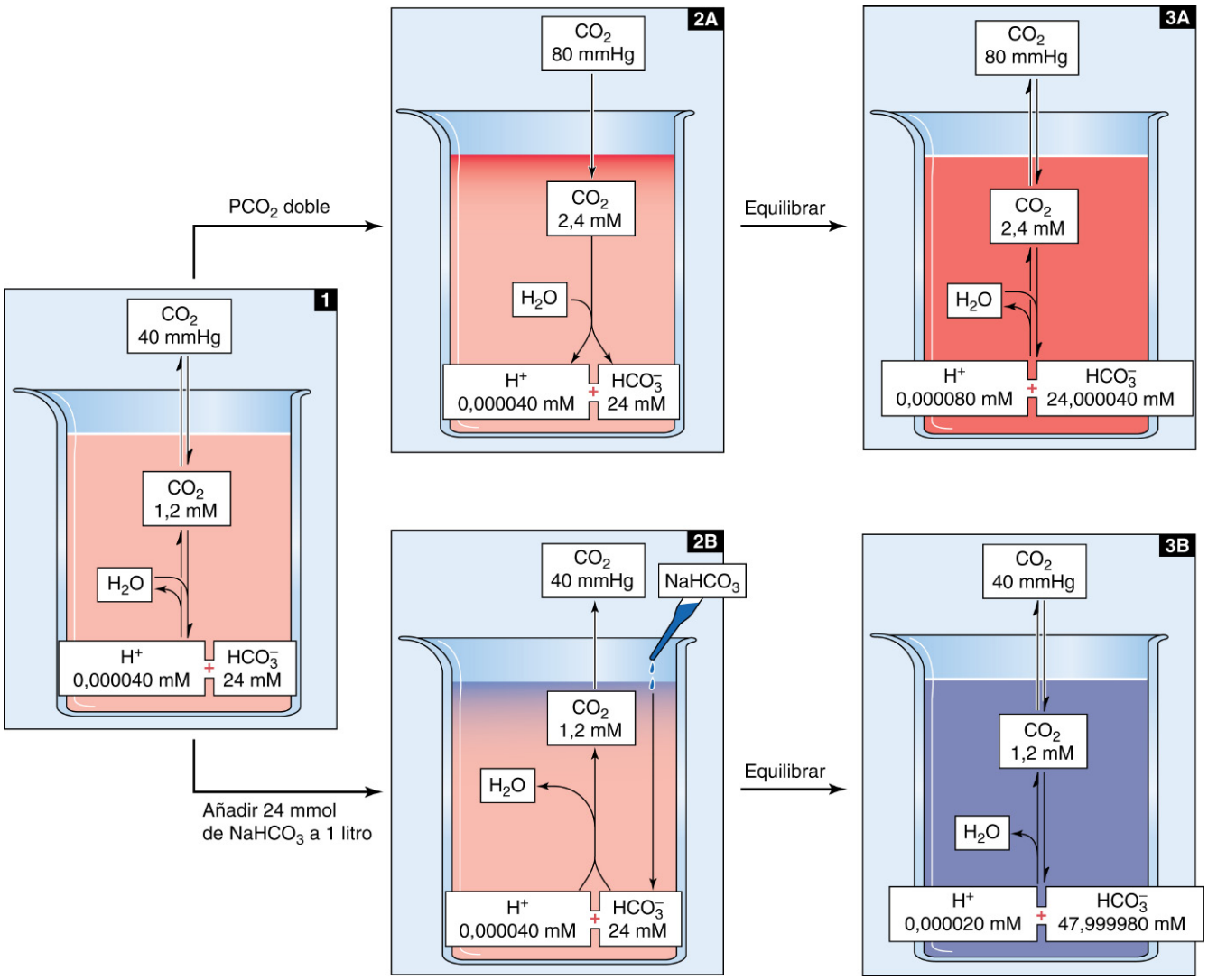


Figura 28-5 Aumento al doble de las concentraciones de CO_2 o HCO_3^-.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

TABLA 28-3 Los cuatro principales trastornos ácido-base

TRASTORNO	CAUSAS INMEDIATAS	CAUSAS CLÍNICAS	CAMBIOS EN LOS PARÁMETROS ÁCIDO-BASE ARTERIALES
Acidosis respiratoria	↑ P_{CO_2}	↓ Ventilación alveolar (p. ej., sobredosis de drogas) ↓ Capacidad de difusión pulmonar (p. ej., edema pulmonar) Desequilibrio ventilación-perfusión	pH: ↓ $[HCO_3^-]$: ↑ P_{CO_2}: ↑
Alcalosis respiratoria	↓ P_{CO_2}	↑ Ventilación alveolar causado por: Hipoxia (p. ej., aclimatación a grandes alturas) Ansiedad Intoxicación por ácido acetilsalicílico	pH: ↑ $[HCO_3^-]$: ↓ P_{CO_2}: ↓
Acidosis metabólica	Adición de ácidos distintos a H_2CO_3 Eliminación de álcali (P_{CO_2} fija)	↓ Secreción urinaria de H^+ (p. ej., insuficiencia renal) Cetoacidosis (p. ej., diabetes mellitus) Acidosis láctica (p. ej., choque) Pérdida de HCO_3^- (p. ej., diarrea grave)	pH: ↓ $[HCO_3^-]$: ↓ P_{CO_2}: sin cambio inicialmente
Alcalosis metabólica	Adición de álcali Eliminación de ácidos distintos a H_2CO_3 (P_{CO_2} fija)	Carga de HCO_3^- (p. ej., tratamiento con $NaHCO_3$) Pérdida de H^+ (p. ej., vómitos intensos)	pH: ↑ HCO_3^-: ↑ P_{CO_2}: sin cambio inicialmente

X HCO_3^-. Así, de acuerdo con la ecuación 28-14, en un estado de equilibrio se debe cumplir lo siguiente:

$$\underbrace{\begin{matrix}10^{-6,1}\text{ M}\\ \text{o}\\ 10^{-3,1}\text{ mM}\end{matrix}}_{K} = \frac{\overbrace{(0{,}000040\text{ mM}+x)}^{[H^+]}\ \overbrace{(2{,}4\text{ mM}+x)}^{[HCO_3^-]}}{\underbrace{2{,}4\text{ mM}}_{[CO_2]}} \qquad \textbf{(28-21)}$$

Al despejar X en esta ecuación, se obtiene un valor muy pequeño, próximo a 40 nmol, o 0,000040 mmol. X representa el **flujo** de CO_2 que pasa por la secuencia de reacciones $CO_2 + H_2O \rightarrow H_2CO_3 \rightarrow H^+ + HCO_3^-$ para restablecer el equilibrio. El CO_2 de la atmósfera repone el CO_2 que se consume en esta reacción, de manera que la $[CO_2]_{Dis}$ se mantiene en 2,4 mM después de haberse alcanzado el nuevo equilibrio (v. fig. 28-5, etapa 3A). El motivo por el que el flujo X es tan pequeño es que, al no haber otros amortiguadores, todos los H^+ se mantienen libres en la solución. Por tanto, solo es necesario que se forme una cantidad minúscula de H^+ antes de que la $[H^+]$ aumente casi al doble, desde 40 hasta cerca de 80 nM. Sin embargo, la $[HCO_3^-]$ experimenta tan solo un minúsculo aumento fraccional, desde 24 hasta 24,000040 mM. El aumento al doble del denominador en la ecuación 28-21 se compensa con un aumento al doble del numerador, casi todo el cual se debe al aumento casi al doble de la $[H^+]$. El pH final en este ejemplo de acidosis respiratoria es

$$\text{pH} = -\log(80\text{ nM}) = 7{,}10 \qquad \textbf{(28-22)}$$

Otra forma de llegar a la misma respuesta es introducir los valores finales de $[HCO_3^-]$ y P_{CO_2} en la ecuación de Henderson-Hasselbalch:

$$\text{pH} = 6{,}1 + \log\frac{24{,}000040\text{ mM}}{(0{,}03\text{ nM/mmHg})\cdot(80\text{ mmHg})} = 7{,}10 \qquad \textbf{(28-23)}$$

El trastorno ácido-base contrario, en el que disminuye la P_{CO_2}, es la **alcalosis respiratoria.** En una disolución que no contiene amortiguadores distintos a CO_2/HCO_3^-, la reducción de la P_{CO_2} a la mitad, desde 40 hasta 20 mmHg, haría que todas las reacciones ya mencionadas se desplazaran en la dirección contraria, de manera que el pH aumentaría 0,3, desde 7,4 hasta 7,7. Podríamos producir alcalosis respiratoria en una pipeta reduciendo la P_{CO_2} de la fase gaseosa. En los seres humanos, la hiperventilación (v. tabla 28-3) reduce la P_{CO_2} alveolar y, por tanto, la arterial (v. pág. 680).

Así, en ausencia de amortiguadores distintos a HCO_3^-, el aumento al doble de la $[CO_2]$ hace que el pH disminuya 0,3, mientras que la reducción a la mitad de la $[CO_2]$ hace que el pH aumente 0,3 (v. tabla 28-1). Debe recordarse que el logaritmo decimal de 2 es 0,3.

En ausencia de otros amortiguadores, el aumento al doble de la $[HCO_3^-]$ hace que el pH aumente 0,3

¿Qué ocurriría si aumentáramos al doble la $[HCO_3^-]$, y no la P_{CO_2}? Si comenzamos con 1 litro de disolución que tiene la composición iónica de la sangre arterial (v. fig. 28-5, etapa 1), la adición de 24 mmol de HCO_3^- (p. ej., $NaHCO_3$) desplaza el equilibrio de CO_2/HCO_3^- hacia el CO_2 (v. fig. 28-5, etapa 2B). Se alcanza el nuevo equilibrio cuando X mmol de HCO_3^- se combinan con X H^+ para producir X CO_2 y X H_2O. Como el sistema está *abierto al* CO_2, la generación de X mmol de CO_2 no produce ninguna alteración de la $[CO_2]_{Dis}$; el CO_2 recién formado simplemente escapa a la atmósfera. Así, según la ecuación 28-14, en equilibrio debe cumplirse lo siguiente:

$$\underbrace{\begin{matrix}10^{-6,1}\text{ M}\\ \text{o}\\ 10^{-3,1}\text{ mM}\end{matrix}}_{K} = \frac{\overbrace{(0{,}000040\text{ mM}-x)}^{[H^+]}\ \overbrace{(48\text{ mM}-x)}^{[HCO_3^-]}}{\underbrace{1{,}2\text{ mM}}_{[CO_2]_{fija}}} \qquad \textbf{(28-24)}$$

La resolución de esta ecuación da un valor de X de casi 0,000020 mM. Así, en ausencia de otros amortiguadores, el aumento inicial al doble de la $[HCO_3^-]$ desde 24 hasta 48 mM hace que

booksmedicos.org

booksmedicos.org

la $[H^+]$ disminuya casi la mitad, desde 40 hasta 20 nM. Aunque la $[HCO_3^-]$ también disminuye 20 nM, su cambio fraccional desde 48 hasta 47,999980 mM es insignificante. El pH final es:

$$pH = -\log(20\ nM) = 7{,}70 \qquad \textbf{(28-25)}$$

La ecuación de Henderson-Hasselbalch da el mismo resultado:

$$pH = 6{,}1 + \log\frac{47{,}999980\ mM}{(0{,}03\ mM/mmHg)\cdot(40\ mmHg)} = 7{,}70 \qquad \textbf{(28-26)}$$

Así, en ausencia de amortiguadores distintos a HCO_3^-, el aumento al doble de la $[HCO_3^-]$ hace que el pH aumente ~0,3. En lugar de añadir HCO_3^-, podríamos producir un efecto idéntico añadiendo la misma cantidad de una base fuerte (p. ej., NaOH), como hicimos en la figura 28-3, etapas 2B y 3B, o *retirando* la misma cantidad de ácido fuerte (p. ej., HCl). Aunque la retirada de HCl de una disolución en un matraz puede parecer artificial, la retirada del HCl gástrico del cuerpo se produce durante los vómitos (v. tabla 28-3). **N28-7** También podríamos añadir una base *débil* (p. ej., NH_3) o eliminar un ácido *débil* (p. ej., ácido láctico) distinto al CO_2 y al H_2CO_3. Sin embargo, para producir la misma carga alcalina, tendríamos que añadir o eliminar más cantidad de una base o un ácido *débil* que de una base o un ácido *fuerte*. Todas estas maniobras, realizadas a una P_{CO_2} fija, son ejemplos de **alcalosis metabólica,** «alcalosis» porque aumenta el pH, y «metabólica» porque las causas clínicas habituales son trastornos del metabolismo.

El trastorno ácido-base opuesto, en el que se retira HCO_3^- u otro álcali, o se añade un ácido distinto a CO_2 y H_2CO_3, es la **acidosis metabólica.** Si se comienza con una disolución que tiene la composición iónica de la sangre arterial, la eliminación de la mitad del HCO_3^- inicial, la eliminación de NaOH 12 mM o la adición de HCl 12 mM haría que todas las reacciones ya mencionadas se desplazaran en la dirección opuesta, de modo que el pH disminuiría 0,3, desde 7,4 hasta 7,1. Las causas habituales de acidosis metabólica en seres humanos son la insuficiencia renal y diversos trastornos metabólicos (v. tabla 28-3).

En la ecuación 28-26 hemos visto que el pH de una disolución que contiene CO_2/HCO_3^- no depende de la $[HCO_3^-]$ ni de la P_{CO_2} en sí mismas, sino de su proporción. Como el riñón es el responsable de controlar la $[HCO_3^-]$ del plasma sanguíneo (v. cap. 39), y como el pulmón es el responsable de controlar la P_{CO_2} (v. cap. 31), el pH del plasma sanguíneo está bajo el control dual de ambos sistemas orgánicos, concepto que se puede representar con una variante extravagante de la ecuación de Henderson-Hasselbalch:

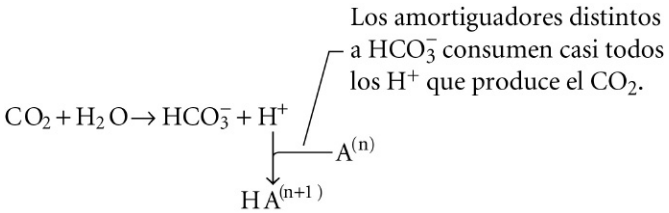
$$pH = \text{constante} + \log\frac{\text{riñones}}{\text{pulmones}} \qquad \textbf{(28-27)}$$

QUÍMICA ÁCIDO-BASE EN PRESENCIA DE CO_2/HCO_3^- Y AMORTIGUADORES DISTINTOS A HCO_3^-: DIAGRAMA DE DAVENPORT

Hasta ahora, nuestro análisis se ha centrado en sistemas sencillos en los que los únicos amortiguadores del pH son: 1) uno o más amortiguadores distintos a HCO_3^-, o 2) CO_2/HCO_3^-. En estas circunstancias es relativamente sencillo predecir los efectos de los trastornos ácido-base. Sin embargo, los sistemas biológicos reales son mezclas de CO_2/HCO_3^- y muchos amortiguadores distintos a HCO_3^-. Así, para comprender los efectos de los trastornos ácido-base respiratorios y metabólicos en un sistema biológico debemos considerar múltiples equilibrios simultáneos, uno para CO_2/HCO_3^- (se describe en la ecuación 28-16) y uno para cada uno de los amortiguadores distintos a HCO_3^- (cada uno descrito por su versión de la ecuación 28-5). No se puede obtener una solución precisa a un problema con tanta importancia clínica. Un abordaje es utilizar un ordenador para hacer aproximaciones cada vez más precisas de la respuesta correcta. Otro método, más intuitivo, es usar un método gráfico para estimar el pH final. El diagrama de Davenport es la mejor herramienta de este tipo.

El diagrama de Davenport es una herramienta gráfica para interpretar los trastornos ácido-base en la sangre

¿Qué le ocurre al pH de la sangre (una compleja mezcla que incluye muchos amortiguadores distintos a HCO_3^-) cuando la P_{CO_2} aumenta al doble? Simplificamos la situación agrupando las acciones de todos los amortiguadores distintos a HCO_3^-, de modo que $H^+ + A^{(n)} \rightleftarrows HA^{(n+1)}$ representa las acciones de *todos* los amortiguadores distintos a HCO_3^-. Cuando elevamos la P_{CO_2}, casi todos los H^+ recién formados reaccionan con $A^{(n)}$ para formar $HA^{(n+1)}$, de modo que la $[H^+]$ aumenta tan solo ligeramente.



(28-28)

En este método simplificado, el pH final depende de dos reacciones de amortiguación opuestas, una en la que participa CO_2/HCO_3^- y otra en la que participa $HA^{(n+1)}/A^{(n)}$. El cálculo del pH final precisa la resolución de dos ecuaciones simultáneas, una para cada reacción de amortiguación.

El amortiguador CO_2/HCO_3^- La primera de las dos ecuaciones que debemos resolver simultáneamente es la reorganización de la ecuación de Henderson-Hasselbalch (v. ecuación 28-16):

$$[HCO_3^-] = s \times P_{CO_2} \cdot 10^{(pH - pK_{CO_2})} \qquad \textbf{(28-29)}$$

Para una P_{CO_2} de 40 mmHg, la ecuación precisa que la $[HCO_3^-]$ sea 24 mM cuando el pH es 7,40, como en el plasma de la sangre arterial normal. Si el pH disminuye 0,3 con esta misma P_{CO_2}, la ecuación 28-29 afirma que la $[HCO_3^-]$ debe disminuir a la mitad, hasta 12 mM. Por el contrario, si el pH aumenta 0,3, la $[HCO_3^-]$ debe aumentar al doble, hasta 48 mM. La columna azul de la tabla 28-4 muestra los valores de $[HCO_3^-]$ que predice la ecuación 28-29 para distintos valores de pH cuando la P_{CO_2} es 40 mmHg. La representación de estos valores de $[HCO_3^-]$ en función del pH muestra la curva azul marcada como «P_{CO_2} = 40 mmHg» en la figura 28-6*A*. Esta curva, conocida como **isobara** o isopleta (del griego *isos* [igual] + *pletein* [estar lleno]) de CO_2, representa todas las posibles combinaciones de $[HCO_3^-]$ y pH a una P_{CO_2} de 40 mmHg. La tabla 28-4 también resume los valores de $[HCO_3^-]$ que se encuentran con valores de P_{CO_2} de 20 y 80 mmHg. Obsérvese que a una P_{CO_2} de 20 (columna naranja), que representa alcalosis respiratoria, los valores de $[HCO_3^-]$ son la mitad de los que se observan con una P_{CO_2} de 40 al mismo pH. A una P_{CO_2} de 80 (columna verde), que representa acidosis respiratoria, los valores de $[HCO_3^-]$ son el doble de los que se miden a

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N28-7 Alcalosis metabólica causada por vómitos

Colaboración de Walter Boron

Como el estómago segrega HCl hacia la luz del estómago, los vómitos necesariamente producen una pérdida neta de HCl, N28-9 y esto en sí mismo produce cierto grado de alcalosis metabólica (v. pág. 635). Además, la pérdida de Cl^- produce contracción de volumen, es decir, una disminución del **volumen circulante efectivo** (v. págs. 554-555). La multiforme respuesta del cuerpo a esta contracción de volumen (v. pág. 838) incluye la estimulación del eje de renina-angiotensina-aldosterona, cuyo punto final es un aumento de la retención de NaCl y la retención obligada, por gradiente osmótico, de H_2O. Sin embargo, a nivel del túbulo proximal renal, las mayores concentraciones de angiotensina II sistémica producen un aumento de la reabsorción no solo de NaCl, sino también de $NaHCO_3$. Además, a nivel de la nefrona distal, las mayores concentraciones de aldosterona producen un aumento de la reabsorción no solo de NaCl, sino también de $NaHCO_3$. La consecuencia es que los estímulos hormonales que representan la respuesta adecuada a la perdida de volumen producen, como efecto colateral, una alcalosis metabólica. El tratamiento adecuado de esta **alcalosis por contracción** no es infundir al paciente $NaHCO_3$, sino reponer el volumen perdido administrando «disolución salina normal» por vía intravenosa. Cuando el volumen circulante efectivo vuelve a la normalidad, se elimina el estímulo del eje de renina-angiotensina-aldosterona y se resuelve el trastorno ácido-base.

Es interesante señalar que, aunque la perdida de volumen hace que el riñón retenga no solo NaCl, sino también $NaHCO_3$ de forma inadecuada, no ocurre lo contrario. Es decir, la acidosis respiratoria o metabólica hace que el riñón retenga $NaHCO_3$ y disminuya la reabsorción de NaCl para mantener un volumen circulante efectivo constante.

Lo que todo esto nos enseña es que la defensa del volumen circulante efectivo supera a todo, incluyendo la homeostasis ácido-base. Sin embargo, los mecanismos del cuerpo para regular el equilibrio ácido-base son mucho más sofisticados que los que regulan el volumen circulante efectivo. Por ello, la respuesta a la acidosis o la alcalosis es precisa y adecuada, y no supone cambios inadecuados del volumen circulante efectivo que, de producirse, causarían hipertensión o hipotensión.

N28-9 Equivalencia de la adición de HCO_3^-, la adición de OH^- y la eliminación de H^+

Colaboración de Walter Boron

Imagínese que comenzamos con 1 litro de una disolución acuosa a 37 °C. Esta disolución simula al plasma sanguíneo, CO_2 al 5%/HCO_3^- 24 mM a pH 7,4, y el sistema está «abierto» para el CO_2 (es decir, el CO_2 puede entrar y salir libremente de la disolución acuosa para mantener constante la $[CO_2]$). Además, esta disolución contiene un amortiguador distinto a HCO_3^- ($HA^{(n+1)} \rightleftarrows H^+ + A^{(n)}$) con una capacidad de amortiguación de 25 mM/unidad de pH.

Adición de $NaHCO_3$

Si se añade 1 mmol de $NaHCO_3$ a esta disolución de 1 litro, entonces la $[HCO_3^-]$ aumentaría instantáneamente en 1 mM. Por supuesto, a lo largo del tiempo, las reacciones posteriores hacen que la $[HCO_3^-]$ disminuya gradualmente a medida que el HCO_3^- añadido se equilibra con el amortiguador CO_2/HCO_3^- preexistente de acuerdo con las reacciones generales:

$$HCO_3^- + H^+ \rightarrow CO_2 + H_2O \qquad \textbf{(NE 28-25)}$$

Además, como el consumo de HCO_3^- se acompaña de consumo de H^+, el pH aumentará gradualmente, lo que a su vez altera el equilibrio de los amortiguadores distintos a HCO_3^-:

$$HA^{(n+1)} \rightarrow H^+ + A^{(n)} \qquad \textbf{(NE 28-26)}$$

Por tanto, el aumento del pH hace que el equilibrio $HA^{(n+1)}/A^{(n)}$ se desplace hacia la derecha, con el consiguiente aumento de la $[A^{(n)}]$. En consecuencia, el $\Delta[HCO_3^-]$ final sería <1 mM. Sin embargo, los cambios de la $[HCO_3^-]$ y la $[A^{(n)}]$ serían muy próximos a 1 mM (es decir, la cantidad de $NaHCO_3$ que se añadió inicialmente):

$$\Delta[HCO_3^-] + \Delta[A^{(n)}] \cong 1\,mM \qquad \textbf{(NE 28-27)}$$

El motivo por el que utilizamos «aproximadamente igual» en la ecuación anterior es que una cantidad minúscula del HCO_3^- añadido hace que aumente el pH (es decir, no se refleja en $\Delta[A^{(n)}]$).

Adición de NaOH

Imagínese que, en lugar de añadir $NaHCO_3$, añadimos 1 mmol de NaOH a nuestra disolución de 1 litro. Podemos *imaginar* que prácticamente todos los OH^- añadidos reaccionan con el CO_2 para formar una cantidad equivalente de HCO_3^-:

$$OH^- + CO_2 \rightarrow HCO_3^- \qquad \textbf{(NE 28-28)}$$

(Nota: esta reacción es equivalente a $CO_2 + H_2O \rightarrow HCO_3^- + H^+$.) Por tanto, la $[HCO_3^-]$ aumentaría casi 1 mM. El motivo porque decimos «casi» es que una minúscula fracción de los OH^- añadidos se equilibraría con los H^+ y el H_2O, haciendo que aumentara el pH:

$$OH^- + H^+ \rightarrow H_2O \qquad \textbf{(NE 28-29)}$$

Este consumo de OH^- haría que aumentara el pH, lo que a su vez haría que el equilibrio $HA^{(n+1)}/A^{(n)}$ se desplazara hacia la derecha:

$$HA^{(n+1)} \rightleftarrows H^+ + A^{(n)} \qquad \textbf{(NE 28-30)}$$

En consecuencia, $[A^{(n)}]$ aumentaría una cantidad muy pequeña. Sin embargo, al mismo tiempo la reacción $CO_2 + H_2O \rightleftarrows HCO_3^- + H^+$ no está en equilibrio porque el HCO_3^- que hemos formado en la ecuación NE 28-28 da una $[HCO_3^-]$ demasiado elevada para la $[H^+]$ que hay. Por tanto, la ecuación NE 28-28 se invertiría parcialmente, liberando más OH^- para que reaccionaran con los H^+, dando lugar a la formación de todavía más $A^{(n)}$. Esta inversión de la ecuación NE 28-28 (la disminución secundaria de la $[HCO_3^-]$) continuaría hasta que prácticamente todas las reacciones de la ecuaciónNE 28-28 y la ecuación NE 28-30 estuvieran en equilibrio. Este proceso está ilustrado por las imágenes del lado derecho de la figura 28-7. En consecuencia, el $\Delta[HCO_3^-]$ final sería menor que la cifra de ~1 mM que hemos predicho con la ecuación NE 28-28. No obstante, los

(Continúa)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N28-9 Equivalencia de la adición de HCO_3^-, la adición de OH^- y la eliminación de H^+ *(cont.)*

cambios de la $[HCO_3^-]$ y la $[A^{(n)}]$ llegarían a ser muy próximos a 1 mM (es decir, la cantidad de NaOH añadido):

$$\Delta[HCO_3^-] + \Delta[A^{(n)}] \cong 1\,mM \qquad \textbf{(NE 28-31)}$$

De hecho, estos valores de $\Delta[HCO_3^-]$ y $\Delta[A^{(n)}]$ de la ecuación NE 28-31 (es decir, el ejemplo en el que añadimos 1 mmol de NaOH) son precisamente los mismos que los de la ecuación NE 28-27 (es decir, el ejemplo en el que añadimos 1 mmol de $NaHCO_3$).

Aquí se deben hacer dos advertencias. Primero, la reacción de la ecuación NE 28-28 sería muy lenta si no se añade **anhidrasa carbónica.** N18-3 Pese a ello, incluso sin anhidrasa carbónica, esta reacción finalmente llegaría a un equilibrio y podríamos imaginar que la $[HCO_3^-]$ finalmente aumentaría en casi 1 mM. Segundo, en este experimento mental estamos «imaginando» que los OH^- añadidos reaccionan inicialmente solo con el CO_2 para formar HCO_3^- ~1 mM, y parte de este HCO_3^- se disocia posteriormente para dar algo de CO_2 y OH^-. De hecho, una cantidad considerable de los OH^- que añadimos originalmente también reaccionarán instantáneamente con los H^+ (de acuerdo con la ecuación NE 28-29), lo que a su vez llevará a la formación de $A^{(n)}$ en la ecuación NE 28-30.

Eliminación de HCl

Por último, imagínese que pudiéramos eliminar mágicamente 1 mmol de HCl de 1 litro de nuestra disolución de CO_2/HCO_3^-. En la vida real podríamos eliminar estos H^+ consumiéndolos en una reacción química (o bioquímica) o transportándolos fuera de algún compartimento biológico (p. ej., el citosol). Podríamos *imaginar* que el HCl que eliminamos hace que el equilibrio de CO_2/HCO_3^- se desplace, haciendo que la $[HCO_3^-]$ aumente casi 1 mM:

$$CO_2 + H_2O \rightarrow H^+ + HCO_3^- \qquad \textbf{(NE 28-32)}$$

El CO_2 consumido procedería de la atmósfera. Una pequeña cantidad de los H^+ que hemos eliminado reducirían el pH:

$$H_2O \rightarrow OH^- + H^+ \qquad \textbf{(NE 28-33)}$$

Sin embargo, la reacción de la ecuación NE 28-32 no estaría en equilibrio porque el aumento de la $[HCO_3^-]$ sería desproporcionado en relación con la disminución de la $[H^+]$. Por tanto, la reacción de la ecuación NE 28-30 empezaría a invertirse, consumiendo parte del HCO_3^- ~1 mM que se formó inicialmente. Además, la reacción de $HA^{(n+1)}/A^{(n)}$ tampoco estaría en equilibrio porque la $[H^+]$ ha disminuido sin ningún cambio de la $[A^{(n)}]$ ni de la $[HA^{(n+1)}]$. En consecuencia, ocurrirá lo siguiente:

$$HA^{(n+1)} \rightarrow H^+ + A^{(n)} \qquad \textbf{(NE 28-34)}$$

De hecho, la reacción de la ecuación NE 28-32 seguiría invirtiéndose, liberando algo de HCO_3^- además de una cantidad igual de H^+ para su consumo en la ecuación NE 28-34. Finalmente, las reacciones de las ecuaciones NE 28-32 a NE 28-34 estarían en equilibrio. En este momento,

$$\Delta[HCO_3^-] + \Delta[A^{(n)}] \cong 1\,mM \qquad \textbf{(NE 28-35)}$$

De hecho, los valores de $\Delta[HCO_3^-]$ y $\Delta[A^{(n)}]$ en la ecuación NE 28-35 (es decir, este ejemplo en el que hemos eliminado 1 mmol de HCl) son precisamente los mismos que en la ecuación NE 28-27 (es decir, el ejemplo en el que hemos añadido 1 mmol de $NaHCO_3$) y en la ecuación NE 28-31 (es decir, el ejemplo en el que hemos añadido 1 mmol de NaOH).

Resumen

Por tanto, independientemente de que añadamos 1 mmol de $NaHCO_3$, añadamos 1 mmol de NaOH o eliminemos 1 mmol de HCl… al final el resultado es el mismo. Los sistemas amortiguadores CO_2/HCO_3^- y $HA^{(n+1)}/A^{(n)}$ acabarán estando en equilibrio, y en cada uno de los ejemplos la $[HCO_3^-]$ aumentará la misma cantidad, la $[A^{(n)}]$ aumentará la misma cantidad y el pH aumentará la misma cantidad.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

TABLA 28-4 Relación entre HCO_3^- y pH a tres valores fijos de P_{CO_2}

	$[HCO_3^-]$ (mM)		
pH	P_{CO_2} = 20 mmHg	P_{CO_2} = 40 mmHg	P_{CO_2} = 80 mmHg
7,1	6 mM	12 mM	24 mM
7,2	8	15	30
7,3	10	19	38
7,4	12	**24**	48
7,5	15	30	60
7,6	19	38	76
7,7	24	48	96

una P_{CO_2} de 40. Cada una de las isobaras de la figura 28-6*A* aumenta exponencialmente con el pH. La pendiente de cada isobara también aumenta exponencialmente con el pH y representa la $\beta_{abierto}$ para CO_2/HCO_3^-. A un pH determinado, una isobara que representa una mayor P_{CO_2} (es decir, una mayor $[HCO_3^-]$) tiene una pendiente más inclinada, tal y como predice la ecuación 28-20.

Amortiguadores distintos a HCO_3^- La segunda de las dos ecuaciones que debemos resolver simultáneamente describe la reacción conjunta de todos los amortiguadores distintos a HCO_3^-. Para comprender el origen de esta ecuación, comenzamos con la curva verde (rodeada por curvas negras) de la figura 28-6*B*, la **curva de titulación** de un único amortiguador distinto del HCO_3^- con un p*K* de 7 y una concentración de amortiguador total de 12,6 mM (igual que en la curva verde de la fig. 28-2*B*). A un pH de 10, la $[HA^{(n+1)}]$ de este único amortiguador es muy baja porque casi todo el «A» está en forma de $A^{(n)}$. A medida que reducimos el pH añadiendo

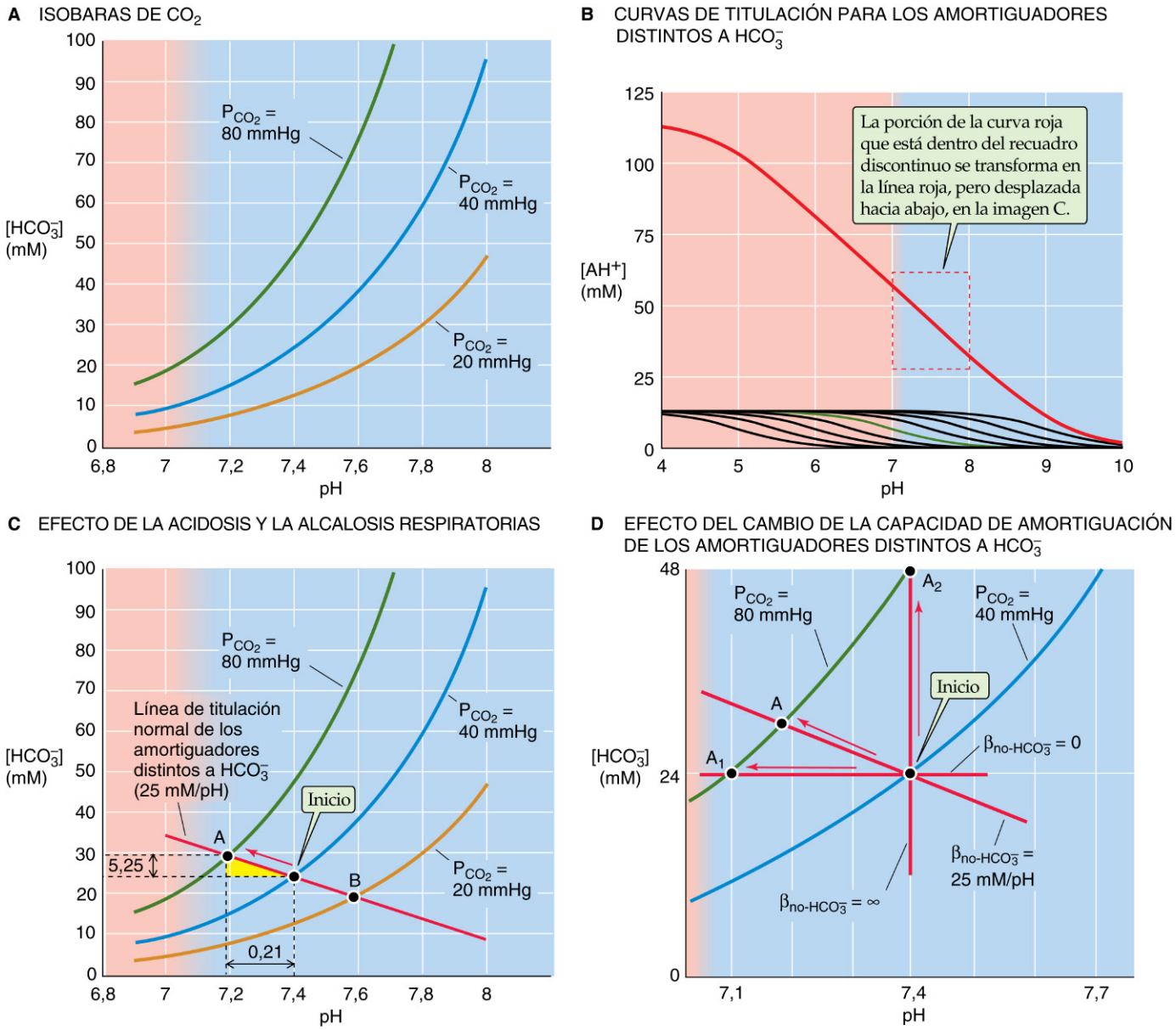


Figura 28-6 Diagrama de Davenport. En **A,** las tres isobaras son las curvas de titulación con CO_2 fijo. En **B,** la disolución contiene nueve amortiguadores, cada uno de ellos a una concentración de 12,6 mM y con valores de p*K* espaciados de forma homogénea y separados entre sí 0,5 unidades de pH, como en la figura 28-2*B*. En **C,** la flecha roja representa la transición desde un estado ácido-base normal para la sangre («Inicio») hasta la acidosis respiratoria (punto A) que se produce cuando se eleva la P_{CO_2} hasta 80 mmHg. El punto B representa la alcalosis respiratoria que se produce al reducir la P_{CO_2} hasta 20 mmHg. En **D,** los puntos marcados representan los resultados de la acidosis respiratoria cuando $\beta_{no\text{-}HCO_3^-}$ es cero (punto A_1), 25 mM/pH (punto A) e infinito (punto A_2).

booksmedicos.org

booksmedicos.org

sucesivamente pequeñas cantidades de HCl, la $[HA^{(n+1)}]$ aumenta gradualmente, con más rapidez cuando el pH es igual a la p*K*. De hecho, a cualquier pH, la pendiente de esta curva es el negativo de la β de este único amortiguador. Las curvas negras de la figura 28-6*B* son las curvas de titulación de otros ocho amortiguadores, cada uno de ellos presente a una [AT] de 12,6 mM, con valores de p*K* espaciados homogéneamente a intervalos de 0,5 unidades de pH a ambos lados de 7. La curva roja de la figura 28-6*B* es la suma de las curvas de titulación de los nueve amortiguadores. **N28-8** Su pendiente (el valor negativo de la capacidad de amortiguación total de los nueve amortiguadores) es notablemente constante en un amplio intervalo de pH. (La curva roja de la figura 28-2*B* muestra cómo varía β, la pendiente de la curva roja de la figura 28-6*B*, con el pH.) La curva roja de la figura 28-6*B* representa la segunda de las dos ecuaciones que debemos resolver simultáneamente.

Resolución del problema La figura 28-6*C* es un diagrama de Davenport, una combinación de las tres isobaras de CO_2 de la figura 28-6*A* y la parte lineal de la curva de titulación roja de los amortiguadores distintos a HCO_3^- de la figura 28-6*B*. La línea de titulación roja de los amortiguadores distintos a HCO_3^- (que representa la $\beta_{no\text{-}HCO_3^-}$ de la sangre entera, 25 mM/unidad de pH) corta la isobara del CO_2 para una P_{CO_2} de 40 en el punto señalado como «Inicio», que representa las condiciones iniciales para la sangre arterial. En esta intersección, el sistema amortiguador formado por CO_2/HCO_3^- y los amortiguadores distintos a HCO_3^- están simultáneamente en equilibrio.

Ya podemos responder a la pregunta que se planteó al comienzo de este apartado: ¿cuál será el pH final cuando aumentemos la P_{CO_2} de la sangre entera desde 40 hasta 80 mmHg? Las condiciones de equilibrio finales de este caso de *acidosis respiratoria* deben estar descritas por un punto que esté simultáneamente en la línea de titulación roja correspondiente a los amortiguadores distintos a HCO_3^- y en la isobara verde correspondiente a 80 mmHg. Obtener la respuesta utilizando el diagrama de Davenport precisa un proceso en tres pasos:

Paso 1: identificar el punto en la intersección de la isobara de la P_{CO_2} inicial y la línea de titulación de los amortiguadores distintos a HCO_3^- inicial (v. fig. 28-6*C*, «Inicio»).

Paso 2: identificar la isobara que describe la P_{CO_2} *final* (en este caso, 80 mmHg).

Paso 3: seguir la línea de titulación de los amortiguadores distintos a HCO_3^- hasta su intersección con la isobara de la P_{CO_2} final. En la figura 28-6*C*, esta intersección se produce en el punto A, que corresponde a un pH de 7,19 y una $[HCO_3^-]$ de 29,25 mM.

Como ya se ha señalado, en *ausencia* de amortiguadores distintos a HCO_3^-, este mismo aumento al doble de la P_{CO_2} produce una mayor disminución del pH, desde 7,4 hasta 7,1.

Siguiendo tres pasos similares podemos utilizar el diagrama de Davenport para predecir el pH y la $[HCO_3^-]$ finales en condiciones de *alcalosis respiratoria*. Por ejemplo, ¿cuál sería el efecto de reducir la P_{CO_2} a la mitad, desde 40 hasta 20 mmHg? En la figura 28-6*C* se debe seguir la línea de titulación roja correspondiente a los amortiguadores distintos a HCO_3^- desde «Inicio» hasta su intersección con la isobara naranja correspondiente a una P_{CO_2} de 20 mmHg (punto B), que corresponde a un pH de 7,60 y una $[HCO_3^-]$ de 19 mM. Si la disolución *no* hubiera contenido amortiguadores distintos a HCO_3^-, la reducción a la mitad de la P_{CO_2} habría producido un mayor aumento del pH, desde 7,4 hasta 7,7.

La cantidad de HCO_3^- que se forma o se consume durante los trastornos ácido-base «respiratorios» aumenta con la $\beta_{no\text{-}HCO_3^-}$

Aunque es razonable centrarse en el CO_2 durante los trastornos ácido-base respiratorios, sería erróneo asumir que la $[HCO_3^-]$ es constante. Por ejemplo, en la figura 28-6*C*, en la que la $\beta_{no\text{-}HCO_3^-}$ es 25 mM/unidad de pH, el aumento de la P_{CO_2} desde 40 hasta 80 mmHg hace que la $[HCO_3^-]$ aumente desde 24 hasta 29,25 mM. Por tanto, en cada litro de disolución, 5,25 mmol de CO_2 se combinan con 5,25 mmol de H_2O para formar 5,25 mmol de HCO_3^- (que vemos como el valor de $\Delta[HCO_3^-]$ entre «Inicio» y el punto A) y 5,25 mmol de H^+. Casi todos estos H^+ desaparecen, porque ~5,25 mmol de los amortiguadores distintos a HCO_3^- desprotonados ($A^{(n)}$) consumen H^+ para formar ~5,25 mmol de sus ácidos débiles conjugados ($HA^{(n+1)}$). Así, el flujo que transita por la secuencia de reacciones de la ecuación 28-28 es de ~5,25 mmol para cada litro de solución.

$$CO_2 + H_2O \xrightarrow{5{,}25\ mM} HCO_3^- + H^+ \qquad \sim 5{,}25\ mM \dashv A^{(n)} \downarrow HA^{(n+1)} \qquad \textbf{(28-30)}$$

Por tanto, los amortiguadores distintos a HCO_3^- impulsan la conversión de CO_2 en HCO_3^-. Estos amortiguadores minimizan el aumento de la $[H^+]$ libre que puede producir un determinado flujo de CO_2. Así, con una $\beta_{no\text{-}HCO_3^-}$ elevada, una gran cantidad de CO_2 debe «fluir» por la ecuación 28-30 antes de que las concentraciones libres de HCO_3^- y H^+ aumenten lo suficiente para satisfacer el equilibrio de CO_2/HCO_3^- (v. ecuación 28-14).

La $\beta_{no\text{-}HCO_3^-}$ varía con el contenido de hemoglobina de la sangre. En consecuencia, los pacientes con anemia tienen una $\beta_{no\text{-}HCO_3^-}$ baja, mientras que los pacientes con policitemia tienen una $\beta_{no\text{-}HCO_3^-}$ alta.

La figura 28-6*D* ilustra la importancia de la $\beta_{no\text{-}HCO_3^-}$. Si la $\beta_{no\text{-}HCO_3^-}$ es cero, la línea de titulación de los amortiguadores distintos a HCO_3^- es horizontal y el aumento al doble de la P_{CO_2} desde 40 hasta 80 mmHg no modifica de forma significativa la $[HCO_3^-]$ (v. fig. 28-6*D*, punto A_1); esto verifica nuestra conclusión anterior (v. fig. 28-5, etapa 3A). De manera simultánea el pH disminuye 0,3, que corresponde a un aumento aproximadamente al doble de la $[H^+]$. Por tanto, el aumento al doble de la $[CO_2]$ lleva a un aumento al doble del producto $[HCO_3^-][H^+]$, para que el cociente $[HCO_3^-][H^+]/[CO_2]$ (la constante de equilibrio, *K*) no se modifique (tabla 28-5, hilera

TABLA 28-5 Relación entre la $\beta_{no\text{-}HCO_3^-}$ y la cantidad de HCO_3^- que se forma en respuesta a un aumento al doble de la P_{CO_2}

CAPACIDAD DE AMORTIGUACIÓN POR AMORTIGUADORES DISTINTOS A $\beta_{NO\text{-}HCO_3^-}$	ΔpH	HCO_3^- FORMADO (mM)	Δ FRACCIONAL $[H^+]$	Δ FRACCIONAL $[HCO_3^-]$	Δ FRACCIONAL $[HCO_3^-] \times$ Δ FRACCIONAL $[H^+]$
0	−0,30	0,000040	1,999997	1,000002	2,00
25	−0,21	5,25	1,71	1,17	2,00
∞	0	24,0	1,00	2,00	2,00

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N28-8 Diagrama de Davenport: construcción de la línea de los amortiguadores distintos a HCO_3^-

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

La **línea de los amortiguadores distintos a HCO_3^-** (la línea roja de la fig. 28-6*B, C*) describe la capacidad de amortiguación de *todos los amortiguadores distintos a CO_2/HCO_3^-* ($\beta_{no\text{-}HCO_3^-}$). En la sangre entera (aquí nos referimos a la línea como la **línea de amortiguadores de la sangre**) hay cientos de grupos de amortiguadores que pueden contribuir a la capacidad de amortiguación total no relacionada con el HCO_3^-. Cada uno de estos grupos de amortiguadores tiene su propia p*K* y su propia concentración, y, por tanto, su propia curva con forma de campana (igual que las nueve curvas pequeñas de la figura 28-2*B*) que describe la dependencia de su capacidad de amortiguación respecto del pH. Cada uno de estos grupos de amortiguadores también tiene su propia curva de titulación, como se muestra en la fig. 28-6*B,* y la suma de estas curvas de titulación (la curva roja de esta figura) es la curva de titulación combinada de estos amortiguadores (es decir, la $\beta_{no\text{-}HCO_3^-}$). Debe observarse que esta curva roja es casi una línea recta en el intervalo del pH fisiológico. En otras palabras, en el intervalo fisiológico, la pendiente de la línea roja es prácticamente constante, lo que es otra forma de decir que la capacidad de amortiguación de los amortiguadores distintos a HCO_3^- es casi constante en este intervalo de pH, tal y como se ilustra en la figura 28-2*B*.

Ya sabemos, de la ecuación 28-8 (que se reproduce más adelante como la ecuación NE 28-21), que podemos definir la capacidad de amortiguación en relación con la cantidad de ácido fuerte añadida a una solución:

$$\beta_{no\text{-}HCO_3^-} \equiv \frac{\Delta\overbrace{[\text{ácido fuerte}]}^{\text{moles/litro}}}{\Delta pH} \qquad \textbf{(NE 28-21)}$$

Desde la perspectiva de los amortiguadores distintos a HCO_3^- que intervienen durante la acidosis respiratoria, Δ[ácido fuerte] es la cantidad de H^+ formados a partir del CO_2 y el H_2O como consecuencia del aumento de la P_{CO_2} (v. flecha desde «Inicio» hasta el punto A de la fig. 28-6*C*). Como la acidosis respiratoria produce HCO_3^- y H^+ en una proporción 1:1, la cantidad de $HCO3^-$ formada durante la acidosis respiratoria —es decir, $[HCO_3^-]_{final} - [HCO_3^-]_{inicial} = \Delta[HCO_3^-]$— es equivalente a la cantidad de H^+ añadidos (Δ[ácido fuerte]). Por tanto, podemos sustituir Δ[ácido fuerte] en la ecuación NE 28-21 por $\Delta[HCO_3^-]$ y, por tanto, de forma algo paradójica, expresar la capacidad de amortiguación de los amortiguadores distintos a HCO_3^- en función de la $[HCO_3^-]$:

$$\beta_{no\text{-}HCO_3^-} \equiv \frac{\Delta[\text{ácido fuerte}]}{\Delta pH} \cong \frac{\Delta[HCO_3^-]}{\Delta pH} = \frac{[HCO_3^-]_{ini} - [HCO_3^-]}{pH - pH_{ini}}$$

(NE 28-22)

$[HCO_3^-]_{ini}$ y pH_{ini} representan valores iniciales (antes de aumentar la P_{CO_2}, es decir, el punto marcado «Inicio» en la fig. 28-6*C*), y $[HCO_3^-]$ y pH representa los valores *finales* (después de aumentar la P_{CO_2}, es decir, el punto A de la fig. 28-6*C*). La ecuación que describe la línea de los amortiguadores distintos a HCO_3^- es simplemente una reorganización de la ecuación NE 28-22:

$$[HCO_3^-] = [HCO_3^-]_{ini} - \beta_{no\text{-}HCO_3^-} \times (pH - pH_{ini}) \qquad \textbf{(NE 28-23)}$$

Esta ecuación describe una línea cuya pendiente es el valor *negativo* de $\beta_{no\text{-}HCO_3^-}$. Para la sangre entera, la $\beta_{no\text{-}HCO_3^-}$ es 25 mM/unidad de pH, de manera que la pendiente de la línea es −25 mM/unidad de pH en la figura 28-6*C*. Debe tenerse en cuenta que, como hemos asumido que la capacidad de amortiguación de los amortiguadores distintos a HCO_3^- se mantiene constante en el intervalo de pH de interés y como esta capacidad de amortiguadores está representada por la *pendiente* de la curva de amortiguadores distintos a HCO_3^- de la figura 28-6*C,* la función que describe esta capacidad de amortiguación debe ser una línea recta (es decir, una función con una pendiente constante).

Ahora ya podemos comprender por qué, en la figura 28-6*C,* la línea de los amortiguadores distintos a HCO_3^- (v. ecuación NE 28-23) tiene el mismo eje de ordenadas que la isobara del CO_2 (es decir, la curva azul de la fig. 28-6*C*), que está descrita por la ecuación 28-29, que se reproduce a continuación:

$$[HCO_3^-] = s \times P_{CO_2} \times 10^{(pH - pK_{CO_2})} \qquad \textbf{(NE 28-24)}$$

En ambos casos, la línea que describe la capacidad de amortiguación de los amortiguadores distintos a HCO_3^- (v. ecuación NE 28-23) y la curva exponencial que describe la capacidad de amortiguación del CO_2 en un sistema abierto (v. ecuación NE 28-24), la variable dependiente es la $[HCO_3^-]$.

La línea de los amortiguadores distintos a HCO_3^- pasa por el punto que describe las condiciones iniciales (pH_{ini}, $[HCO_3^-]_{ini}$). En la figura 28-6*C,* pH_{ini} es 7,40 y $[HCO_3^-]_{ini}$ es 24 mM, tal y como indica el punto marcado con «Inicio». Como estas condiciones iniciales para los amortiguadores distintos a HCO_3^- deben cambiar, veremos a continuación en el texto que la línea de los amortiguadores distintos a HCO_3^- puede desplazarse hacia arriba o hacia abajo en el diagrama de Davenport en la alcalosis metabólica y la acidosis metabólica. Sin embargo, siempre que la $\beta_{no\text{-}HCO_3^-}$ sea constante, la pendiente de esta línea es siempre la misma.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

superior). La figura 28-6*D* también muestra lo que ocurre si la $\beta_{no\text{-}HCO_3^-}$ tiene el valor normal de 25 mM/unidad de pH. Aquí, el punto A es el mismo que el punto A de la figura 28-6*C* y muestra que la $[HCO_3^-]$ aumenta 5,25 mM, o el 17% (v. tabla 28-5, hilera central). Por último, si la $\beta_{no\text{-}HCO_3^-}$ fuera ∞, la línea de titulación de los amortiguadores distintos a HCO_3^- sería vertical, y el aumento al doble de la P_{CO_2} no modificaría nada en absoluto el pH (punto A_2 de la fig. 28-6*D*). En este caso, la $[HCO_3^-]$ aumentaría al doble, por lo que el aumento al doble del producto $[HCO_3^-][H^+]$ sería paralelo al aumento al doble de la P_{CO_2} (v. tabla 28-5, hilera inferior).

La adición o la eliminación de un ácido o una base, con una P_{CO_2} constante, produce un trastorno ácido-base «metabólico»

Más arriba hemos analizado el efecto de la adición de HCl en *ausencia* de otros amortiguadores (v. fig. 28-3). La predicción del cambio de pH para este trastorno ácido-base ha sido sencilla porque el flujo del HCO_3^- hacia el CO_2 consumió todos los H^+ amortiguados. La situación es más compleja cuando la disolución también contiene amortiguadores distintos a HCO_3^- (fig. 28-7, etapa 1). Cuando se añaden 10 mmol de HCl a 1 litro de disolución, el par amortiguador formado por CO_2/HCO_3^- en un sistema abierto neutraliza la mayor parte de los H^+ añadidos, los amortiguadores distintos a HCO_3^- manejan otra parte y una cantidad diminuta de los H^+ añadidos permanece libre y reduce el pH (v. fig. 28-7, etapa 2A). Como el sistema está abierto, el CO_2 que se forma durante la amortiguación de los H^+ añadidos escapa a la atmósfera. Si esta reacción de amortiguación se produjera en la sangre, el CO_2 pasaría primero al aire alveolar y posteriormente a la atmósfera.

¿Cuántos de los H^+ añadidos (Δ[ácido fuerte] = 10 mM) siguen cada una de las tres vías de este ejemplo de *acidosis metabólica*? La respuesta a esta pregunta exige que se manejen dos equilibrios simultáneos, las reacciones de amortiguación producidas por CO_2/HCO_3^- y las que están producidas por los amortiguadores distintos a HCO_3^-. Igual que en los trastornos ácido-base respiratorios, no podemos resolver de manera precisa las ecuaciones que rigen los trastornos ácido-base metabólicos. Sin embargo, podemos utilizar el diagrama de Davenport de la parte izquierda de la figura 28-7 para obtener una estimación gráfica del pH y de la $[HCO_3^-]$ finales a través de un proceso en cuatro pasos:

Paso 1: identificar el punto que describe las condiciones iniciales (v. fig. 28-7, «Inicio» en la imagen de la izquierda).

Paso 2: Siguiendo la flecha negra marcada con «2», moverse hacia abajo (en la dirección de la $[HCO_3^-]$ que ha disminuido) 10 mM (la concentración de los H^+ añadidos), hasta el punto marcado con un asterisco. En esta maniobra asumimos que la reacción $HCO_3^- + H^+ \rightarrow CO_2 + H_2O$ ha consumido inicialmente *todos* los H^+ añadidos. Por supuesto, si esto fuera cierto, la reacción de CO_2/HCO_3^- no estaría en equilibrio y el pH no se habría modificado en absoluto. Además, los amortiguadores distintos a HCO_3^- no habrían tenido la oportunidad de participar en la amortiguación de los H^+.

Paso 3: a través del asterisco, trace una línea (v. fig. 28-7, línea negra de la imagen izquierda) que sea paralela a la línea de titulación de los amortiguadores distintos a HCO_3^-.

Paso 4: siguiendo la flecha negra marcada con «4», hay que desplazarse hasta la intersección de la nueva línea negra y la isobara de P_{CO_2} original. Esta intersección se produce en el punto C, que corresponde a un pH de 7,26 y una $[HCO_3^-]$ de 17,4 mM. Esta maniobra sigue el recorrido marcado por la reacción $CO_2 + H_2O \rightarrow HCO_3^- + H^+$. Los amortiguadores distintos a HCO_3^- consumen casi todos los H^+ en la reacción $H^+ + A^{(n)} \rightarrow HA^{(n+1)}$. En consecuencia, se produce un aumento de $[HCO_3^-]$, $[H^+]$ y $[HA^{(n+1)}]$ y el sistema se equilibra.

A modo de atajo, podríamos evitar las dos flechas negras y simplemente seguir la flecha roja a lo largo de la isobara del CO_2 desde «Inicio» hasta el punto C.

Ahora podemos volver a la pregunta de cuantos de los H^+ siguen cada una de las tres vías de la figura 28-7, etapa 2A. Como la $[HCO_3^-]$ ha disminuido 24 − 17,4 = 6,6 mM, la cantidad de H^+ amortiguados por CO_2/HCO_3^- debe de haber sido de 6,6 mmol en cada litro. Casi todos los H^+ restantes que hemos añadido, ~3,6 mmol, deben de haber sido amortiguados por amortiguadores distintos a HCO_3^-. Una minúscula cantidad de los H^+ añadidos, ~0,000015 mmol, debe de haber permanecido sin amortiguar y es responsable de reducir el pH desde 7,40 hasta 7,26 (v. fig. 28-7, etapa 3A).

La figura 28-7 también muestra lo que ocurriría si añadiéramos 10 mmol de una base fuerte, como NaOH, a nuestra disolución de 1 litro. El par amortiguador CO_2/HCO_3^- neutraliza la mayor parte de los iones OH^- añadidos, los amortiguadores distintos a HCO_3^- neutralizan algunos, y una cantidad diminuta de los OH^- añadidos permanece sin amortiguar, lo que eleva el pH (v. fig. 28-7, etapa 2B). El diagrama de Davenport de la derecha de la figura 28-7 muestra cuántos de los OH^- añadidos siguen cada una de las tres vías de este ejemplo de *alcalosis metabólica.* El método es similar al que hemos utilizado arriba para la acidosis metabólica, excepto que en este caso trazamos una línea negra que está desplazada 10 mM *por encima* de la línea de titulación de los amortiguadores distintos a HCO_3^-. Seguimos la isobara de la P_{CO_2} hasta su intersección con esta línea negra en el punto que corresponde a un pH final de 7,51 y una $[HCO_3^-]$ de 31,1 mM. Así, la $[HCO_3^-]$ aumentó 31,1 − 24,0 = 7,1 mM. Esta es la cantidad de OH^- añadidos que ha sido amortiguada por CO_2/HCO_3^-. Los amortiguadores distintos a HCO_3^- deben de haber amortiguado casi todos los OH^- que hemos añadido, ~2,9 mmol en cada litro. Los OH^- no amortiguados, que son responsables del aumento del pH, deben de haber estado en el intervalo nanomolar (v. fig. 28-7, etapa 3B, y cuadro 28-1).

Durante los trastornos metabólicos, CO_2/HCO_3^- hace una contribución mayor a la amortiguación total cuando el pH y la P_{CO_2} son elevados y cuando la $\beta_{no\text{-}HCO_3^-}$ es baja

En la figura 28-7, el sistema CO_2/HCO_3^- neutralizó 7,1 mmol de los 10 mmol de OH^- añadidos a 1 litro (ΔpH = + 0,11), y tan solo

CUADRO 28-1 Diferencia de iones fuertes

Algunos médicos evalúan los trastornos ácido-base en virtud de un parámetro virtual denominado **diferencia de iones fuertes (DIF).** Al contrario que los ácidos y bases débiles, los denominados cationes fuertes y aniones fuertes están totalmente disociados al pH fisiológico. En la sangre,

$$DIF = [Na^+] + [K^+] + [Ca^{2+}] + [Mg^{2+}] - [Cl^-]$$

Tres limitaciones importantes al método de la DIF son que: 1) las proteínas y los procesos fisiológicos generalmente dependen del pH, no de la DIF; 2) las células y el cuerpo regulan de forma estrecha el pH, pero no tienen mecanismos conocidos que detecten o regulen directamente la DIF, y 3) la DIF no tiene una relación específica con el pH ni tiene una participación causal de los cambios del pH. Como el método de la DIF no ofrece ningún nuevo conocimiento mecanicista, nos centramos en el método clásico de pH/amortiguadores.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

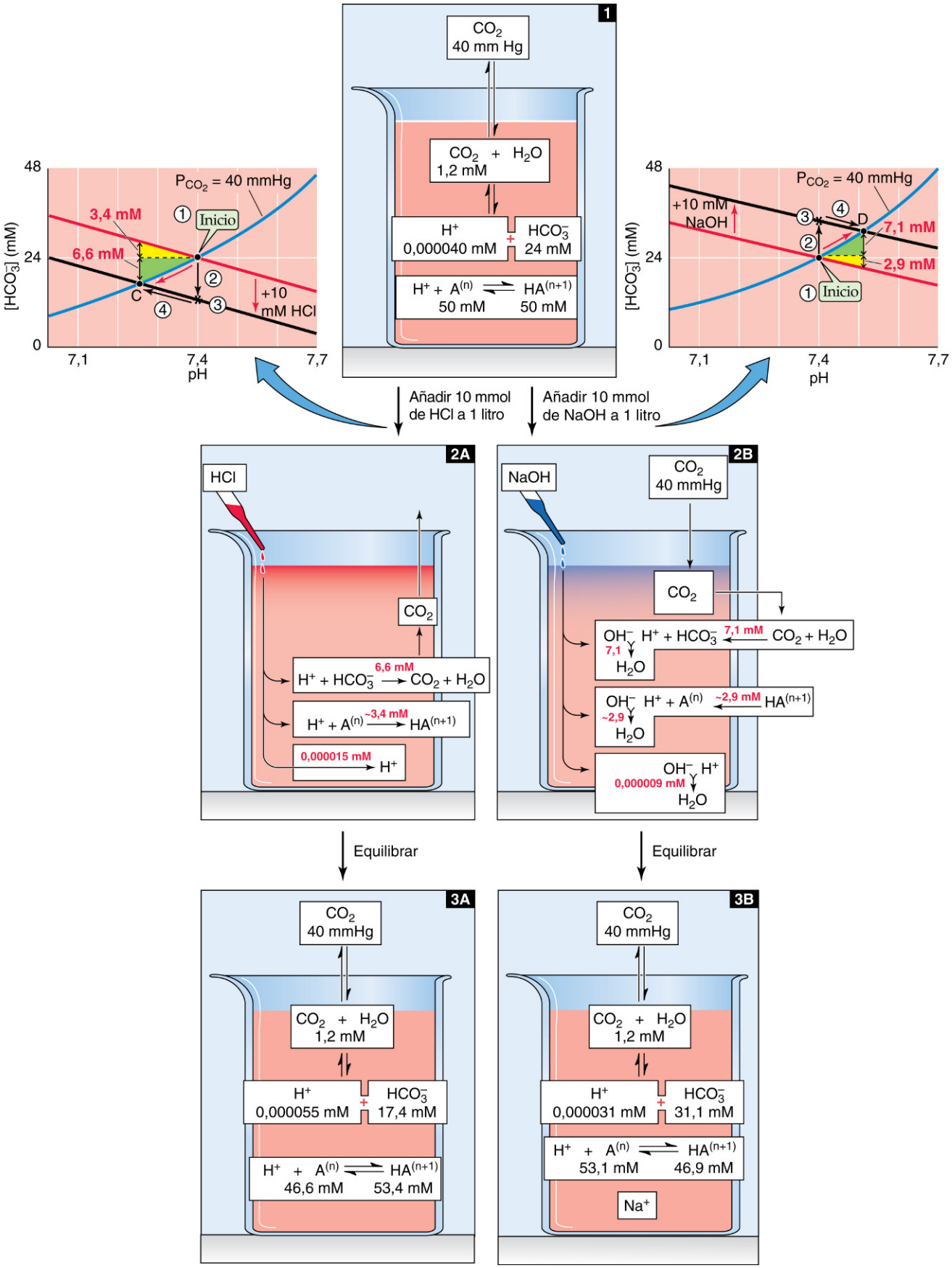


Figura 28-7 Acidosis y alcalosis metabólicas en presencia de amortiguadores distintos a HCO_3^-. Las flechas rojas de los diagramas de Davenport representan la transición a acidosis metabólica (punto C) y alcalosis metabólica (punto D). Este ejemplo difiere del que se presenta en la figura 28-3 en la que la disolución no contiene otros amortiguadores distintos CO_2/HCO_3^-.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

TABLA 28-6 Amortiguación que producen CO_2/HCO_3^- y los amortiguadores distintos a $\beta_{no\text{-}HCO_3^-}$*

ADICIÓN	ΔpH	$\Delta[HCO_3^-]$	$\beta_{abierta} = \frac{\Delta[HCO_3^-]}{\Delta pH}$	$\Delta[A^{(n)}]$	$\beta_{no\text{-}HCO_3^-} = \frac{\Delta[A^{(n)}]}{\Delta pH}$	β_{total}
+10 mmol de H^+	~−0,14	~6,6 mM	47 mM/unidad de pH	~3,4 mM	25 mM/unidad de pH	72 mM/pH
+10 mmol de OH^-	~+0,11	~7,1 mM	65 mM/unidad de pH	~2,9 mM	25 mM/unidad de pH	89 mM/pH

*Las adiciones se hacen a 1 litro de disolución. pH inicial = 7,40, P_{CO_2} inicial = 40 mmHg, $[HCO_3^-]_e$ inicial = 24 mM. Se asume que $\beta_{no\text{-}HCO_3^-}$ es 25 mM/unidad de pH.

6,6 mmol de los 10 mmol de H^+ añadidos (ΔpH = − 0,14). El motivo de esta diferencia es que la capacidad de amortiguación del par CO_2/HCO_3^- en un sistema abierto aumenta exponencialmente con el pH (v. fig. 28-4, curva azul). En el diagrama de Davenport, esta dependencia del pH que manifiesta la $\beta_{abierto}$ se manifiesta como la pendiente de la isobara del CO_2, que aumenta exponencialmente con el pH. *Así, la adición de un álcali siempre producirá un cambio del pH menor que la adición de una cantidad equivalente de un ácido.* En nuestro ejemplo de la alcalosis metabólica (v. lado derecho de la fig. 28-7), la $\beta_{abierto}$ media (7,1 mM)/(0,11 unidades de pH) = 65 mM/unidad de pH en el intervalo de pH de 7,40 a 7,51 (tabla 28-6). Por otro lado, en nuestro ejemplo de acidosis metabólica (v. lado izquierdo de la fig. 28-7), la $\beta_{abierto}$ media es (6,6 mM)/(0,14 unidades de pH) = 47 mM/unidad de pH en el intervalo de pH de 7,26 a 7,40, mucho menor que en el intervalo más alcalino. Como la $\beta_{no\text{-}HCO_3^-}$ es 25 mM/unidad de pH en todo el intervalo de pH, la β_{total} es mayor en el intervalo de pH alcalino.

Ya hemos visto que la $\beta_{abierto}$ es proporcional a la $[HCO_3^-]$ (v. ecuación 28-20) y que, a un pH fijo, la $[HCO_3^-]$ es proporcional a la P_{CO_2} (v. ecuación 28-29). Así, si se mantiene igual el resto de los factores, la contribución de $\beta_{abierto}$ a la amortiguación total aumenta con la P_{CO_2}. Los pacientes con una P_{CO_2} elevada por insuficiencia respiratoria tendrán, por tanto, una capacidad de amortiguación mayor que las personas normales al mismo pH.

Como CO_2/HCO_3^- y los amortiguadores distintos a HCO_3^- compiten por los iones OH^- o H^+ añadidos, la contribución de CO_2/HCO_3^- a la amortiguación total también depende de la $\beta_{no\text{-}HCO_3^-}$. La figura 28-8 ilustra los efectos de añadir 10 mmol de NaOH a nuestra disolución estándar de CO_2/HCO_3^- de un litro, a valores de $\beta_{no\text{-}HCO_3^-}$ de 0,25 mM/unidad de pH, e ∞. En la figura 28-3, etapa 3B, hemos visto que la adición de 10 mmol de NaOH a 1 litro de disolución que contiene CO_2/HCO_3^-, pero no otros amortiguadores, hace que la $[HCO_3^-]$ aumente de 24 a 34 mM, y que el pH aumente de 7,40 a 7,55. Si queremos utilizar un diagrama de Davenport para resolver el mismo problema (v. fig. 28-8*A*), generamos una línea de titulación de amortiguadores distintos a HCO_3^- con una pendiente de cero (porque $\beta_{no\text{-}HCO_3^-} = 0$) a través del punto de «Inicio». También trazamos una línea negra con la misma pendiente, pero desplazada 10 mM hacia arriba. Siguiendo la isobara azul de P_{CO_2} = 40 desde «Inicio» hasta el punto en el que la isobara corta la línea negra en el punto D_1, vemos que, como cabría esperar, el pH final es 7,55 y la $[HCO_3^-]$ final es 34 mM. Por tanto, CO_2/HCO_3^- debe amortiguar prácticamente la totalidad de los 10 mmol de OH^- añadidos a 1 litro. Como la capacidad de amortiguación total es simplemente $\beta_{abierto}$, el aumento del pH debe ser bastante grande, de 0,15.

Cuando la $\beta_{no\text{-}HCO_3^-}$ es 25 mM/unidad de pH, como en el diagrama de Davenport de la parte superior derecha de la figura 28-7 (se vuelve a representar en la fig. 28-8*B*), CO_2/HCO_3^- puede amortiguar solo 7,1 mmol porque los amortiguadores distintos a HCO_3^- neutralizan 2,9 mmol. Con el aumento de la capacidad de amortiguación total, el aumento del pH es de tan solo 0,11.

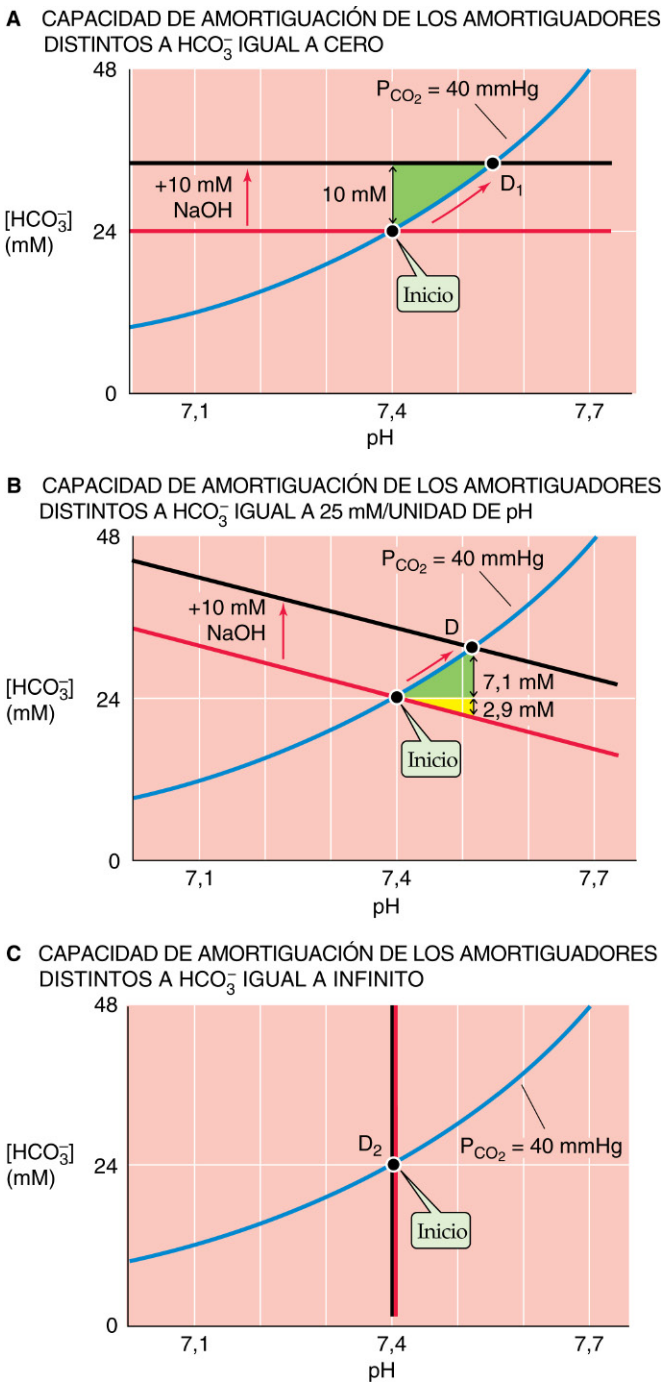


Figura 28-8 Efecto de la $\beta_{no\text{-}HCO_3^-}$ sobre el aumento del pH causado por la alcalosis metabólica.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

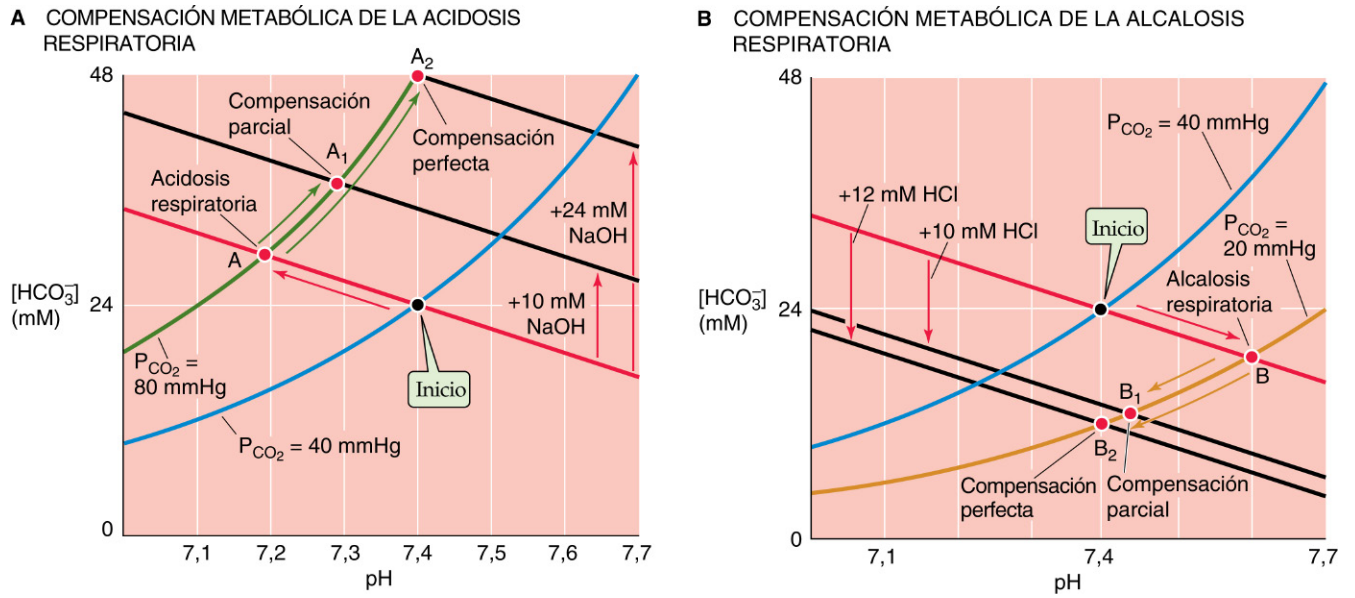


Figura 28-9 Compensación metabólica de los trastornos ácido-base respiratorios primarios.

Por último, cuando la $\beta_{no\text{-}HCO_3^-}$ es ∞, la línea negra está superpuesta a la línea de titulación vertical de los amortiguadores distintos a HCO_3^- (v. fig. 28-8*C*). Por tanto, no se producen cambios de la $[HCO_3^-]$ y del pH. Sin embargo, la $[HA^{(n+1)}]$ aumenta en 10 mM porque los amortiguadores distintos a HCO_3^-, con una capacidad infinita, realizan toda la amortiguación.

Este conjunto de tres ejemplos (para valores de $\beta_{no\text{-}HCO_3^-}$ de 0, 25 e ∞) es comparable al conjunto que hemos analizado más arriba para la *acidosis respiratoria* en la figura 28-6*D*.

Un cambio metabólico puede compensar un trastorno respiratorio

Hasta ahora hemos evaluado lo que ocurre durante los trastornos ácido-base respiratorios y metabólicos *primarios.* Cuando es sometido a estas cargas ácidas o alcalinas en el plasma sanguíneo, el cuerpo **lo compensa** alterando la $[HCO_3^-]$ o la P_{CO_2}, devolviendo el pH a su valor inicial y minimizando la magnitud del cambio total del pH.

En la figura 28-9*A* revisamos un ejemplo, que se presentó inicialmente en la figura 28-6*C,* en el que producimos la acidosis respiratoria primaria aumentando la P_{CO_2} desde 40 hasta 80 mmHg (flecha roja en la fig. 28-9*A* entre «Inicio» y el punto A a pH 7,19). Si persiste la elevación de la P_{CO_2}, la única forma en la que se puede devolver el pH a su valor inicial de 7,40 es la adición de un álcali (p. ej., HCO_3^- o OH^-) o la eliminación de un ácido (p. ej., H^+), mecanismos que son equivalentes. **N28-9** La adición de 10 mmol de OH^- a 1 litro, por ejemplo, superpone una *alcalosis* metabólica a la *acidosis* respiratoria primaria, una **compensación metabólica de una acidosis respiratoria.**

El diagrama de Davenport predice las consecuencias de añadir 10 mmol de OH^- a 1 litro. Comenzamos trazando una línea negra que es paralela a la línea de titulación roja de los amortiguadores distintos a HCO_3^-, pero desplazada hacia arriba en 10 mM. El punto A_1, la intersección de la línea negra y la isobara de la P_{CO_2} para 80 mmHg, representa un pH final de 7,29, todavía menor que el valor normal de 7,40, aunque mucho mayor que el valor de 7,19 que había antes de la compensación.

Si añadimos otros 14 mmol adicionales de OH^-, hasta una cifra total añadida de 24 mmol de OH^-, a 1 litro, el pH vuelve exactamente a su valor inicial de 7,40 (punto A_2 de la fig. 28-9*A*). En otras palabras, podemos compensar perfectamente un aumento al doble de la P_{CO_2} desde 40 («Inicio») hasta 80 mmHg (punto A) añadiendo una cantidad de OH^- equivalente a la cantidad de HCO_3^- que estaba presente (es decir, 24 mM) en «Inicio». La compensación *perfecta* de la acidosis respiratoria es un ejemplo de **hipercapnia isohídrica** (es decir, el *mismo* pH con *mayor* P_{CO_2}):

$$pH = 6{,}1 + \log \frac{\overbrace{48\,mM}^{\text{Aumento al doble de la } [HCO_3^-]}}{(0{,}03\,mM/mmHg) \cdot \underbrace{80\,mmHg}_{\text{Aumento al doble de la } P_{CO_2}}} = 7{,}4 \qquad \textbf{(28-31)}$$

Los riñones son responsables de la compensación metabólica de una acidosis respiratoria primaria. De forma aguda detectan una P_{CO_2} elevada y también pueden detectar de forma crónica un pH sanguíneo bajo. La respuesta es aumentar la secreción de ácido hacia la orina y el transporte de HCO_3^- hacia la sangre (v. págs. 832-833), elevando de esta forma el pH plasmático, una alcalosis metabólica compensadora. La compensación renal de una acidosis respiratoria intensa no es perfecta, de manera que el pH se mantiene por debajo del valor normal de 7,40.

Los riñones también pueden realizar una **compensación metabólica de una alcalosis respiratoria.** En la figura 28-9*B* revisamos un segundo ejemplo, que se presentó inicialmente en la figura 28-6*C,* en el que producíamos una alcalosis respiratoria primaria reduciendo la P_{CO_2} de 40 a 20 mmHg (flecha roja en la fig. 28-9*B* entre «Inicio» y el punto B a pH 7,60). Podemos compensar la mayor parte de esta alcalosis respiratoria añadiendo 10 mmol de H^+ a cada litro de disolución o eliminando 10 mmol de $NaHCO_3$ o NaOH, todo lo cual producirá el mismo efecto. Trazamos una línea negra paralela a la línea de titulación roja de los amortiguadores distintos a HCO_3^-, aunque desplazada 10 mM hacia abajo. El punto B_1 (pH 7,44), en la intersección de la línea negra y la isobara de la P_{CO_2} para 20 mmHg, representa una compensación parcial.

Si añadimos otros 2 mmol de H^+, hasta una cifra añadida total de 12 mmol de H^+ a cada litro, el pH vuelve exactamente a su valor

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

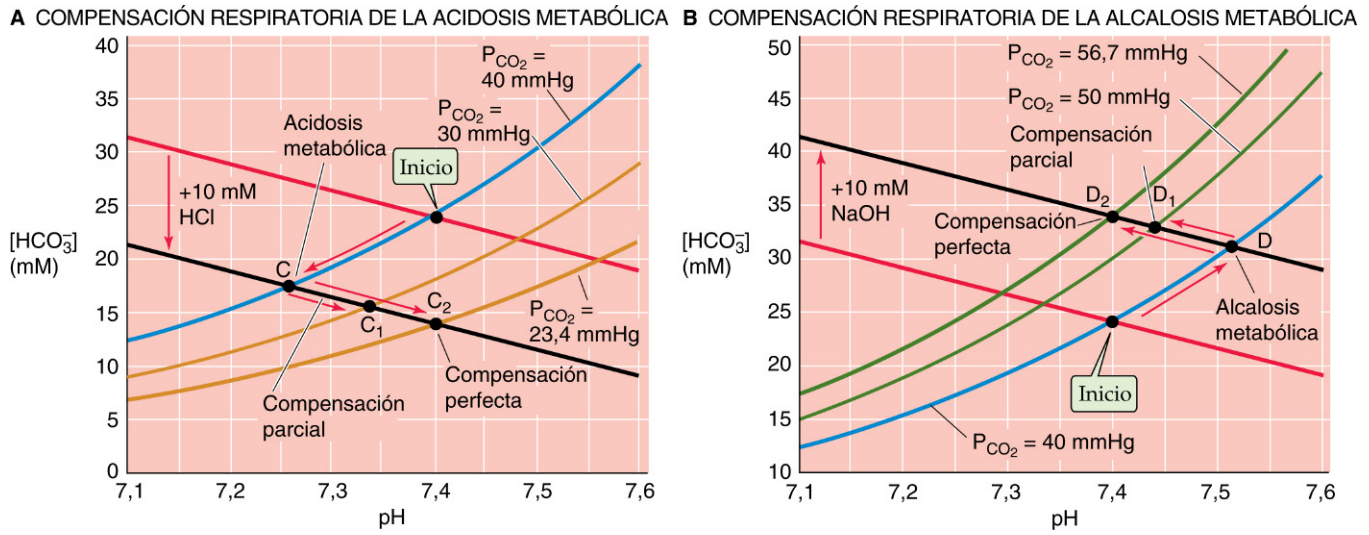


Figura 28-10 Compensación metabólica de los trastornos ácido-base metabólicos primarios.

inicial de 7,40 (punto B_2 de la fig. 28-9*B*). ¿Por qué esta cantidad es mucho menor que los 24 mmol de OH^- que añadimos a cada litro para compensar perfectamente un *aumento al doble* de la P_{CO_2}? Cuando reducimos a la mitad la P_{CO_2}, necesitamos añadir solo una cantidad de H^+ equivalente a la mitad de la cantidad de HCO_3^- que estaba presente (24/2 = 12 mM) en «Inicio».

En respuesta a una alcalosis respiratoria primaria, los riñones segregan menos ácido hacia la orina y transportan menos HCO_3^- hacia la sangre (v. págs. 833-834), reduciendo de esta manera el pH plasmático, una acidosis metabólica compensadora.

Un cambio respiratorio puede compensar un trastorno metabólico

De la misma manera que los cambios metabólicos pueden compensar los trastornos respiratorios, los cambios respiratorios pueden compensar los trastornos metabólicos. En la figura 28-10*A* volvemos a un ejemplo que se presentó inicialmente en el lado izquierdo de la figura 28-7, en el que producíamos una acidosis metabólica primaria añadiendo 10 mmol de HCl a 1 litro de sangre arterial (flecha roja en la fig. 28-10*A* entre «Inicio» y el punto C a pH 7,26). Aparte de eliminar los H^+ (o de añadir OH^- para neutralizar los H^+), la única forma en la que podemos volver a llevar el pH hacia el valor inicial de 7,40 es reducir la P_{CO_2}. Es decir, podemos superponer una *alcalosis* respiratoria a la *acidosis* metabólica primaria, una **compensación respiratoria de una acidosis metabólica.** Por ejemplo, podemos compensar la mayor parte de la acidosis metabólica reduciendo la P_{CO_2} desde 40 hasta 30 mmHg. Comenzando en C, seguimos la línea negra desde la isobara de la P_{CO_2} para 40 mmHg hasta la nueva isobara para 30 mmHg en el punto C_1 (pH 7,34). Esta maniobra representa una compensación *parcial.*

Si reducimos la P_{CO_2} otros 6,6 mmHg adicionales, hasta 23,4 mmHg, producimos una compensación perfecta, que representamos en la figura 28-10*A* siguiendo la línea negra desde C hasta que alcanzamos un pH de 7,40 en el punto C_2, que es la isobara de la P_{CO_2} para 23,4 mmHg. La compensación perfecta exige que reduzcamos la P_{CO_2} en una fracción (es decir, $[40 - 23,4]/40 \cong 0,42$) que sea idéntica al cociente de HCl añadido respecto a la $[HCO_3^-]$ original (es decir, $10/24 \cong 0,42$).

No es sorprendente que el aparato respiratorio sea responsable de la compensación respiratoria de una acidosis metabólica primaria. El pH plasmático bajo, o la $[HCO_3^-]$ plasmática baja, estimula los quimiorreceptores periféricos (v. pág. 710) y, si esta situación tiene una duración suficiente, también los quimiorreceptores centrales (v. págs. 713-715). La consecuencia es un aumento de la ventilación alveolar, que reduce la P_{CO_2} (v. págs. 679-680) y de esta manera produce la compensación respiratoria.

El cuerpo consigue la **compensación respiratoria de una alcalosis metabólica primaria** de la manera exactamente contraria. En la figura 28-10*B,* revisamos un ejemplo que se presentó inicialmente en el lado derecho de la figura 28-7, en el que producimos una alcalosis metabólica primaria añadiendo 10 mmol de NaOH a 1 litro (flecha roja en la fig. 28-10*B* entre «Inicio» y el punto D a pH 7,51). Si ahora aumentamos la P_{CO_2} de 40 a 50 mmHg, compensamos parcialmente la alcalosis metabólica pasando desde D hasta D_1 (pH 7,44). Si elevamos la P_{CO_2} otros 6,7 mmHg, hasta ~56,7 mmHg, la compensación es perfecta, y el pH vuelve a 7,40 (D_2).

En respuesta a una alcalosis metabólica primaria, el aparato respiratorio reduce la ventilación alveolar y de esta forma eleva la P_{CO_2}. La acidosis respiratoria compensadora es el menos «perfecto» de los cuatro tipos de compensación que hemos analizado. El motivo es que se puede reducir la ventilación alveolar (y, por tanto, la oxigenación) solo hasta el punto en el que se llega a poner en peligro la propia existencia.

En una persona real, cada uno de los cuatro trastornos ácido-base primarios (puntos A, B, C y D de las figs. 28-9 y 28-10) se produce en el líquido extracelular. En todos estos casos, la primera respuesta del cuerpo, casi instantánea, es utilizar los amortiguadores extracelulares para neutralizar parte de la carga ácida o alcalina. Además, las células captan rápidamente parte de la carga ácida o alcalina y de esta forma participan en la amortiguación, como se indica más adelante. Por otro lado, las células de los túbulos renales pueden responder a una acidosis *metabólica* de origen extrarrenal (p. ej., cetoacidosis diabética) aumentando la secreción de ácido hacia la orina, o una alcalosis metabólica (p. ej., tratamiento con $NaHCO_3$) reduciendo la secreción de ácido, ejemplos de compensación *metabólica* de un trastorno *metabólico.* Los puntos C y D de la figura 28-10 incluyen los efectos de la carga ácida o alcalina real, la amortiguación intracelular y extracelular, y cualquier respuesta renal (es decir, «metabólica»).

booksmedicos.org

booksmedicos.org

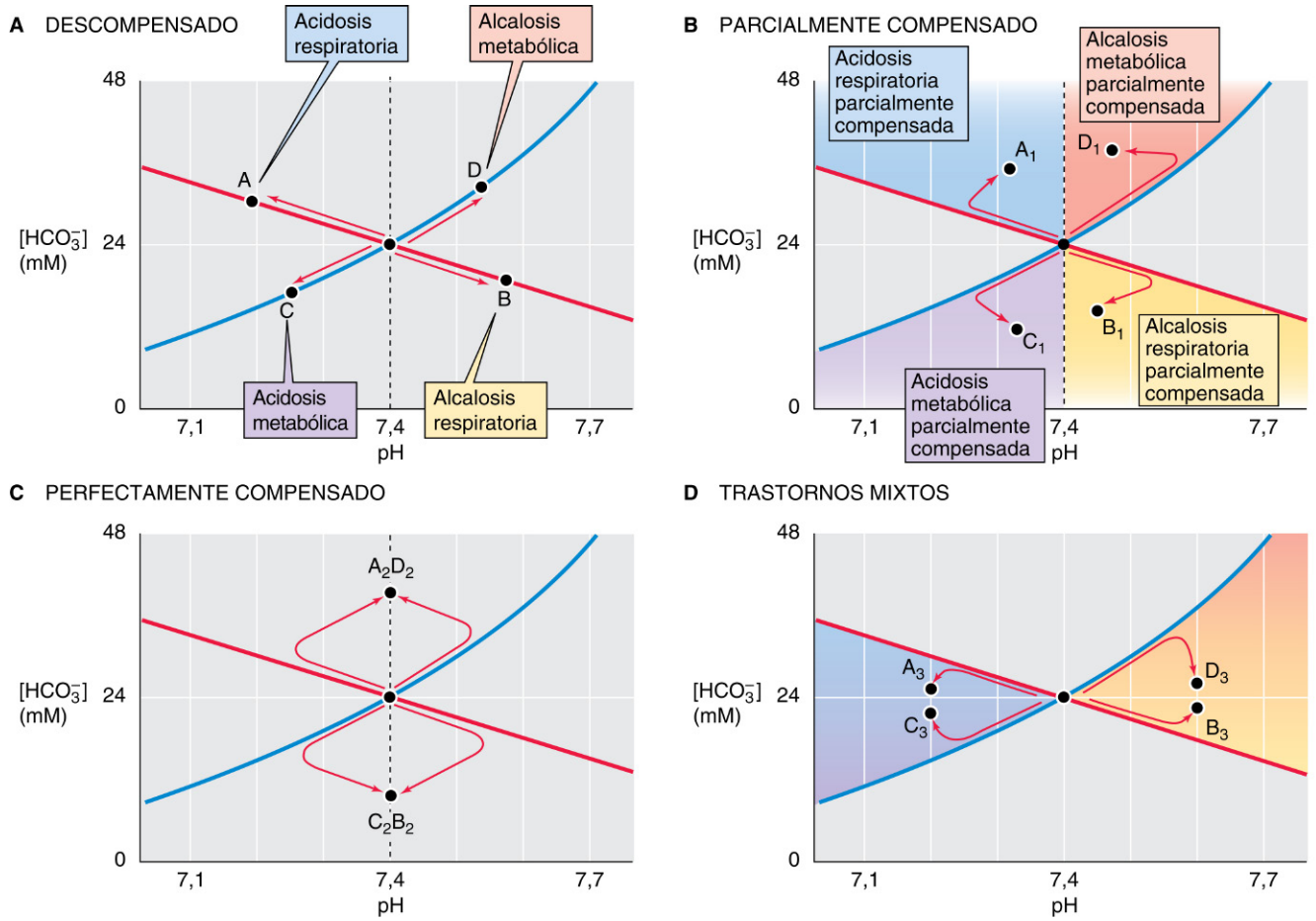


Figura 28-11 Estados ácido-base que son representados en cada una de las posiciones de un diagrama de Davenport.

La posición en un diagrama de Davenport define la naturaleza de un trastorno ácido-base

Las únicas herramientas que se necesitan para caracterizar el estado ácido-base (es decir, pH, $[HCO_3^-]$ y P_{CO_2}) son un diagrama de Davenport y electrodos para medir el pH y la P_{CO_2}. A partir de estos dos parámetros podemos calcular la $[HCO_3^-]$ utilizando la ecuación de Henderson-Hasselbalch. El estado ácido-base del plasma sanguíneo (o de cualquier disolución acuosa) puede encuadrarse en una de cinco categorías principales:

1. **Normal.** Para la sangre arterial el pH es 7,40, la $[HCO_3^-]$ es 24 mM y la P_{CO_2} es 40 mmHg. Este punto se marcó como «Inicio» en las figuras anteriores y es el punto central de la figura 28-11*A* a *D*.
2. **Uno de los cuatro trastornos ácido-base primarios (o no compensados).** Las coordenadas del pH y la $[HCO_3^-]$ se sitúan (a) en la línea de titulación de los amortiguadores distintos a HCO_3^-, pero lejos de la isobara de 40 mmHg en la acidosis respiratoria no compensada (punto A, fig. 28-11*A*) o la alcalosis respiratoria no compensada (punto B); o (b) en la isobara de 40 mmHg, pero lejos de la línea de titulación de los amortiguadores distintos a HCO_3^- en el caso de la acidosis metabólica no compensada (punto C) o la alcalosis metabólica no compensada (punto D).
3. **Un trastorno parcialmente compensado.** Las coordenadas del pH y la $[HCO_3^-]$ se encuentran en cualquiera de las cuatro regiones coloreadas de la figura 28-11*B*. Por ejemplo, el punto A_1 de la región azul representa una acidosis respiratoria parcialmente compensada. En una persona en la que la acidosis respiratoria haya estado presente más de varias horas probablemente ya haya comenzado la mayor excreción renal de H^+, produciéndose una compensación metabólica. Dependiendo de la magnitud de la acidosis original y del grado de compensación, el punto A_1 podría estar en cualquier parte de la región azul. Podemos llegar a conclusiones similares para los otros tres trastornos y sus compensaciones.
4. **Un trastorno perfectamente compensado.** El punto se sitúa en la línea vertical a través del pH 7,4. Tal y como indica el punto A_2D_2 de la figura 28-11*C*, una compensación perfecta después de una acidosis respiratoria es indistinguible de la que se produce después de una alcalosis metabólica. En ambos casos el resultado final es una hipercapnia isohídrica. De manera similar, el punto B_2C_2 representa una compensación perfecta después de una acidosis metabólica o una alcalosis respiratoria (hipocapnia isohídrica).
5. **Un trastorno respiratorio/metabólico mixto.** El punto se sitúa en una de las dos regiones coloreadas de la figura 28-11*D*. Por ejemplo, los puntos A_3 y C_3 representan una acidosis respiratoria complicada por acidosis metabólica, y viceversa. El segundo trastorno hace que el pH se aleje aún más de lo «normal», como podría ocurrir en una persona con insuficiencia respiratoria y renal (v. tabla 28-3). Por supuesto, es imposible determinar si uno de los dos trastornos que forman el cuadro se produjo antes que el otro.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

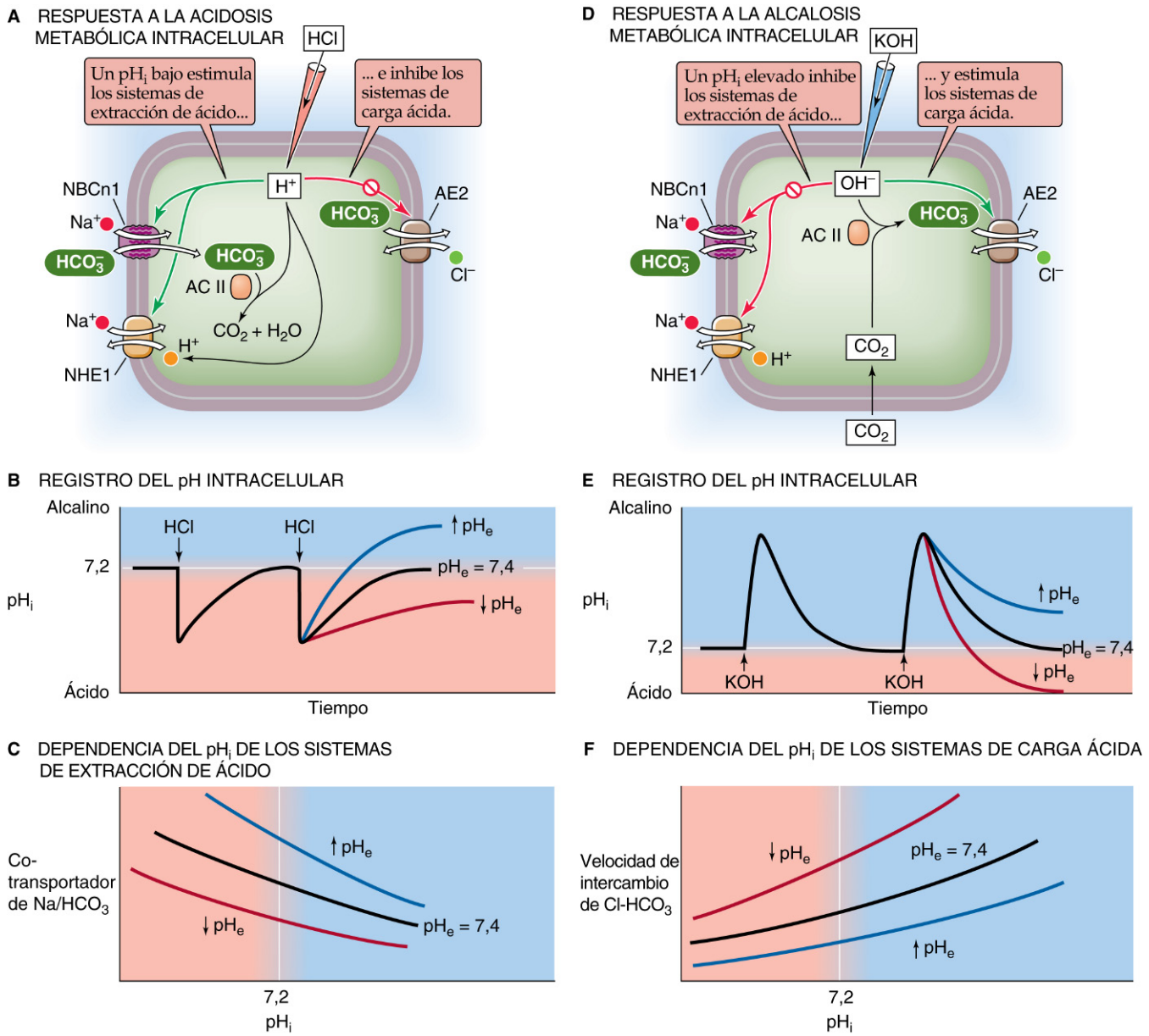


Figura 28-12 Recuperación de una célula tras la carga intracelular de ácido o álcali. AC II, anhidrasa carbónica II.

REGULACIÓN DEL pH DEL LÍQUIDO INTRACELULAR

Los médicos se centran en el estado ácido-base del plasma sanguíneo, el compartimento líquido cuyo estado ácido-base es más fácil de estudiar. Sin embargo, el número de reacciones bioquímicas y otros procesos que se producen *fuera* de una célula palidece en comparación con el número de los que se producen *dentro*. Es razonable pensar que el líquido biológico más importante para la regulación del pH es el citosol. Es posible monitorizar continuamente el pH intracelular (pH_i) en células y tejidos aislados utilizando colorantes sensibles al pH o microelectrodos. Además, utilizando técnicas de resonancia magnética se puede monitorizar el pH_i en seres humanos vivos (p. ej., en el músculo esquelético). El pH de las células influye en el pH extracelular y también depende de él.

Transportadores iónicos situados en la membrana plasmática regulan de forma estrecha el pH en el interior de las células

La figura 28-12*A* muestra una célula hipotética con tres transportadores de ácido-base: un cotransportador de Na/HCO_3 electroneutro (NBCn1; v. pág. 122), un intercambiador de Na-H (NHE1; págs. 124-125) y un intercambiador de $Cl\text{-}HCO_3$ o de aniones (AE2; v. pág. 124). Utilizaremos NBCn1 y NHE1 como prototipo de **sistemas de extracción de ácido,** transportadores que tienden a *elevar* el pH intracelular (pH_i). Ambos utilizan la energía del gradiente de Na^+ para importar HCO_3^- o exportar H^+ desde el citosol. Utilizaremos el intercambiador de $Cl\text{-}HCO_3$ AE2 como prototipo de **sistema de carga ácida,** un transportador que tiende a *reducir* el pH_i. El transportador AE2, impulsado por el elevado gradiente de

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Cl^- de fuera a dentro, hace salir HCO_3^- de la célula. La carga ácida intracelular que produce el intercambio de Cl-HCO_3 es una **carga ácida crónica** porque tiende a acidificar la célula mientras el transportador esté activo. En nuestro ejemplo, la extracción crónica de ácido que producen NBCn1 y NHE1 equilibra la carga crónica de ácido que produce AE2, generándose un estado de equilibrio. Otros diversos sistemas de extracción y carga ácida pueden contribuir a la regulación del pH_i (v. pág. 127), y cada tipo celular tiene una dotación característica de transportadores de este tipo.

Imagínese que utilizamos una micropipeta para inyectar HCl en la célula de la figura 28-12*A*. Esta inyección de una **carga aguda de ácido** (la introducción una sola vez de una cantidad fija de ácido) produce una disminución inmediata del pH_i (v. fig. 28-12*B,* curva negra), un ejemplo de **acidosis metabólica intracelular.** Si añadimos HCl a un matraz, el pH se mantiene bajo de forma indefinida. Sin embargo, cuando sometemos de forma aguda a una carga ácida a una célula, el pH_i vuelve espontáneamente al valor inicial. Esta recuperación del pH_i no se puede deber a la salida pasiva de H^+ desde la célula, en la medida en la que el gradiente electroquímico de H^+ (v. pág. 127) habitualmente favorece la entrada de H^+. Por tanto, la recuperación del pH_i refleja el transporte activo de ácido desde la célula, *una compensación metabólica de una carga ácida metabólica.* N28-10

Durante la recuperación del pH_i tras la carga ácida en la figura 28-12*B,* NBCn1 y NHE1 no solo deben expulsar la cantidad de H^+ que se habían inyectado previamente en la célula (la carga ácida *aguda*), sino que también deben contrarrestar la carga ácida que sigue imponiendo AE2 a la célula (la carga ácida *crónica*).

La velocidad de extracción de ácido tiende a ser mayor a valores bajos de pH_i y disminuye a medida que aumenta el pH_i (v. fig. 28-12*C,* curva negra). Como ya se ha señalado, un pH_i bajo también *inhibe* a AE2 y de esta forma bloquea la carga ácida. Es decir, la respuesta a un pH_i bajo incluye dos bucles de retroalimentación que actúan de manera concertada, estimulando la extracción de ácido e inhibiendo la carga ácida.

Además del pH_i, diversas hormonas, factores de crecimiento, oncogenes, el volumen celular y el pH extracelular (pH_e) pueden modular estos transportadores. El efecto del pH_e es especialmente importante. En general, un pH_e bajo reduce la velocidad de recuperación del pH_i tras una carga ácida aguda y reduce el pH_i final en estado de equilibrio (v. fig. 28-12*B,* curva roja), mientras que un pH_e elevado tiene el efecto opuesto (curva azul). La causa que subyace a estos efectos del pH_e es el desplazamiento de la dependencia del pH_i respecto de la extracción del ácido (v. fig. 28-12*C,* curvas roja y azul) y, como veremos más adelante, cambios de la carga ácida.

Las células también se recuperan espontáneamente de las cargas alcalinas agudas. Si inyectamos hidróxido potásico (KOH) (v. fig. 28-12*D*), el pH_i aumenta rápidamente, pero después se recupera lentamente hasta su valor inicial (v. fig. 28-12*E,* curva negra), lo que refleja la estimulación de la carga ácida y la inhibición de la extracción de ácido. La inyección de OH^- representa una alcalosis metabólica, mientras que el aumento del intercambio de Cl-HCO_3 representa una compensación metabólica. N28-10 El intercambiador de Cl-HCO_3 tiene su máxima actividad a valores elevados de pH_i (v. fig. 28-12*F*). Como ya se ha visto, los aumentos del pH_i generalmente inhiben los sistemas de extracción de ácido. Por tanto, la respuesta a las cargas alcalinas (igual que la respuesta a las cargas ácidas) incluye bucles de retroalimentación duales que actúan de manera concertada, estimulando la carga ácida e inhibiendo la extracción de ácido. Durante la recuperación del pH_i tras una carga alcalina aguda, el intercambio de Cl-HCO_3 no solo debe neutralizar el álcali que se había inyectado previamente en la célula (la carga alcalina aguda), sino que también debe contrarrestar el efecto alcalinizante de los sistemas de extracción de ácido, como el cotransportador de Na/HCO_3.

Igual que los sistemas de extracción de ácido, los intercambiadores de Cl-HCO_3 están bajo el control de hormonas y factores de crecimiento con una sensibilidad al pH_e que es contraria a la de los sistemas de extracción de ácido (es decir, un pH_e bajo estimula el intercambio de Cl-HCO_3). En general, la acidosis metabólica extracelular, con su disminución simultánea de pH_e y $[HCO_3^-]$ (v. tabla 28-3), estimula la carga ácida a través del intercambio de Cl-HCO_3 (v. fig. 28-12*F,* curva roja). Durante la recuperación de cargas alcalinas agudas, la consiguiente acidosis metabólica hace que el pH_i disminuya más rápidamente y que, por ello, se alcance un valor menor en estado de equilibrio (v. fig. 28-12*E,* curva roja).

Las interacciones indirectas entre K^+ y H^+ hacen que parezca que las células tienen un intercambiador de K-H

Desde hace mucho tiempo los médicos saben que la acidosis extracelular produce salida de K^+ desde las células y, por tanto, hiperpotasemia (v. pág. 795). Por el contrario, la hiperpotasemia da lugar a la salida de H^+ desde las células, lo que produce acidosis extracelular. Estas observaciones, que se pueden replicar en células únicas aisladas, llevaron a la sugerencia de que las células en general tienen intercambiadores de K-H. Es cierto que células especializadas del estómago (v. págs. 865-866) y el riñón (v. págs. 827-828) tienen una bomba impulsada por ATP que expulsa H^+ intercambiándolo por K^+. Además, el cotransportador de K/HCO_3 que se ha descrito en algunas células podría simular el efecto de un intercambiador de K-H. Sin embargo, los efectos que hace mucho tiempo llevaron a la hipótesis del intercambio de K-H probablemente reflejen interacciones *indirectas* entre H^+ y K^+.

Un ejemplo de intercambio aparente de K-H es que la hiperpotasemia produce alcalosis intracelular. No se trata solo de que este efecto *no* se deba a un intercambio 1:1 de K^+ por H^+, sino que ni siquiera se debe al aumento de la $[K^+]_e$ en sí misma. Por el contrario, la $[K^+]_e$ elevada despolariza la célula, y este cambio positivo del voltaje de membrana puede favorecer fenómenos como la captación neta de HCO_3^- a través del cotransportador electrógeno de Na/HCO_3 (v. pág. 122) y, por tanto, un aumento del pH_i, una **alcalinización inducida por la despolarización.** La despolarización también puede estimular indirectamente a otros transportadores que alcalinizan la célula. Se presenta el ejemplo contrario de acidemia que produce hiperpotasemia en la página 795: la acidosis extracelular reduce el pH_i e inhibe los transportadores responsables de la captación de K^+, lo que lleva a una salida neta de K^+ desde las células. Aunque no tenemos datos de que exista un intercambiador de K-H en los seres humanos, imaginar que existe es en ocasiones una herramienta útil para predecir rápidamente las interacciones entre H^+ y K^+ en la práctica clínica.

Los cambios del pH intracelular suelen ser un signo de cambios en el pH extracelular, y viceversa

Por definición, la extracción de ácido (p. ej., el cotransporte de Na/HCO_3) es igual a la carga ácida (p. ej., intercambio de Cl-HCO_3) en estado de equilibrio. La alteración de este equilibrio desplaza el pH_i. Por ejemplo, la acidosis *metabólica* extracelular inhibe la extracción de ácido y estimula la carga ácida, lo que reduce el pH_i en estado de equilibrio. Esta acidosis intracelular no es instantánea, sino que aparece en uno o dos minutos. Por el contrario, la alcalosis metabólica extracelular da lugar a un aumento lento

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N28-10 Sistemas de extracción y carga ácida en una célula

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

De los sistemas de extracción de ácido que pueden producir recuperación del pH_i, el que está distribuido con más amplitud es la isoforma NHE1 del intercambiador de Na-H. Sin embargo, los mecanismos que median la captación de HCO_3^- a menudo coexisten con el intercambiador de Na-H en la misma célula, y a veces son mucho más potentes que el intercambiador de Na-H. Estos transportadores de HCO_3^- incluyen el intercambiador de Cl-HCO_3 impulsado por Na^+ (o NDCBE, que se ilustra en la fig. 5-14, n.° 17) y los cotransportadores de Na/HCO_3 con estequiometrías de Na^+: HCO_3^- de 1:2 (NBCe1 y NBCe2, los cotransportadores de Na/HCO_3 electrógenos) y 1:1 (NBCn1, el cotransportador de Na/HCO_3 electroneutro). Obsérvese que el cotransportador de Na/HCO_3 electrógeno que actúa con una estequiometría de Na^+: HCO_3^- de 1:3 (v. fig. 5-14, n.° 19) media la salida neta de HCO_3^- (que reflejan los gradientes iónicos y eléctricos que regulan sus propiedades termodinámicas) y actúa como un sistema de carga ácida. Sin embargo, los cotransportadores de Na/HCO_3 con estequiometrías de Na^+: HCO_3^- de 1:2 y 1:1 median la captación neta de HCO_3^- y actúan como sistemas de extracción de ácido.

Otros transportadores que expulsan ácido desde las células incluyen la bomba de H de tipo V y la bomba de intercambio de H-K.

Otros procesos de transporte que cargan de ácido las células incluyen la entrada pasiva de H^+ y la salida de HCO_3^-, ya sea a través de canales (p. ej., los canales de Cl^- activados por ácido gamma-aminobutírico o por glicina) o a través del cotransportador de K/HCO_3.

Si se desea un análisis más detallado de estos transportadores, véase la página 127.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

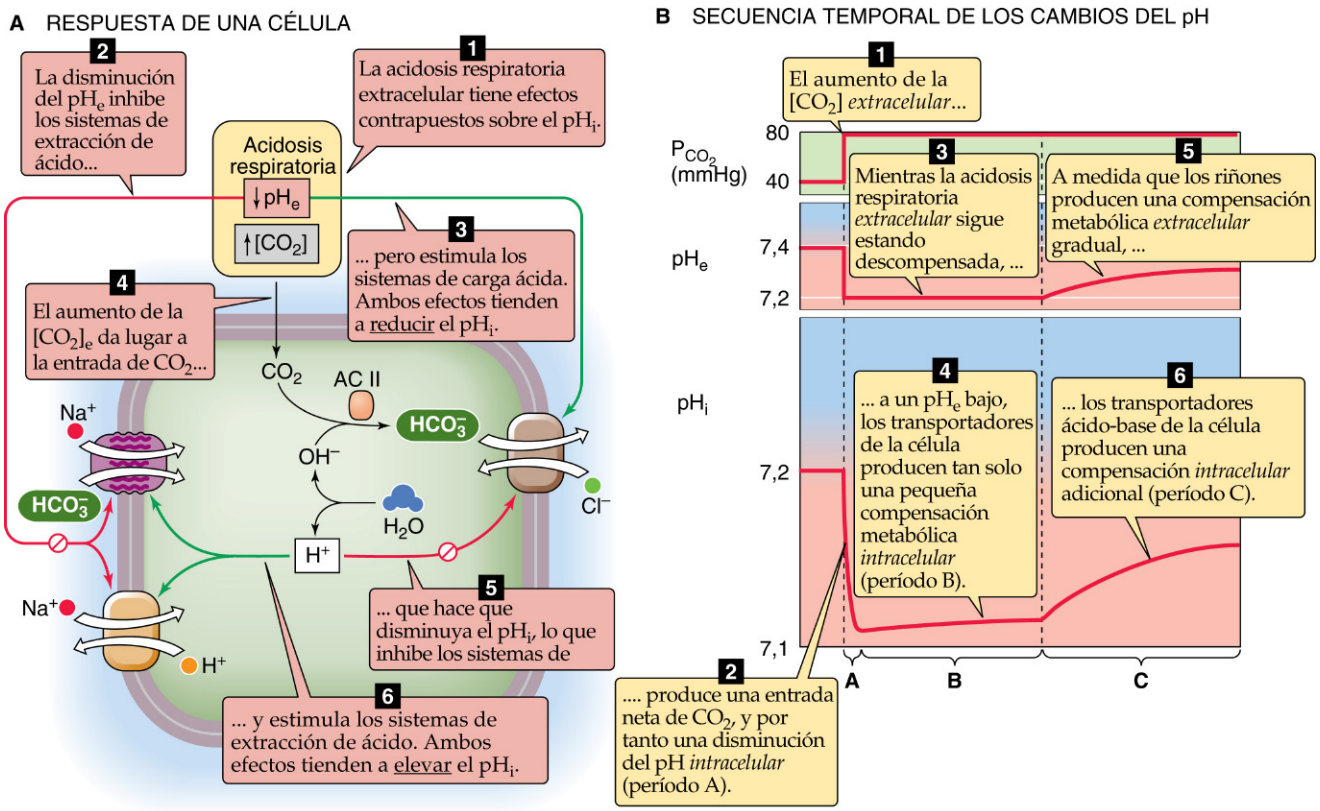


Figura 28-13 Respuesta de una célula a la acidosis respiratoria extracelular.

del pH_i en estado de equilibrio. En general, un cambio del pH_e desplaza el pH_i en la misma dirección, aunque ΔpH_i habitualmente es de tan solo el 20-60% de ΔpH_e. En otras palabras, una acidosis metabólica extracelular produce una transferencia neta de ácido desde el espacio extracelular al intracelular, y una alcalosis metabólica extracelular tiene el efecto contrario. Por tanto, las células participan en la amortiguación de las cargas ácidas y alcalinas en el espacio extracelular.

La acidosis *respiratoria* extracelular en general afecta al pH_i en tres fases. Primero, el aumento de la $[CO_2]_{Dis}$ extracelular crea un gradiente hacia dentro de CO_2. Este gas disuelto entra rápidamente en la célula (fig. 28-13*A*) y produce HCO_3^- y H^+. Esta **acidosis respiratoria intracelular** se manifiesta como una disminución rápida del pH_i (v. fig. 28-13*B*, etapa A en la imagen inferior). La anhidrasa carbónica **N18-3** acelera mucho la formación de HCO_3^- a y H^+ a partir de CO_2, por lo que la disminución del pH_i puede completarse en tan solo unos segundos.

La célula se recupera de esta carga ácida, pero tan solo débilmente (v. fig. 28-13*B*, etapa B en la imagen inferior) porque la disminución del pH_e inhibe la extracción de ácido y estimula la carga ácida. Durante un período de minutos el pH_i puede recuperarse solo de forma parcial, si es que se llega a recuperar.

Por último, la acidosis respiratoria extracelular estimula a los riñones para que activen los transportadores de ácido-base y de esta forma estimula la secreción urinaria de ácido (v. pág. 823). El efecto neto, durante un período de horas o días, es una compensación metabólica extracelular que hace que aumente gradualmente el pH_e (v. fig. 28-13*B*, etapa C en la imagen superior). A medida que aumenta el pH_e, alivia gradualmente la inhibición de NBCn1 y de NHE1, y de otros sistemas de extracción de ácido, y anula la estimulación del intercambio de Cl-HCO_3 y de otros sistemas de carga ácida. Así, el pH *intra*celular se recupera en paralelo al pH *extra*celular, aunque solo en un 20-60% de la magnitud en la que lo hace el pH_e (v. fig. 28-13*B*, etapa C de la imagen inferior). La recuperación del pH_i representa una **compensación metabólica intracelular** de la acidosis respiratoria intracelular.

No todos los tipos celulares tienen el mismo pH_i en reposo. Además, tipos celulares diferentes muchas veces tienen dotaciones muy diferentes de transportadores ácido-base y formas muy diferentes de regular estos transportadores. No obstante, el ejemplo de la figura 28-13 ilustra que el destino del pH_i está estrechamente relacionado con el del líquido intersticial y, por tanto, con el del plasma sanguíneo. Durante los trastornos ácido-base respiratorios los pulmones generan la agresión, y prácticamente todas las demás células del cuerpo deben defenderse contra ella. En el caso de los trastornos ácido-base metabólicos, sin embargo, algunas células pueden generar la agresión, mientras que otras intentan defenderse de ella. Desde una perspectiva teleológica se puede imaginar que el motivo principal por el que el cuerpo regula el pH del plasma sanguíneo y de los líquidos extracelulares es permitir que las células regulen adecuadamente su pH_i. El motivo principal por el que la evaluación clínica de los parámetros ácido-base de la sangre puede ser útil es que estos parámetros tienden a ser paralelos al estado ácido-base celular.

BIBLIOGRAFÍA

La lista de referencias está disponible en www.StudentConsult.com.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

BIBLIOGRAFÍA

Libros y revisiones

Bevensee MO, Alper S, Aronson PS, Boron WF. Control of intracellular pH. In: Seldin DW, Giebisch G, editors. The Kidney: Physiology and Pathophysiology. 3rd ed Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p. 391-442.

Busa WB, Nuccitelli R. Metabolic regulation via intracellular pH. Am J Physiol 1984;246:R409-38.

Davenport HW. The ABC of Acid Base Chemistry. 6th ed Chicago: University of Chicago Press; 1974.

Mount DB, Romero MF. The SLC26 gene family of multifunctional anion exchangers. Pflugers Arch 2004;447:710-21.

Orlowski J, Grinstein S. Diversity of the mammalian sodium/proton exchanger SLC9 gene family. Pflugers Arch 2004;447:549-65.

Romero MF, Fulton CM, Boron WF. The SLC4 family of HCO_3^- transporters. Pflugers Arch 2004;447:495-509.

Roos A, Boron WF. Intracellular pH. Physiol Rev 1981;61:296-434.

Sly WS, Hu PY. Human carbonic anhydrases and carbonic anhydrase deficiencies. Annu Rev Biochem 1995;64:375-401.

Vaughan-Jones RD, Boron WF. Integration of acid-base and electrolyte disorders. New Engl J Med 2015;372:389.

Wakabayashi S, Shigekawa M, Pouysségur J. Molecular physiology of vertebrate Na^+/H^+ exchangers. Physiol Rev 1997;77:51-74.

Artículos de revista

Boron WF, De Weer P. Intracellular pH transients in squid giant axons caused by CO_2, NH_3, and metabolic inhibitors. J Gen Physiol 1976;67:91-112.

Sørensen SPL. Über die Messung und die Bedeutung der Wasserstoffionenkonzentration bei enzymatischen Prozessen. Biochem Z 1909;21:131-200. 201-304.

Thomas RC. The effect of carbon dioxide on the intracellular pH and buffering power of snail neurones. J Physiol 1976;255:715-35.

Zhao J, Hogan EM, Bevensee MO, Boron WF. Out-of-equilibrium CO_2/HCO_3^- solutions and their use in characterizing a novel K/HCO_3 cotransporter. Nature 1995;374:636-9.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CAPÍTULO 29

TRANSPORTE DE OXÍGENO Y DIÓXIDO DE CARBONO EN LA SANGRE

Walter F. Boron

TRANSPORTE DE O_2

La cantidad de O_2 disuelto en la sangre es demasiado pequeña para satisfacer las necesidades metabólicas del cuerpo

La sangre transporta oxígeno en dos formas. Más del 98% del O_2 se une normalmente a la hemoglobina en el interior de los **eritrocitos,** también conocidos como glóbulos rojos (v. págs. 434-435). Una fracción muy pequeña se disuelve físicamente en las fases acuosas del plasma sanguíneo y del citoplasma de las células sanguíneas (predominantemente los eritrocitos). ¿Cuál es el significado del O_2 que está unido a la hemoglobina?

Imagínese que exponemos 1 litro de plasma sanguíneo, inicialmente sin O_2, a una atmósfera que tiene la misma P_{O_2} que el aire alveolar, 100 mmHg. El oxígeno se desplazará desde la atmósfera hasta el plasma hasta que se alcance el equilibrio, momento en el cual la concentración de **O_2 disuelto** ($[O_2]_{Dis}$) en la sangre sigue la **ley de Henry** (v. pág. 593):

$$[O_2]_{Dis} = k_{O_2} \cdot P_{O_2} \qquad \textbf{(29-1)}$$

Si expresamos la P_{O_2} en unidades de mmHg a 37 °C y la $[O_2]_{Dis}$ en unidades de (ml de O_2 gaseoso)/(dl de sangre), entonces la solubilidad k_{O_2} es ~0,003 ml de O_2/(dl de sangre × mmHg). Para la sangre arterial,

$$[O_2]_{dis} = \frac{0{,}003 \text{ ml de } O_2}{100 \text{ ml de sangre} \cdot \text{mmHg}} \cdot 100 \text{ mmHg} = 0{,}3 \text{ ml de } O_2 / 100 \text{ ml de sangre} \qquad \textbf{(29-2)}$$

¿Es esta capacidad de transporte de O_2 adecuada para aportar O_2 a los tejidos del cuerpo? Si estos tejidos pudieran extraer todo el O_2 disuelto en la sangre arterial, de manera que no quedara O_2 en la sangre venosa, y si el gasto cardíaco (v. pág. 414) fuera de 5.000 ml/min, entonces, de acuerdo con el principio de Fick (v. pág. 423), el aporte de O_2 disuelto a los tejidos sería:

$$\overbrace{\dot{V}_{O_2}}^{\text{Aporte de } O_2} = \overbrace{\frac{5.000 \text{ ml de sangre}}{\text{min}}}^{\text{flujo sanguíneo}} \cdot \overbrace{\frac{0{,}3 \text{ ml de } O_2}{100 \text{ ml de sangre}}}^{\text{Concentración plasmática de } O_2} = 15 \text{ ml de } O_2 / \text{min} \qquad \textbf{(29-3)}$$

Sin embargo, el ser humano promedio de 70 kg consume en reposo O_2 a una tasa de ~250 ml/min. El O_2 disuelto podría satisfacer las necesidades metabólicas del cuerpo solo si el gasto cardíaco aumentara en un factor de 250/15, o casi 17 veces. Por tanto, el cuerpo no puede utilizar el O_2 disuelto como mecanismo de transporte de O_2.

La hemoglobina está formada por dos subunidades α y dos β, cada una de las cuales tiene un «hemo» que contiene hierro y una «globina» polipeptídica

La **hemoglobina (Hb)** normal del adulto es un tetrámero que tiene un peso molecular de ~68 kDa; cada monómero está formado por un hemo y una globina (fig. 29-1*A*). El hemo es un compuesto porfirínico coordinado con un único átomo de hierro. La **globina** es un polipéptido, que puede ser una cadena α (141 aminoácidos) o una cadena β (146 aminoácidos). La homología entre las cadenas α y β es suficiente porque tienen conformaciones similares, una serie de siete hélices que rodean un único hemo. Por tanto, la molécula de Hb completa tiene la estequiometría $[\alpha(\text{hemo})]_2[\beta(\text{hemo})]_2$ y se puede unir a hasta cuatro moléculas de O_2, una por cada átomo de hierro. Los eritroblastos (v. págs. 431-433), que sintetizan la Hb, coordinan de forma estricta la producción de cadenas α, cadenas β y hemo.

Hemo es un término general para un ion metálico quelado a un anillo de porfirina. En el caso de la Hb, el metal es hierro en estado Fe^{2+} o ferroso (v. fig. 29-1*B*). La porfirina está formada por cuatro anillos pirrólicos unidos entre sí que, a través de sus átomos de nitrógeno, coordinan un único Fe^{2+} situado en el centro. Como el complejo hierro-porfirina es rico en dobles enlaces conjugados, absorbe fotones de energía relativamente baja (es decir, luz en el intervalo visible). La interacción entre el O_2, el Fe^{2+} y la porfirina hace que el complejo tenga color rojo cuando está totalmente saturado de O_2 (es decir, sangre arterial) y color morado cuando está desprovisto de O_2 (es decir, sangre venosa).

La Hb se puede unir al O_2 solo cuando el hierro está en el estado Fe^{2+}. El Fe^{2+} de la Hb se puede oxidar a hierro férrico (Fe^{3+}), de forma espontánea o bajo la influencia de compuestos como los nitritos y las sulfonamidas. La consecuencia de esta oxidación es la formación de **metahemoglobina (metHb),** que no se puede unir al O_2. Dentro de los eritrocitos, una enzima que contiene hemo, la **metahemoglobina reductasa,** utiliza la forma reducida del dinucleótido de nicotinamida y adenina (NADH) para reducir la metHb y transformarla de nuevo en Hb, de manera que solo ~el 1,5% de la Hb total está en estado de metHb. En la infrecuente situación en la que un defecto genético produce una carencia de esta enzima, N29-1 la metHb puede representar el 25% o más de la Hb total. Esta carencia conlleva una disminución de la capacidad de transporte de O_2, lo que produce hipoxia tisular.

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N29-1 Metahemoglobinemia

Colaboración de Walter Boron

El aumento de la cantidad de Hb con el hierro en estado oxidado o Fe^{3+} (es decir, férrico) se conoce como **metahemoglobinemia.** Como se señala en las páginas 647-648, el problema que surge es que, con Fe^{3+} en el anillo porfirínico de la Hb, no se puede unir el O_2, con la consiguiente reducción de la capacidad de transporte de O_2 de la sangre. El hierro Fe^{2+} (es decir, ferroso) de la Hb se oxida espontáneamente a Fe^{3+} y una familia de enzimas denominadas **metahemoglobina reductasas** devuelve normalmente la Hb al estado ferroso.

Puede producirse metahemoglobinemia por tres mecanismos:

1. *Formas M mutantes de la Hb.* Normalmente la porción globínica de la Hb envuelve el anillo porfirínico de tal forma que limita la accesibilidad del O_2 al Fe^{2+}. En las formas M de la Hb (de las cuales se han identificado al menos ocho), mutaciones puntuales en las cadenas de las globinas α o β permiten que el O_2 se aproxime más al Fe^{2+} y que lo oxide, en lugar de unirse a él. Esta acción desplaza el equilibrio entre la velocidad, normalmente lenta, de la oxidación y la de la actividad reductásica hacia la formación de Fe^{3+}.
2. *Deficiencia genética (autosómica recesiva) de una o de las dos variantes de las enzimas metahemoglobina reductasas.* La enzima es la **dinucleótido de nicotinamida y adenina reducido (NADH)–citocromo b5 reductasa (cytb5: E.C.1.6.2.2).** Están presentes dos variantes de *splicing* (procesamiento diferencial del ARNm) que difieren en la región N-terminal: (a) una forma soluble con 275 aminoácidos, y (b) una forma unida a la membrana con 300 aminoácidos. La forma unida a la membrana está presente principalmente en el retículo endoplásmico y en la membrana externa mitocondrial, donde es importante para diversas reacciones (p. ej., síntesis de ácidos grasos y colesterol, metabolismo de fármacos mediado por el citocromo P-450). Una deficiencia en la forma soluble de los eritrocitos (habitualmente causada por mutaciones sustitutivas que reducen la estabilidad de la enzima) produce **metahemoglobinemia de tipo I,** que habitualmente no es grave. Una deficiencia en la forma unida a la membrana produce **metahemoglobinemia de tipo II,** que puede producir retraso mental grave y problemas neurológicos. La enfermedad de tipo I se puede tratar con los agentes reductores ácido ascórbico y azul de metileno, en monoterapia o combinados.
3. *Oxidación del Fe^{2+} de la Hb inducida por toxinas.* La oxidación del Fe^{2+} de la Hb a Fe^{3+} puede producirse por tres mecanismos: (a) oxidación directa, promovida en condiciones hipóxicas; (b) oxidación indirecta en presencia de O_2 unido, un mecanismo que es importante en la metahemoglobinemia producida por nitritos, y (c) oxidación inducida por fármacos, en la que los metabolitos de diversos fármacos (p. ej., aminobencenos y nitrobencenos) favorecen la oxidación.

BIBLIOGRAFÍA

Percy MJ, McFerran NV, Lappin TRJ. Disorders of oxidized haemoglobin. Blood Rev 2005;19:61-8.

Prchal JT, Borgese N, Moore MR, et al. Congenital methemoglobinemia due to methemoglobin reductase deficiency in two unrelated American Black families. Am J Med 1990;89:516-22.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

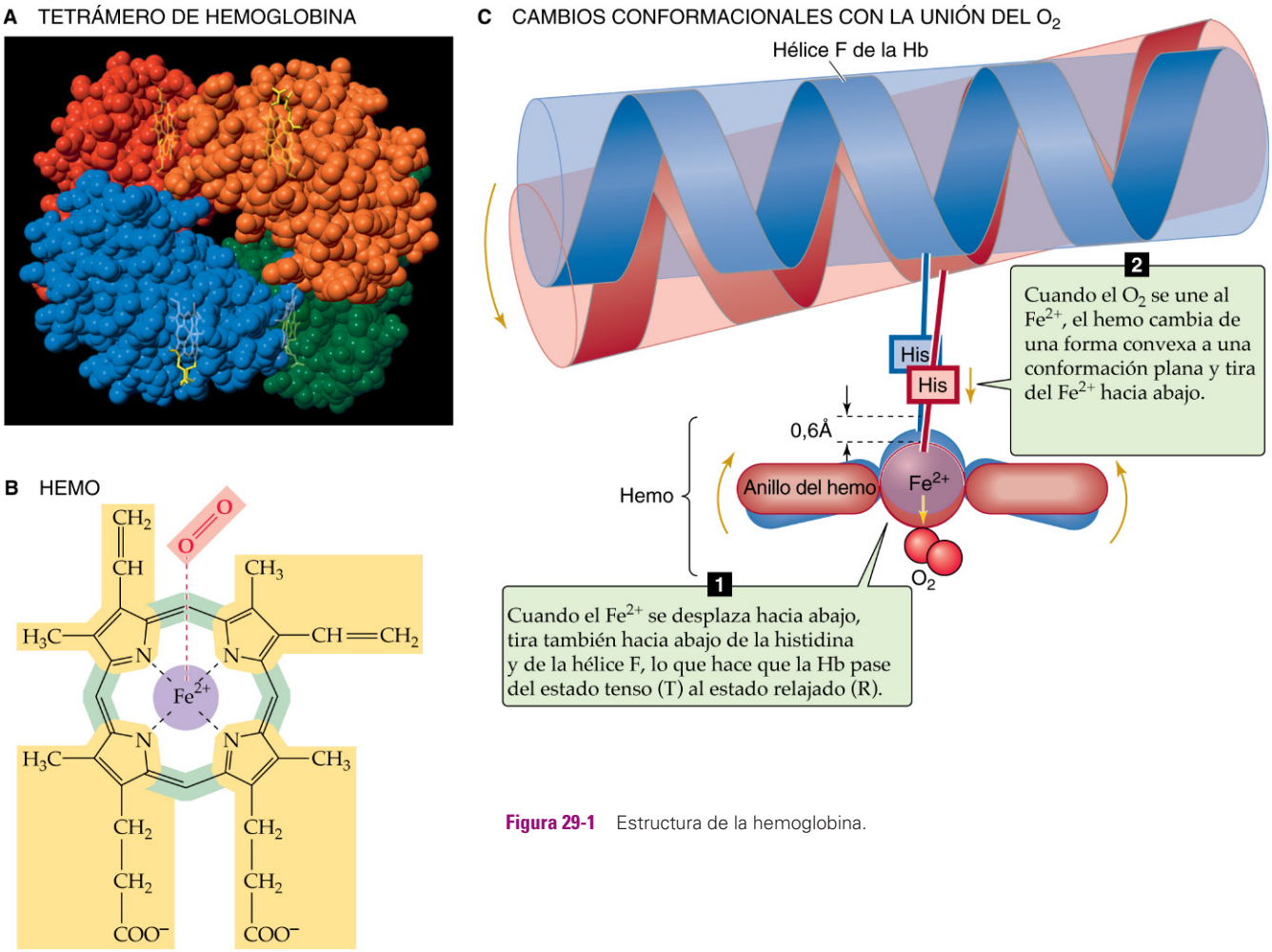


Figura 29-1 Estructura de la hemoglobina.

El entorno que ofrece la porción de globina de la Hb es fundamental para la interacción O_2-hemo. Para que sea útil, esta interacción debe ser totalmente reversible en condiciones fisiológicas, lo que permite la captación y la liberación repetidas de O_2. La interacción del O_2 con el Fe^{2+} libre normalmente produce Fe^{3+}; el ejemplo más sencillo de esta reacción es el óxido. Incluso con hemo aislado, el O_2 oxida *irreversiblemente* el Fe^{2+} a Fe^{3+}. Sin embargo, cuando el hemo forma parte de la Hb, interacciones con ~20 aminoácidos envuelven el hemo de la globina, de manera que el O_2 se une de forma laxa y *reversible* al Fe^{2+}. El residuo fundamental es una histidina que se une al Fe^{2+} y dona una carga negativa que estabiliza el complejo Fe^{2+}-O_2. Esta histidina también es fundamental para transmitir, al resto del tetrámero de la Hb, la información de que una molécula de O_2 está unida al Fe^{2+} o no. Cuando los cuatro hemos no están unidos a O_2, cada una de las cuatro histidinas tira de su Fe^{2+} por encima del *plano de su anillo porfirínico* una distancia de ~0,06 nm (la conformación azul de la fig. 29-1*C*), con lo que se distorsiona el anillo porfirínico. Así, el enlace Fe^{2+}-histidina está sometido a tensión en la desoxihemoglobina, tensión que transmite al resto de la subunidad α o β, y desde aquí al resto de la molécula de Hb. Los diversos componentes del tetrámero de Hb están tan estrechamente entrelazados como si estuvieran unidos por un sistema perfectamente encajado de palancas y articulaciones, que ninguna subunidad individual puede abandonar este **estado tenso (T)** salvo que lo abandonen juntas. Como la forma del hemo en el estado T inhibe por mecanismos estéricos el acercamiento del O_2, la Hb vacía tiene una afinidad muy baja por el O_2.

Cuando una molécula de O_2 se une a uno de los átomos de Fe^{2+}, el Fe^{2+} tiende a descender hacia el plano del anillo porfirínico. Si el Fe^{2+} realmente *pudiera* moverse, aplanaría el anillo y aliviaría la tensión del enlace Fe^{2+}-histidina. Cuando se une un número suficiente de moléculas de O_2, se acumula suficiente energía para que las cuatro subunidades de la Hb pasen simultáneamente al **estado relajado (R),** independientemente de que estén unidas a O_2 o no. En este estado R, con el hemo aplanado, la molécula de Hb tiene una afinidad por el O_2 que es ~150 veces mayor que en el estado T. Así, cuando la Po_2 es cero, todas las moléculas están en el estado T y tienen una afinidad muy baja por el O_2. Cuando la Po_2 es muy elevada, todas las moléculas de Hb están en el estado R y tienen una elevada afinidad por el O_2. A valores intermedios de Po_2 hay un equilibrio entre las moléculas de Hb en los estados T y R.

La **mioglobina (Mb)** es otra proteína de unión al O_2 que contiene hemo y que es específica del músculo (v. pág. 249). La porción globínica de la Mb surgió en un fenómeno de duplicación génica a partir de una globina primitiva. Duplicaciones adicionales en la rama no relacionada con la Mb llevaron primero a las cadenas α y β de la Hb, y después a otras cadenas similares a α y β (cuadro 29-1). La Mb actúa como un *monómero,* homólogo a una cadena α o β de la Hb. Aunque es capaz de unirse a una única molécula de O_2, la Mb tiene una afinidad por el O_2 mucho mayor que la Hb.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CUADRO 29-1 Formas de la hemoglobina

La **forma adulta de la hemoglobina** normal **($\alpha_2\beta_2$),** conocida como **HbA,** es tan solo una de las diversas formas normales que están presentes durante la vida prenatal y posnatal. Algunas de estas otras hemoglobinas contienen cadenas similares a las cadenas α (p. ej., α y ζ) o a las cadenas β (p. ej., β, γ, δ y ε), mientras que otras presentan modificaciones postraduccionales. Los tres genes de las **cadenas similares a** α (todos codifican 141 aminoácidos) se agrupan en el cromosoma 16: en el extremo 5′ del grupo está el gen de una cadena ζ, seguido por dos para la cadena α. También hay seudogenes para ζ y α. Los cinco genes de las **cadenas similares a** β (todos los cuales codifican 146 aminoácidos) están agrupados en el cromosoma 11: comenzando en el extremo 5′ hay uno para ε, seguido por dos para γ (γ_G codifica glicina en la posición 136, y γ_A alanina), uno para δ y otro para β. También hay un seudogén para β. Una región de control del locus regula la expresión de estas cadenas similares a β durante el desarrollo (v. págs. 80-81).

Las cuatro **hemoglobinas prenatales** (tabla 29-1) están formadas por diversas combinaciones de dos cadenas similares a α (p. ej., α y ζ) y dos cadenas similares a β (p. ej., ε y γ). En fases muy tempranas de la vida, cuando la eritropoyesis se produce en el saco vitelino, los productos de la hemoglobina son las tres **hemoglobinas embrionarias.** Cuando la eritropoyesis pasa a realizarse en el hígado y el bazo, aproximadamente a las 10 semanas de gestación, el producto de hemoglobina es la **hemoglobina fetal,** o **HbF ($\alpha_2\gamma_2$).** Los eritrocitos que contienen HbF tienen mayor afinidad por el O_2 que los que contienen HbA, debido a las propiedades especiales de las cadenas γ. La sangre del recién nacido contiene HbA y HbF; esta última disminuye gradualmente cuando el lactante tiene 1 año de edad hasta alcanzar las concentraciones mínimas que son características del adulto (raras veces >1-2% de la hemoglobina total). Cuando se produce una sobrecarga intensa del sistema eritroide, como en la hemólisis intensa (v. pág. 429), la insuficiencia de la médula ósea o la recuperación después de un trasplante de médula ósea, los precursores eritroides inmaduros pueden verse obligados a madurar antes de que se hayan diferenciado lo suficiente para producir HbA. En estas condiciones pueden aumentar mucho las concentraciones circulantes de HbF. En algunos casos hereditarios la HbF persiste en el adulto, sin consecuencias clínicamente importantes.

Incluso la sangre del adulto contiene varias **hemoglobinas minoritarias** normales (tabla 29-2), que suponen el 5-10% de la hemoglobina sanguínea total. En la hemoglobina HbA_2 (~2,5% de la hemoglobina total), las cadenas δ sustituyen a las cadenas β de la HbA. Aunque se desconoce la importancia fisiológica de la HbA_2, las cadenas δ reducen la precipitación de la hemoglobina drepanocítica (v. más adelante). Las otras tres hemoglobinas minoritarias se deben a la glucosilación no enzimática de la HbA. Se forma HbA_{1a}, HbA_{1b} y HbA_{1c} cuando la glucosa-6-fosfato intracelular reacciona con los grupos aminoterminales de las cadenas β de la HbA. En la diabetes mellitus mal controlada, una enfermedad que se caracteriza por disminución de la insulina o de la sensibilidad a la insulina (v. cuadro 51-5) están elevadas las concentraciones sanguíneas de glucosa y, con ellas, las concentraciones intracelulares de glucosa-6-fosfato. En consecuencia, la hemoglobina glucosilada puede representar el 10% o más de la hemoglobina total. Como la glucosilación de la hemoglobina es irreversible, y como el eritrocito tiene una media de vida de 120 días, las concentraciones de estas hemoglobinas glucosiladas tienen utilidad clínica para evaluar el control a largo plazo de la glucemia en diabéticos.

Hay numerosas hemoglobinas anormales, la mayoría de las cuales están producidas por sustituciones de un único aminoácido en una de las cadenas polipeptídicas. Una de las que tiene más importancia clínica es la HbS, o **hemoglobina drepanocítica,** en la que una valina sustituye al glutamato que normalmente está presente en la posición 6 de la cadena β. Aunque la HbS oxigenada tiene una solubilidad normal, la HbS desoxigenada presenta aproximadamente la mitad de solubilidad que la HbA desoxigenada. En consecuencia, en entornos con poco O_2, la HbS puede cristalizar en fibras largas, lo que da a los eritrocitos un aspecto similar a una hoz (drepanocitos o eritrocitos falciformes). Los drepanocitos pueden interrumpir el flujo sanguíneo en vasos pequeños, lo que produce muchos de los síntomas agudos de la «crisis drepanocítica», como dolor, insuficiencia renal, hemorragias retinianas y necrosis ósea aséptica. Además, los drepanocitos son propensos a la hemólisis (media de vida <20 días), lo que produce una **anemia hemolítica** crónica.

TABLA 29-1 Estructura de las subunidades de las hemoglobinas prenatales y de componentes minoritarios

Hb	SUBUNIDAD SIMILAR A α	SUBUNIDAD SIMILAR A β	MOMENTO DE EXPRESIÓN
Gower 1	ζ	ε	Embrionaria
Gower 2	α	ε	Embrionaria
Portland	ζ	γ	Embrionaria
HbF (fetal)	α	γ	Fetal
HbA_2	α	δ	Posnatal
HbA (adulto)	α	β	Posnatal

TABLA 29-2 Composición de la Hb total de la sangre humana del adulto

TIPO DE Hb	FRACCIÓN DE LA Hb TOTAL
HbA	~92%
HbA_{1a}	0,75%
HbA_{1b}	1,5%
HbA_{1c}	3-6%
HbA_2	2,5%
Total	100%

Por tanto, en los capilares la Hb puede transferir su O_2 hacia una Mb situada en el interior de una célula muscular; esta Mb a su vez transfiere el O_2 hasta la siguiente Mb y así sucesivamente, lo que acelera la difusión del O_2 a través de la célula muscular. Debido a la baja solubilidad del O_2, esta acción es esencial: hay una cantidad insuficiente de O_2 disuelto para establecer un gradiente intracelular de O_2 suficientemente grande como para liberar cantidades adecuadas de O_2 hacia las mitocondrias.

La curva de disociación de la Hb-O_2 tiene forma sigmoidea por la cooperación entre las cuatro subunidades de la molécula de Hb

Imagínese que exponemos sangre entera (v. págs. 429-431) a una fase gaseosa con una Po_2 que podemos establecer en cualquiera de diversos valores (fig. 29-2). Por ejemplo, podríamos incubar la sangre con una Po_2 de 40 mmHg, típica de la sangre venosa mixta, y centrifugar una muestra para separar el plasma de los

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

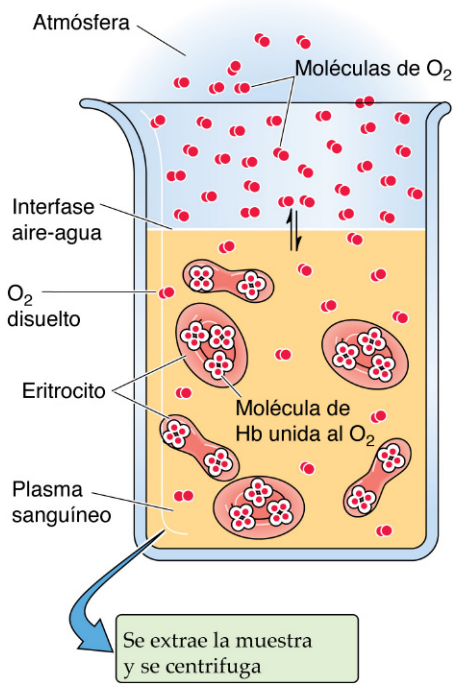


Figura 29-2 Determinación del contenido de O_2 del plasma sanguíneo y los eritrocitos.

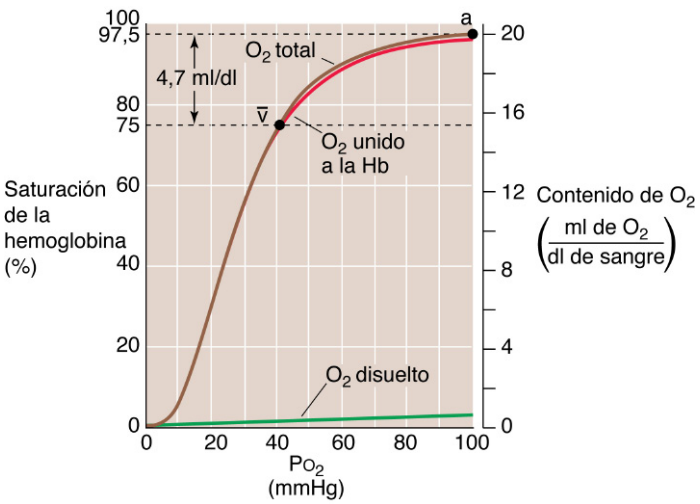


Figura 29-3 Curva de disociación de la Hb-O_2 normal. El eje de ordenadas de la derecha muestra el contenido de O_2. Para la curva roja (contenido de O_2 de la Hb), asumimos una concentración de 15 g de Hb/dl de sangre y una capacidad de transporte de O_2 de 1,35 ml de O_2/g de Hb. La curva marrón es la suma de las curvas roja y verde. El eje de ordenadas de la izquierda, que se refiere solo a la curva roja, muestra el porcentaje de saturación de la Hb o S_{O_2}.

eritrocitos, como se haría para medir el hematocrito (v. págs. 102 y 429). A continuación se podría determinar de forma individual el contenido de O_2 del plasma (es decir, el O_2 disuelto) y los eritrocitos. Si se sabe cuánta agua hay dentro de los eritrocitos, se puede restar la cantidad de O_2 disuelto en esta agua del O_2 total, obteniéndose la cantidad de O_2 unido a la Hb.

Si se repite este ejercicio en un intervalo de valores de P_{O_2} se obtiene la curva roja de la figura 29-3. El eje de ordenadas de la derecha muestra el O_2 unido a la Hb en las unidades (ml de O_2)/(dl de sangre). El eje de ordenadas de la izquierda muestra los mismos datos expresados como **porcentaje de saturación de O_2** de la Hb (**S_{O_2}** o «Sat»). Para calcular la S_{O_2} es necesario conocer la cantidad máxima de O_2 que se puede unir a la Hb a valores extremadamente altos de P_{O_2}. Expresado como gramos de proteína Hb, esta **capacidad de O_2** es ~1,39 ml de O_2/g de Hb, asumiendo que no haya nada de metHb. En la vida real la capacidad de O_2 puede ser más próxima a 1,35 ml de O_2/g de Hb porque el O_2 no se puede unir a Hb que esté en el estado Fe^{3+} (p. ej., MetHb) o, como se plantea a continuación, que esté unida a monóxido de carbono. Podemos traducir esta capacidad de O_2 en un valor que representa la cantidad máxima de O_2 que se puede unir a la Hb presente en 100 ml de sangre. Si el contenido de Hb es 15 g de Hb/dl de sangre (es decir, el valor normal para un varón adulto), entonces

$$\begin{aligned}&\text{Máxima cantidad de } O_2 \text{ unida a la Hb}\\&= (\text{capacidad de } O_2 \text{ de la Hb}) \times (\text{contenido de Hb de la sangre})\\&= \frac{1{,}35 \text{ ml de } O_2}{\text{g de Hb}} \cdot \frac{15 \text{ g de Hb}}{\text{dl de sangre}}\\&= \sim 20{,}3 \text{ (ml de } O_2\text{)/dl de sangre}\end{aligned} \qquad \textbf{(29-4)}$$

La saturación porcentual de Hb es

$$\text{Saturación \% de Hb} = \frac{O_2 \text{ unido realmente a la Hb}}{\text{capacidad de } O_2 \text{ de la Hb}} \cdot 100 \qquad \textbf{(29-5)}$$

Obsérvese que la curva de la figura 29-3 es sigmoidea, o con forma de S, debido a la **cooperación** entre los cuatro lugares de unión al O_2 de la molécula de Hb. A valores bajos de P_{O_2}, los aumentos de la P_{O_2} producen aumentos relativamente pequeños de la unión al O_2, lo que refleja la afinidad relativamente baja por el O_2 de la Hb en el estado T. A valores moderados de P_{O_2}, la cantidad de O_2 unido aumenta más rápidamente con los aumentos de la P_{O_2}, lo que refleja la mayor afinidad por el O_2 a medida que más moléculas de Hb pasan al estado R. La P_{O_2} a la que la Hb está saturada a la mitad se conoce como **P_{50}**. Por último, la curva de Hb-O_2 frente a P_{O_2} se aplana a valores muy elevados de P_{O_2}, a medida que se satura la Hb. La diferencia de saturación de la Hb entre los valores bajos y los valores altos de P_{O_2} es la base de una importante herramienta clínica, el oxímetro de pulso (cuadro 29-2).

A la P_{O_2} presente en la sangre arterial normal (P_{aO_2}), ~100 mmHg, la saturación de Hb (S_{aO_2}) es de ~97,5%, o 19,7 ml de O_2/dl unidos a la Hb (tabla 29-3). El O_2 disuelto (la curva morada de la fig. 29-3) añadiría otros 0,3 ml de O_2/dl adicionales hasta un **contenido total de O_2** de 20,0 ml de O_2/dl (punto *a* de la curva marrón de la fig. 29-3). En la sangre venosa mixta, en la que la P_{O_2} ($P\bar{v}O_2$) es ~40 mmHg, la saturación de la Hb ($S\bar{v}O_2$) es ~75%, o 15,2 ml de O_2/dl unido a la Hb (v. tabla 29-3). El O_2 disuelto añadiría 0,1 ml de O_2/dl hasta un total de 15,3 ml de O_2/dl (punto $\bar{v}$ de la fig. 29-3). La diferencia del contenido total de O_2 entre los puntos *a* y $\bar{v}$, la diferencia a-$\bar{v}$, es la cantidad de O_2 que añaden los pulmones a la sangre en los capilares pulmonares, que es la misma cantidad que extraen los tejidos de la sangre en los capilares sistémicos:

$$\overbrace{\Delta C(a-\bar{v})_{O_2}}^{\substack{\text{Diferencia a} - \bar{v} \\ \text{de contenido total de } O_2}} = \overbrace{\frac{20{,}0 \text{ ml de } O_2}{\text{dl de sangre}}}^{\substack{\text{Contenido de } O_2 \\ \text{de la sangre arterial}}} - \overbrace{\frac{15{,}3 \text{ ml de } O_2}{\text{dl de sangre}}}^{\substack{\text{Contenido de } O_2 \\ \text{de la sangre venosa mixta}}} = \frac{4{,}7 \text{ ml de } O_2}{\text{dl de sangre}} \qquad \textbf{(29-6)}$$

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CUADRO 29-2 Medición de la saturación de la Hb con oxígeno en la práctica clínica: el oxímetro de pulso

Los diferentes colores de la sangre venosa y arterial reflejan la diferencia en la absorción de la luz entre la Hb oxigenada y desoxigenada. Los médicos aprovechan habitualmente estas diferencias para obtener mediciones sencillas y no invasivas de la saturación de O_2 arterial (Sa_{O_2}) de la Hb en los pacientes. El oxímetro de pulso (o pulsioxímetro) tiene una sonda que se fija a la oreja, un dedo de la mano o cualquier parte del cuerpo en la que se pueda acceder desde el exterior a vasos sanguíneos pulsátiles. En un lado del lecho vascular pulsátil el oxímetro de pulso emite luz roja e infrarroja; en el otro lado detecta la luz que se transmite a través del lecho capilar y calcula la absorción. Estas absorciones totales tienen dos componentes: (1) un componente no pulsátil que se debe a los tejidos estacionarios, incluyendo la sangre dentro de los capilares y las venas, y (2) un componente pulsátil que se origina en la sangre que hay dentro de las arteriolas y las arterias. La diferencia entre la absorción total y la absorción no pulsátil es, por tanto, el componente pulsátil, que representa únicamente la sangre arterial u oxigenada. Como la Hb oxigenada y la Hb desoxigenada absorben la luz roja e infrarroja de forma diferente, el oxímetro de pulso puede calcular la Sa_{O_2} a partir del cociente de luz pulsátil absorbida con las dos longitudes de onda. El oxímetro de pulso realiza esta magia utilizando un microprocesador y un programa informático sofisticados para generar resultados que tienen una elevada concordancia con los que ofrece el análisis de los gases sanguíneos de una muestra de sangre arterial.

El oxímetro de pulso mide la saturación de O_2 en la sangre arterial. Como los capilares y las venas sistémicos no son pulsátiles, no contribuyen a la medición. Por tanto, un paciente con cianosis periférica (p. ej., puntas de los dedos moradas producidas por vasoconstricción inducida por el frío) pueden tener una saturación «central» (es decir, arterial) de oxígeno perfectamente normal. Debe señalarse que la oximetría de pulso no puede detectar la intoxicación por CO porque los espectros de absorción de la Hb-CO y de la Hb-O_2 son similares.

Los profesionales sanitarios utilizan habitualmente la oximetría de pulso en pacientes hospitalizados, particularmente aquellos que están en unidades de cuidados intensivos, donde es fundamental la monitorización continua de la Sa_{O_2}. Entre estos pacientes están aquellos conectados a un respirador mecánico y otros con enfermedades menos graves que tienen cierto grado de deterioro respiratorio. La oximetría de pulso también se ha popularizado como herramienta ambulatoria para detectar la presencia de hipoxemia durante el sueño y, por tanto, para el cribado de la apnea del sueño (cuadro 32-5). Debido a la naturaleza insidiosa de la hipoxia, los pilotos de avionetas han empezado a utilizar oxímetros de pulso para detectar la aparición de hipoxia a grandes altitudes.

TABLA 29-3 Resumen de la diferencia a-$\bar{v}$ en la composición de O_2 de la sangre

	P_{O_2} (mmHg)	SATURACIÓN DE Hb (S_{O_2})	O_2 UNIDO A LA Hb (ml/dl)*	O_2 DISUELTO (ml/dl)	CONTENIDO DE O_2 TOTAL (ml/dl)
a	100	97,5%	19,7	0,3	20,0
$\bar{v}$	40	75%	15,2	~0,1	15,3
Diferencia a-$\bar{v}$	60	22,5%	4,5	~0,2	4,7

*Asumiendo un contenido de Hb de 15 g de Hb/dl de sangre y una capacidad de O_2 de 1,35 ml de O_2/g de Hb. En este caso la Hb totalmente saturada transportaría 20,3 ml de O_2/dl de sangre.

De la diferencia a-$\bar{v}$ total de 4,7 ml de O_2/dl, la Hb aporta 4,5 ml de O_2/dl o casi el 96% del O_2 que añaden los pulmones y que extraen de la sangre los tejidos periféricos (v. tabla 29-3). ¿Es esta diferencia a-$\bar{v}$ del contenido de O_2 suficiente para satisfacer las necesidades metabólicas del cuerpo (es decir, ~250 ml de O_2/min)? Utilizando el principio de Fick, como hicimos en la ecuación 29-3, vemos que la combinación de un gasto cardíaco de 5 l/min y una diferencia a-$\bar{v}$ de 4,7 ml/dl sería casi adecuada:

$$\overbrace{\dot{V}_{O_2}}^{\text{Consumo de } O_2 \text{ por los tejidos}} = \overbrace{\frac{5.000 \text{ ml de sangre}}{\text{min}}}^{\text{Flujo sanguíneo}} \cdot \overbrace{\frac{4,7 \text{ ml de } O_2}{100 \text{ ml de sangre}}}^{\text{Diferencia a} - \bar{v} \text{ de contenido total de } O_2} \quad \textbf{(29-7)}$$

$$= \sim 235 \text{ ml de } O_2 / \text{min}$$

Aumentando el gasto cardíaco ~6% o reduciendo la P_{O_2} de la sangre venosa mixta, el cuerpo podría satisfacer una necesidad de 250 ml de O_2/min. Pasamos la vida moviéndonos sin cesar desde el punto *a* de la figura 29-3 hasta el punto $\bar{v}$ (cuando liberamos O_2 hacia los tejidos) y de nuevo hacia el punto *a* (cuando captamos más O_2 desde el aire alveolar).

Como la representación gráfica de la $[O_2]_{Dis}$ en función de la P_{O_2} es lineal (v. fig. 29-3, curva morada), la cantidad de O_2 que puede disolverse en el plasma sanguíneo no tiene un máximo teórico. Por tanto, respirar O_2 al 100% elevaría la P_{O_2} arterial ~6 veces, de manera que habría ~1,8 ml de O_2 disueltos en cada decilitro de sangre arterial. Aunque el O_2 disuelto haría una contribución cada vez mayor al transporte total de O_2 en estas condiciones no fisiológicas, la Hb seguiría transportando la inmensa mayor parte del O_2. Por tanto, la disminución del contenido de Hb de la sangre (conocida como **anemia**) puede reducir mucho la capacidad de transporte de O_2. El cuerpo puede compensar la disminución del contenido de Hb de las mismas formas en las que, en el ejemplo anterior, aumentamos la $\bar{V}O_2$ desde 235 hasta 250 ml de O_2/min. Primero, puede aumentar el gasto cardíaco. Segundo, puede aumentar la extracción de O_2, con lo que se reduce el contenido de O_2 de la sangre venosa mixta. La anemia produce palidez de las membranas mucosas y la piel, lo que refleja la disminución del pigmento rojo, la Hb. La alteración de la liberación de O_2 puede producir letargo y astenia. El consiguiente aumento del gasto cardíaco se puede manifestar como palpitaciones y un soplo sistólico. La dificultad respiratoria también puede formar parte del síndrome.

Si la disminución de la concentración de Hb es perjudicial, entonces el aumento del contenido de Hb debería aumentar el contenido máximo de O_2 y de esta forma ofrecer una ventaja competitiva a los atletas. Incluso en personas normales, la [Hb] en el citoplasma de los eritrocitos ya es muy elevada (v. pág. 434). La hipoxia (p. ej., adaptación a grandes alturas) lleva a un aumento de la producción de eritropoyetina (v. págs. 431-433), N18-2 una hormona que aumenta algo la cantidad de Hb por eritrocito, pero que especialmente aumenta el número de eritrocitos. De hecho, en la prensa internacional se ha dado mucha publicidad a varios casos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N29-2 Interacciones de los H^+ con la hemoglobina

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

Como la mayoría de las proteínas, la Hb tiene muchos grupos titulables. Sin embargo, los que tienen más importancia fisiológica son aquellos cuyos valores de p*K* son próximos al pH fisiológico. Se puede consultar una discusión general de los amortiguadores en el pasaje que comienza en las páginas 628-633. Tiene un interés particular el párrafo en el que se estudian los amortiguadores en un sistema cerrado (v. págs. 630-633) y la figura 28-2*B*.

Varios grupos titulables de la molécula de Hb contribuyen al efecto Bohr-pH. El grupo único más importante es la histidina del residuo 146 de las cadenas β. Cuando la molécula de Hb está totalmente desoxigenada (estado tenso), la His-146 protonada forma un puente salino con el grupo aspartato, con carga negativa, en la posición 94 de la misma cadena β. Este puente salino estabiliza la forma protonada de la His-146, por lo que tiene una afinidad elevada por los H^+ (es decir, tiene un valor relativamente elevado de p*K* de ~8,0).

Cuando la Hb está totalmente oxigenada (estado relajado), el giro de la molécula de Hb rompe el puente salino y así desestabiliza la forma protonada de la His-146, de manera que tiene una afinidad baja por los H^+ y, por ende, un valor relativamente bajo de p*K* de ~7,1. Esta p*K* es aproximadamente igual que el pH que hay dentro de los eritrocitos. De acuerdo con la ecuación 28-5, el cociente $[R\text{-}NH_3^+]/[R\text{-}NH_2]$ debe ser 1:1 (para que este grupo esté protonado en 50 de cada 100 moléculas de Hb).

Ahora dejemos que se *des*oxigene por completo esta Hb y se devuelve la p*K* de la His-146 al valor que tenía al comienzo de este ejemplo, ~8,0. El pH en el interior del eritrocito sigue siendo 7,1. La ecuación 28-5 nos dice que el cociente $[R\text{-}NH_3^+]/[R\text{-}NH_2]$ será 8:1. Es decir, en 89 de cada 100 moléculas de Hb este grupo His-146 está protonado. Así, por cada 100 moléculas de Hb, se han captado 39 iones de H^+ desde la solución para titular 39 grupos $R\text{-}NH_2$ para formar 39 grupos $R\text{-}NH_3^+$ adicionales en el residuo His-146.

El ejemplo anterior es un ejemplo extremo porque la Hb no está totalmente desoxigenada en los capilares sistémicos. También es un ejemplo simplificado en la medida en la que múltiples residuos de la Hb contribuyen al efecto Bohr. Sin embargo, el ejemplo ilustra de qué forma la Hb desoxigenada tiene una mayor capacidad de amortiguar el exceso de protones.

En los párrafos anteriores hemos insistido en una cara de la moneda fisiológica: la desoxigenación hace que la Hb sea un ácido más débil (y por ello hace que la Hb capte H^+). Sin embargo, tal y como se resume en la reacción de la ecuación 29-9,

$$Hb(O_2)_4 + 2H^+ \rightleftarrows Hb(H^+)_2 + 4O_2 \qquad \textbf{(NE29-1)}$$

también es cierto lo contrario: la protonación de la Hb reduce la afinidad de la Hb por el O_2.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

en los que atletas de élite se han infundido eritrocitos o se han inyectado eritropoyetina recombinante. Sin embargo, un aumento excesivo del hematocrito **(policitemia)** tiene el efecto perjudicial de aumentar la viscosidad de la sangre y, por tanto, la resistencia vascular (v. págs. 437-439). Las consecuencias incluyen aumento de la presión arterial en las circulaciones sistémica y pulmonar, y desequilibrio entre ventilación y perfusión en el pulmón. Este desequilibrio ventilación-perfusión produce hipoxia (v. pág. 693) y, en consecuencia, *desaturación* de la Hb arterial. Así, el hematocrito óptimo (probablemente ~45%) corresponde al valor que consigue el máximo contenido de Hb, pero con una viscosidad razonable de la sangre.

El color púrpura de la Hb desaturada produce el signo físico conocido como **cianosis,** el color morado de la piel y las membranas mucosas. La cianosis se debe no a la *ausencia* de Hb saturada u oxigenada, sino a la *presencia* de Hb desaturada. Así, un paciente anémico con poca Hb saturada podría tener demasiada poca Hb insaturada para que se manifestara como cianosis. La capacidad del médico de detectar cianosis también depende de otros factores, como la pigmentación cutánea del paciente y las condiciones de iluminación para la exploración física.

Los aumentos de la temperatura, la [CO_2] y la [H^+], todos los cuales son característicos de los tejidos metabólicamente activos, hacen que la Hb libere O_2

Los tejidos metabólicamente activos no solo tienen un consumo elevado de O_2, sino que también están calientes, producen grandes cantidades de CO_2 y son ácidos. De hecho, la temperatura elevada, la P_{CO_2} elevada y el pH bajo de los tejidos metabólicamente activos reducen la afinidad de la Hb por el O_2 actuando en puntos distintos al hemo para desplazar el equilibrio entre los estados T y R de la Hb hacia el estado T, de baja afinidad. El efecto neto es que los tejidos metabólicamente activos pueden señalizar a la Hb de los capilares *sistémicos* que liberen más O_2 de lo habitual, mientras que los tejidos menos activos pueden indicar a la Hb que libere menos. En los capilares *pulmonares* (en los que la temperatura es menor que en los tejidos activos, la P_{CO_2} es relativamente baja y el pH es elevado) estas mismas propiedades favorecen la captación de O_2 por la Hb.

Temperatura El aumento de la temperatura hace que la curva de disociación de la Hb-O_2 se *desplace hacia la derecha,* mientras que la disminución de la temperatura tiene el efecto contrario (fig. 29-4). Si se comparan las tres curvas de disociación de la Hb-O_2 de la figura 29-4 a la P_{O_2} de la sangre venosa mixta (40 mmHg), vemos que la cantidad de O_2 unida a la Hb es progresivamente menor al aumentar la temperatura. En otras palabras, una temperatura elevada reduce la afinidad de la Hb por el O_2 y da lugar a la liberación de O_2. Un mecanismo de este efecto de la temperatura pueden ser pequeños cambios en los valores de p*K* de diversas cadenas laterales aminoacídicas, que producen cambios de la carga neta y, por tanto, un cambio de conformación.

La temperatura máxima que se alcanza en el músculo activo es ~40 °C. Por supuesto, en la piel de las extremidades expuestas a un frío extremo puede haber temperaturas muy bajas.

Ácido En 1904, Christian Bohr, un fisiólogo y padre del físico atómico Niels Bohr, observó que la acidosis respiratoria (v. pág. 633) desplaza la curva de disociación de la Hb-O_2 hacia la derecha (fig. 29-5*A*). Esta disminución de la afinidad por el O_2 se conoce como efecto Bohr. Fisiológicamente se produce una acidosis respiratoria leve cuando los eritrocitos entran en los capilares sistémicos. Aquí, el aumento de la P_{CO_2} extracelular hace que entre

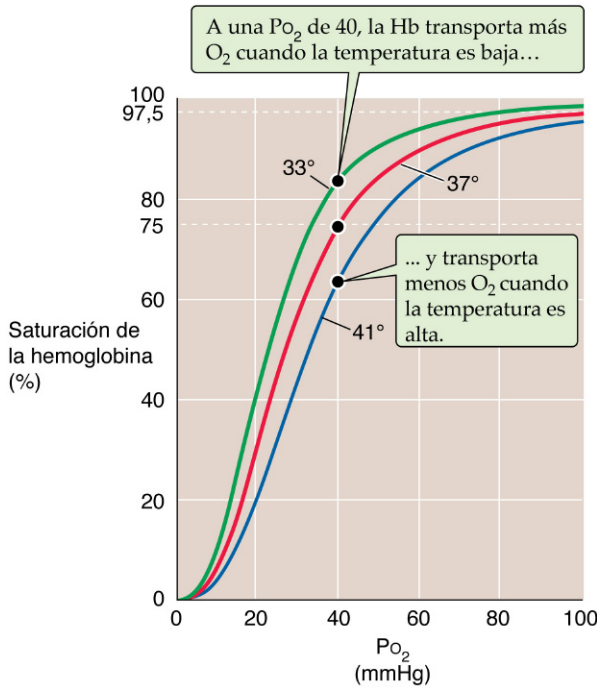


Figura 29-4 Efecto de los cambios de temperatura sobre la curva de disociación de la Hb-O_2.

CO_2 en los eritrocitos, lo que da lugar a una disminución del pH intracelular (v. pág. 646). Otros metabolitos ácidos también pueden reducir el pH extracelular y, en consecuencia, el pH intracelular. Por tanto, esta acidosis respiratoria intracelular tiene dos componentes, la disminución del pH y el aumento de la P_{CO_2}. Ahora reconocemos que *ambos* contribuyen a la desviación hacia la derecha de la curva de disociación de la Hb-O_2 que observó Bohr.

El efecto de la acidosis por sí sola sobre la curva de disociación de la Hb-O_2 (v. fig. 29-5*B*) (el **efecto Bohr-pH**) explica la mayor parte del efecto Bohr total. Se puede demostrar fácilmente el efecto Bohr-pH en una solución de Hb creando una acidosis metabólica (p. ej., reduciendo el pH con una P_{CO_2} fija). No debe ser sorprendente que la Hb sea sensible a los cambios de pH, porque la Hb es un notable amortiguador de H^+ (v. pág. 630):

$$Hb + H^+ \rightleftarrows Hb - H^+ \qquad \textbf{(29-8)}$$

Aunque la Hb tiene muchos grupos titulables, los que son importantes aquí son aquellos cuyos valores de p*K* están en el intervalo del pH fisiológico. N29-2 Cuando acidificamos la solución, elevando el cociente [Hb-H^+]/[Hb] para los grupos susceptibles, modificamos la conformación de la molécula de Hb, con lo que disminuye su afinidad por el O_2:

$$Hb(O_2)_4 + 2H^+ \rightleftharpoons Hb(H^+)_2 + 4O_2 \qquad \textbf{(29-9)}$$

Este es un ejemplo extremo en el que hemos añadido suficientes H^+ para hacer que la Hb libere *todo* su O_2. En condiciones más fisiológicas, la unión de ~0,7 moles de H^+ hace que la Hb libere 1 mol de O_2. Esta propiedad es importante en los tejidos sistémicos, en los que la [H^+] es elevada. También ocurre lo contrario: la unión del O_2 produce un cambio de conformación en la molécula de Hb, que reduce la afinidad de la Hb por los H^+.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

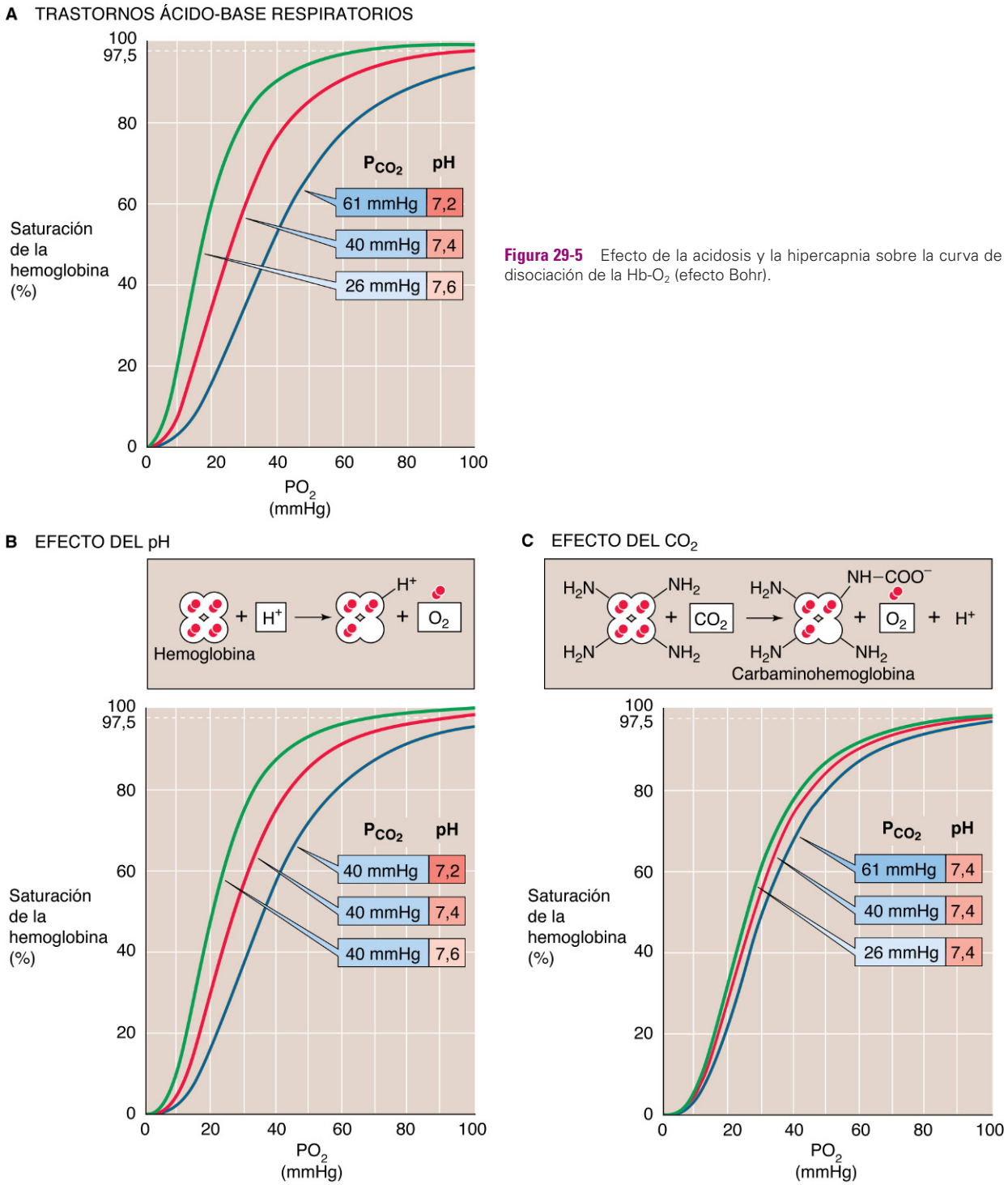


Figura 29-5 Efecto de la acidosis y la hipercapnia sobre la curva de disociación de la Hb-O_2 (efecto Bohr).

Dióxido de carbono El efecto aislado de la hipercapnia por sí misma sobre la curva de disociación de la O_2 (v. fig. 29-5*C*) representa una pequeña porción del efecto Bohr total. La demostración de este **efecto Bohr-CO_2** precisa que estudiemos la afinidad de la Hb por el O_2 a un pH fijo, aumentando la P_{CO_2} y el HCO_3^- de forma proporcional, un ejemplo de **hipercapnia isohídrica** (v. pág. 641). A medida que aumenta la P_{CO_2}, el CO_2 se combina con grupos amino no protonados de la Hb (Hb-NH_2) para formar **grupos carbamino** (Hb-NH-COO^-). N29-3 Aunque la Hb tiene otros grupos amino, solo los cuatro extremos aminoterminales de las cadenas de globina son susceptibles a una formación apreciable de carbamino, las cadenas β más que las α. Como los grupos amino están en una forma protonada (Hb-NH_3^+) en equilibrio con una forma no protonada, la reacción del CO_2 con la Hb-NH_2 tiende a desplazar la Hb desde la forma Hb-NH_3^+ hacia la forma Hb-NH-COO^-:

$$\text{Hb-NH}_3^+ \xrightarrow{\text{H}^+} \text{Hb-NH}_2 \xrightarrow{\text{CO}_2\ \text{H}^+} \text{Hb-NH-COO}^- \qquad \textbf{(29-10)}$$

El efecto total de la formación de carbamino es, por tanto, un desplazamiento negativo en la carga de una cadena lateral

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N29-3 Interacciones del CO_2 con la hemoglobina

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

Como se indica en la página 653, el CO_2 puede reaccionar reversiblemente con los cuatro grupos amino que constituyen los cuatro extremos N-terminales de las cadenas de globina, las dos cadenas α y, especialmente, las dos cadenas β. Como muestra la ecuación 29-10 del texto, la interacción del CO_2 con estos extremos amino-terminales hace que la carga neta del residuo cambie desde una carga positiva ($Hb\text{-}NH_3^+$) hasta una carga negativa ($Hb\text{-}NH\text{-}COO^-$). Una consecuencia es la formación de puentes salinos (entre varios residuos de aminoácidos con carga positiva y negativa) que tienden a estabilizar la forma desoxigenada (o tensa) de la Hb. En consecuencia, en los capilares sistémicos el aumento de la concentración de CO_2 favorece la forma desoxigenada de la Hb, lo que es fundamental para la liberación de O_2. En otras palabras, concentraciones elevadas de CO_2 hacen que la curva de disociación de la $Hb\text{-}O_2$ se desplace hacia la derecha (v. fig. 29-5*C*).

En los pulmones se produce lo contrario, porque la unión del O_2 a la Hb produce una torsión de la molécula de Hb cuando pasa del estado tenso al estado relajado. Esta torsión rompe los puentes salinos ya mencionados y desestabiliza el compuesto carbamino. En consecuencia, la molécula de Hb libera CO_2, que sale del eritrocito y difunde hacia el espacio aéreo alveolar.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

aminoacídica, lo que produce un cambio de conformación de la Hb, con la consiguiente reducción de su afinidad por el O_2:

$$(O_2)_4Hb\text{-}NH_3^+ + CO_2 \rightleftharpoons (O_2)_3Hb\text{-}NH\text{-}COO^- + O_2 + 2H^+ \quad \textbf{(29-11)}$$

Así, un aumento de la P_{CO_2} hace que la Hb libere O_2, lo cual es importante en los tejidos sistémicos. Por el contrario, el aumento de la P_{O_2} hace que la Hb libere CO_2, lo cual es importante en los pulmones.

En conclusión, la curva de disociación de la Hb se desplaza hacia la derecha en las condiciones predominantes en los capilares de los tejidos sistémicos metabólicamente activos: aumento de la temperatura (v. fig. 29-4), disminución del pH (v. fig. 29-5*B*) y aumento de la P_{CO_2} (v. fig. 29-5*C*). Estos desplazamientos hacia la derecha son sinónimos de disminución de la afinidad por el O_2. Por tanto, tasas metabólicas elevadas favorecen la liberación de O_2 desde la Hb. Es evidente que la sangre no puede descargar su O_2 salvo que la sangre llegue hasta los tejidos. De hecho, en la mayor parte de las arteriolas sistémicas, la hipercapnia y la acidosis locales son también poderosos estímulos para la vasodilatación (v. pág. 556), lo que incrementa la *liberación* de O_2 hacia los tejidos metabólicamente activos.

El 2,3-difosfoglicerato reduce la afinidad de la Hb del adulto, pero no de la Hb fetal

La afinidad de la Hb por el O_2 es muy sensible a la presencia del metabolito glucolítico 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG) N29-4 y, en menor medida, de fosfatos orgánicos como el ATP. La concentración de **2,3-DPG** es aproximadamente la misma que la de la Hb. De hecho, el 2,3-DPG se une a la Hb con una estequiometría 1:1, interactuando con una cavidad central que forman las dos cadenas β. Al pH fisiológico, el 2,3-DPG tiene un promedio de ~3,5 cargas negativas, que interactúan con ocho residuos de aminoácido con carga positiva en esta cavidad central. Sin embargo, la unión del O_2 modifica la forma de la cavidad central, desestabilizando la Hb unida al DPG. En consecuencia, la Hb desoxigenada tiene una afinidad por el 2,3-DPG 100 veces mayor que la Hb oxigenada. Por el contrario, la unión del 2,3-DPG a la Hb desestabiliza la interacción de la Hb con el O_2 y favorece la liberación de O_2:

$$Hb(O_2)_4 + 2{,}3\text{-DPG} \rightleftharpoons Hb(2{,}3\text{-DPG}) + 4O_2 \quad \textbf{(29-12)}$$

La consecuencia es la desviación hacia la derecha de la curva de disociación de la Hb-O_2 (fig. 29-6). Este efecto del 2,3-DPG sobre la afinidad de la Hb por el O_2 es importante tanto en la hipoxia como para comprender la fisiología de la Hb fetal.

La reducción de la P_{O_2} de los eritrocitos estimula la glucólisis, que da lugar a mayores concentraciones de 2,3-DPG. De hecho, la hipoxia crónica, la anemia y la aclimatación a grandes alturas se asocian a aumento de las concentraciones de 2,3-DPG y, por tanto, a menor afinidad de la Hb por el O_2. La reducción de la afinidad es una espada de doble filo. A la P_{O_2} relativamente elevada de los alvéolos, en los que la curva de disociación de la Hb-O_2 es bastante plana, esta disminución de la afinidad por el O_2 reduce la *captación* de O_2, pero solo ligeramente. A la baja P_{O_2} de los tejidos sistémicos, en los que la curva de disociación de la Hb-O_2 es muy pendiente, esta disminución de la afinidad por el O_2 aumenta mucho la *liberación* de O_2. El efecto neto es una mayor liberación de O_2 hacia los tejidos que están realizando el metabolismo, lo que es más importante que la P_{O_2} en sí misma.

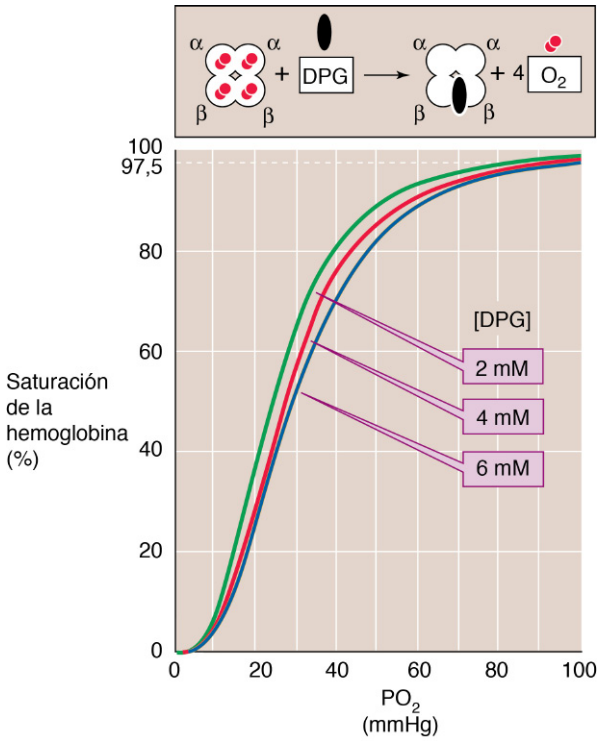


Figura 29-6 Efecto del 2,3-DPG sobre la afinidad de la Hb por el O_2. Después de que personas procedentes de tierras bajas pasarán aproximadamente 2 días a una altura de ~4.500 m, su [2,3-DPG] citosólica aumentó ~50%, lo cual desplazó hacia la derecha la curva de disociación de la Hb-O_2.

En la figura 29-7, la curva de disociación de la Hb-O_2 de color azul verdoso representa la Hb pura o «desnuda» (es decir, en ausencia de CO_2, 2,3-DPG y otros fosfatos orgánicos). La afinidad de la Hb pura por el O_2 es bastante elevada, como manifiesta la desviación de la curva hacia la izquierda. La adición a la solución únicamente de CO_2 (curva naranja) o únicamente de 2,3-DPG (curva verde) desplaza la curva algo hacia la derecha, y la adición de ambos da la curva marrón, que es indistinguible de la curva roja de los eritrocitos intactos en condiciones fisiológicas.

La **hemoglobina fetal (HbF)** de los eritrocitos fetales (v. pág. 649) tiene mayor afinidad por el O_2 que la Hb que hay dentro de los eritrocitos del adulto (HbA). Esta diferencia es fundamental para el feto, cuya sangre debe extraer O_2 de la sangre materna que hay en la placenta (v. pág. 1137). Sin embargo, la diferencia de afinidades por el O_2 no representa diferencias en las afinidades por el O_2 de la HbA y la HbF *puras*, que son prácticamente idénticas. La diferencia crucial es que las cadenas γ de la HbF se unen al 2,3-DPG con menos avidez que las cadenas β de la HbA. Con menos 2,3-DPG unido, la curva de disociación de la HbF está desplazada hacia la izquierda, de forma similar a la *curva de la HbA* marcada como «Hb + CO_2» en la figura 29-7.

El O_2 no es el único gas que se puede unir al Fe^{2+} de la Hb; el monóxido de carbono (CO), el óxido nítrico (NO) y el H_2S pueden unirse también a la Hb y desplazarla hacia el estado R. N29-5 En la **intoxicación por CO** (v. págs. 1224-1225), el CO se une a la Hb con una afinidad ~200 veces mayor que la afinidad por el O_2. Por tanto, la capacidad máxima de transporte de O_2 disminuye en la medida en la que el CO se une a la Hb. Sin embargo, el principal motivo por el que el CO es tóxico es que, cuando desplaza la Hb hacia el estado R, el CO incrementa la afinidad de la Hb por el O_2 y desplaza muy a la izquierda la curva de disociación de la Hb-O_2.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N29-4 2,3-DPG

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

El 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG), también conocido como 2,3-*bis*-fosfoglicerato (2,3-BPG), es un producto intermedio en una de las últimas reacciones de la glucólisis (fig. 58-6*A*). La reacción en cuestión es 3-fosfoglicerato (3-PG) → 2-fosfoglicerato (2-PG), catalizada por la **fosfoglicerato mutasa (PGM):**

$$\text{2-PG} \xrightarrow{\text{PGM}} \text{3-PG}$$

El mecanismo real es interesante. Inicialmente una cinasa específica activa la PGM transfiriendo un grupo fosfato desde la posición 2 del 2,3-DPG a un residuo de **histidina** de la enzima, creando PGM-P y 3-PG:

$$\text{2,3-DPG} + \text{PGM} \xrightarrow{\text{cinasa}} \text{3-PG} + \text{PGM-P}$$

En la reacción real catalizada por la mutasa, esta enzima activada transfiere el grupo fosfato al 2-PG, formándose 2,3-DPG:

$$\text{3-PG} + \text{PGM-P} \rightarrow \text{2,3-DPG} + \text{PGM}$$

Por último, la enzima puede aceptar un grupo fosfato a partir del 2,3-difosfoglicerato, formándose 2-PG:

$$\text{2,3-DPG} + \text{PGM} \rightarrow \text{2-PG} + \text{PGM-P}$$

Por tanto, el 2,3-DPG es un cofactor en la reacción de la mutasa. También se forma y consume continuamente.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N29-5 Otros gases que se unen a la hemoglobina

Colaboración de Arthur DuBois, Emile Boulpaep y Walter Boron

El texto analiza con cierto detalle la interacción del O_2 y el CO_2 con la Hb, revisa brevemente la interacción del CO con la Hb y menciona las interacciones del NO y el H_2S con la Hb.

Monóxido de carbono

Como se indica en el texto, la afinidad de la Hb por el CO es ~200 veces mayor que por el O_2. Así, cuando una molécula de Hb totalmente oxigenada, $Hb(O_2)_4$, está expuesta incluso a una concentración baja de CO, una molécula de CO desplaza a una de las moléculas de O_2 de algunas de las moléculas de Hb, lo que da lugar a $Hb(O_2)_3(CO)$. Si el único efecto de la intoxicación por CO fuera hacer ineficaz uno de los cuatro puntos de unión al O_2, entonces los síntomas no serían peores que una reducción del hematocrito del 25% (p. ej., del 40% al 30%) o que la perfusión de las arterias con sangre venosa mixta (que también tiene una saturación de Hb-O_2 del 75%). Sin embargo, en la práctica, si una única molécula de CO se une al 40% de las moléculas de Hb de la sangre, el paciente experimentará síntomas, como se detalla a continuación. ¿Por qué?

Base de la toxicidad del CO

El CO es tóxico por dos motivos. Primero, reduce el número de puntos de unión disponibles para el transporte de O_2. Segundo, la unión del CO estabiliza la molécula de Hb en su estado relajado, lo que desplaza la curva de disociación de la Hb-O_2 muy a la izquierda y hace que la Hb tenga más dificultad para liberar O_2 de los capilares sistémicos.

Cálculo de la saturación de CO de la Hb

Para calcular la concentración de HbCO se debe recordar que, cuando la Hb está expuesta a CO, la [HbCO] será igual a la [HbO_2] cuando la Hb está expuesta a O_2 a una concentración 210 veces mayor que la [CO] en cuestión. Por ejemplo, la Hb está saturada al 50% con O_2 (en equilibrio) cuando la P_{O_2} es 28 mmHg. La concentración de HbCO del 50% se alcanzará en estado de equilibrio con 28/210 mmHg de CO, que serían tan solo 0,133 mmHg de CO. Como una atmósfera de presión es 760 mmHg, 0,133 mmHg de CO equivalen a 0,133/760, o 0,000175 atmósferas de CO, o 175 ppm de monóxido de carbono. Esta concentración de CO incapacitaría gravemente o mataría a una persona expuesta a ella durante un período prolongado. Sin embargo, como se tardan 4 horas en llegar a la mitad de la concentración en equilibrio final de HbCO, una exposición de 4 horas de duración a 175 ppm de CO alveolar daría lugar a una concentración de HbCO de 50%/2, o 25% de HbCO. Esta concentración produciría en la persona cefalea e interferiría con sus funciones mentales. En 2 horas de exposición la HbCO sería 1/4 de la saturación del 50%, o 12,5% de HbCO. Esta menor concentración interferiría con la visión nocturna y, debido a cierta interferencia con el transporte de O_2, elevaría el riesgo de angina en una persona con reducción del flujo sanguíneo coronario.

Síntomas y tratamientos

Los síntomas de la intoxicación leve por CO pueden comenzar cuando la saturación de la Hb con CO alcanza el 10%, es decir, cuando el 40% de las moléculas de Hb se unen a un CO (25% de los sitios de una molécula de Hb × 40% de moléculas de Hb = saturación del 10%). Estos síntomas, que no son muy específicos, pueden incluir cefalea, náuseas y vómitos.

En la intoxicación leve por CO el tratamiento es simplemente eliminar el agente causal, lo que deja al cuerpo con una vida media de ~4 horas (es decir, el CO se disocia muy lentamente de la Hb, tiene una velocidad de desaparición baja).

En la intoxicación por CO más grave el tratamiento recomendado es hacer que el paciente respire O_2 al 100%, lo que aumenta la probabilidad de que el O_2 desplace al CO de la Hb (es decir, aumenta la velocidad de desaparición) y de esta forma se acelera la eliminación de CO en un factor de ~4 (vida media ≅ 60 minutos).

Cuando la saturación de la Hb con CO llega al 20-25% (es decir, cuando en promedio el 80-100% de las moléculas de Hb están unidas cada una a una molécula de CO) los síntomas son graves e incluyen confusión, dolor torácico e inconsciencia. El tratamiento es O_2 al 100% hiperbárico —oxígeno administrado a alta presión (OAP)— que tiene dos efectos positivos. Primero, el O_2 hiperbárico (es decir, a mayor P_{O_2}) acelera aún más el desplazamiento del CO desde la Hb. Respirar O_2 hiperbárico al 100% a 2,5 atmósferas de presión reduce la vida media de eliminación a 20 minutos. Segundo, el tratamiento con O_2 hiperbárico puede aumentar la concentración de O_2 disuelto hasta tal punto que este O_2 disuelto en la sangre puede liberar suficiente O_2 para satisfacer las necesidades metabólicas del cuerpo (v. ecuaciones 29-1 a 29-3).

El CO alcanza una concentración letal con una saturación de Hb de ~50%.

Debe señalarse que la hiperventilación *no* es un tratamiento eficaz de la intoxicación por CO. Un motivo de esta falta de eficacia puede ser que la hiperventilación elimina CO_2 y reduce la P_{CO_2} arterial (v. págs. 679-680). De acuerdo con el efecto Bohr, concentraciones bajas de CO_2 (p. ej., causadas por hiperventilación) desplazarían la curva de disociación de la Hb-O_2 hacia la izquierda, lo que empeoraría el efecto de la intoxicación por CO. De hecho, Yandell Henderson mostró que el uso de CO_2 al 5% en O_2 al 95% reducía el pH plasmático, lo que *aceleraba* el desplazamiento del CO de la HbCO, además de aumentar la P_{O_2} de los tejidos mediante el efecto Bohr (comunicado por Arthur DuBois).

Óxido nítrico

La Hb también se une al NO. Esta interacción puede ayudar a garantizar que los efectos del NO sean paracrinos en lugar de endocrinos, es decir, que los efectos del NO estén restringidos a los lugares en los que se libera. La diana fisiológica del NO es la guanilato-ciclasa soluble (v. págs. 66-67), que se une al NO a través de un grupo *hemo,* igual que la Hb.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

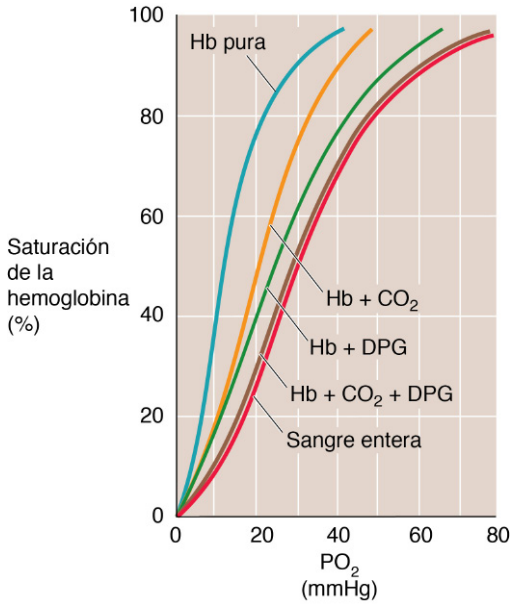


Figura 29-7 Efecto de la adición de CO_2 o 2,3-DPG a Hb pura. Las curvas de color azul verdoso, naranja, verde y marrón son curvas de disociación de la Hb-O_2 para Hb pura (2 mM) en soluciones artificiales. La «Hb pura» está desprovista de CO_2 y 2,3-DPG. Cuando la solución tenía CO_2 o 2,3-DPG, la P_{CO_2} era 40 mmHg y la [2,3-DPG] era 2,4 mM. El citosol de los eritrocitos sanguíneos *(curva roja)* tenía la misma composición que las soluciones artificiales.

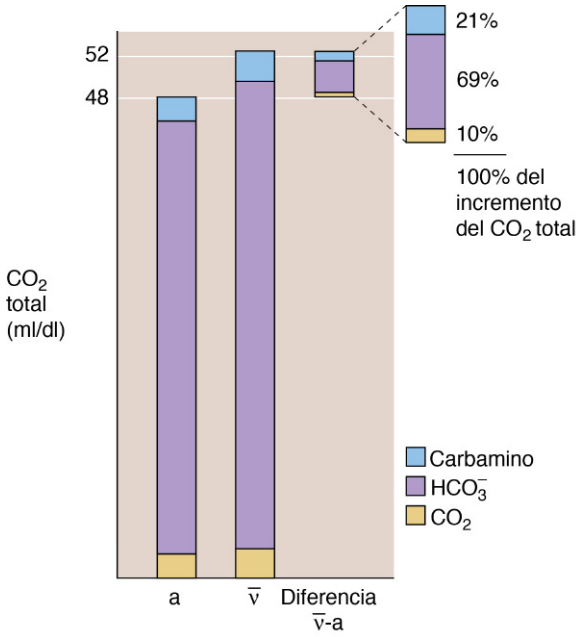


Figura 29-8 Componentes del «CO_2 total de la sangre». La barra de la izquierda *(a)* representa la sangre arterial; la barra del centro ($\bar{v}$), la sangre venosa mixta, y la barra de la derecha, el incremento de CO_2 que capta la sangre en los capilares sistémicos.

Por tanto, cuando la Hb llega a los capilares sistémicos en la intoxicación por CO, su tenacidad por el O_2 es tan elevada que la sangre de color rojo brillante no puede liberar suficiente O_2 hacia los tejidos.

TRANSPORTE DE CO_2

La sangre transporta el «CO_2 total» principalmente en forma de HCO_3^-

La sangre transporta CO_2 y otros compuestos relacionados en cinco formas: N29-6

1. **Dióxido de carbono disuelto.** La $[CO_2]_{Dis}$ sigue la ley de Henry (v. pág. 593) y está en el intervalo milimolar tanto en el plasma sanguíneo como en las células sanguíneas. Supone solo ~5% del CO_2 total de la sangre arterial (porción dorada de la barra más izquierda de la fig. 29-8).
2. **Ácido carbónico.** Se puede formar H_2CO_3 a partir de CO_2 y H_2O, o a partir de H^+ y HCO_3^- (v. pág. 630). Como la constante de equilibrio que rige la reacción $CO_2 + H_2O \rightleftarrows H_2CO_3$ es ~0,0025, la $[H_2CO_3]$ es solo 1/400 de la $[CO_2]$. Por tanto, el H_2CO_3 no es cuantitativamente importante para el transporte de CO_2.
3. **Bicarbonato.** El HCO_3^- se puede formar de tres maneras. Primero, el H_2CO_3 se puede disociar en HCO_3^- y H^+. Segundo, el CO_2 se puede combinar directamente con OH^- para formar HCO_3^-, que es la reacción catalizada por la anhidrasa carbónica. N18-3 Tercero, se forma HCO_3^- cuando el carbonato se combina con H^+. En la sangre arterial la $[HCO_3^-]$ es ~24 mM, de modo que el HCO_3^- representa ~90% del CO_2 total (porción morada de la barra más izquierda de la fig. 29-8).
4. **Carbonato.** El CO_3^{2-} se forma a partir de la disociación del bicarbonato: $HCO_3^- \rightarrow CO_3^{2-} + H^+$. Como la p$K$ de esta reacción es muy elevada (~10,3), la $[CO_3^{2-}]$ es solo ~1/1.000 el valor del HCO_3^- a pH 7,4. Por tanto, igual que en el caso del H_2CO_3, el CO_3^{2-} no es cuantitativamente importante para el transporte de CO_2.
5. **Compuestos carbamino.** Con mucho, el compuesto carbamino más importante es la carbaminohemoglobina (Hb-NH-COO^-), que se forma de manera rápida y reversible cuando el CO_2 reacciona con grupos amino libres de la Hb (v. pág. 653). En la sangre arterial los compuestos carbamino constituyen ~5% de la porción (azul) del CO_2 total de la barra más izquierda de la figura 29-8.

El motivo por el que agrupamos con el término ***CO_2 total*** los cinco compuestos relacionados con el CO_2 que se han señalado previamente es que el método que introdujo Van Slyke N29-7 en la década de 1920, y que sigue siendo la base para la determinación del HCO_3^- sanguíneo en los modernos laboratorios clínicos, no puede distinguir entre los cinco compuestos.

El transporte de CO_2 depende de forma crítica de la anhidrasa carbónica, el intercambiador de Cl-HCO_3 y la Hb

La concentración total de CO_2 en la sangre arterial es de ~26 mM, o ~48 ml de CO_2 gaseoso/dl (medido en condiciones STP). El HCO_3^- constituye ~90% de estos 48 ml/dl y el CO_2 y los compuestos carbamino suponen ~5% cada uno de ellos (barra *a* en la fig. 29-8). A medida que la sangre atraviesa los lechos capilares sistémicos, capta ~4 ml/dl de CO_2, de manera que el CO_2 total de la sangre venosa mixta es ~52 ml/dl (barra $\bar{v}$ en la fig. 29-8). ¿En qué forma transporta la sangre este *incremento* de 4 ml/dl de CO_2 hasta los pulmones? Aproximadamente el 10% de este incremento de CO_2 se desplaza como CO_2 disuelto, ~69% como HCO_3^- y ~21% como compuestos carbamino (las dos barras a la derecha de la fig. 29-8). Por tanto, el CO_2 disuelto y el CO_2 unido a compuestos carbamino son mucho más importantes para transportar hacia los pulmones el *incremento* de CO_2 de lo que se podría pensar, a la vista de su contribución al CO_2 *total* en la sangre arterial.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N29-6 CO_2 total

Colaboración de Walter Boron

La eTabla 29-1 que se presenta a continuación complementa a la figura 29-8.

eTABLA 29-1 Componentes del «CO_2 total»

COMPONENTE		SANGRE ARTERIAL (P_{CO_2} = 40 mmHg) CONCENTRACIÓN	CONTRIBUCIÓN AL CO_2 TOTAL (ml/dl)	FRACCIÓN DEL CO_2 TOTAL (%)	SANGRE VENOSA MIXTA (P_{CO_2}= 46 mmHg) CONCENTRACIÓN	CONTRIBUCIÓN AL CO_2 TOTAL (ml/dl)	FRACCIÓN DEL CO_2 TOTAL (%)
Dióxido de carbono disuelto físicamente	CO_2	1,2 mM	2,4	5	1,4 mM	2,8	5,3
Ácido carbónico	H_2CO_3	3 µM	~0	~0	~3,5 µM	~0	~0
Bicarbonato	HCO_3^-	24 mM	43,2	90	25,6 mM	46,0	88,5
Carbonato	CO_3^{2-}	30 µM	~0	~0	30 µM	~0	~0
Compuestos carbamino	R-NH-COO^-	1,2 mM	2,4	5	1,6 mM	3,2	6,2
Total		26,4 mM	48	100	28,6 mM	52	100

N29-7 Método manométrico de Van Slyke para determinar el CO_2 total

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

En 1924, Van Slyke y Neill introdujeron una técnica para determinar lo que actualmente se conoce como el «CO_2 total» de la sangre N29-6 y de otras soluciones. Esta técnica pasó rápidamente a ser el método estándar para determinar el CO_2 total en los laboratorios de química clínica. Además, el método de Van Slyke es el fundamento incluso de los modernos métodos automáticos para determinar el CO_2 total.

Aunque el método original exige una precisión meticulosa en el laboratorio para obtener resultados fiables, el principio fundamental es un proceso bastante sencillo en dos fases. Primero, se utiliza un ácido (Van Slyke y Neill utilizaron ácido láctico 1 N) para titular prácticamente toda la carbamino-Hb, el carbonato (CO_3^{2-}) y el bicarbonato (HCO_3^-) a dióxido de carbono (CO_2), que entra en la fase gaseosa. Segundo, se utiliza un manómetro para medir la presión *(P)* de un volumen *(V)* conocido de este CO_2 gaseoso. La ley de los gases ideales nos dice que:

$$PV = nRT \qquad \textbf{(NE 29-2)}$$

Aquí, *n* es el número de moléculas, *R* es la constante universal de los gases y *T* es la temperatura absoluta. Así, con las correspondientes correcciones por la no idealidad, se puede calcular el número de moléculas de CO_2.

Ahora analizaremos las reacciones de titulación con un poco más de detalle. Para la titulación de la carbamino-Hb por los H^+ del ácido láctico, se producen dos reacciones en serie:

$$\begin{aligned} &\text{Hb-NH-COO}^- + H^+ \rightarrow \text{Hb-NH}_2 + CO_2 \\ &\text{Hb-NH}_2 + H^+ \rightarrow \text{Hb-NH}_3^+ \end{aligned} \qquad \textbf{(NE 29-3)}$$

Estas reacciones son las opuestas a las que se muestran en la ecuación 29-10.

La titulación del CO_3^{2-} por los H^+ del ácido láctico permite obtener HCO_3^-:

$$CO_3^{2-} + H^+ \rightarrow HCO_3^- \qquad \textbf{(NE 29-4)}$$

Por último, la titulación de este HCO_3^- recién formado, además del HCO_3^- preexistente (que es una cantidad mucho mayor en condiciones fisiológicas), por los H^+ del ácido láctico da ácido carbónico (H_2CO_3), que a su vez permite obtener CO_2 y H_2O:

$$HCO_3^- + H^+ \rightarrow H_2CO_3 \rightarrow CO_2 + H_2O \qquad \textbf{(NE 29-5)}$$

Como la p*K* que rige el equilibrio $CO_2 + H_2O \rightleftarrows H_2CO_3$ es ~2,6, >99,7% del H_2CO_3 recién formado pasa a transformarse en CO_2.

En la práctica, la técnica utilizada para generar el gas CO_2 también extrae una cantidad variable de O_2 de la solución. En otras palabras, en la fase gaseosa el CO_2 está mezclado con una cantidad de O_2 que es difícil de predecir. Por tanto, Van Slyke y Neill introdujeron un paso adicional en su análisis: añadieron NaOH 1 N para convertir todo el CO_2 total en CO_3^{2-}, lo que elimina el CO_2 de la fase gaseosa. Este último paso les permitía obtener, con precisión, la cantidad de CO_2 gaseoso en la fase gaseosa y de esta forma calcular la cantidad de CO_2 total que había estado en su muestra.

BIBLIOGRAFÍA

Simoni RD, Hill RL, Vaughan M. The determination of gases in blood and other solutions by vacuum extraction and manometric measurement. I. [Classics: A paper in a series reprinted to celebrate the centenary of the JBC in 2005]. J Biol Chem 2002;277:e16.

Van Slyke DD, Neill JM. The determination of gases in blood and other solutions by vacuum extraction and manometric measurement. I. J Biol Chem 1924;61:523-73. [Disponible online en the JBC website by accessing the commentary in the reference above.].

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

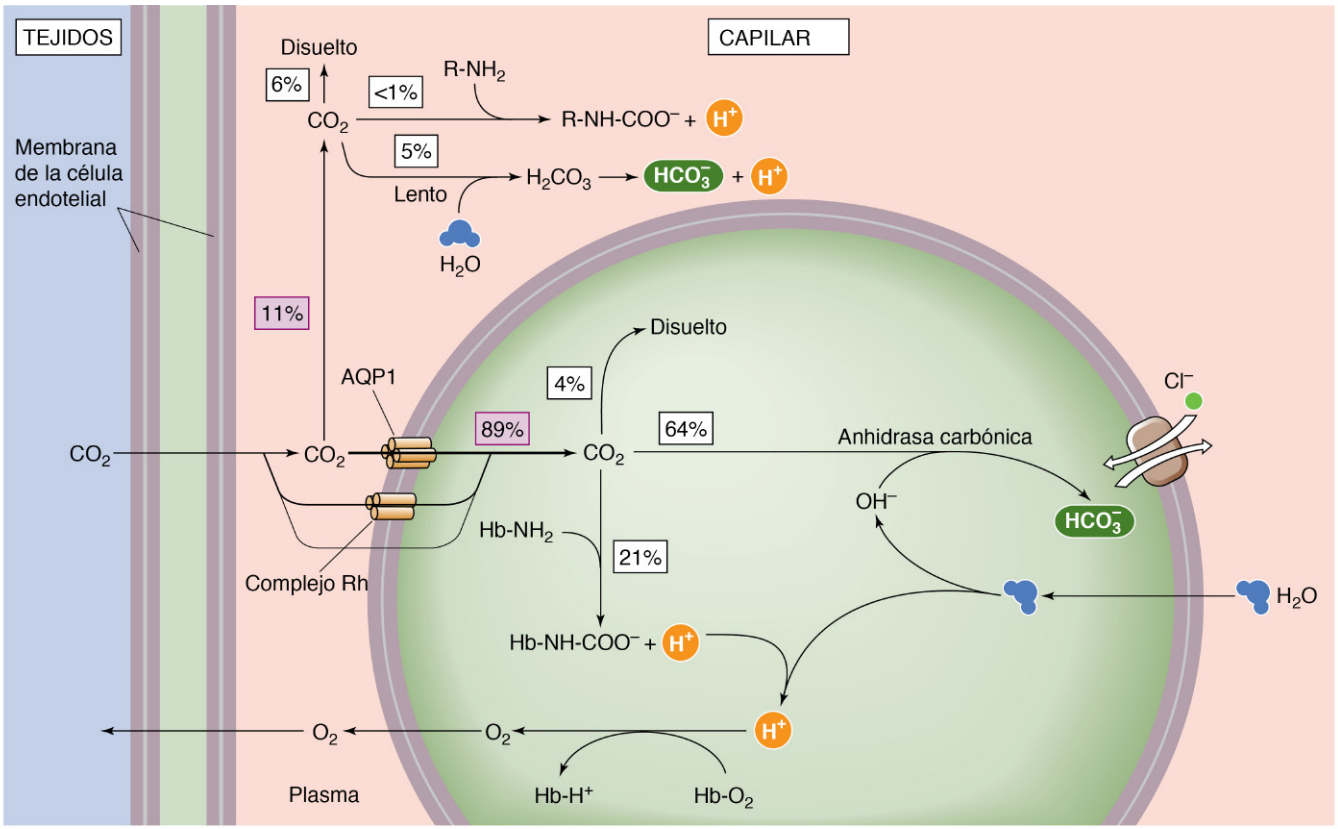


Figura 29-9 Transporte de CO_2 desde los capilares sistémicos hasta los pulmones.

La figura 29-9 resume los fenómenos que se producen cuando el incremento de CO_2 entra en los capilares sistémicos. A medida que las oxidaciones biológicas en las mitocondrias producen CO_2, este gas difunde fuera de las células, pasando por el espacio extracelular, a través del endotelio capilar y hacia el plasma sanguíneo. Parte de este incremento de CO_2 (~11%) permanece en el plasma sanguíneo durante el trayecto hasta los pulmones, pero la mayor parte (~89%), al menos inicialmente, entra en los eritrocitos.

Aproximadamente el 11% del incremento de CO_2 en el plasma viaja de tres formas:

1. **CO_2 disuelto.** Aproximadamente el 6% del incremento del CO_2 se mantiene disuelto en el plasma sanguíneo (para un hematocrito del 40%).
2. **Compuestos carbamino.** Una cantidad insignificante forma compuestos carbamino con las proteínas plasmáticas.
3. **Bicarbonato.** Aproximadamente el 5% del incremento del CO_2 forma HCO_3^- en el plasma y se mantiene en el plasma: $CO_2 + H_2O \rightarrow H_2CO_3 \rightarrow H^+ + HCO_3^-$. La cantidad de HCO_3^- que sigue este trayecto depende fundamentalmente de la capacidad de los amortiguadores distintos a HCO_3^- (v. págs. 637-638), que es muy baja en el plasma (~5 mM/unidad de pH).

El ~89% restante del incremento del CO_2 entra en los eritrocitos, predominantemente a través de dos «canales de gases», la **acuaporina 1 (AQP1)** y el complejo Rh. N29-8 Este CO_2 también tiene tres destinos:

1. **CO_2 disuelto.** Aproximadamente el 4% del incremento de CO_2 se mantiene disuelto dentro de los eritrocitos.
2. **Compuestos carbamino.** Aproximadamente el 21% del incremento de CO_2 forma compuestos carbamino con la Hb. ¿Por qué viaja tanto CO_2 como compuestos carbamino dentro de los eritrocitos, mientras que lo hace tan poco en el plasma sanguíneo? Primero, la concentración de Hb dentro de los eritrocitos (~33 g/dl) es mucho mayor que la de la albúmina y las globulinas en el plasma (~7 g/dl). Segundo, la Hb forma compuestos carbamino con mucha más facilidad que las principales proteínas plasmáticas. Además, la Hb forma compuestos carbamino con mucha más facilidad cuando pierde el O_2 en los capilares sistémicos (inverso del efecto Bohr-CO_2). Por último, la Hb es un amortiguador mucho mejor que las proteínas plasmáticas para los H^+ que se producen en la formación de compuestos carbamino y se convierte en un amortiguador aún mejor cuando pierde O_2 en los capilares sistémicos (inverso del efecto Bohr-pH).
3. **Bicarbonato.** Aproximadamente el 64% del incremento de CO_2 forma HCO_3^-. ¿Por qué se forma mucho más HCO_3^- a partir del CO_2 en los eritrocitos que en el plasma? Primero, los eritrocitos contienen una concentración elevada de **anhidrasa carbónica** (v. pág. 434), N18-3 que acelera mucho la conversión de CO_2 en HCO_3^-. En ausencia de esta enzima, apenas se formaría algo de HCO_3^- dentro de los eritrocitos durante el breve período que la célula pasa en su tránsito a través de un capilar sistémico típico. Segundo, el **intercambiador de Cl-HCO_3 AE1** (v. págs. 124-125 y 434-435) transporta algo del HCO_3^- recién formado hacia el exterior de la célula, favoreciendo la producción de más HCO_3^-. Esta captación de Cl^- intercambiándolo con HCO_3^- se conoce como desplazamiento de cloruro o efecto Hamburger. Tercero, la amortiguación de los H^+ por la Hb (v. punto 2 más arriba) también desplaza la reacción hacia la derecha.

Los efectos combinados de los fenómenos intracelulares y extracelulares descritos hacen que ~10% del incremento de CO_2 que se forma en los tejidos sistémicos sea transportado hacia los

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N29-8 Canales de gases

Colaboración de Walter Boron

Tradicionalmente se consideraba que todos los gases atraviesan todas las membranas celulares simplemente disolviéndose en la fase lipídica de la membrana. La primera prueba de que se debía revisar este dogma de los gases fue la observación de que las membranas apicales de las células de las glándulas gástricas son impermeables al CO_2 y al NH_3 (Waisbren y cols., 1994) y las membranas apicales de las criptas colónicas son impermeables al NH_3 (Singh y cols., 1995). La baja permeabilidad a los gases y al H_2O puede ser una propiedad general de las membranas que se encuentran en entornos inhóspitos (Cooper y cols., 2002), incluyendo las agresiones mecánicas que sufren los eritrocitos y las células del endotelio capilar. Las células expuestas a estos entornos hostiles pueden haber adquirido durante la evolución *membranas robustas* especializadas con una composición lipídica específica o con revestimientos de proteínas u oligosacáridos en la superficie de la membrana.

La segunda observación que puso en duda el dogma de los gases fue el descubrimiento de que el CO_2 pasa por el canal de agua AQP1 (Cooper y cols., 1998; Nakhoul y cols., 1998). Peter Agre compartió el Premio Nobel de química de 2003 por descubrir las AQP y su permeabilidad al H_2O. **N5-7** La función fisiológica de las AQP trasciende al agua. Por ejemplo, AQP7 y AQP9 transportan glicerol. ¿Podría tener importancia fisiológica la permeabilidad al CO_2 de AQP1? La primera prueba en ese sentido fue la demostración de que una AQP tiene una participación fundamental en la captación de CO_2 para la fotosíntesis en las hojas del tabaco (Uehlein y cols., 2003). Endeward y cols. (2008) demostraron que aproximadamente la mitad del CO_2 que entra en los eritrocitos humanos pasa a través del canal AQP1.

Las AQP forman homotetrámeros, y cada monómero tiene un poro para el H_2O. Simulaciones de dinámica molecular indican que el CO_2 podría pasar a continuación del H_2O a través de cada uno de los cuatro acuaporos, así como a través del poro central entre los cuatro monómeros (Wang y cols., 2007). Estudios preliminares con inhibidores realizados en el laboratorio de Boron confirman esta predicción e indican que ~40% del CO_2 que pasa por AQP1 se desplaza a través de los cuatro acuaporos, mientras que el 60% restante pasa por el poro central. Las simulaciones de dinámica molecular indican que prácticamente todo el O_2 pasa por el poro central.

Una segunda familia de canales de gases es la formada por las proteínas Rh. La proteína bacteriana homóloga de Rh, AmtB, forma un homotrímero y cada monómero parece tener un poro para NH_3. La proteína RhAG del complejo Rh humano en los eritrocitos es permeable al NH_3 y al CO_2 (Endeward y cols., 2008). Trabajos preliminares del laboratorio de Boron indican que el NH_3 se mueve exclusivamente a través de uno de los tres poros de amoníaco, mientras que el CO_2 se desplaza principalmente a través del poro central tanto de AmtB como de RhAG.

Es interesante señalar que los canales de gases muestran selectividad para los gases de la misma manera que los canales iónicos tienen selectividad para los iones. Por ejemplo, AQP4 (que se expresa en niveles elevados en la barrera hematoencefálica) y AQP5 (que se expresa en niveles elevados en los neumocitos alveolares de tipo I) son casi totalmente selectivos para CO_2 respecto a NH_3. AQP1 (que se expresa a niveles elevados en los eritrocitos) tiene una selectividad intermedia para CO_2/NH_3, AmtB está desplazado más hacia la selectividad por el NH_3, y RhAG (que se expresa a niveles elevados en los eritrocitos) está aún más desplazado hacia la selectividad por el NH_3 respecto del CO_2. Este trabajo es la primera prueba de la selectividad de un canal proteico por diferentes gases (Musa-Aziz y cols., 2009).

BIBLIOGRAFÍA

Cooper GJ, Boron WF. Effect of PCMBS on CO_2 permeability of *Xenopus* oocytes expressing aquaporin 1 or its C189S mutant. Am J Physiol 1998;275:C1481-6.

Cooper GJ, Zhou Y, Bouyer P, et al. Transport of volatile solutes through AQP1. J Physiol 2002;542:17-29.

Endeward V, Cartron JP, Ripoche P, Gros G. RhAG protein of the Rhesus complex is a CO_2 channel in the human red cell membrane. FASEB J 2008;22:64-73.

Endeward V, Musa-Aziz R, Cooper GJ, et al. Evidence that aquaporin 1 is the major pathway for CO_2 transport in the human erythrocyte membrane. FASEB J 2006;20:1974-81.

Musa-Aziz R, Chen LM, Pelletier MF, Boron WF. Relative CO_2/NH_3 selectivities of AQP1, AQP4, AQP5, AmtB, and RhAG. Proc Natl Acad Sci U S A 2009;106:5406-11.

Nakhoul NL, Davis BA, Romero MF, Boron WF. Effect of expressing the water channel aquaporin-1 on the CO_2 permeability of ***Xenopus*** oocytes. Am J Physiol 1998;274:C543-8.

Singh SK, Binder HJ, Geibel JP, Boron WF. An apical permeability barrier to NH_3/NH_4^+ in isolated, perfused colonic crypts. Proc Natl Acad Sci U S A 1995;92:11573-7.

Uehlein N, Lovisolo C, Siefritz F, Kaldenhoff R. The tobacco aquaporin NAQP1 is a membrane CO_2 pore with physiological functions. Nature 2003;425:734-7.

Waisbren SJ, Geibel JP, Modlin IM, Boron WF. Unusual permeability properties of gastric gland cells. Nature 1994;368:332-5.

Wang Y, Cohen J, Boron WF, et al. Exploring gas permeability of cellular membranes and membrane channels with molecular dynamics. J Struct Biol 2007;157:534-44.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

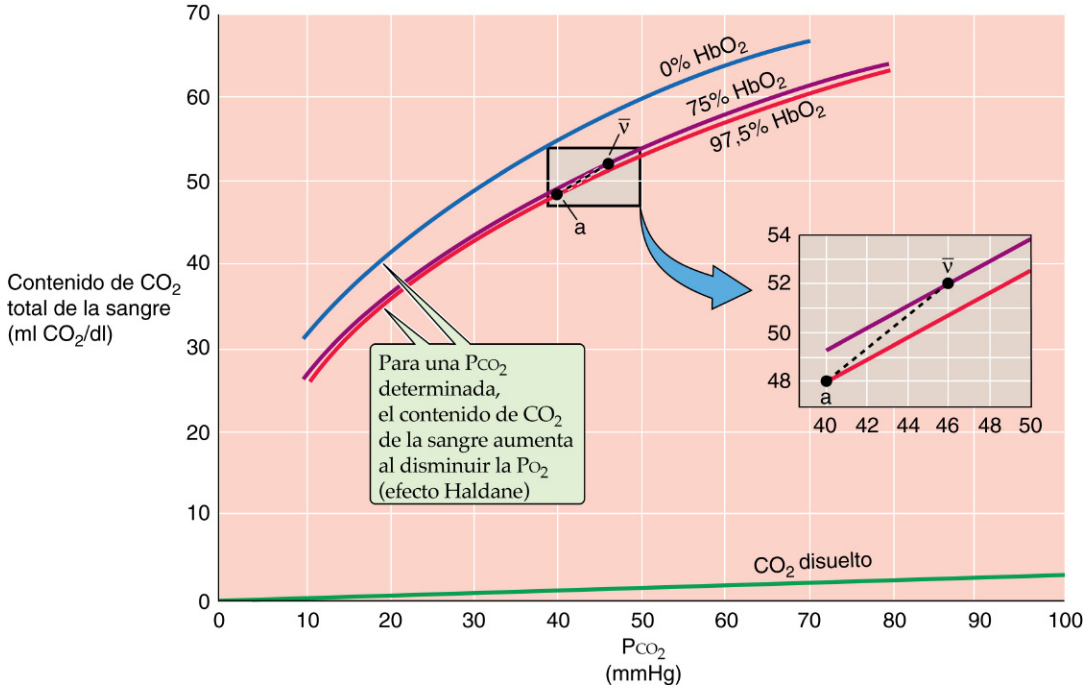


Figura 29-10 Curvas de disociación del CO_2 (efecto Haldane).

pulmones en forma de CO_2 disuelto, el 6% en el plasma y el 4% dentro de los eritrocitos (porción dorada de la barra de la derecha en la fig. 29-8). Aproximadamente el 21% se desplaza en forma de compuestos carbamino, casi exclusivamente dentro de los eritrocitos en forma de carbamino-Hb (porción azul de la barra a la derecha en la fig. 29-8). Por último, ~69% del incremento de CO_2 se desplaza en forma de HCO_3^-, el 5% que se forma en el plasma y el 64% que se forma en el interior de los eritrocitos (porción morada de la barra a la derecha en la fig. 29-8). Como durante la formación de HCO_3^- entra H_2O en la célula, los eritrocitos se hinchan cuando pasan por los capilares sistémicos.

Cuando la sangre venosa mixta (con una P_{CO_2} de ~46 mmHg) llega a los capilares pulmonares (rodeados por alvéolos con una P_{CO_2} de solo ~40 mmHg), el CO_2 pasa de los eritrocitos y el plasma sanguíneo hacia el espacio aéreo alveolar. Se invierten entonces todas las reacciones que se han indicado previamente. En este proceso salen de los eritrocitos Cl^- y H_2O, y las células se contraen.

La elevada P_{O_2} en los pulmones hace que la sangre libere CO_2

El transporte de CO_2 total en la sangre depende de los tres parámetros que se miden en una gasometría: la P_{CO_2}, el pH plasmático y la P_{O_2}. Las tres gráficas de la porción principal de la figura 29-10 son las **curvas de disociación del CO_2.** Cada gráfica muestra la manera en la que los cambios de la P_{CO_2} afectan al contenido total de CO_2 de la sangre. Aunque el pH en sí mismo no aparece en este diagrama, el pH disminuye cuando la P_{CO_2} aumenta a lo largo del eje de abscisas (es decir, acidosis respiratoria; v. pág. 833). La gráfica azul es la curva de disociación del CO_2 cuando la P_{O_2} es cero (S_{O_2} ≅ 0% Hb). Las dos gráficas siguientes son las curvas de disociación del CO_2 para valores de P_{O_2} de 40 mmHg (S_{O_2} ≅ 75%; curva morada) y 100 mmHg (S_{O_2} ≅ 97,5%; curva roja). La línea verde de la parte inferior de la figura 29-10 muestra que el componente *disuelto* del CO_2 total aumenta tan solo ligeramente cuando aumenta la P_{CO_2}.

Deben reseñarse tres características de las curvas de disociación del CO_2 de la figura 29-10:

1. **Relación casi lineal en el intervalo fisiológico de valores de P_{CO_2} y P_{O_2}** (v. fig. 29-10, recuadro). Por el contrario, la curva de disociación del O_2 es prácticamente no lineal en su intervalo fisiológico (es decir, de 40 a 100 mmHg).
2. **Desplazamiento hacia arriba de la curva al disminuir la P_{O_2}.** Para cualquier P_{CO_2}, el contenido total de CO_2 aumenta a medida que disminuye la P_{O_2} (o la saturación de Hb), el **efecto Haldane.** N29-9 Por tanto, cuando la sangre entra en los capilares sistémicos y libera O_2, la capacidad de transportar CO_2 aumenta para que la sangre capte más CO_2. Por el contrario, cuando la sangre entra en los capilares pulmonares y fija O_2, la capacidad de transporte de CO_2 disminuye, para que la sangre libere más CO_2 (tabla 29-4). El efecto Haldane es el reverso de la moneda de los efectos Bohr-pH y Bohr-CO_2. Primero, de la misma manera que la unión a H^+ reduce la afinidad de la Hb por el O_2 (v. ecuación 29-9), la unión al O_2 desestabiliza la hemoglobina protonada (Hb-H^+), lo que favorece la liberación de H^+. Por un mecanismo de acción de masas, estos H^+ reducen la capacidad de transporte de CO_2 al favorecer la formación de CO_2 a partir de carbamino-Hb y HCO_3^- (v. fig. 29-9). Segundo, de la misma manera que la formación de un compuesto carbamino reduce la afinidad de la Hb por el O_2 (v. ecuación 29-11), la unión de O_2 desestabiliza la carbamino-Hb (Hb-NH-COO^-), favoreciéndose la liberación de CO_2.
3. **Pendiente de la curva.** Como las curvas de disociación del CO_2 (v. fig. 29-10) tienen mucha más pendiente que las curvas de disociación del O_2 (v. fig. 29-3), la P_{CO_2} debe aumentar desde 40 mmHg en la sangre arterial hasta solo 46 mmHg en la sangre venosa mixta para aumentar el contenido de CO_2 en la cifra de ~4 ml/dl de CO_2 necesaria para eliminar CO_2 tan rápidamente como lo producen las mitocondrias. Por el contrario, la P_{O_2} debe disminuir desde 100 hasta 40 mmHg para liberar suficiente O_2 para satisfacer las necesidades metabólicas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N29-9 John Scott Haldane

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

John Scott Haldane (1860–1936) nació en Edimburgo, donde se licenció en medicina en 1884. Comenzó su carrera académica en el Queen's College de Dundee, antes de mudarse a Oxford. Se atribuyen a Haldane varios descubrimientos notables:

- Mostró que concentraciones sanguíneas elevadas de CO_2 son un estímulo más potente para la respiración que concentraciones bajas de O_2 (1905).
- Desarrolló un método para la descompresión escalonada de los buceadores a grandes profundidades para evitar la enfermedad por descompresión cuando los buceadores volvían a la superficie. Publicó las primeras tablas de descompresión para buceadores (1908).
- Junto con Christiansen y Douglas, mostró que el contenido de CO_2 de la sangre disminuye al aumentar la P_{O_2}, fenómeno conocido como *efecto Haldane* (1914). Este efecto es responsable de aproximadamente la mitad del intercambio de CO_2 en la sangre.

Si se desea más información sobre Haldane, se pueden visitar las siguientes páginas web:

1. http://www.geo.ed.ac.uk/scotgaz/people/famousfirst1349.html.
2. http://www.diegoweb.com/diving/cards/page2.html.

BIBLIOGRAFÍA

Christiansen J, Douglas CG, Haldane JS. The absorption and dissociation of carbon dioxide by human blood. J Physiol 1914;48:244-77.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

TABLA 29-4 Factores que afectan a la cantidad de CO_2 total transportado por la sangre

PARÁMETRO	EFECTOS DEL AUMENTO DEL PARÁMETRO
P_{CO_2}	Aumento de la $[CO_2]_{Dis}$ (ley de Henry) Aumento de la formación de HCO_3^- ($CO_2 + H_2O \rightarrow HCO_3^- + H^+$) Aumento de la formación de carbamino ($CO_2 + Hb\text{-}NH_3^+ \rightarrow Hb\text{-}NH\text{-}COO^- + 2H^+$)
[Proteínas plasmáticas]	Aumento de la capacidad de amortiguación del plasma. La mayor capacidad de consumo de H^+ favorece indirectamente la formación de HCO_3^-
pH plasmático	Aumento de la formación de HCO_3^- en el plasma (ecuación de Henderson-Hasselbalch) Aumento del pH dentro del eritrocito, lo que favorece la formación de HCO_3^- y carbamino-Hb
[Hb]	Aumento de la formación de carbamino-Hb *(directo)* Aumenta la capacidad de amortiguación en el interior del eritrocito. La mayor capacidad de consumir H^+ favorece *indirectamente* la formación de HCO_3^- y carbamino-Hb
P_{O_2}	Disminución de la capacidad de amortiguación de la Hb (inverso del efecto Bohr-pH). La menor capacidad de consumir H^+ reduce indirectamente la formación de HCO_3^- y carbamino-Hb Disminución de la formación de carbamino-Hb (inverso del efecto Bohr-CO_2)

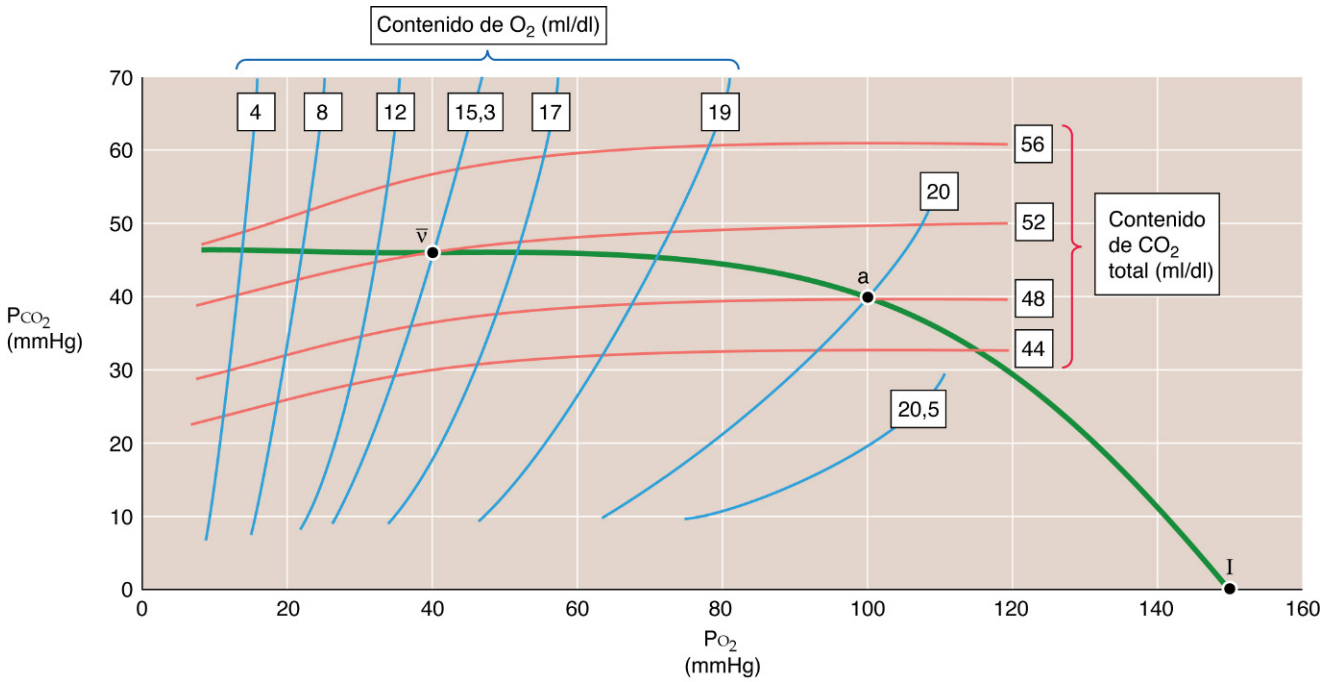


Figura 29-11 Diagrama de O_2-CO_2.

En el recuadro de la figura 29-10, el punto *a* de la curva roja representa la sangre arterial, con una P_{CO_2} de 40 mmHg y una P_{O_2} de 100 mmHg ($S_{O_2} \cong 97{,}5\%$). El punto $\bar{v}$ de la curva morada representa la sangre venosa mixta, con una P_{CO_2} de 46 mmHg, pero con una P_{O_2} de tan solo 40 mmHg ($S_{O_2} \cong 75\%$). La diferencia entre los contenidos de CO_2 total que representan los dos puntos (es decir, 52 y 48 ml/dl) representa los 4 ml/dl de CO_2 que capta la sangre cuando atraviesa los capilares sistémicos. Si no fuera por el efecto Haldane, la sangre permanecería en la curva roja y el aumento de la P_{CO_2} haría que el contenido de CO_2 aumentara tan solo ~2,7 ml/dl. Así, a una P_{CO_2} de 46 mmHg, la disminución de la P_{O_2} que se produce cuando la sangre fluye por los capilares sistémicos permite que la sangre capte ~50% más CO_2 (es decir, 4, en lugar de 2,7 ml/dl). Visto de otra forma, si no fuera por el efecto Haldane, la P_{CO_2} de la sangre venosa mixta tendría que aumentar hasta ~49 mmHg para que la sangre transportara 4 ml/dl de CO_2. La tabla 29-4 resume la manera en la que los cambios en los parámetros sanguíneos pueden influir en la cantidad de CO_2 total que puede transportar la sangre.

El diagrama de O_2-CO_2 describe la interacción entre la P_{O_2} y la P_{CO_2} en la sangre

Hemos visto que la Hb tiene una función fundamental en el transporte de O_2 desde los pulmones hasta los tejidos periféricos, en el transporte de CO_2 en la dirección contraria y en la amortiguación de los H^+. Todas estas funciones están íntimamente interrelacionadas: la P_{CO_2} y el pH influyen en la curva de disociación de la Hb-O_2 (efectos Bohr; v. fig. 29-5), y la P_{O_2} influye en la curva de disociación del CO_2 (efecto Haldane; v. fig. 29-10). Una forma útil de ilustrar esta dependencia mutua es el **diagrama de O_2-CO_2,** que revisaremos de nuevo en la página 691 para comprender las diferencias regionales entre la P_{O_2} y la P_{CO_2} alveolares.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

En un sistema de coordenadas con la P_{CO_2} en el eje de ordenadas y la P_{O_2} en el eje de abscisas, cada una de las curvas de la figura 29-11 representa una **isopleta de contenido de O_2 idéntico** en la sangre entera (del griego *isos* [igual] + *pletein* [estar lleno]). Por ejemplo, la sangre arterial (punto *a*) está en la isopleta correspondiente a un contenido de O_2 de 20,0 ml/dl, con coordenadas de P_{O_2} = 100 mmHg y P_{CO_2} = 40 mmHg. Si se sigue esta isopleta desde una P_{CO_2} de 40 mmHg (punto *a*) hasta, por ejemplo, 46 mmHg, vemos que la sangre podría transportar los mismos 20,0 ml/dl de O_2 solo si se aumenta la P_{O_2} desde 100 hasta casi 105 mmHg. *Por tanto, a medida que aumenta la P_{CO_2}, el contenido de O_2 de la sangre disminuye (efecto Bohr).* Si no fuera por el efecto Bohr, todas las curvas azules serían líneas verticales. La sangre venosa mixta (punto $\overline{v}$) está en la isopleta de contenido de O_2 correspondiente a 15,3 ml/dl, a una P_{O_2} de 40 mmHg y una P_{CO_2} de 46 mmHg. Si la sangre estuviera equilibrada con el aire inspirado (punto *I*), tendría una P_{O_2} de 150 mmHg y una P_{CO_2} de cero.

Cada una de las curvas rojas es una **isopleta de contenido de CO_2 idéntico.** La sangre arterial (punto *a*) está en la isopleta correspondiente a 48 ml/dl. De forma similar, la sangre venosa mixta (punto $\overline{v}$) está en la isopleta correspondiente a 52 ml/dl. Si se sigue esta isopleta de 52 ml/dl desde una P_{O_2} de 40 mmHg (punto $\overline{v}$) hasta, por ejemplo, 100 mmHg, se vería que la sangre podría transportar los mismos 52 ml/dl de CO_2 solo si se aumentara la P_{CO_2} desde 46 hasta casi 50 mmHg. *Por tanto, a medida que aumenta la P_{O_2}, el contenido de CO_2 de la sangre disminuye (efecto Haldane).* Si no fuera por el efecto Haldane, todas las curvas rojas serían líneas horizontales. La sangre equilibrada con el aire inspirado (punto *I*) tendría un contenido de CO_2 de cero.

En la figura 29-11, la curva verde que conecta los puntos $\overline{v}$, *a* e *I* representa todas las combinaciones posibles de P_{O_2} y P_{CO_2}en los pulmones normales.

BIBLIOGRAFÍA

La lista de referencias está disponible en www.StudentConsult.com.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

BIBLIOGRAFÍA

Libros y revisiones

Bauer C. Structural biology of hemoglobin. In: Crystal RG, West JB, editors. The Lung. New York: Lippincott-Raven; 1991. p. 1215-23.

Baumann R, Bartels H, Bauer C. Blood oxygen transport. In: Fishman AP, Fisher AB, editors. Handbook of Physiology, Section 3, The Respiratory System, vol 1, Circulation and Nonrespiratory Functions. Bethesda, MD: American Physiological Society 1985; p. 147-72.

Jelkmann W. Erythropoietin: Structure, control of production, and function. Physiol Rev 1992;72:449-87.

Kilmartin JV, Rossi-Bernardi L. Interactions of hemoglobin with hydrogen ion, carbon dioxide and organic phosphates. Physiol Rev 1973;53:836-90.

Klocke RA. Carbon dioxide. In: Crystal RG, West JB, editors. The Lung. New York: Lippincott-Raven 1991; p. 1233-9.

Percy MJ, McRerran NV, Lappin TRJ. Disorders of oxidized haemoglobin. Blood Rev 2005;19:61-8.

Winslow RM, Rossi-Bernardi L. Oxygen-hemoglobin dissociation curve. In: Crystal RG, West JB, editors. The Lung. New York: Lippincott-Raven 1991; p. 1225-31.

Artículos de revista

Arnone A. X-ray diffraction study of binding of 2,3-diphosphoglycerate to human deoxyhaemoglobin. Nature 1972;237:146-9.

Arnone A. X-ray studies of the interaction of CO_2 with human deoxyhaemoglobin. Nature 1974;247:143-5.

Benesch R, Benesch RE. Intracellular organic phosphates as regulators of oxygen release by haemoglobin. Nature 1969;221:618-22.

Endeward V, Musa-Aziz R, Cooper GJ, et al. Evidence that aquaporin 1 is a major pathway for CO_2 transport across the human erythrocyte membrane. FASEB J 2006;20:1974-81.

Perutz MF, Kilmartin JV, Nishidura K, et al. Identification of residues contributing to the Bohr effect of human haemoglobin. J Mol Biol 1980;138:649-70.

Perutz MF, Lehmann H. Molecular pathology of human haemoglobin. Nature 1968;219:902-9.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CAPÍTULO 30

INTERCAMBIO GASEOSO EN LOS PULMONES

Walter F. Boron

La compleja anatomía del árbol traqueobronquial, la mecánica del aparato respiratorio y los sofisticados mecanismos de transporte de O_2 y CO_2 se combinan para cumplir dos finalidades esenciales: la difusión rápida de O_2 desde los alvéolos hasta la sangre de los capilares pulmonares y el movimiento de CO_2 en la dirección contraria. En este capítulo se analizan los principios que rigen estos fenómenos de difusión y los factores que, en determinadas enfermedades, pueden limitar el intercambio gaseoso.

DIFUSIÓN DE LOS GASES

El caudal de gas a través de una barrera es proporcional a la capacidad de difusión y el gradiente de concentración (ley de Fick)

Aunque al principio los fisiólogos debatieron si el pulmón segrega de forma activa O_2 hacia la sangre, actualmente sabemos que los movimientos tanto de O_2 como de CO_2 a través de la barrera hematoalveolar se producen mediante **difusión** simple (v. pág. 108). El movimiento aleatorio por sí solo produce un movimiento neto de moléculas desde áreas de concentración elevada hasta áreas de concentración baja. Aunque la difusión en sí misma no supone ningún gasto de energía, el cuerpo debe realizar un trabajo (en forma de ventilación y circulación) para crear los gradientes de concentración gracias a los cuales difunden el O_2 y el CO_2. En distancias cortas la difusión puede ser muy eficaz.

Supóngase que una barrera que es permeable al O_2 separa dos compartimentos llenos de aire (fig. 30-1*A*). Las presiones parciales (v. pág. 593) de O_2 a ambos lados son P_1 y P_2. La probabilidad de que una molécula de O_2 del lado 1 colisione con la barrera y pase al lado opuesto es proporcional a P_1:

$$\text{Caudal}_{1\rightarrow 2} \propto P_1 \qquad \textbf{(30-1)}$$

El **movimiento unidireccional** de O_2 en la dirección opuesta, del lado 2 al lado 1, es proporcional a la presión parcial de O_2 en el lado 2:

$$\text{Caudal}_{2\rightarrow 1} \propto P_2 \qquad \textbf{(30-2)}$$

El **movimiento neto** de O_2 desde el lado 1 hasta el lado 2 es la diferencia entre los dos caudales unidireccionales:

$$\text{Caudal}_{\text{neto}} \propto (P_1 - P_2) \qquad \textbf{(30-3)}$$

Obsérvese que el caudal neto es proporcional a la diferencia de las presiones parciales, no al cociente. Así, cuando P_1 es 100 mmHg (o torr) y P_2 es 95 mmHg (cociente = 1,05), el caudal neto es 5 veces mayor que cuando P_1 es 2 mmHg y P_2 es 1 mmHg (cociente = 2).

El término **caudal** describe el número de moléculas de O_2 que se mueven a través de toda el área de la barrera por unidad de tiempo (*unidades:* moles/s). Si se normaliza el caudal por el área de la barrera el resultado es el **flujo** (*unidades:* moles/[$cm^2 \times s$]). Los fisiólogos respiratorios habitualmente miden el caudal de un gas, como el O_2, como el volumen de gas (medido a temperatura y presión estándar y seco; v. cuadro 26-3) que se desplaza por cada unidad de tiempo. V se refiere al volumen, y $\dot{V}$ es su derivada respecto del tiempo (volumen de gas que se desplaza por unidad de tiempo), o caudal.

La constante de proporcionalidad de la ecuación 30-3 es la **capacidad de difusión** del pulmón, D_L (*unidades:* ml/[min × mmHg]). Así, el caudal de gas se transforma en:

$$\dot{V}_{\text{neto}} = D_L \cdot (P_1 - P_2) \qquad \textbf{(30-4)}$$

Esta ecuación es una versión simplificada de la **ley de Fick** (v. pág. 108), que afirma que el caudal neto es proporcional al gradiente de concentración, que aquí se expresa como el gradiente de presión parcial.

La aplicación de la ley de Fick a la difusión de un gas a través de la pared alveolar precisa que ampliemos algo nuestro modelo. En lugar de ser una barrera sencilla que separa dos compartimentos llenos de un gas seco, una barrera húmeda recubierta por una película de agua a un lado separará un volumen lleno de aire húmedo de un volumen de plasma sanguíneo a 37 °C (v. fig. 30-1*B*). Ahora podemos examinar de qué manera contribuyen las características físicas del gas y la barrera a la D_L.

Dos *propiedades del gas* contribuyen a la D_L, el peso molecular (PM) y la solubilidad en agua. Primero, la movilidad del gas debe disminuir a medida que aumenta su peso molecular. De hecho, la **ley de Graham** afirma que la difusión es inversamente proporcional a la raíz cuadrada del peso molecular. Segundo, la ley de Fick afirma que el caudal de un gas a través de una barrera húmeda es proporcional al gradiente de *concentración* del gas disuelto en el agua. De acuerdo con la **ley de Henry** (v. cuadro 26-2), estas concentraciones son proporcionales a las respectivas presiones parciales y la constante de proporcionalidad es la solubilidad del gas *(s)*. Por tanto, los gases poco solubles (p. ej., N_2, He) difunden mal a través de la pared alveolar.

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

booksmedicos.org

booksmedicos.org

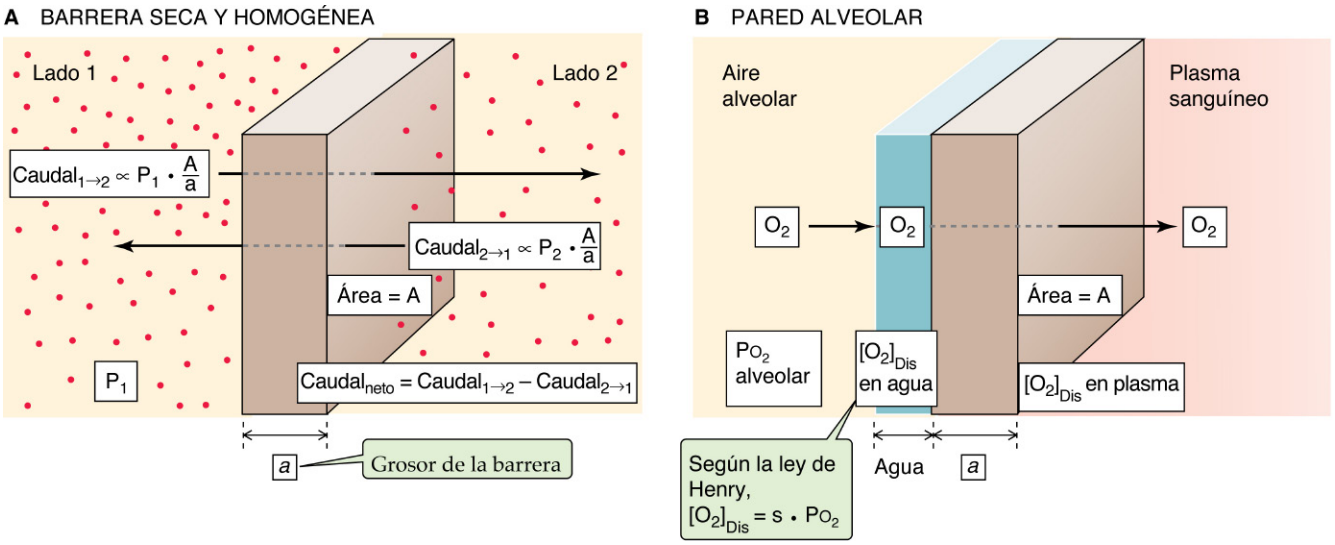


Figura 30-1 Difusión de un gas a través de una barrera.

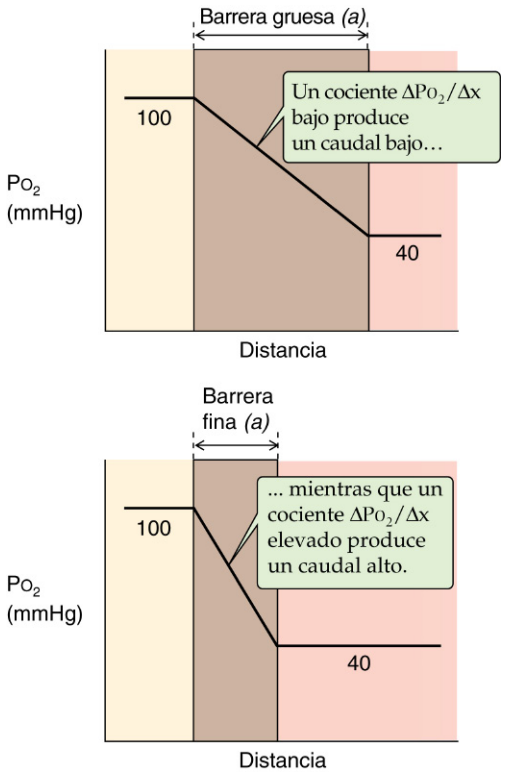


Figura 30-2 Efecto del grosor de la barrera.

Dos *propiedades de la barrera* contribuyen a la DL, el área y el grosor. Primero, el caudal neto de O_2 es proporcional al **área (A)** de la barrera y describe la posibilidad de que una molécula de O_2 choque contra la barrera. Segundo, el caudal neto es inversamente proporcional al **grosor** de la barrera **(a)**, incluyendo la capa de agua. Cuanto más gruesa sea la barrera, menor será el gradiente de presión parcial de O_2 ($\Delta P_{O_2}/a$) a través de la barrera (fig. 30-2). Una analogía es la pendiente del trayecto que sigue un esquiador desde la cumbre de una montaña hasta su base. Independientemente de que el esquiador siga una pista muy inclinada, para «expertos», o una pista poco inclinada, para «principiantes», los puntos finales del viaje son los mismos. Sin embargo, el viaje es mucho más rápido por la pista de mayor pendiente.

Por último, una propiedad combinada tanto de la barrera como del gas también contribuye a la DL, una constante de proporcionalidad *k* que describe la interacción del gas con la barrera.

Si se sustituye DL en la ecuación 30-4 por el área, la solubilidad, el grosor, el peso molecular y la constante de proporcionalidad, se obtiene:

$$\dot{V}_{neto} = \underbrace{\left[k\frac{A \cdot s}{a\sqrt{PM}}\right]}_{D_L}(P_1 - P_2) \qquad \textbf{(30-5)}$$

Las ecuaciones 30-4 y 30-5 son análogas a la **ley de Ohm** para la electricidad:

$$I = \left(\frac{1}{R}\right)\Delta V \qquad \textbf{(30-6)}$$

La corriente eléctrica (I) en la ley de Ohm corresponde al caudal neto de gas ($\dot{V}_{neto}$); el recíproco de la resistencia (es decir, la conductancia) corresponde a la capacidad de difusión (DL), y la diferencia de voltaje (ΔV) que impulsa la corriente eléctrica corresponde a la diferencia de presiones ($P_1 - P_2$, o ΔP).

El flujo total de un gas entre el aire alveolar y la sangre es la suma de múltiples fenómenos de difusión a lo largo de cada uno de los capilares pulmonares durante el ciclo respiratorio

La ecuación 30-5 describe la difusión del O_2 entre dos compartimentos cuyas propiedades son uniformes tanto en el espacio como en el tiempo. ¿Se aplica esta ecuación a los pulmones? Si asumimos que el aire alveolar, la barrera hematogaseosa y la sangre de los capilares pulmonares son uniformes en el espacio y el tiempo, entonces la difusión neta de O_2 ($\dot{V}_{O_2}$) desde el aire alveolar hasta la sangre de los capilares pulmonares es:

$$\dot{V}_{O_2} = \underbrace{\left[k\frac{A \cdot s}{a\sqrt{PM}}\right]}_{D_{L_{O_2}}}(P_{A_{O_2}} - P_{c_{O_2}}) \qquad \textbf{(30-7)}$$

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

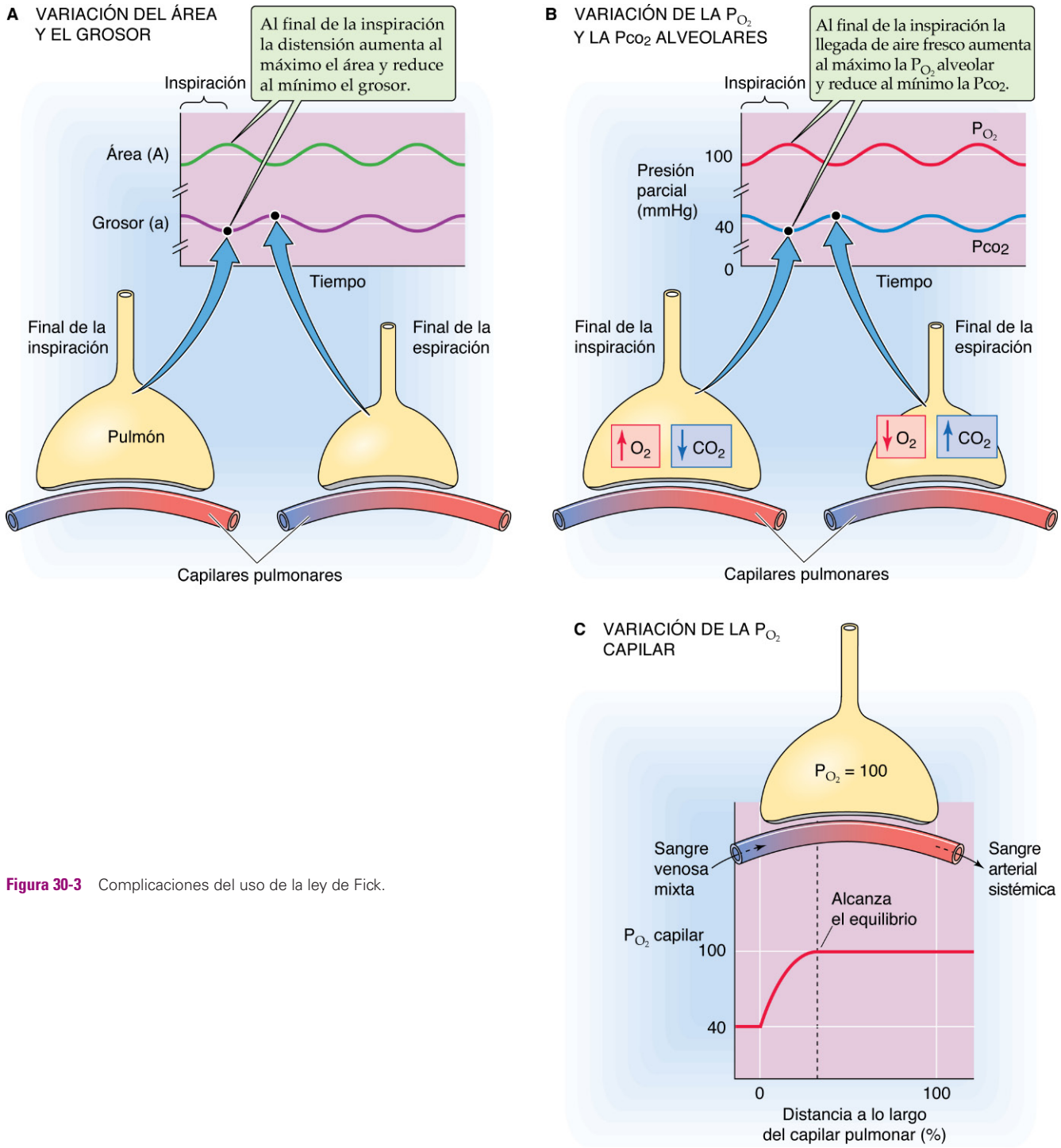


Figura 30-3 Complicaciones del uso de la ley de Fick.

La $D_{L_{O_2}}$ es la capacidad de difusión de O_2, la $P_{A_{O_2}}$ es la presión parcial de O_2 en el aire alveolar y la P_{CO_2} es el parámetro comparable en la sangre de los capilares pulmonares. Aunque la ecuación 30-7 puede parecer bastante sofisticada, un estudio más detallado muestra que la $D_{L_{O_2}}$, la $P_{A_{O_2}}$ y la P_{CO_2} son incluso más complicadas de lo que parecen a primera vista.

$D_{L_{O_2}}$ De los cinco términos que forman la $D_{L_{O_2}}$, dos varían tanto en el tiempo (durante el ciclo respiratorio) como en el espacio (de un fragmento de pared alveolar a otro). Durante la inspiración, la expansión del pulmón hace que el área superficial (A) disponible para la difusión aumente y que disminuya el grosor de la barrera (a) (fig. 30-3*A*). Debido a estas diferencias *temporales*, la $D_{L_{O_2}}$ debería ser máxima al final de la inspiración. Sin embargo, incluso en un instante en el tiempo, el grosor de la barrera y el área superficial de la pared alveolar difieren de unos fragmentos de pared alveolar a otros. Estas diferencias *espaciales* existen tanto en reposo como durante el ciclo respiratorio. N30-1

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N30-1 Diferencias espaciales en las dimensiones alveolares

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

El área total de los pulmones no está distribuida de forma uniforme entre todos los alvéolos. Primero, si se mantiene todo lo demás igual, algunos alvéolos son de forma «natural» más grandes que otros. Por tanto, algunos tienen mayor área para la difusión que otros y algunos tienen la pared más fina que otros.

Segundo, la posición de un alvéolo en el pulmón puede afectar a su tamaño. Como hemos visto en el capítulo 27, cuando una persona está en posición vertical, los efectos de la gravedad hacen que la presión intrapleural sea más negativa cerca del vértice del pulmón que cerca de la base (v. fig. 27-2). Por tanto, si los demás factores son iguales, los alvéolos que están cerca del vértice pulmonar tienden a estar más insuflados, de manera que tienen mayor área y menor grosor que los alvéolos que están cerca de la base del pulmón.

Tercero, durante la inspiración los alvéolos experimentan un aumento de volumen que hace que su área superficial aumente y que disminuya el grosor parietal. No obstante, estos cambios no son uniformes en todos los alvéolos. Una vez más, las diferencias pueden ser puramente anatómicas: si se mantienen todos los demás factores iguales, algunos alvéolos tienen de forma «natural» mayor distensibilidad estática (v. pág. 610) que otros. Por tanto, durante la inspiración su área aumentará más y el grosor parietal disminuirá más. No obstante, si se mantienen igual los demás factores, la distensibilidad de un alvéolo también depende de su posición en el pulmón. En el capítulo 31 veremos que los alvéolos relativamente hiperinsuflados próximos al vértice pulmonar (en una persona en posición erguida) tienen una distensibilidad relativamente baja. En otras palabras, durante la inspiración estos alvéolos apicales tienen menor aumento de volumen (v. fig. 31-5*D*). Por este motivo, su área para la difusión experimenta un aumento relativamente menor y su grosor parietal experimenta una disminución relativamente menor que los de los alvéolos próximos a la base pulmonar.

En resumen, por todos los motivos que hemos analizado, los parámetros de área y grosor varían mucho de unos alvéolos a otros al final de una inspiración tranquila, y la relación entre estas diferencias se modifica de forma dinámica durante un ciclo respiratorio.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

$P_{A_{O_2}}$ Igual que el área y el grosor, la P_{O_2} alveolar varía tanto en el tiempo como en el espacio (v. fig. 30-3*B*). En cualquier alvéolo determinado, la $P_{A_{O_2}}$ es máxima en inspiración (cuando entra en los pulmones aire rico en O_2) y mínima inmediatamente antes del inicio de la siguiente inspiración (después de que la perfusión haya drenado la máxima cantidad de O_2 del alvéolo), tal y como se señala en la página 676. Estas son diferencias *temporales*. Veremos que, cuando una persona está de pie, la $P_{A_{O_2}}$ es máxima cerca del vértice pulmonar y mínima cerca de la base (v. págs. 681-682). Además, las variaciones mecánicas en la resistencia de las vías respiratorias de conducción (v. págs. 681-682) y en la distensibilidad de los alvéolos (v. pág. 597 o págs. 608-610) hacen que la ventilación (y, por tanto, la P_{O_2}; v. pág. 610) varía de unos alvéolos a otros. Estas son diferencias *espaciales*.

P_{CO_2} Tal y como se indica más adelante, a medida que la sangre fluye por el capilar en sentido distal, la P_{O_2} capilar aumenta hasta llegar a ser igual a la $P_{A_{O_2}}$ (v. fig. 30-3*C*). Por tanto, la difusión de O_2 es máxima al comienzo del capilar pulmonar y disminuye gradualmente hasta cero al avanzar a lo largo del capilar. Además, este perfil varía durante el ciclo respiratorio.

Las complicaciones que hemos planteado para la difusión del O_2 también se aplican a la difusión del CO_2. De estas complicaciones, la más importante es el cambio de la P_{CO_2} con la distancia a lo largo del capilar pulmonar. ¿Cómo, entonces, podemos utilizar la ley de Fick para comprender la difusión del O_2 y del CO_2? Es evidente que no podemos insertar un único conjunto de valores fijos para la $D_{L_{O_2}}$, la $P_{A_{O_2}}$ y la P_{CO_2} en la ecuación 30-7 y esperar describir el caudal total de O_2 entre todos los alvéolos y sus capilares pulmonares durante todo el ciclo respiratorio. Sin embargo, la ley de Fick sí describe el caudal de gas entre el aire y la sangre para *un único fragmento de pared alveolar* (y la pared del capilar que está apuesta a ese fragmento de pared alveolar) en un *momento único* durante el ciclo respiratorio. Para el O_2,

$$\dot{V}_{O_2} = \underbrace{\left[k \frac{A \cdot s}{a\sqrt{P_{CO_2}}}\right]}_{D_{L_{O_2}}} \left(P_{A_{O_2}} - P_{c_{O_2}}\right) \qquad \textbf{(30-8)}$$

Para un fragmento de pared alveolar y en un momento determinado, A y a (y, por tanto, la $D_{L_{O_2}}$) tienen valores bien definidos, igual que la $P_{A_{O_2}}$ y la P_{CO_2}. La cantidad total de O_2 que fluye desde todos los alvéolos hasta todos los capilares pulmonares durante todo el ciclo respiratorio es simplemente la suma de todos los fenómenos de difusión individuales, sumados en todos los fragmentos de pared alveolar (y los fragmentos apuestos de pared capilar) y en todos los momentos del ciclo respiratorio:

$$\dot{V}_{O_2}\ \text{total} = \overset{\text{Todos los fragmentos de pared alveolar}}{\sum} \quad \overset{\text{Todos los momentos del ciclo respiratorio}}{\sum} \left(D_{L_{O_2}} \left(P_{A_{O_2}} - P_{c_{O_2}}\right)\right) \qquad \textbf{(30-9)}$$

Aquí, la $D_{L_{O_2}}$, la $P_{A_{O_2}}$ y la P_{CO_2} son los valores «microscópicos» correspondientes a un fragmento de pared alveolar, en un momento determinado.

Aunque la versión de la ley de Fick que se presenta en la ecuación 30-9 realmente describe la difusión del O_2 desde el aire alveolar hasta la sangre de los capilares pulmonares (y una ecuación comparable haría lo mismo para la difusión del CO_2 en la dirección opuesta), no tiene mucho valor práctico para *predecir* la captación de O_2. Sin embargo, podemos calcular fácilmente la captación de O_2 *que ya se ha producido* mediante el uso del **principio de Fick** (v. pág. 423). La velocidad de la captación de O_2 por los pulmones es la diferencia entre la velocidad a la que el O_2 sale de los pulmones por las venas pulmonares y la velocidad a la que el O_2 entra en los pulmones por las arterias pulmonares. La velocidad de *salida* del O_2 *desde* los pulmones es el producto del caudal sanguíneo (es decir, el gasto cardíaco, $\dot{Q}$) por el contenido de O_2 de la sangre venosa pulmonar, que es prácticamente el mismo que el de la sangre arterial sistémica (Ca_{O_2}). Recuérdese que el «contenido» (v. pág. 650) es la suma del O_2 disuelto y el O_2 unido a la hemoglobina (Hb). De manera similar, la velocidad de *llegada* de O_2 *a* los pulmones es el producto del $\dot{Q}$ por el contenido de O_2 de la sangre arterial pulmonar, que es el mismo que el de la sangre venosa mixta ($C\bar{v}_{O_2}$). Así, la diferencia entre las tasas de llegada de O_2 y la salida de O_2 es

$$\begin{aligned} \overbrace{\dot{V}_{O_2}\ \text{total}}^{\substack{\text{Tasa de captación}\\ \text{de O}_2\text{ por los pulmones}}} &= \overbrace{\dot{Q} \cdot Ca_{O_2}}^{\substack{\text{Tasa de salida}\\ \text{de O}_2\text{ de los pulmones}}} - \overbrace{\dot{Q} \cdot C\bar{v}_{O_2}}^{\substack{\text{Tasa de llegada}\\ \text{de O}_2\text{ a los pulmones}}} \\ &= \dot{Q} \cdot \left(Ca_{O_2} - C\bar{v}_{O_2}\right) \end{aligned} \qquad \textbf{(30-10)}$$

Para un gasto cardíaco de 5 l/min, un Ca_{O_2} de 20 ml de O_2/dl de sangre y un $C\bar{v}_{O_2}$ de 15 ml de O_2/dl de sangre, la velocidad de captación de O_2 por la sangre de los capilares pulmonares es:

$$\begin{aligned} \overbrace{\dot{V}_{O_2}\ \text{total}}^{\substack{\text{Tasa de captación de O}_2\\ \text{por los pulmones}}} &= \frac{\overbrace{5.000\ \text{ml de sangre}}^{\text{Gasto cardíaco}}}{\text{min}} \times \overbrace{(20-15)\frac{\text{ml de O}_2}{100\ \text{ml de sangre}}}^{\text{Diferencia a}-\bar{v}\text{ de contenido de O}_2} \\ &= 250\ \text{ml de O}_2/\text{min} \end{aligned} \qquad \textbf{(30-11)}$$

Evidentemente, la cantidad de O_2 que captan los pulmones debe ser la misma independientemente de que hagamos su *predicción* mediante la aplicación repetida de la ley de Fick de la difusión (v. ecuación 30-9) o de que la *midamos* mediante el uso del principio de Fick (v. ecuación 30-10):

$$\overbrace{\overset{\text{Todos los fragmentos de pared alveolar}}{\sum} \quad \overset{\text{Todos los momentos del ciclo respiratorio}}{\sum} \left(D_{L_{O_2}} \left(P_{A_{O_2}} - P_{c_{O_2}}\right)\right)}^{\text{Ley de Fick}} = \overbrace{\dot{Q} \cdot \left(Ca_{O_2} - C\bar{v}_{O_2}\right)}^{\text{Principio de Fick}} \qquad \textbf{(30-12)}$$

El caudal de O_2, CO y CO_2 entre el aire alveolar y la sangre depende de la interacción de estos gases con los eritrocitos

Hemos tratado el transporte de O_2 como si solo estuviera implicada la difusión del gas a través de una barrera homogénea. De hecho, la barrera es una estructura en tres capas N30-2 formada por una célula epitelial alveolar, una célula endotelial capilar y el espacio intersticial interpuesto, que contiene matriz extracelular. La barrera es notable no solo por su impresionante área superficial (de 50 a 100 m^2) y su delgadez (~0,6 µm) sino también por su resistencia, que deriva principalmente del colágeno de tipo IV de la lámina densa de la membrana basal (a menudo <50 nm) dentro de la matriz extracelular.

Se podría imaginar que, a medida que el O_2 difunde desde el aire alveolar hasta la Hb que hay dentro de un eritrocito (glóbulo rojo), el O_2 debe atravesar 12 minibarreras discretas (fig. 30-4). Cada uno de estos 12 pasos está regido por una minicapacidad de difusión (de D_1 a D_{12}) y contribuye a la denominada **capacidad de difusión de membrana (D_M)** porque describe principalmente la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N30-2 Estructura en tres capas de la barrera alveolar

Véase la siguiente revisión:
Maina JN, West JB: Thin and strong! The bioengineering dilemma in the structural and functional design of the blood-gas barrier. Physiol Rev 85:811–844, 2005.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

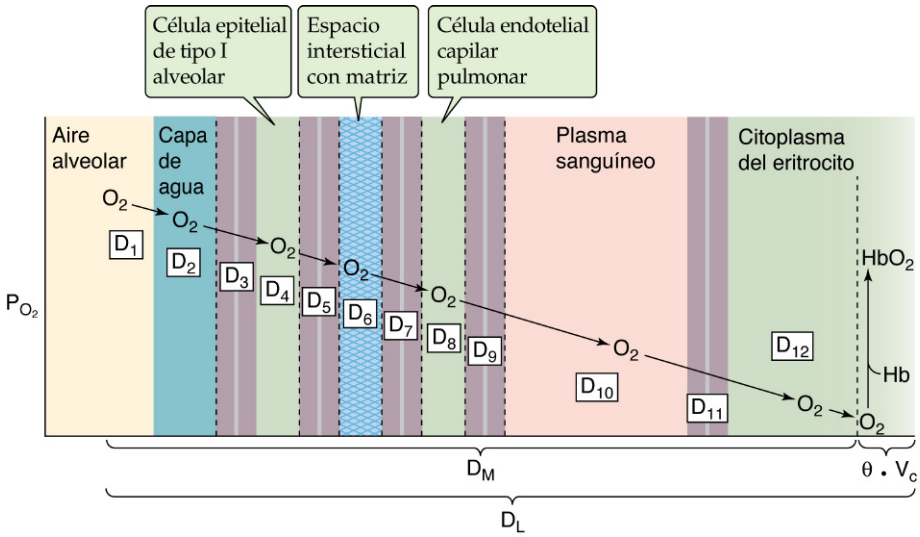


Figura 30-4 Transporte de O_2 desde el aire alveolar hasta la Hb. Las 12 constantes de difusión (de D_1 a D_{12}) rigen 12 pasos de difusión a través de una serie de 12 barreras: (1) la interfase entre el aire alveolar y la capa de agua, (2) la propia capa de agua, (3–5) las dos membranas y el citoplasma del neumocito alveolar de tipo I (es decir, la célula epitelial), (6) el espacio intersticial que contiene la matriz extracelular, (7–9) las dos membranas basales y el citoplasma de la célula endotelial capilar, (10) una fina capa de plasma sanguíneo (<0,2 µm en mamíferos) y (11, 12) la membrana y el citoplasma del eritrocito. $\theta \cdot V_c$ describe la rapidez con la que el O_2 se une a la Hb.

manera en la que el O_2 difunde a través de las diversas membranas. ¿De qué manera contribuyen estas minicapacidades de difusión a la D_M? Volviendo a nuestro modelo eléctrico (v. ecuación 30-6), reconocemos que la D es análoga al recíproco de la resistencia. Por tanto, podemos representar los 12 pasos de difusión mediante 12 resistencias en serie. Como la resistencia total es la suma de las resistencias individuales, el inverso de la D_M es la suma de los inversos de las minicapacidades de difusión:

$$\frac{1}{D_M} = \frac{1}{D_1} + \frac{1}{D_2} + \frac{1}{D_3} + \ldots + \frac{1}{D_{10}} + \frac{1}{D_{11}} + \frac{1}{D_{12}} \qquad \textbf{(30-13)}$$

Por supuesto, estos parámetros varían dependiendo de la localización en el pulmón y la posición en el ciclo respiratorio.

Para la mayor parte del O_2 que entra en la sangre, el paso final es la unión a la Hb (v. pág. 647), que se produce a una velocidad finita:

$$\text{Tasa de captación de } O_2 \text{ por la hemoglobina} = (\theta \cdot V_c) \cdot P_{O_2} \qquad \textbf{(30-14)}$$

θ es una constante que describe cuantos mililitros de O_2 gaseoso se unen al Hb en 1 ml de sangre cada minuto y para cada milímetro de mercurio (mmHg) de presión parcial. V_c es el volumen de la sangre en los *capilares* pulmonares. El producto $\theta \cdot V_c$ tiene las mismas dimensiones que la D_M (*unidades:* ml/[min × mmHg]), y ambos contribuyen a la capacidad de difusión total:

$$\frac{1}{D_L} = \frac{1}{D_M} + \frac{1}{\theta \cdot V_c} \qquad \textbf{(30-15)}$$

Como el O_2 se une a la hemoglobina con tanta rapidez, el término correspondiente a la «Hb», $1/(\theta \cdot V_c)$, probablemente sea solo ~5% el valor del término de «membrana», $1/D_M$.

Para el monóxido de carbono (CO), que se une al Hb con una afinidad incluso mayor que el O_2 (v. págs. 654-655), pero mucho más lentamente, $\theta \cdot V_c$ tiene una importancia cuantitativa mucho mayor. La captación total de CO, que utilizan los neumólogos para calcular la D_L (v. pág. 670), depende aproximadamente por igual de los términos D_M y $\theta \cdot V_c$.

En lo que se refiere al movimiento de CO_2, se podría esperar que la D_L del CO_2 fuera mucho mayor que la del O_2, porque la solubilidad del CO_2 en agua es ~23 veces mayor que la del O_2 (v. pág. 593). Sin embargo, las mediciones muestran que la $D_{L_{CO_2}}$ es solo 3-5 veces mayor que la $D_{L_{O_2}}$. La probable explicación es que la interacción del CO_2 con el eritrocito es más complicada que la del O_2, existiendo interacciones con la Hb, la anhidrasa carbónica y el intercambiador de Cl-HCO_3 (v. págs. 655-657).

En resumen, el movimiento de O_2, CO y CO_2 entre el alvéolo y el capilar pulmonar supone no solo la difusión, sino también las interacciones con la Hb. Aunque esas intervenciones tienen un efecto tan solo pequeño sobre la capacidad de difusión del O_2, son muy importantes para el CO y el CO_2. Aunque generalmente nos referiremos a la «capacidad de difusión» como si representara solo la difusión a través de una barrera homogénea, se debe tener en mente su naturaleza más compleja.

LIMITACIONES QUE IMPONEN LA DIFUSIÓN Y LA PERFUSIÓN AL TRANSPORTE DE GASES

La capacidad de difusión normalmente limita la captación de CO desde el aire alveolar hasta la sangre

Imagínese que una persona respira aire que contiene el 0,1% de CO durante un período de tiempo breve. Respirar concentraciones de CO algo mayores durante muchas horas podría ser mortal (v. págs. 1224-1225) porque el CO, que se une a la Hb con una afinidad 200-300 veces mayor que la del O_2, impide que la Hb libere O_2 hacia los tejidos (v. págs. 655-657). Si asumimos que la presión barométrica (P_B) es 760 mmHg y que la P_{H_2O} es 47 mmHg a 37 °C, entonces podemos calcular la P_{CO} del aire inspirado húmedo que entra en los alvéolos (v. cuadro 26-1):

booksmedicos.org

booksmedicos.org

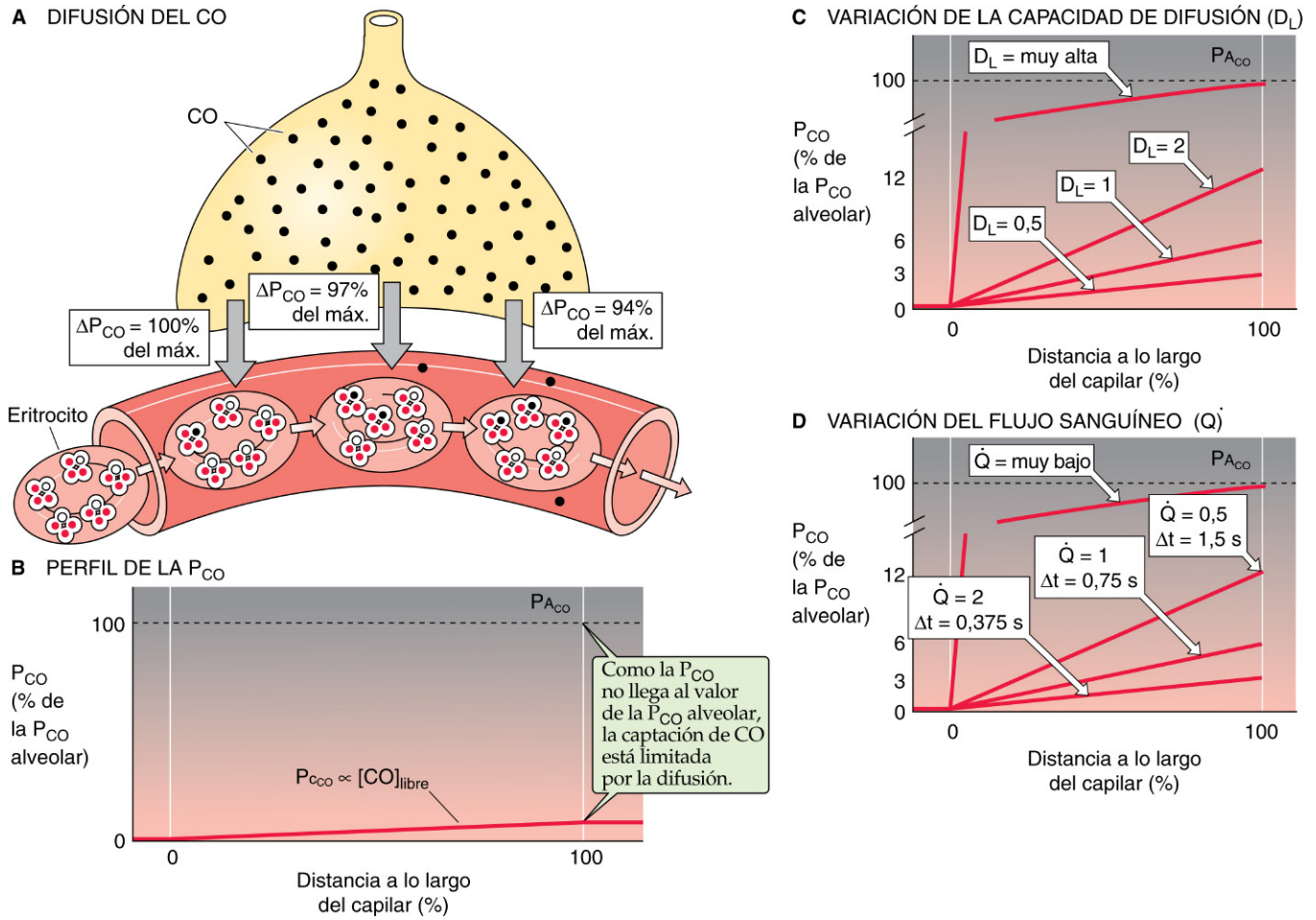


Figura 30-5 Difusión del CO. En **A,** ΔP_{CO} es el gradiente de las presiones parciales de CO desde el aire alveolar hasta la sangre de los capilares pulmonares. Cuando el eritrocito entra en el capilar, el O_2 ocupa tres de los cuatro sitios de la Hb. En **B,** P_{ACO} es la P_{CO} alveolar. En **C,** el flujo sanguíneo tiene un valor relativo de 1. En **D,** la capacidad de difusión DL tiene un valor relativo de 1. Como la P_{CO} es muy baja de **B** a **D,** estamos en la porción lineal de la curva de disociación de la Hb-CO. Por tanto, el contenido de CO al final del capilar es aproximadamente proporcional a la P_{CO} capilar.

$$P_{CO} = \overset{\text{Fracción del aire seco inspirado que es CO}}{F_{ICO}} \cdot (P_B - P_{H_2O})$$
$$= 0{,}1\% \cdot (760 - 47)\,\text{mmHg}$$
$$= \sim 0{,}7\,\text{mmHg} \qquad \textbf{(30-16)}$$

Si la persona fuma cigarrillos o vive en un entorno contaminado, habrá CO en la sangre venosa mixta (y, por tanto, en el aire alveolar) incluso antes de que empiece nuestra prueba. De no ser así, la P_{CO} inicial de la sangre venosa mixta que entra en los capilares pulmonares será ~0 mmHg. Así, un pequeño gradiente (~0,7 mmHg) impulsa la difusión de CO desde el aire alveolar hasta el plasma sanguíneo (fig. 30-5*A*). A medida que el CO entra en el plasma sanguíneo, difunde hacia el citoplasma de los eritrocitos, donde la hemoglobina se une a él con avidez. El caudal de CO desde el alvéolo hasta el eritrocito es tan lento, y la afinidad y la capacidad de la Hb de unirse al CO son tan grandes, que la Hb se une a casi todo el CO que entra. Como solo una pequeña fracción del CO total en la sangre de los capilares pulmonares permanece libre en solución, la fase acuosa de la sangre sigue siendo un sumidero casi perfecto para el CO. Es decir, la P_{CO} en el capilar (Pc_{CO}), que es proporcional a la [CO] *libre* en el capilar, aumenta tan solo ligeramente por encima de 0 mmHg a medida que la sangre avanza por el capilar (v. fig. 30-5*B*). Así, en el momento en el que la sangre llega al extremo del capilar (~0,75 segundos después), la Pc_{CO} sigue siendo muy inferior a la P_{CO} alveolar (P_{ACO}). En otras palabras, el CO no llega a alcanzar el **equilibrio de difusión** N30-3 entre el alvéolo y la sangre.

Hay dos motivos por los que la Pc_{CO} aumenta tan lentamente a medida que la sangre fluye por el capilar pulmonar:

1. **El flujo de CO ($\dot{V}_{CO}$) es bajo.** De acuerdo con la ley de Fick, $\dot{V}_{CO} = DL_{CO}(P_{ACO} - Pc_{CO})$. Como decidimos utilizar una P_{CO} inspiratoria extremadamente baja, la P_{CO} alveolar que impulsa la difusión de CO también es muy baja, lo que hace que la Pc_{CO} aumente lentamente. Además, la DL_{CO} es moderada.
2. **La Hb atrapa continuamente el CO entrante.** La Hb tiene una afinidad y una capacidad elevadas por el CO. Por tanto, para un valor bajo de $\dot{V}_{CO}$, la Pc_{CO} (que es proporcional a la [CO] libre) aumenta muy lentamente.

A continuación se van a analizar los factores que influyen en cuánto CO capta la sangre cuando fluye por el capilar. Los principios que se desarrollan aquí también se aplican al O_2 y al CO_2. Primero se utiliza el principio de Fick (v. ecuación 30-10) para cuantificar, a posteriori, cuánto CO ha entrado en la sangre:

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N30-3 Analogía para la captación de CO limitada por la difusión

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

A continuación se presenta una analogía útil de la forma en la que la presión parcial de CO (P_{CO}) cambia a lo largo del tiempo cuando la sangre fluye por un capilar pulmonar. Debe tenerse en mente que, si la velocidad lineal de la sangre es constante, el tiempo corresponde a la distancia recorrida a lo largo del capilar, como se muestra en el eje de abscisas de la figura 30-5*B*. Imagínese un sótano que tiene cierta permeabilidad al agua. La permeabilidad de la pared es análoga a la capacidad de difusión (D_L) del pulmón. Después de una tormenta intensa, el agua fuera del sótano aumenta hasta un nivel que está 100 cm por encima del suelo del sótano. Estos 100 cm de agua son análogos a la P_{CO} alveolar. La combinación del gradiente de presión hidrostática de 100 cm y la permeabilidad de la pared permiten que se filtre agua con un caudal de 100 l/min. Así, la entrada de agua es análoga a la captación de CO por la sangre de los capilares pulmonares ($\dot{V}_{CO}$). Afortunadamente, el sótano está equipado con una bomba de aspiración (activada por la presencia de agua) que elimina agua con un caudal de 99 l/min. La bomba de aspiración es análoga a la Hb y el bombeo de agua es análogo a la unión del CO a la Hb. Por tanto, en las condiciones de este ejemplo, la bomba puede extraer todo excepto 1 l/min del agua entrante, por lo que el nivel del agua (de forma análoga a la P_{CO}) aumentará lentamente. ¿Cuánto aumentará el nivel del agua en 5 horas, un período que es análogo al tiempo que pasa un eritrocito en un capilar pulmonar?

Si la permeabilidad de la pared del sótano es baja (D_L baja), entonces el nivel del agua puede aumentar tan solo algunos centímetros durante el período de 5 horas. Por tanto, aun cuando pueda haber entrado una gran cantidad de agua durante las 5 horas, el nivel del agua en el sótano nunca aumentará lo suficiente para equilibrarse con el nivel del agua en el exterior, que era de 100 cm por encima del suelo. El motivo por el que el agua no se equilibra es que la bomba puede eliminar casi toda el agua. Si la permeabilidad de la pared del sótano es mayor (mayor D_L), entonces el nivel del agua después de 5 horas puede ser de 50 cm, que sigue siendo menor que el nivel del agua fuera de la pared.

Es importante reconocer que el hecho de que el agua no se equilibre a través de la pared en nuestros ejemplos no depende del agua en sí misma, sino de tres parámetros: 1) la permeabilidad relativamente baja de la pared del sótano (D_L baja), 2) el pequeño gradiente de presión de 100 cm que impulsa el agua a través de la pared hacia el sótano (PA_{CO} baja) y 3) la elevada capacidad de la bomba para extraer agua (capacidad de unión al CO de la Hb). Evidentemente, si la pared fuera mucho más permeable, si el gradiente de presión fuera mucho mayor o si la bomba fuera mucho más lenta, el nivel del agua en el sótano podría haber aumentado hasta 100 cm durante el período de 5 horas, pero nunca más. No obstante, a la vista de la baja presión impulsora y la elevada capacidad de la bomba, la cantidad total de agua que entra en el sótano durante el período de 5 horas está limitada por la permeabilidad de la pared del sótano. Si la permeabilidad fuera el doble de grande, la cantidad de agua que entraría en el sótano durante el período de 5 horas también sería el doble de grande. Por tanto, la entrada de agua está limitada por la permeabilidad.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

$$\dot{V}_{CO}\ \text{total} = \dot{Q}\cdot(Cc'_{CO} - C\bar{v}_{CO}) \qquad \textbf{(30-17)}$$

El $\dot{V}_{CO}$ *total* es el caudal total de CO durante toda la longitud de los capilares en ambos pulmones, el $\dot{Q}$ es el gasto cardíaco, el Cc'_{CO} es el contenido de CO de la sangre al final del capilar pulmonar (disuelto y unido a la Hb) y el $C\bar{v}_{CO}$ es el contenido de CO de la sangre venosa mixta al *comienzo* del capilar. Si asumimos que el $C\bar{v}_{CO}$ es cero, entonces la ecuación 30-17 se simplifica a

$$\dot{V}_{CO}\ \text{total} = \dot{Q}\cdot Cc'_{CO} \qquad \textbf{(30-18)}$$

Por supuesto, este $\dot{V}_{CO}$ total, calculado partiendo del principio de Fick, debe ser el mismo que la suma de los fenómenos de difusión individuales, calculados a partir de la ley de Fick (análogo a la ecuación 30-12):

$$\overbrace{\dot{Q}\cdot Cc'_{CO}}^{\text{Principio de Fick}} = \overbrace{\sum^{\text{Todos los fragmentos de pared alveolar}} \sum^{\text{Todos los momentos del ciclo respiratorio}} \left(D_{L_{CO}}(P_{A_{O_2}} - P_{c_{CO}})\right)}^{\text{Ley de Fick}} \qquad \textbf{(30-19)}$$

¿De qué manera depende la captación de CO de la $D_{L_{CO}}$ y del $\dot{Q}$? En condiciones basales, asumimos que la $D_{L_{CO}}$ y el $\dot{Q}$ tienen valores relativos de 1 y que la curva marcada «D_L = 1» de la figura 30-5*C* describe la trayectoria de la Pc_{CO}. En consecuencia, el Cc'_{CO} también tiene un valor relativo de 1. De acuerdo con el principio de Fick, la cantidad total de CO que se mueve hacia la sangre a lo largo del capilar es

$$\begin{aligned}\dot{V}_{CO}\ \text{total} &= \dot{Q}\cdot Cc'_{CO}\\ &= 1\cdot 1\\ &= 1\end{aligned} \qquad \textbf{(30-20)}$$

¿Qué ocurriría si mantuviéramos constante el $\dot{Q}$, pero aumentáramos al doble la $D_{L_{CO}}$? La ley de Fick (v. ecuación 30-19) predice que el caudal de CO que entra en el torrente sanguíneo para cada fenómeno de difusión a lo largo del capilar aumentaría al doble. Por tanto, en todo el capilar, la Pc_{CO} aumentaría con el doble de velocidad (v. fig. 30-5*C*, curva marcada «D_L = 2») que antes. En consecuencia, N30-4 también aumentarían al doble la Cc'_{CO} y, por tanto, el $\dot{V}_{CO}$.

La reducción de la $D_{L_{CO}}$ a la mitad tendría el efecto contrario: también se reducirían a la mitad la Cc'_{CO} y, por tanto, el $\dot{V}_{CO}$ (v. fig. 30-5*C*, curva inferior). Por tanto, la captación de CO es proporcional a la $D_{L_{CO}}$ en un amplio intervalo de valores de $D_{L_{CO}}$ (tabla 30-1, mitad superior). Por supuesto, si fuera posible hacer que la $D_{L_{CO}}$ fuera extremadamente alta, entonces la P_{CO} capilar aumentaría tan rápidamente que el CO se equilibraría con la Hb antes de que acabara el capilar, y la P_{CO} capilar llegaría a ser igual a la P_{CO} alveolar (v. fig. 30-5*C*, curva superior). Sin embargo, para valores realistas de $D_{L_{CO}}$ (igual que para valores bajos de P_{CO} alveolar y para concentraciones normales de Hb), el CO no llegaría a alcanzar el equilibrio al final del capilar.

¿Cómo afectaría una alteración del flujo sanguíneo al $\dot{V}_{CO}$? Si se redujera el $\dot{Q}$ a la mitad y se mantuvieran constantes las dimensiones del capilar, entonces el tiempo de contacto de la sangre con el capilar alveolar aumentaría al doble. Por tanto, a cualquier distancia a lo largo del capilar, se dispondría del doble de tiempo acumulado para la difusión del CO. La trayectoria de la P_{CO} en función de la distancia tendría una pendiente del doble (v. fig. 30-5*D*, curva marcada «$\dot{Q}$ = 0,5»), igual que en el estado basal (curva marcada «$\dot{Q}$ = 1»), y el Cc'_{CO} también sería el doble de grande. Sin embargo, como hemos conseguido este aumento del Cc'_{CO} recortando el $\dot{Q}$ a la mitad, el producto $\dot{Q}\cdot Cc'_{CO} = \dot{V}_{CO}$ sería el mismo que en el estado basal (v. tabla 30-1, mitad inferior).

TABLA 30-1 Transporte alveolar del CO

	$D_{L_{CO}}$	$\dot{Q}$	×	CC'_{CO}	=	$\dot{V}_{CO}$
Variar D_L ($\dot{Q}$ constante)	2	1		2		2
	1	1		1		1
	½	1		½		½
Variar $\dot{Q}$ (D_L constante)	1	½		2		1
	1	1		1		1
	1	2		½		1

Todos los valores de la tabla son relativos respecto a valores unitarios «controles». Cc'_{CO}, contenido de CO de la sangre al final del capilar; D_L, capacidad de difusión; $D_{L_{CO}}$, capacidad de difusión de los pulmones para el CO; $\dot{Q}$, gasto cardíaco; $\dot{V}_{CO}$, velocidad total de captación de CO por la sangre de los capilares pulmonares.

El aumento al doble del flujo sanguíneo haría que la P_{CO} capilar aumentara solo con la mitad de velocidad (v. fig. 30-5*D*, curva inferior) que en el estado basal, aunque pese a ello no tendría ningún efecto sobre el $\dot{V}_{CO}$. Así, para el intervalo de valores de D_L y $\dot{Q}$ de este ejemplo, *la captación de CO no se ve afectada por los cambios del flujo sanguíneo.* Por supuesto, si se redujera el $\dot{Q}$ hasta valores extremadamente bajos, entonces la P_{CO} capilar llegaría a ser igual que la P_{CO} alveolar al final del capilar (v. fig. 30-5*D*, curva superior).

En nuestro ejemplo, hemos asumido que el perfil de la Pc_{CO} a lo largo del capilar es lineal y los cambios del $\dot{Q}$ no afectan a las dimensiones del capilar. N30-5 De hecho, estas suposiciones no son totalmente válidas. Sin embargo, la captación de CO es más o menos proporcional a la D_L del CO y bastante poco sensible a la perfusión. Por tanto, decimos que la captación de CO está **limitada por la difusión** porque es la capacidad de difusión lo que limita principalmente el transporte de CO. Podemos juzgar si el transporte de un gas está limitado predominantemente por la difusión comparando la presión parcial del gas en el extremo del capilar pulmonar con la presión parcial alveolar. *Si el gas no alcanza el equilibrio de difusión (es decir, si la presión parcial en el extremo del capilar no llega al valor de la presión parcial alveolar), entonces el transporte está limitado predominantemente por la difusión.* Sin embargo, si el gas alcanza el equilibrio de difusión, entonces su transporte está limitado por la perfusión, como se analiza a continuación.

La perfusión normalmente limita la captación de N_2O desde el aire alveolar hasta la sangre

Al contrario que el CO, el óxido nitroso («gas de la risa», N_2O) no se une a la Hb. Por tanto, cuando una persona inhala N_2O, el gas entra en el plasma sanguíneo y en el citoplasma de los eritrocitos, pero no tiene ningún otro lugar al que ir (fig. 30-6*A*). En consecuencia, a medida que la sangre discurre por el capilar pulmonar, la concentración de N_2O libre (y, por tanto, la P_{N_2O} capilar, Pc_{N_2O}) aumenta muy rápidamente (v. fig. 30-6*B*). En el momento en el que la sangre ha recorrido ~10% del trayecto a lo largo del capilar, la Pc_{N_2O} ha alcanzado el valor de la P_{N_2O} alveolar ($D_{A_{N_2O}}$) y por ello el N_2O está en equilibrio de difusión entre el alvéolo y la sangre. El motivo por el que el N_2O alcanza el equilibrio de difusión (mientras que el CO no lo hace) no es que su $D_{L_{N_2O}}$ sea particularmente elevada, ni que hayamos elegido una P_{N_2O} inspiratoria elevada. La principal diferencia es que la Hb no se une al N_2O.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N30-4 Supuestos que subyacen a la figura 30-5*C*

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

En nuestro análisis (en el que aumentamos al doble o reducimos a la mitad la D_L) asumimos que la D_L es estrictamente un reflejo de la ley de Fick. Es decir, asumimos que la D_L es igual a la D_M e ignoramos la amortiguación del CO por la Hb.

En el ejemplo en el que hemos aumentado al doble la D_L (curva marcada «$D_L = 2$» en la fig. 30-5*C*) hemos visto que la presión parcial de CO (P_{CO}) al final del capilar pulmonar ha aumentado al doble. El contenido de CO de la sangre que está al final del capilar pulmonar (Cc'_{CO}) también aumenta casi al doble. El Cc'_{CO} tiene dos componentes, el CO disuelto libremente en la sangre y el CO unido a la Hb. Este último es, con mucho, el más importante. Con los bajos valores de la P_{CO} capilar de nuestro ejemplo, la relación entre la P_{CO} capilar y la saturación de la Hb con CO es aproximadamente lineal. De acuerdo con la ley de Henry, la relación entre la P_{CO} y el CO disuelto es casi lineal. Por tanto, el contenido total de CO en la sangre al final del capilar es aproximadamente proporcional a la P_{CO} al final del capilar en nuestro ejemplo. En consecuencia, cuando la D_L aumenta al doble, también aumentan al doble la P_{CO} y el contenido total de CO de la sangre al final del capilar pulmonar.

N30-5 Supuestos que subyacen a la figura 30-5*D*

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

Cuando hemos analizado la figura 30-5*D*, hemos asumido que la velocidad lineal de la sangre en los capilares pulmonares es proporcional al caudal ($\dot{Q}$). Por tanto, cuando el caudal aumenta al doble, estamos asumiendo que el tiempo de contacto de la sangre dentro del capilar alveolar debería disminuir a la mitad.

Este supuesto precisa que las dimensiones del vaso sanguíneo sean fijas (es decir, que no aumenten ni el diámetro ni la longitud del capilar) y que el aumento del caudal no reclute nuevos vasos. De hecho, como veremos en el capítulo 31, ninguno de estos supuestos es correcto. Primero, si partimos de una presión de perfusión baja, el aumento de la presión de perfusión da lugar al reclutamiento de vasos pulmonares que previamente no conducían sangre. Segundo, los vasos pulmonares son muy distensibles, por lo que los aumentos de la presión de perfusión hacen que los vasos se dilaten. Por ambos motivos (es decir, reclutamiento y dilatación), la resistencia vascular pulmonar disminuye al aumentar la presión de perfusión. Por tanto, si el caudal aumenta al doble, el tiempo de contacto de la sangre con el capilar alveolar disminuirá, pero menos de la mitad.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

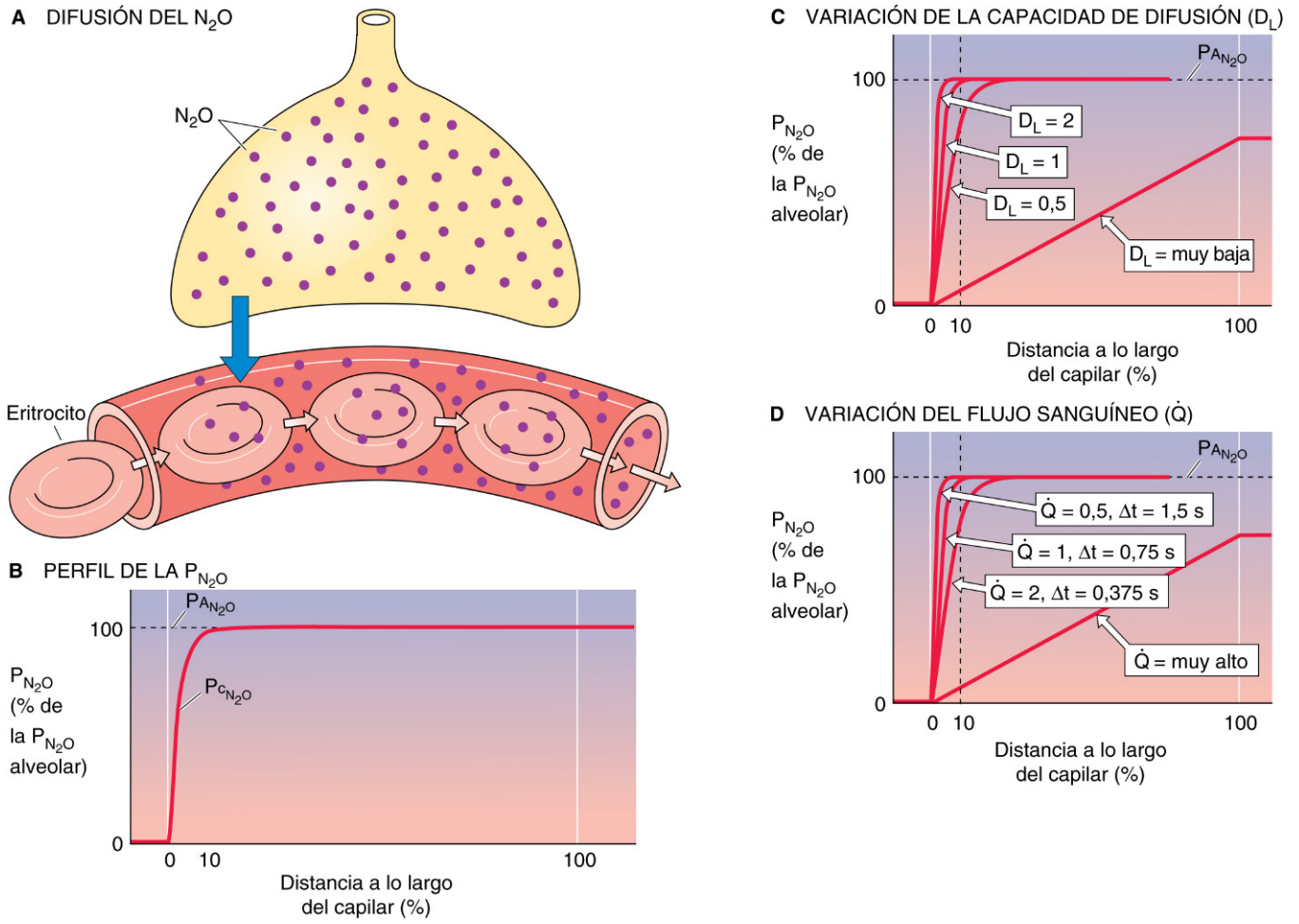


Figura 30-6 Difusión del N_2O. En **B,** la $P_{A_{N_2O}}$ es la P_{N_2O} alveolar y la Pc_{N_2O} es la P_{N_2O} capilar. En **C,** el flujo sanguíneo $\dot{Q}$ tiene un valor relativo de 1. En **D,** la capacidad de difusión DL tiene un valor relativo de 1. El contenido de N_2O al final del capilar es proporcional a la P_{N_2O}.

¿De qué manera depende la captación de N_2O por los pulmones de la $D_{L_{N_2O}}$ y del $\dot{Q}$? Si asumimos que el contenido de N_2O de la sangre venosa mixta que entra en el capilar pulmonar ($C\overline{v}_{N_2O}$) es cero, entonces

$$\dot{V}_{N_2O}\ \text{total} = \dot{Q} \cdot Cc'_{N_2O} \qquad \textbf{(30-21)}$$

El Cc'_{N_2O} es el contenido de N_2O en el extremo del capilar pulmonar y representa todo el N_2O disuelto físicamente en la sangre, que, según la ley de Henry (v. cuadro 26-2), es proporcional a la Pc_{N_2O}. El $\dot{V}_{N_2O}$ total calculado a partir del principio de Fick en la ecuación 30-21 es la suma de los fenómenos de difusión individuales a lo largo del capilar:

$$\overbrace{\dot{Q} \cdot Cc'_{N_2O}}^{\text{Principio de Fick}} = \overbrace{\sum_{\substack{\text{Todos los fragmentos}\\ \text{de pared alveolar}}} \sum_{\substack{\text{Todos los momentos}\\ \text{del ciclo respiratorio}}} \left(D_{L_{N_2O}} \cdot (P_{A_{N_2O}} - Pc_{N_2O})\right)}^{\text{Ley de Fick}} \qquad \textbf{(30-22)}$$

Como el N_2O ha llegado al equilibrio de difusión tras recorrer ~10% del trayecto por el capilar (es decir, $Pc_{N_2O} = P_{A_{N_2O}}$), los términos de la difusión individuales de la ecuación 30-22 son iguales a cero a lo largo del 90% distal del capilar.

Podemos abordar la captación del N_2O de la misma forma que hicimos con la captación del CO. Comenzamos, en condiciones basales, con valores relativos de 1 para la $D_{L_{N_2O}}$, el $\dot{Q}$ y el contenido de N_2O al final del capilar (Cc'_{N_2O}). Así, el $\dot{V}_{N_2O}$ inicial es $\dot{Q} \times Cc'_{N_2O} = 1$.

La figura 30-6*C* muestra que el aumento al doble de la $D_{L_{N_2O}}$ incrementa al doble el caudal de N_2O hacia la sangre para cada fenómeno de difusión, lo que hace que la Pc_{N_2O} aumente al doble con tanta rapidez como antes a lo largo del capilar. Sin embargo, aunque este aumento al doble de la $D_{L_{N_2O}}$ hace que el N_2O llegue al equilibrio de difusión con el doble de rapidez que antes, no tiene ningún efecto ni sobre el contenido de N_2O de la sangre al final del capilar ni sobre el $\dot{V}_{N_2O}$, valores ambos que siguen siendo 1. La reducción de la $D_{L_{N_2O}}$ a la mitad tampoco tendría ningún efecto sobre el $\dot{V}_{N_2O}$. Por tanto, la captación de N_2O no es sensible a los cambios de la $D_{L_{N_2O}}$, al menos en el intervalo de valores que hemos analizado (tabla 30-2, mitad superior). En otras palabras, la *captación* de N_2O no está limitada por la *difusión*.

¿Cuál sería el efecto de reducir el $\dot{Q}$ a la mitad mientras se mantiene constante la $D_{L_{N_2O}}$? Si asumimos que las dimensiones del capilar se mantienen constantes, entonces la reducción a la mitad del $\dot{Q}$ aumentaría al doble el tiempo de contacto de la sangre con el alvéolo y haría que la trayectoria de la Pc_{N_2O} a lo largo del capilar tuviera el doble de pendiente que antes (v. fig. 30-6*D*). Sin embargo, el Cc'_{N_2O}

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

TABLA 30-2 Transporte alveolar de N_2O

	D_{N_2O}	$\dot{Q}$	×	Cc'_{N_2O}	=	$\dot{V}_{N_2O}$
Variar D_L ($\dot{Q}$ constante)	2	1		1		1
	1	1		1		1
	½	1		1		1
Variar $\dot{Q}$ (D_L constante)	1	½		1		½
	1	1		1		1
	1	2		1		2

se mantiene sin modificaciones, en 1. No obstante, como hemos reducido el $\dot{Q}$ a la mitad, el $\dot{V}_{N_2O}$ también disminuye a la mitad. A la inversa, el aumento al doble del $\dot{Q}$ hace que el $\dot{V}_{N_2O}$ aumente al doble. Por tanto, la captación de N_2O es más o menos proporcional al flujo sanguíneo (es decir, la perfusión) en un intervalo amplio de valores de $\dot{Q}$ (v. tabla 30-2, mitad inferior). Por este motivo decimos que el transporte de N_2O está **limitado predominantemente por la perfusión.** *El transporte de un gas está limitado predominantemente por la perfusión si, al llegar al final del capilar, el gas dentro del capilar alcanza el equilibrio con el gas en el aire alveolar.*

En principio el transporte de CO podría llegar a estar limitado por la perfusión y el transporte de N_2O podría llegar a estar limitado por la difusión en condiciones especiales

Aunque normalmente el transporte de CO está limitado por la difusión y el transporte de N_2O está limitado por la perfusión, modificaciones de determinados parámetros podrían, al menos en teoría, hacer que la captación de CO estuviera limitada por la perfusión o que la captación de N_2O estuviera limitada por la difusión. Para ilustrar este fenómeno presentamos una analogía (fig. 30-7): los trabajadores en el muelle de carga de una estación de ferrocarril intentan cargar cajas (transportar gas con un caudal $\dot{V}$) en los vagones de un tren que está pasando. Cada trabajador (el fenómeno de difusión) tiene una velocidad limitada para poner cajas en el tren y la velocidad total es la suma de todos los trabajadores (D_L). Cada vagón del tren (el eritrocito) tiene una capacidad limitada para llevar cajas y la capacidad total es la suma de todos los vagones (concentración de Hb). Por último, como el tren se está moviendo (la tasa de perfusión, $\dot{Q}$), se dispone de un tiempo limitado para cargar cada uno de los vagones del tren.

Imagínese primero que la velocidad del tren se corresponde perfectamente con el número de trabajadores (v. fig. 30-7*A*). Así, todos los trabajadores están siempre totalmente ocupados y los vagones del tren salen del muelle de carga totalmente cargados; se pone la última caja en cada vagón justo en el momento en el que el vagón sale del muelle de carga. Cualquier disminución del número de trabajadores, cualquier aumento en la capacidad de transporte de cada vagón o cualquier aumento en la velocidad del tren hace que los vagones del tren salgan del muelle de carga al menos parcialmente vacíos. Por tanto, si fijamos la velocidad del tren en «normal», *la disminución del número de trabajadores* por debajo del valor «normal» (v. fig. 30-7*B*) produciría una disminución proporcional de la tasa de transporte, el número de cajas que transporta el tren por cada hora. En otras palabras, cuando el número de trabajadores está entre cero y el valor normal, la tasa de transporte está limitada por los trabajadores (por la difusión).

Volvamos ahora a la situación original de «correspondencia perfecta» en la que tanto el número de trabajadores como la velocidad del tren son normales. El aumento del número de trabajadores a una velocidad constante del tren no tiene ningún efecto ni sobre el número de cajas cargadas en cada vagón del tren (que siguen llenos hasta toda su capacidad) ni sobre la velocidad de transporte (v. fig. 30-7*C*). En este intervalo de número más elevado de trabajadores, la tasa de transporte ya no está limitada por los trabajadores, sino por la velocidad del tren o por la capacidad de transporte de los vagones del tren. Por tanto, diríamos que la tasa de transporte está limitada por la velocidad (la perfusión), aunque también sería correcto decir que está limitada por la capacidad de transporte (Hb).

Volvamos de nuevo a la situación original en la que el número de trabajadores se corresponde perfectamente con la velocidad del tren. El aumento de la velocidad del tren mientras se mantiene fijo el número de trabajadores en el valor normal hace que los vagones del tren salgan del muelle de carga parcialmente vacíos (v. fig. 30-7*D*). Sin embargo, la tasa de transporte no se ve afectada porque el número normal de cajas simplemente se distribuye en un número mayor de vagones. En estas condiciones la tasa de transporte está, de nuevo, limitada por los trabajadores (por la difusión), porque el aumento del número de trabajadores produciría un aumento proporcional de la tasa de transporte. De hecho, siempre que se ven vagones saliendo del muelle de carga llenos tan solo parcialmente, se puede concluir que la tasa de transporte está limitada por los trabajadores (por la difusión), independientemente de que esta situación haya surgido por una disminución del número de trabajadores, por un aumento de la velocidad del tren o por un aumento de la capacidad de transporte de los vagones.

Por último, volvamos a la situación inicial de correspondencia perfecta, y reduzcamos ahora la velocidad del tren mientras se mantiene fijo el número de trabajadores en el valor normal. A medida que la velocidad disminuye por debajo de lo normal, la tasa de transporte disminuye proporcionalmente (v. fig. 30-7*E*), aun cuando los vagones del tren salgan del muelle de carga totalmente cargados. Por tanto, la tasa de transporte está limitada por la velocidad (por la perfusión). También sería correcto decir que el sistema está limitado por la capacidad de transporte (Hb). De hecho, siempre que se ven vagones saliendo del muelle de carga totalmente llenos, se puede concluir que la tasa de transporte está limitada por la velocidad (perfusión), independientemente de que esta situación haya surgido por un aumento del número de trabajadores, una disminución de la velocidad del tren o una disminución de la capacidad de transporte de los vagones.

El lector ahora puede considerar los factores que podrían hacer que el transporte de CO estuviera limitado predominantemente por la *perfusión* o que el transporte de N_2O estuviera limitado por la *difusión.* Varios cambios en el sistema harían que el transporte de CO ya no estuviera limitado por la $D_{L_{CO}}$. **N30-6** Por el contrario, otros cambios harían que el transporte de N_2O ya no estuviera limitado por el $\dot{Q}$.

La captación de CO ofrece una estimación de la D_L

Como la **capacidad de difusión pulmonar** es un determinante tan importante del perfil de presión parcial de un gas a lo largo del capilar pulmonar, sería útil poder medir la D_L. Además, un método que se pudiera aplicar con facilidad a los pacientes sería útil a la vez como herramienta diagnóstica y como método para seguir la progresión de las enfermedades que afectan a la D_L.

Ya hemos observado (v. ecuación 30-9) que podemos utilizar la ley de Fick para calcular la captación total de un gas si sumamos muchos fenómenos de difusión individuales para todos los fragmentos de pared alveolar y todos los momentos del ciclo respiratorio:

$$\dot{V}_{gas}\ \text{total} = \sum_{\substack{\text{Todos los fragmentos}\\ \text{de pared alveolar}}} \sum_{\substack{\text{Todos los momentos}\\ \text{del ciclo respiratorio}}} \left(D_{L_{gas}} \cdot (P_{A_{gas}} - Pc_{gas})\right) \quad \textbf{(30-23)}$$

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N30-6 Cómo hacer que la captación de CO esté limitada por la perfusión o que la captación de N_2O esté limitada por la difusión

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

Después de analizar nuestra analogía de los vagones del tren, ahora podemos analizar los factores que, al menos en principio, podrían hacer que el transporte de CO estuviera limitado predominantemente por la *perfusión* o que, al menos en principio, podrían hacer que el transporte de N_2O estuviera limitado predominantemente por la *difusión*. Primero se va a analizar la captación de CO.

Al menos seis cambios en el sistema (eTabla 30-1) podrían hacer que la P_{CO} en los capilares pulmonares (Pc_{CO}) llegara a igualarse a la P_{CO} alveolar (PA_{CO}) al final del capilar pulmonar y de esta forma harían que el transporte de CO ya no estuviera limitado por la DL_{CO}.

1. **Aumento de la DL_{CO}** (es decir, aumento del número de trabajadores en la analogía de la fig. 30-7). Este cambio aumentaría el caudal de CO hacia el capilar para cada fenómeno de difusión y por ello aumentaría tanto la velocidad a la que la Hb se cargaría de CO como la velocidad a la que se acumularía CO libre (proporcional a la P_{CO}) en el capilar. Otra forma de aumentar el caudal de CO hacia el capilar sería **aumentar la P_{CO},** lo que incrementaría la fuerza impulsora para la difusión del CO. Debe tenerse en mente que, de acuerdo con la ley de Fick, la difusión está determinada por el producto de P_{CO} y DL_{CO}.
2. **Disminución (o eliminación total) de la Hb** (es decir, disminución de la capacidad de transporte de cada uno de los vagones del tren). En el caso extremo, la eliminación de la Hb obligaría a que todo el CO entrante se mantuviera libre en solución, de modo que la [CO] libre (es decir, la Pc_{CO}) aumentaría rápidamente a lo largo del capilar pulmonar.
3. **Aumento del contenido de CO de la sangre venosa mixta** (vagones del tren precargados parcialmente con cajas simuladas antes de que los vagones entren al área de carga). Si se carga parcialmente la Hb con CO antes de que la sangre incluso llegue a entrar en contacto con los alvéolos, se podría reducir la cantidad de CO adicional que podría unirse a la Hb antes de que el complejo Hb-CO estuviera en equilibrio con el CO libre. Al disponerse de menos puntos de unión para la difusión del CO desde los alvéolos, la concentración de CO libre aumentaría más rápidamente. En el caso extremo, la Pc_{CO} se igualaría con la PA_{CO} al final del capilar.
4. **Disminución del $\dot{Q}$** (disminución de la velocidad del tren). Al aumentar el tiempo de contacto de la sangre capilar con los alvéolos, permitiríamos que cada embolada de sangre capilar experimentara más fenómenos de difusión al desplazarse una determinada distancia a lo largo de la longitud del capilar. Así, para una distancia determinada recorrida a lo largo del capilar, la sangre captaría más CO, se uniría más CO a la Hb y también permanecería libre más CO, de manera que la Pc_{CO} alcanzaría valores más próximos a la PA_{CO}.
5. **Alargamiento del capilar** (aumento de la longitud del muelle de carga, con un aumento proporcional del número de trabajadores). El efecto de esta maniobra es el mismo que el del punto 4 anterior, porque aumenta el tiempo de contacto de la sangre con el capilar pulmonar.
6. **Distensión del capilar manteniendo constante el $\dot{Q}$** (disminución de la velocidad del tren). En este caso reduciríamos la velocidad lineal de la sangre, aumentando el tiempo de contacto con el capilar. Sin embargo, el efecto no sería tan llamativo como en el punto 4 porque el aumento del diámetro reduciría el cociente superficie-volumen, por lo que cada embolada de sangre podría utilizar una menor área superficial para la difusión. Debe tenerse en cuenta que la velocidad lineal disminuye con el cuadrado del radio, mientras que el área superficial aumenta tan solo linealmente con el área.

Al menos cuatro cambios en el sistema harían que el transporte de N_2O, que normalmente está limitado por la perfusión, pasara a estar limitado por la difusión (eTabla 30-2). En otras palabras, la P_{N_2O} capilar no se igualaría a la P_{N_2O} alveolar al final del capilar pulmonar.

1. El primero es **reducir mucho la** $D_{L_{N_2O}}$ (es decir, reducir el número de trabajadores). La consecuencia será que se ralentizará la difusión. En el caso extremo podríamos reducir el caudal de N_2O tanto que el N_2O no llegara a alcanzar el equilibrio al final del capilar. Otra forma de hacer que disminuya el caudal de N_2O hacia el capilar sería **reducir la P_{N_2O},** lo que reduciría la fuerza impulsora para la difusión del N_2O. Debe tenerse en mente que la difusión, de acuerdo con la ley de Fick, está determinada por el producto de P_{N_2O} y $D_{L_{N_2O}}$.
2. **Aumento del $\dot{Q}$** (aumento de la velocidad del tren). Un aumento del $\dot{Q}$ incrementa la velocidad lineal de la sangre y de esta forma reduce el tiempo disponible para la difusión del N_2O hacia una embolada de sangre. Si el aumento del $\dot{Q}$ es suficientemente grande, entonces la cantidad de N_2O que difundirá hacia la luz será tan pequeña que la P_{N_2O} capilar nunca se igualará a la P_{N_2O} alveolar. Es decir, el tiempo de contacto será insuficiente para que el N_2O alcance el equilibrio.

eTABLA 30-1 Cambios que teóricamente podrían hacer que el trasporte de un gas limitado por la difusión (CO) pasara a estar limitado por la perfusión

CAMBIO*	POR QUÉ EL CAMBIO HACE QUE EL TRANSPORTE ESTÉ LIMITADO POR LA PERFUSIÓN
↑ D_L o ↑ PA_{CO} (↑ número de trabajadores)	Si el CO pudiera entrar con suficiente rapidez, podría cargar la Hb con CO y hacer que la [CO] libre aumentara rápidamente.
↓ [Hb] (↓ capacidad de cada vagón)	Como está reducida la capacidad de transporte de CO, una tasa determinada de transporte de CO hace que la concentración de CO libre aumente rápidamente.
↑ $C\overline{v}_{CO}$ (vagones parcialmente precargados con cajas simuladas)	Si la Hb estuviera suficientemente precargada con CO, no haría falta que entrara mucho CO adicional para cargar por completo la Hb.
↓ $\dot{Q}$ (↓ velocidad del tren)	Si el tiempo de contacto de la sangre con el aire alveolar fuera suficientemente prolongado, podría entrar suficiente CO para cargar la Hb, lo que haría que aumentara rápidamente la concentración de CO libre.
↑ Longitud del capilar (alargamiento del muelle de carga)	El tiempo de contacto de la sangre con aire alveolar aumentaría, de modo que finalmente la Hb acabaría cargada, como se ha descrito antes.
↑ Diámetro capilar con un $\dot{Q}$ fijo (↓ velocidad del tren)	Como antes, aumentaría el tiempo de contacto

*Las descripciones entre paréntesis se refieren a la analogía con los vagones de un tren de la figura 30-7.

(Continúa)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N30-6 Cómo hacer que la captación de CO esté limitada por la perfusión o que la captación de N_2O esté limitada por la difusión *(cont.)*

3. **Acortamiento del capilar** (disminución de la longitud del muelle de carga). Igual que el aumento del $\dot{Q}$, la disminución de la longitud del capilar hace que disminuya el tiempo de contacto de una embolada de sangre con el capilar pulmonar.
4. **Disminución del diámetro del capilar pulmonar manteniendo constante el $\dot{Q}$** (aumento de la velocidad del tren). Esta maniobra aumentaría la velocidad lineal de la sangre, reduciéndose el tiempo de contacto de una embolada de sangre con el capilar. El efecto sería incluso más intenso que en el punto 2 porque la disminución del diámetro aumentaría el cociente superficie-volumen, de manera que cada embolada de sangre podría acceder a una mayor área superficial para su difusión.

En el caso de que se pregunte por qué el análisis del N_2O tiene 2 apartados menos que el análisis del CO, falta un término porque el N_2O no interactúa con la Hb (punto 2 para el CO), y falta un segundo término porque no se puede reducir aún más el contenido de N_2O de la sangre venosa mixta por debajo de cero (punto 3 para el CO).

eTABLA 30-2 Cambios que teóricamente podrían hacer que el transporte de un gas limitado por la perfusión (N_2O) pasara a estar limitado por la difusión

CAMBIO*	POR QUÉ EL CAMBIO HACE QUE EL TRANSPORTE ESTÉ LIMITADO POR LA DIFUSIÓN
↓ D_L o ↓ $P_{A_{CO}}$ (↓ número de trabajadores)	Si el N_2O entrara con suficiente lentitud, la Pc_{N_2O} no llegaría a igualarse a la $P_{A_{N_2O}}$ al final del capilar.
↑ $\dot{Q}$ (↑ velocidad del tren)	Si el tiempo de contacto de la sangre con el aire alveolar fuera suficientemente breve, no entraría en la sangre suficiente N_2O para hacer que la Pc_{N_2O} se igualara a la $P_{A_{N_2O}}$ al final del capilar.
↓ Longitud del capilar (acortamiento del muelle de carga)	El tiempo de contacto de la sangre con el aire alveolar disminuiría, por lo que el N_2O no alcanzaría el equilibrio de difusión, como se ha descrito antes.
↓ Diámetro del capilar con $\dot{Q}$ constante (↑ velocidad del tren)	Como antes, disminuiría el tiempo de contacto.

*Las descripciones entre paréntesis se refieren a la analogía con los vagones de un tren de la figura 30-7.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

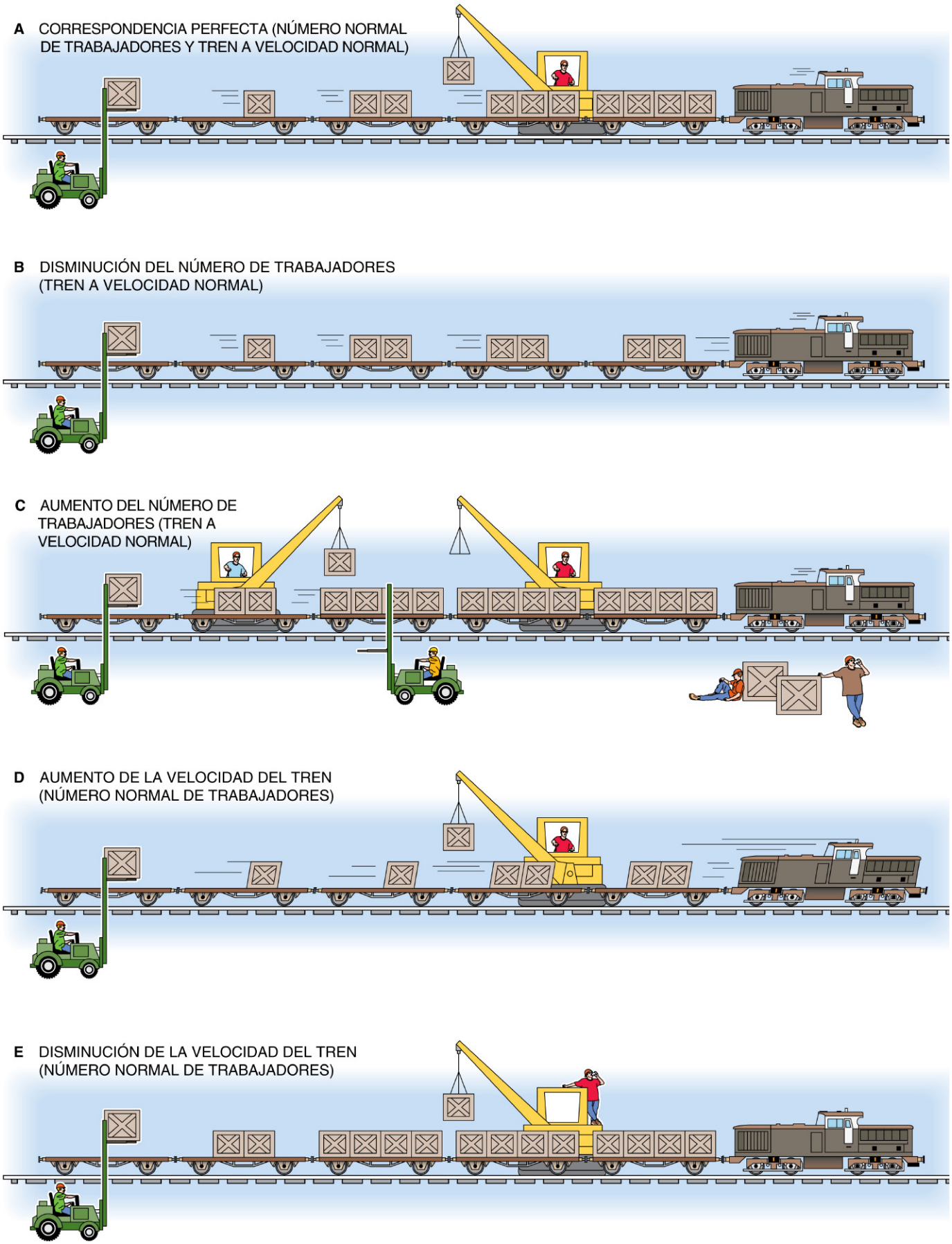


Figura 30-7 Analogía del vagón de tren. Los trabajadores representan la difusión de O_2 a través de la pared alveolar. Los vagones del tren representan la capacidad de la sangre de transportar O_2. La velocidad del tren representa el flujo sanguíneo.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Si pudiéramos ignorar las heterogeneidades espaciales y temporales, entonces podríamos eliminar los dos símbolos de Σ problemáticos y podríamos calcular una $D_{L_{gas}}$ *total* a partir del $\dot{V}_{gas}$ *total*. Podríamos dejar espacio para pequeñas variaciones espaciales y temporales en $P_{A_{gas}}$ calculando una presión parcial alveolar *media* ($\overline{P}_{A_{gas}}$). Además, si el perfil de presión parcial del gas a lo largo del capilar fuera lineal, también podríamos utilizar una presión parcial capilar *media* ($\overline{P}_{c_{gas}}$). Si pudiéramos identificar un gas para el que fueran razonables estos supuestos, podríamos simplificar la ecuación 30-23 para obtener una expresión similar a la versión de la ley de Fick con la que comenzó este capítulo (v. ecuación 30-7):

$$\dot{V}_{gas}\ \text{total} = D_{L_{gas}}\left(\overline{P}_{A_{gas}} - \overline{P}c_{gas}\right) \qquad \textbf{(30-24)}$$

¿Qué gas podríamos utilizar para estimar la D_L? Es evidente que *no* queremos utilizar N_2O, cuya captación está limitada por la *perfusión*. Después de todo, el $\dot{V}_{N_2O}$ es más o menos proporcional a los cambios del $\dot{Q}$, pero prácticamente insensible a los cambios de la D_L (v. tabla 30-2). Visto de otra forma, la presión impulsora entre el alvéolo y el capilar ($P_{A_{N_2O}} - Pc_{N_2O}$) es elevada al comienzo del capilar, pero rápidamente disminuye hasta cero (v. fig. 30-6*B*). Por lo tanto, sería muy difícil escoger un valor razonable de la P_{N_2O} capilar *media* para introducirlo en la ecuación 30-24. Sin embargo, el CO es una opción excelente porque su captación está limitada por la difusión, de manera que cambios en el parámetro de interés (es decir, la D_L) tienen un efecto casi proporcional sobre el $\dot{V}_{CO}$. Visto de otra forma, la presión impulsora entre el alvéolo y el capilar ($P_{A_{CO}} - Pc_{CO}$) es casi ideal porque disminuye de manera más o menos lineal a medida que la sangre avanza por el capilar pulmonar (v. fig. 30-5*B*). Así, podríamos resolver $D_{L_{CO}}$ en la ecuación 30-24:

$$D_{L_{CO}} = \frac{\dot{V}_{CO}}{\overline{P}_{A_{CO}} - \overline{P}_{c_{CO}}} \qquad \textbf{(30-25)}$$

Obsérvese que la $D_{L_{CO}}$ y el $\dot{V}_{CO}$ son valores *medios* que reflejan las propiedades de todos los alvéolos en ambos pulmones y en todos los momentos del ciclo respiratorio. La $\overline{P}_{A_{CO}}$ refleja cambios pequeños durante el ciclo respiratorio, además de variaciones más importantes en la $P_{A_{CO}}$ de unos alvéolos a otros debido a las diferencias locales en la ventilación y la perfusión (v. págs. 689-690). Por último, la $\overline{P}c_{CO}$ refleja no solo el pequeño aumento de la Pc_{CO} a medida que la sangre fluye por el capilar, sino también cualquier CO que pueda estar presente en la sangre venosa mixta que entra en el capilar pulmonar. Para los no fumadores que viven en un entorno no contaminado, la $P_{\overline{v}CO}$ es casi cero y, por tanto, muchas veces se puede ignorar la $\overline{P}c_{CO}$.

Se van a presentar dos métodos generales para estimar la $D_{L_{CO}}$, la técnica de estado de equilibrio y la técnica de respiración única. Estas dos pruebas, que utilizan CO, son útiles para estimar la capacidad de difusión pulmonar en el contexto clínico, incluso en pacientes muy graves de la unidad de cuidados intensivos.

En la **técnica de estado de equilibrio** (fig. 30-8), la persona respira una mezcla de aire con bajo contenido de CO (p. ej., 0,1-0,2%) durante aproximadamente una docena de respiraciones para permitir que se estabilice la $P_{A_{CO}}$. El cálculo de la $D_{L_{CO}}$ precisa al menos dos mediciones: el $\dot{V}_{CO}$ y la $\overline{P}_{A_{co}}$. Se calcula la tasa de captación de CO a partir de la diferencia entre las cantidades de CO en el aire inspirado y el aire aspirado a lo largo del tiempo. Se puede medir directamente la $\overline{P}_{A_{co}}$ en una muestra de aire alveolar (v. págs. 676-677). En este caso la D_L es $\dot{V}_{CO}/\overline{P}_{A_{co}}$. Si la persona es un fumador o vive en un entorno contaminado, la medición precisa de la D_L precisa una muestra de la sangre venosa para estimar la $\overline{P}\overline{v}_{CO}$. En este caso se calcula la D_L con la expresión más completa de la ecuación 30-25.

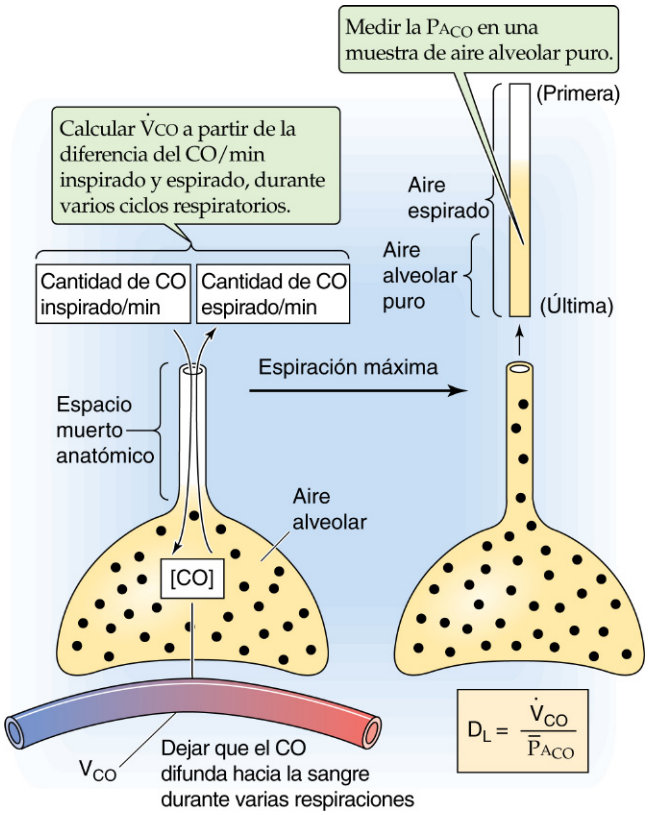


Figura 30-8 Método de estado de equilibrio para estimar la $D_{L_{CO}}$.

En la **técnica de respiración única** (fig. 30-9), la persona hace un esfuerzo espiratorio máximo hasta el volumen residual (v. pág. 602) y después hace una inspiración máxima de aire que contiene CO y contiene la respiración durante 10 segundos. El aire inspirado es una mezcla de CO diluido (p. ej., al 0,3%) más un gas, como el helio, que tiene una baja solubilidad en el agua y, por tanto, un transporte despreciable a través de la barrera hematogaseosa (v. ecuación 30-5). Podemos utilizar helio para calcular la medida en la que la mezcla de CO/He inhalada se diluye cuando entra por primera vez en los alvéolos y también para calcular el volumen alveolar en el que se distribuye la mezcla de CO/He (v. pág. 602). Esta información nos permite calcular los parámetros fundamentales al *comienzo* del período de apnea: (1) la $P_{A_{CO}}$ y (2) la cantidad de CO que hay en los alvéolos. Durante los 10 segundos de apnea parte del CO inhalado difunde hacia la sangre. Cuanto mayor sea la $D_{L_{CO}}$, mayor será la difusión del CO y más disminuirá la $P_{A_{CO}}$. Cuando la persona espira obtenemos una muestra de aire alveolar y la utilizamos para determinar los parámetros fundamentales al *final* del período de apnea: 1) la $P_{A_{CO}}$, y 2) la cantidad de CO en los alvéolos. Los valores inicial y final de la $P_{A_{CO}}$ nos permiten calcular la $\overline{P}_{A_{co}}$. Las cantidades inicial y final de CO alveolar nos permiten calcular el $\dot{V}_{CO}$ durante el período de apnea de 10 segundos.

Debe tenerse en cuenta que el valor de la $D_{L_{CO}}$ que se determina con cualquiera de estos métodos es una capacidad de difusión pulmonar *media*. Como se señala en el capítulo 31, las neumopatías pueden hacer que la ventilación no sea uniforme, lo que hace difícil obtener muestras de aire alveolar que sean representativas de todo el pulmón. **N30-7** Un valor normal de la DLCO es ~25 ml de CO captados por minuto por milímetro de mercurio de presión parcial que impulsa la difusión de CO y por cada mililitro de sangre

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N30-7 Efecto de la falta de uniformidad de la ventilación sobre las muestras de aire alveolar

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

En el capítulo 31 presentaremos la **técnica de lavado de N_2 en respiración única** y el método de Fowler para medir el espacio muerto anatómico (v. págs. 676-677). En este método la persona realiza una inspiración de O_2 al 100% y asumimos que el O_2 al 100% inspirado se distribuye de manera uniforme en todos los alvéolos pulmonares. Si la ventilación realmente es uniforme, el O_2 inspirado diluye de manera uniforme el N_2 alveolar en todas las regiones del pulmón. Por tanto, cuando la persona inspira, el aire que sale de los espacios aéreos alveolares debe tener una [N_2] uniforme y la meseta del lavado de N_2 en respiración única debería ser plana, como muestra la parte de la curva roja de la figura 31-2*C* marcada «Aire alveolar puro».

Sin embargo, si los alvéolos no están ventilados de manera uniforme, el O_2 al 100% inspirado no se distribuirá de manera uniforme por los pulmones y, por tanto, no diluirá de manera uniforme el N_2 alveolar preexistente. Las regiones del pulmón que estén relativamente *hipo*ventiladas recibirán relativamente menos O_2 al 100% durante la inspiración única, por lo que tendrán un contenido relativamente pobre en O_2 y rico en N_2. A la inversa, las regiones hiperventiladas recibirán relativamente más O_2 al 100% inhalado y, por ello, serán ricas en O_2 y pobres en N_2. Durante la espiración ya no se observa una meseta para la [N_2]. ¿Por qué? Después de la inspiración del espacio muerto anatómico, el primer aire alveolar que sale de los pulmones está dominado por el gas rico en O_2/*pobre en* N_2 que procede de las vías respiratorias relativamente *hiperventiladas,* que se insuflan y desinflan con relativa rapidez. A medida que continúa la espiración, el aire alveolar estar dominado cada vez más por el gas pobre en O_2/*rico en* N_2 procedente de las vías respiratorias *hipoventiladas,* que se insuflan y desinflan con relativa lentitud. Debido a este cambio de las regiones hiperventiladas a las hipoventiladas, la [N_2] aumenta gradualmente, es decir, no hay una meseta clara en las personas que tienen una ventilación poco uniforme.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

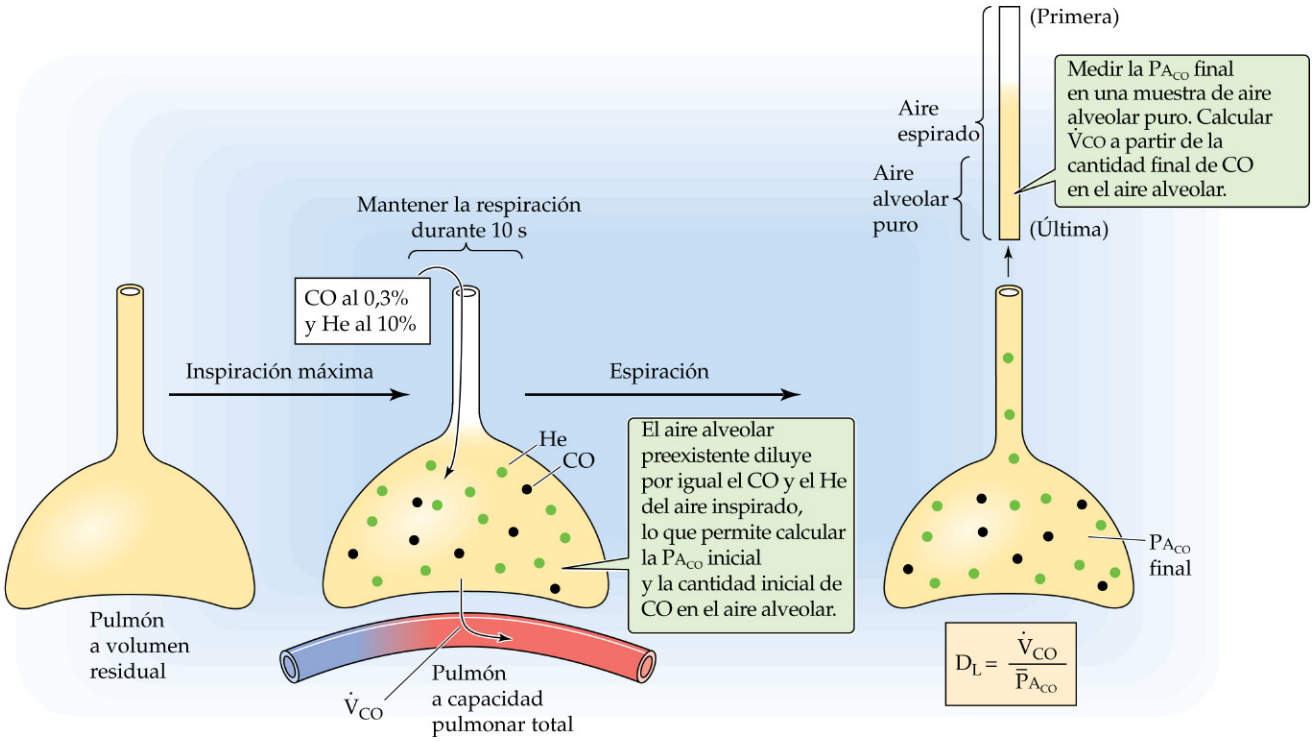


Figura 30-9 Método de respiración única para estimar la $D_{L_{CO}}$.

TABLA 30-3 Factores que afectan a la capacidad de difusión de CO

FACTOR	EFECTO	EXPLICACIÓN
Tamaño corporal	↑ Tamaño → ↑ $D_{L_{CO}}$	Al ↑ tamaño pulmonar, ↑ área de difusión (A) y volumen de sangre de los capilares pulmonares (V_c).
Edad	↑ Edad → ↓ $D_{L_{CO}}$	La $D_{L_{CO}}$ disminuye ~2% por año después de los 20 años.
Sexo	Varón → ↑ $D_{L_{CO}}$	Después de corregir por la edad y el tamaño corporal, la $D_{L_{CO}}$ es ~10% mayor en varones que en mujeres.
Volumen pulmonar	↑ Volumen → ↑ $D_{L_{CO}}$	En una persona, ↑ volumen pulmonar produce ↑ volumen de sangre de los capilares pulmonares (V_c), ↑ área de difusión (A) y ↓ distancia de difusión (a).
Ejercicio	Ejercicio → ↑ $D_{L_{CO}}$	Un ↑ $\dot{Q}$ produce dilatación de los capilares pulmonares, que a su vez produce ↑ área de difusión (A) y volumen de sangre de los capilares pulmonares (V_c).
Postura del cuerpo	$D_{L_{CO}}$: supino > sentado > de pie	Los cambios de postura probablemente ↑ volumen de sangre de los capilares pulmonares (V_c).
$P_{A_{O_2}}$	↑ $P_{A_{O_2}}$ → ↓ $D_{L_{CO}}$	El O_2 reduce la velocidad a la que el CO se combina con la Hb.
$P_{A_{CO_2}}$	↑ $P_{A_{CO_2}}$ → ↑ $D_{L_{CO}}$	El CO_2 produce ↑ volumen de sangre de los capilares pulmonares (V_c). N30-10

$D_{L_{CO}}$, capacidad de difusión de CO; $P_{A_{CO_2}}$, presión parcial de CO_2 en el aire alveolar; $P_{A_{O_2}}$, presión parcial de O_2 en el aire alveolar; $\dot{Q}$, gasto cardíaco.

que tiene un contenido de Hb normal. Este valor de la $D_{L_{CO}}$ depende no solo de la D_M (es decir, del componente de «membrana» o de difusión propiamente dicha de la D_L) de la ecuación 30-15, sino también de $\theta \times V_c$. V_c es el volumen de sangre de los capilares pulmonares. *Para el transporte de CO,* D_M y $\theta \times V_c$ son de ~50 ml de CO/(min × ml de sangre):

$$\frac{1}{D_L} = \frac{1}{50} + \frac{1}{50} = \frac{1}{25} \qquad \textbf{(30-26)}$$

Así, $1/(\theta \cdot V_c)$ tiene una contribución importante a la $D_{L_{CO}}$ final. Como V_c es proporcional al contenido de Hb de la sangre y como el contenido de la Hb está reducido en la **anemia,** una persona puede tener una reducción de la $D_{L_{CO}}$ aun cuando las vías de la difusión en el pulmón (es decir, la D_M) sean perfectamente normales. Recuérdese que $1/(\theta \cdot V_c)$ tiene una contribución insignificante en la D_L del O_2. Sin embargo, es la D_L del CO (y no la del O_2) la que se utiliza como índice clínico de la capacidad de difusión. La tabla 30-3 resume varios factores que pueden afectar al valor calculado de la $D_{L_{CO}}$.

Tanto para el O_2 como para el CO_2, el transporte normalmente está limitado por la perfusión

Captación de O_2 La sangre entra en los capilares pulmonares (fig. 30-10*A*) con la P_{O_2} de la sangre venosa mixta, habitualmente 40 mmHg. La P_{O_2} capilar llega al valor de la P_{O_2} alveolar de ~100 mmHg después de haber recorrido aproximadamente un

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N30-10 Efecto del CO_2 sobre la capacidad de difusión

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

Un aumento de la P_{CO_2} arterial produce un aumento de la sangre de los capilares pulmonares (V_c) y, por tanto, un aumento en el término ($\theta \times V_c$) de la D_L:

$$\frac{1}{D_L} = \frac{1}{D_M} + \frac{1}{\theta \cdot V_C}$$

La ecuación anterior es una repetición de la ecuación 30-15. En el capítulo 31 veremos que una elevada P_{CO_2} produce vasoconstricción pulmonar (v. pág. 687). Evidentemente, el efecto predominante del aumento de la P_{CO_2} (p. ej., causado por respirar CO_2) es la constricción de las vénulas pulmonares más que de las arteriolas, lo que distiende los capilares pulmonares y de esta forma aumenta V_c. Obsérvese que, de acuerdo con este escenario, el CO_2 no tiene ningún efecto sobre la D_M (es decir, no tiene ningún efecto directo sobre la difusión en sí misma).

BIBLIOGRAFÍA

Hyde RW, Lawson WH, Forster RE. Influence of carbon dioxide on pulmonary vasculature. J Appl Physiol 1964;19:734-44.

Rankin J, McNeill RS, Forster RE. Influence of increased alveolar carbon dioxide tension on pulmonary diffusing capacity for CO in man. J Appl Physiol 1960;15:543-9.

Schnermann J, Chou C-L, Ma T, et al. Defective proximal tubular fluid reabsorption in transgenic aquaporin-1 null mice. Proc Natl Acad Sci U S A 1998;95:9660-4.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

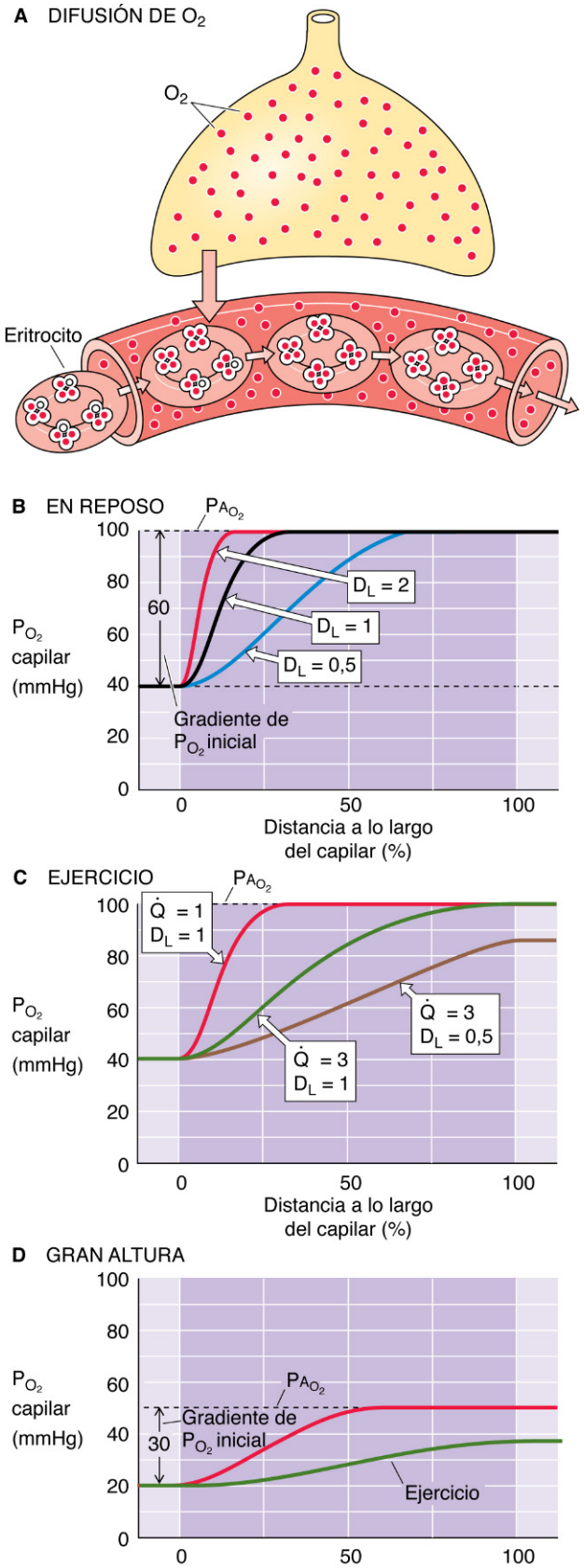


Figura 30-10 Difusión del O_2. En **A,** cuando el eritrocito entra en el capilar, el O_2 ocupa tres de los cuatro sitios de la Hb. En **B** a **D,** la $P_{A_{O_2}}$ es la P_{O_2} alveolar. En **B** y **D,** el $\dot{Q}$ es constante.

tercio del trayecto por el capilar (v. fig. 30-10*B,* curva negra). Este perfil de la P_{O_2} a lo largo del capilar pulmonar es intermedio entre el del CO de la figura 30-5*B* (donde el CO no llega a alcanzar el equilibrio de difusión) y el del N_2O de la figura 30-6*B* (donde el N_2O alcanza el equilibrio de difusión tras haber recorrido ~10% del trayecto a lo largo del capilar). El transporte del O_2 es similar al del CO porque ambas moléculas se unen a la Hb. ¿Por qué, entonces, el O_2 alcanza el **equilibrio de difusión,** mientras que el CO no lo hace?

La captación de O_2 difiere de la del CO en tres aspectos importantes. Primero, la Hb que entra en el capilar pulmonar ya está muy precargada con O_2. Como la Hb de la sangre venosa mixta está saturada con O_2 en ~75% (v. pág. 650), en comparación con ~0% para el CO, la capacidad de unión a O_2 disponible de la Hb es relativamente baja. Segundo, como la P_{O_2} alveolar es bastante elevada (es decir, ~100 mmHg), en comparación con <1 mmHg para el CO, el gradiente hematoalveolar de P_{O_2} es grande (es decir, ~60 mmHg), y la velocidad inicial de difusión de O_2 desde el alvéolo hasta la sangre de los capilares pulmonares es inmensa. Tercero, la D_L del O_2 es mayor que la del CO debido a un mayor valor de $\theta \cdot V_c$. Como consecuencia de estos tres factores, la Hb de la sangre de los capilares pulmonares se aproxima rápidamente a su capacidad de transporte de O_2 en equilibrio en el primer tercio del capilar. Como la P_{O_2} capilar llega a alcanzar el valor de la P_{O_2} alveolar, el transporte de O_2 está **limitado por la perfusión,** como ocurre con el N_2O. Como el O_2 normalmente alcanza el equilibrio de difusión tan pronto a lo largo del capilar, el pulmón tiene una **reserva de D_L** muy grande para la captación de O_2. N30-8 Aunque se reduzca la $D_{L_{O_2}}$ a la mitad, el O_2 sigue alcanzando el equilibrio de difusión tras haber recorrido aproximadamente dos tercios del trayecto a lo largo del capilar (v. fig. 30-10*B,* curva azul). Si se pudiera aumentar al doble la $D_{L_{O_2}}$, el O_2 alcanzaría el equilibrio de difusión mucho antes de lo habitual (v. fig. 30-10*B,* curva roja). Sin embargo, ninguno de estos cambios de la $D_{L_{O_2}}$ afectaría a la captación de O_2, que *no* está limitada por la difusión.

La reserva de D_L para la captación de O_2 es muy importante durante el **ejercicio,** durante el cual el gasto cardíaco puede aumentar hasta un factor de 5 (v. pág. 410), un cambio que reduce mucho el tiempo de contacto de la sangre con los capilares pulmonares. El tiempo de contacto no parece disminuir en más de un factor de ~3, porque el ligero aumento de la presión recluta y distiende los vasos pulmonares (v. pág. 687). En consecuencia, incluso con un ejercicio vigoroso, la P_{O_2} alcanza prácticamente el equilibrio con el aire alveolar al final del capilar (v. fig. 30-10*C,* curva verde), excepto en algunos atletas de élite. N30-9 Por tanto, el aumento del $\dot{Q}$ durante el ejercicio da lugar al correspondiente aumento de $\dot{V}_{O_2}$, lo que conlleva evidentes beneficios para la supervivencia. En pacientes con neumopatías, el engrosamiento de la barrera hematogaseosa alveolar puede reducir la $D_{L_{O_2}}$ lo suficiente para que no se haya producido el equilibrio de la P_{O_2} al final del capilar durante el ejercicio (v. fig. 30-10*C,* curva marrón). En este caso el transporte de O_2 pasa a estar limitado por la difusión.

Igual que el ejercicio, las **grandes alturas** estiran el perfil de la P_{O_2} a lo largo del capilar (v. fig. 30-10*D,* curva roja). Hay para ello dos motivos, que se originan en la baja presión barométrica a una gran altura, lo que lleva a una disminución proporcional de la P_{O_2} ambiental (v. pág. 1230) y, en consecuencia, a una disminución de la P_{O_2} alveolar. Primero, la baja Pa_{O_2} hace que el gradiente alveolocapilar de P_{O_2} al comienzo del capilar disminuya, lo que reduce la tasa absoluta de transporte de O_2. Es cierto que la extracción continua de O_2 por los tejidos sistémicos hace que disminuya también la P_{O_2} en la sangre venosa mixta que entra en los capilares pulmonares. Sin embargo, a grandes alturas la diferencia que impulsa la captación

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N30-8 Reserva capilar en el glomérulo renal

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

La reserva de la D_L para el O_2 a lo largo de los capilares pulmonares recuerda a la reserva de filtración que existe a lo largo de los capilares glomerulares en el riñón (v. págs. 745-746). En ambos casos el sistema puede adaptarse a un aumento importante del flujo sanguíneo antes de saturarse.

N30-9 Hipoxemia arterial inducida por el ejercicio en mujeres

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

En los varones atletas de élite (y en los caballos de carreras pura sangre, que son criados para que tengan un gasto cardíaco impresionante), el ejercicio aeróbico máximo puede producir **hipoxemia arterial,** una disminución de la P_{O_2} de la sangre arterial. Se cree que el motivo de esta hipoxemia es que el gasto cardíaco supera la reserva de difusión del pulmón, lo que conlleva que no se alcance el equilibrio de difusión en los capilares pulmonares (es decir, el transporte de O_2 está limitado por la difusión). Obsérvese que en la mayoría de los hombres (aquellos que tienen niveles normales de gasto cardíaco máximo) el ejercicio máximo no produce hipoxemia arterial. Por el contrario, el aumento de la ventilación inducido por el ejercicio mantiene una P_{O_2} arterial casi normal y habitualmente una P_{CO_2} arterial menor de lo normal.

Sin embargo, en las mujeres es frecuente que el ejercicio produzca hipoxemia arterial. Este efecto no se correlaciona con el nivel de forma física, sino que parece ser constitucional y posiblemente refleje un aumento del desequilibrio ventilación-perfusión inducido por el ejercicio.

BIBLIOGRAFÍA

Harms CA, McClaran SR, Nickele GA, et al. Exercise-induced arterial hypoxaemia in healthy young women. J Physiol 1998;507:619-28.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

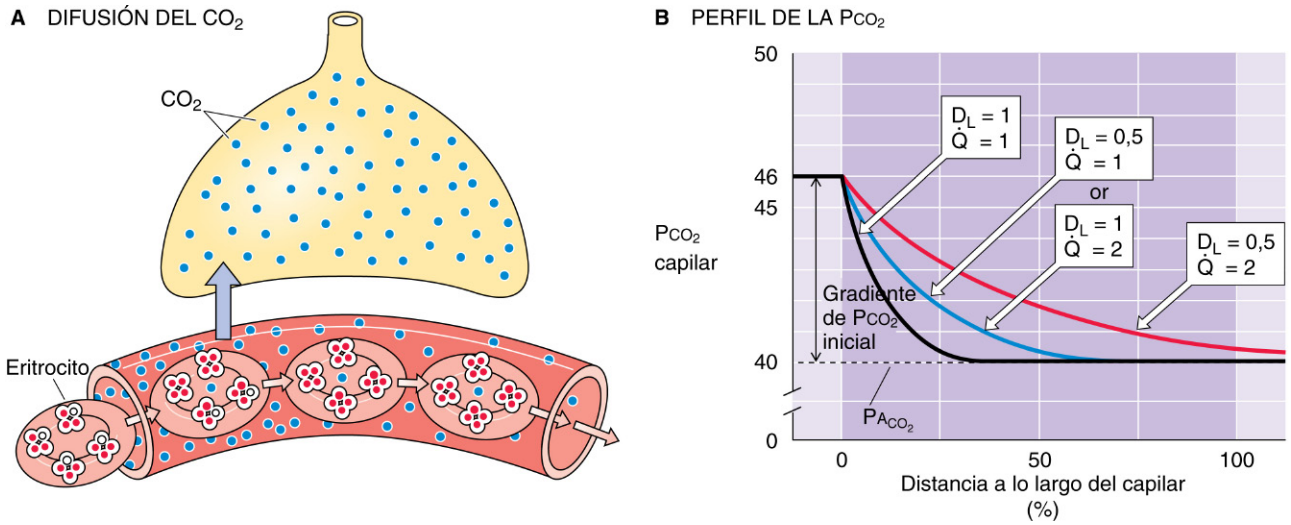


Figura 30-11 Difusión del CO_2. En **B,** $P_{A_{CO_2}}$ es la P_{CO_2} alveolar.

de O_2, $P_{A_{O_2}} - P\bar{v}_{O_2}$, sigue siendo menor de lo normal. Segundo, como a las grandes alturas la $P\bar{v}_{O_2}$ es menor, ahora nos encontramos en una parte más pendiente de la curva de disociación de la Hb-O_2 (v. fig. 29-3). Así, se produce un incremento determinado del contenido de O_2 de la sangre de los capilares pulmonares con un menor aumento de la P_{O_2}.

La combinación de ejercicio y gran altitud puede hacer que el transporte de O_2 esté limitado por la difusión incluso en personas sanas (v. fig. 30-10*D,* curva verde). Si la persona también tiene un trastorno patológico que reduce la $D_{L_{O_2}}$, entonces el transporte puede estar limitado por la difusión con más facilidad todavía a una gran altura. Es evidente que cualquier combinación de ejercicio, gran altura y reducción de la $D_{L_{O_2}}$ complica el problema del transporte del O_2.

Salida de CO_2 La sangre venosa mixta que entra en el capilar pulmonar tiene una P_{CO_2} de ~46 mmHg, mientras que la P_{CO_2} alveolar es de ~40 mmHg (fig. 30-11*A*). Por tanto, el CO_2 difunde en la dirección contraria al O_2, de la sangre al alvéolo, y la P_{CO_2} disminuye a lo largo del capilar pulmonar (v. fig. 30-11*B,* curva negra), llegándose por último al **equilibrio de difusión.** En comparación con el O_2, un factor que tiende a acelerar el equilibrio del CO_2 es que la D_L del CO_2 es de 3 a 5 veces mayor que la del O_2 (v. pág. 664). Sin embargo, hay dos factores que tienden a ralentizar el equilibrio del CO_2. Primero, el gradiente de P_{CO_2} inicial a través de la barrera hematogaseosa es de solo ~6 mmHg al comienzo del capilar, ~10% del valor del gradiente de P_{O_2} inicial. Segundo, en sus intervalos fisiológicos, la curva de disociación del CO_2 (v. fig. 29-10) tiene una pendiente mucho mayor que la curva de disociación de la Hb-O_2 (v. fig. 29-3). Por este motivo, una disminución del contenido de CO_2 de la sangre de los capilares pulmonares produce una disminución relativamente pequeña de la P_{CO_2}. En consecuencia, un gradiente menor y una curva de disociación con una pendiente mayor contrarrestan la mayor D_L. Otros autores consideran que, tal y como indica la curva negra de la figura 30-11*B,* la P_{CO_2} capilar llega a ser igual que la P_{CO_2} alveolar tras haber recorrido aproximadamente un tercio del trayecto a lo largo del capilar pulmonar (igual que ocurre con el O_2). Otros autores han señalado que el equilibrio del CO_2 es más lento, llegándose a producir justo antes del final del capilar pulmonar. En cualquier caso, *la excreción de CO_2 está limitada por la perfusión.* La disminución de la D_L que se produce en algunas neumopatías (v. el apartado siguiente) o durante el ejercicio intenso (v. fig. 30-11*B,* curvas roja y azul) puede hacer que el transporte de CO_2 esté limitado por la difusión.

Los cambios patológicos que reducen la D_L no producen necesariamente hipoxia

La capacidad de difusión del CO medida disminuye en enfermedades en las que hay engrosamiento de la barrera hematogaseosa alveolar, reducción del área superficial (es decir, de los capilares) disponible para la difusión, o disminución de la cantidad de Hb en los capilares pulmonares. Entre los procesos patológicos acompañados por disminución de la D_L están los siguientes:

Fibrosis pulmonar intersticial difusa, un proceso fibrótico que produce engrosamiento del intersticio y de las paredes alveolares y destrucción de capilares, a veces con una intensa reducción de la D_L. En algunos casos se desconoce la causa (es decir, es idiopática); en otros es secundaria a trastornos como la sarcoidosis, la esclerodermia y la exposición a productos laborales (p. ej., amianto).

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), que no solo aumenta la resistencia de las vías respiratorias de conducción (v. pág. 597), sino que también puede causar destrucción de los capilares pulmonares y, en consecuencia, una reducción tanto 1) del área superficial disponible para la difusión como 2) del contenido de Hb capilar pulmonar total (v. pág. 619).

Pérdida de tejido pulmonar funcional, como ocurre después de la extirpación quirúrgica de tejido pulmonar. La D_L disminuye por una reducción tanto 1) del área superficial como 2) del contenido de Hb capilar pulmonar total.

Anemia, en la que la disminución del contenido de Hb total reduce el componente de $\theta \cdot V_c$ de la $D_{L_{CO}}$.

Aunque las neumopatías pueden producir tanto una disminución de la D_L como hipoxemia (es decir, una reducción de la P_{O_2} arterial), no es necesariamente cierto que la disminución de la D_L sea la única causa, o incluso la causa principal, de la hipoxemia. Las mismas enfermedades que reducen la D_L también alteran la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

distribución de la ventilación y la perfusión en el pulmón. Como se analiza en el capítulo 31, el desequilibrio entre ventilación y perfusión en las diversas regiones de los pulmones puede ser un importante factor que conduce a hipoxemia. Además, como el pulmón tiene una elevada reserva de la D_L del O_2 (y tal vez también del CO_2), la D_L tendría que disminuir hasta aproximadamente un tercio de su valor normal para que el transporte de O_2 estuviera limitado por la difusión. Así, en una enfermedad que produce tanto un trastorno de la D_L como trastornos de la distribución de la ventilación y la perfusión, es difícil determinar la magnitud en la que una reducción acompañante de la D_L es responsable de la consiguiente hipoxemia.

BIBLIOGRAFÍA

La lista de referencias está disponible en www.StudentConsult.com.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

BIBLIOGRAFÍA

Libros y revisiones

Cerretelli P, Di Prampero PE. Gas exchange in exercise. In: Fishman AP, Fisher AB, editors. Handbook of Physiology, Section 3: The Respiratory System, vol 1, Circulation and Nonrespiratory Functions. Bethesda, MD: American Physiological Society; 1985. p. 297-339.

Forster RE. Exchange of gases between alveolar air and pulmonary capillary blood: Pulmonary diffusion capacity. Physiol Rev 1957;37:391-452.

Hlastala MP. Diffusing-capacity heterogeneity. In: Farhi LE, Tenney SM, editors. Handbook of Physiology, Section 3: The Respiratory System, vol 4, Gas Exchange. Bethesda, MD: American Physiological Society; 1985. p. 217-32.

Maina JN, West JB. Thin and strong! The bioengineering dilemma in the structural and functional design of the blood-gas barrier. Physiol Rev 2005;85:811-44.

Weibel ER. Morphological basis of alveolar-capillary gas exchange. Physiol Rev 1973;53:419-95.

Artículos de revista

Crapo JD, Crapo RO. Comparison of total lung diffusion capacity and the membrane component of diffusion capacity as determined by physiologic and morphometric techniques. Respir Physiol 1983;51:181-94.

Krogh M: The diffusion of gases through the lungs of man. J Physiol 49:271–300, 1914–1915.

Ogilvie CM, Forster RE, Blakemore WS, Morton JW. A standardized breath-holding technique for the clinical measurement of the diffusing capacity of the lung for carbon monoxide. J Clin Invest 1957;36:1-17.

Roughton FJW, Forster RE. Relative importance of diffusion and chemical reaction rates in determining rate of exchange of gases in the human lung, with special reference to true diffusing capacity of pulmonary membrane and volume of blood in the lung capillaries. J Appl Physiol 1957;11:290-302.

Torre-Bueno JR, Wagner PD, Saltzman HA, et al. Diffusion limitation in normal humans during exercise at sea level and simulated altitude. J Appl Physiol 1985;58:989-95.

Wagner PD, West JB. Effects of diffusion impairment on O_2 and CO_2 time courses in pulmonary capillaries. J Appl Physiol 1972;33:62-71.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CAPÍTULO 31

VENTILACIÓN Y PERFUSIÓN DE LOS PULMONES

Walter F. Boron

Aunque la difusión está en el mismo centro del intercambio gaseoso, como se ha visto en el capítulo 30, hay otros parámetros que también son muy importantes. La ventilación y la perfusión (procesos ambos que requieren energía) son fundamentales porque establecen los gradientes de presión parcial mediante los cuales difunden el O_2 y el CO_2. La **ventilación** es el movimiento convectivo de aire que intercambia gases entre la atmósfera y los alvéolos. En el capítulo 27 se ha analizado la mecánica de la ventilación. En la primera parte del presente capítulo se va a revisar la importancia de la ventilación para determinar la P_{O_2} y la P_{CO_2} alveolares, y también se verá que la ventilación varía de un grupo de alvéolos a otro. La **perfusión** es el movimiento convectivo de la sangre que transporta los gases disueltos hacia el pulmón y desde el pulmón. En los capítulos 17 a 25 se ha estudiado el aparato cardiovascular. En la segunda parte del presente capítulo se analizan las propiedades especiales de la circulación pulmonar y se ve que, igual que la ventilación, la perfusión varía en diferentes regiones del pulmón. Por último, en la tercera parte de este capítulo se verá que el cociente de ventilación a perfusión (y la distribución de los cocientes ventilación-perfusión en las distintas unidades alveolares) tiene una importancia fundamental para el intercambio gaseoso y, por tanto, para la composición de los gases de la sangre arterial: P_{O_2}, P_{CO_2} y pH.

VENTILACIÓN

Aproximadamente el 30% de la ventilación total en un ciclo respiratorio se gasta ventilando el espacio muerto anatómico (es decir, las vías respiratorias de conducción)

La **ventilación total ($\dot{V}_T$)** es el volumen de aire que expulsan los pulmones por unidad de tiempo:

$$\dot{V}_T = \frac{V}{t} \qquad \textbf{(31-1)}$$

Aquí V es el volumen de aire que sale de los pulmones durante una *serie de respiraciones*. Obsérvese que se utiliza $\dot{V}$ de una manera diferente a como se hizo en el capítulo 27, donde $\dot{V}$ representaba el caudal a través de una vía respiratoria en un *instante* particular. Una definición práctica es que la $\dot{V}_T$ es el producto del volumen corriente (TV o V_T) por la frecuencia respiratoria (f). Por tanto, para una persona cuyo volumen corriente sea de 0,5 l y que respire 12 respiraciones/min,

$$\begin{aligned}\dot{V}_T &= V_T \cdot f \\ &= (0{,}5\ \text{l}) \cdot (12/\text{min}) \\ &= 6\ \text{l/min}\end{aligned} \qquad \textbf{(31-2)}$$

Como la ventilación total habitualmente se presenta en l/min, en ocasiones se denomina **ventilación minuto.**

Antes de una inspiración, las vías respiratorias de conducción están llenas de aire que tiene la misma composición que el aire alveolar (fig. 31-1, paso 1); enseguida veremos por qué. Durante la inspiración entran en el cuerpo ~500 ml de aire atmosférico «fresco» (P_{O_2} elevada/P_{CO_2} baja) (paso 2). Sin embargo, solo los primeros 350 ml llegan a los alvéolos; los 150 ml finales se quedan en las vías respiratorias de conducción (nariz, faringe, laringe, tráquea y otras vías respiratorias que no tienen alvéolos), es decir, el **espacio muerto anatómico (V_D).** Estas cifras son las típicas de una persona de 70 kg; el V_T y el V_D son aproximadamente proporcionales al tamaño corporal. Durante la inspiración también entran en los alvéolos ~500 ml de aire. Sin embargo, los primeros 150 ml corresponden al aire viciado, no fresco, que previamente estaba en las vías respiratorias de conducción; solo los 350 ml finales son aire limpio. Al final de la inspiración, los 500 ml de aire que habían entrado en los alvéolos (150 ml de aire viciado + 350 ml de aire limpio) se han mezclado por difusión con el aire alveolar preexistente (v. fig. 31-1, paso 3). Durante la espiración (paso 4), los primeros 150 ml de aire que salen del cuerpo son el aire fresco que quedaba en las vías respiratorias de conducción de la inspiración previa. A medida que continúa la espiración, los 350 ml de aire alveolar viciado se desplazan secuencialmente hacia las vías respiratorias de conducción y después salen del cuerpo, hasta un total de 500 ml de aire. Simultáneamente, salen de los alvéolos 500 ml de aire. Los primeros 350 ml son los mismos 350 ml que salieron del cuerpo. Los 150 ml finales de aire viciado que salen de los alvéolos se quedan en las vías respiratorias de conducción porque estamos listos para comenzar la siguiente inspiración.

Por tanto, con cada inspiración de 500 ml, solo los 350 ml *iniciales* de aire fresco que entran en el cuerpo llegan a los alvéolos. Con cada espiración de 500 ml, solamente los 350 ml *finales* de aire que salen del cuerpo proceden de los alvéolos. Una embolada de 150 ml de *aire limpio* se mueve de un lado a otro entre la atmósfera y las vías respiratorias de conducción. Otra embolada de 150 ml de *aire viciado* se mueve a un lado y otro entre las vías respiratorias de conducción y los alvéolos. La **ventilación del espacio muerto ($\dot{V}_D$)** es el volumen del aire viciado que se desplaza de esta forma por minuto. La **ventilación alveolar ($\dot{V}_A$)** es el volumen de aire

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

booksmedicos.org

booksmedicos.org

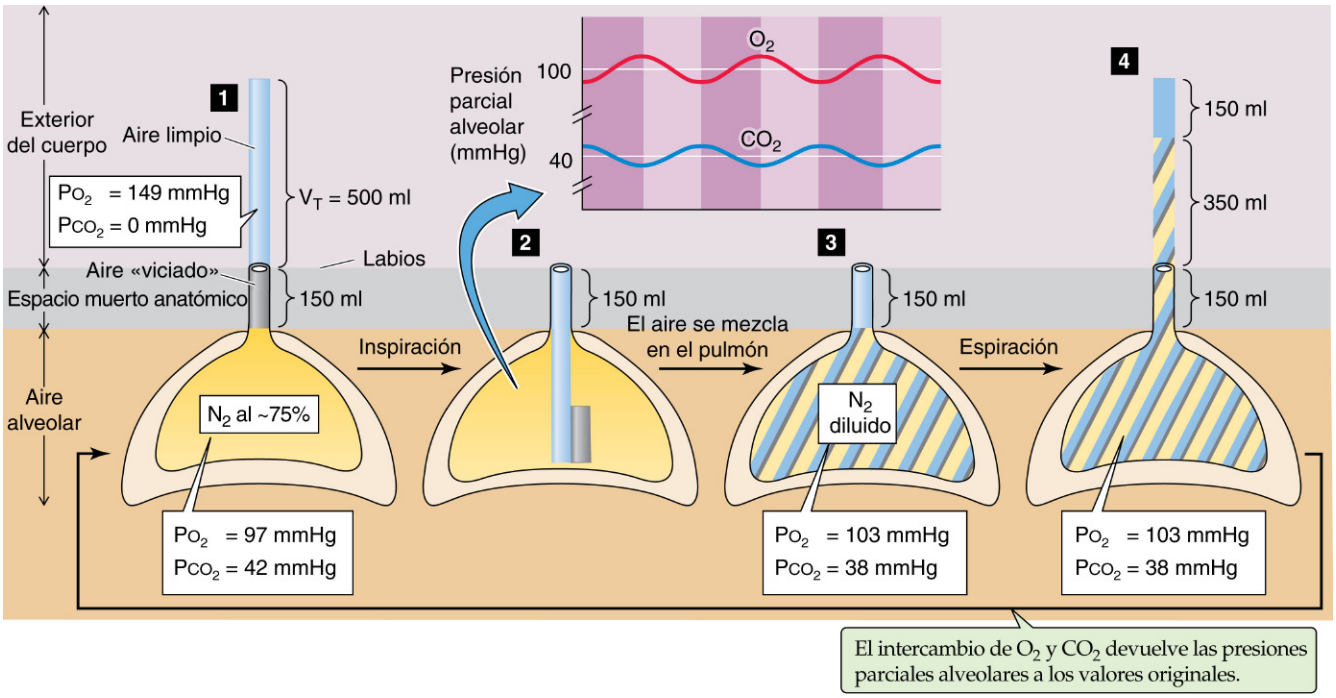


Figura 31-1 Ventilación del espacio muerto y del espacio alveolar durante un ciclo respiratorio.

fresco por minuto que realmente llega a los alvéolos, o el volumen de aire alveolar viciado que sale a la atmósfera. N31-1 En consecuencia, la ventilación total (que es un reflejo del trabajo invertido en la respiración) es la suma de la ventilación desperdiciada en el espacio muerto y la útil ventilación alveolar. En nuestro ejemplo,

$$\begin{array}{lllll} & & \frac{\text{litros}}{\text{resp.}} & \frac{\text{resp.}}{\text{min}} & \frac{\text{litros}}{\text{min}} \\ \dot{V}_D = & V_D \cdot f & = 0{,}150 \cdot & 12 & = 1{,}8 \\ \dot{V}_A = & (V_T - V_D) \cdot f & = 0{,}350 \cdot & 12 & = 4{,}2 \\ \hline \dot{V}_T = & V_T \cdot f & = 0{,}500 \cdot & 12 & = 6{,}0 \end{array} \quad \textbf{(31-3)}$$

de manera que la ventilación del espacio muerto es el 30% de la ventilación total.

El recuadro de la figura 31-1 ilustra de qué manera la inspiración y la espiración producen pequeñas fluctuaciones de las presiones parciales alveolares de O_2 y CO, que se habían visto previamente en la figura 30-3*B*. Durante todo el ciclo respiratorio, la sangre que fluye por los capilares pulmonares extrae continuamente O_2 del aire alveolar y añade CO_2. Inmediatamente antes de una inspiración, la P_{O_2} alveolar ha disminuido hasta su valor más bajo y la P_{CO_2} alveolar ha aumentado hasta el valor más alto. Durante la inspiración, una nueva embolada de aire fresco inspirado se mezcla con el aire alveolar preexistente, lo que hace que aumente la P_{O_2} alveolar y que disminuya la P_{CO_2}. Durante la espiración, y hasta la inspiración siguiente, la P_{O_2} y la P_{CO_2} alveolares tienden gradualmente a alcanzar los valores que tenían al comienzo del ciclo respiratorio. Asumiendo que la capacidad residual funcional (CRF) es 3 l, y que cada respiración añade 350 ml de aire fresco, se puede calcular que la P_{O_2} alveolar oscila con una amplitud de ~5 mmHg, mientras que la P_{CO_2} alveolar oscila con una amplitud de ~4 mmHg. N31-2

La técnica de eliminación de N_2 en respiración única de Fowler estima el espacio muerto anatómico

En 1948, Ward Fowler presentó un método para estimar el espacio muerto anatómico basado en la eliminación o el lavado de N_2 desde los pulmones. El concepto fundamental es que el N_2 es fisiológicamente inerte. Después de que la persona haya estado respirando aire ambiente, el aire alveolar tiene ~75% de N_2. Después de una espiración tranquila, cuando el volumen pulmonar es la CRF (fig. 31-2*A*, paso 1), la persona realiza una única respiración de tamaño normal (~500 ml). El aire inspirado está formado por O_2 al 100%, aunque en principio se podría utilizar cualquier mezcla de gases no tóxicos que careciera de N_2. La *primera porción* del O_2 inspirado entra en los espacios alveolares (paso 2), donde se mezcla rápidamente mediante difusión y diluye el N_2 y los otros gases que quedaban después de las respiraciones previas de aire ambiente (paso 3). La *última porción* del O_2 inspirado (~150 ml) permanece en las vías respiratorias de conducción, que tienen una P_{N_2} de cero.

La persona ahora expulsa ~500 ml de aire (v. fig. 31-2*A*, paso 4). Si no se hubiera producido mezcla entre el aire sin N_2 de las vías respiratorias de conducción más distales y el aire que contiene N_2 de los espacios alveolares más proximales, entonces los primeros ~150 ml de aire que salen del cuerpo tendrían una [N_2] de cero (v. fig. 31-2*B*, líneas rojas). Después de esto vendría una transición brusca hacia una [N_2] mucho mayor en los ~350 ml finales del aire espirado. Por tanto, el volumen espirado con una [N_2] de cero representaría el aire procedente de las vías respiratorias de conducción (espacio muerto anatómico), mientras que el resto representaría el aire de los alvéolos.

En realidad, se produce cierto grado de mezcla entre el aire de las vías respiratorias de conducción y el de los alvéolos, de modo que la transición tiene forma de S (v. fig. 31-2*C*, curva roja). Una línea vertical trazada a través de la curva con forma de S N31-3 de manera que el área *a* sea igual que el área *b* marca la transición

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N31-1 Volumen inspirado y espirado

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

La velocidad de consumo de O_2 (es decir, 250 ml/min) es generalmente mayor que la velocidad de producción de CO_2 (es decir, 200 ml/min) en personas que consumen una alimentación con un patrón occidental habitual. Es decir, el **cociente respiratorio (CR)** generalmente es menor de la unidad (v. pág. 681). En consecuencia, cada minuto inspiramos ligeramente más aire que lo que espiramos (es decir, 250 ml/min – 200 ml/min = 50 ml/min). Debido a esta diferencia, cuando se describen los volúmenes ventilatorios, los fisiólogos respiratorios han estandarizado el **volumen de aire espirado (V_E),** que, como hemos señalado, es ligeramente menor que el **volumen de aire inspirado (V_I).**

N31-2 Oscilaciones de la P_{O_2} y la P_{CO_2} durante la respiración

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

Asumiremos que el volumen del aire alveolar después de una espiración tranquila es de 3.000 ml (la CRF), y que este aire tiene una P_{O_2} de 98,4 mmHg, el valor mínimo de la P_{O_2} durante nuestro ciclo respiratorio hipotético. La posterior inspiración hace llegar a los alvéolos 350 ml de aire limpio (con un volumen corriente de 500 ml y menos de 150 ml de espacio muerto anatómico), que tienen una P_{O_2} de 149 mmHg. Por tanto, después de que los 350 ml de aire limpio se mezclen con los 3.000 ml de aire alveolar preexistente, la P_{O_2} alveolar será:

$$P_{A_{O_2}} = \frac{(3.000 \times 98,4) + (350 \times 149)}{(3.000 + 350)} = 103,6 \text{ mmHg} \qquad \textbf{(NE 31-1)}$$

Este valor es el máximo de la P_{O_2} durante nuestro ciclo respiratorio hipotético. En los segundos siguientes la P_{O_2} vuelve al valor de 98,4 mmHg a medida que el O_2 difunde desde el aire alveolar hasta la sangre de los capilares pulmonares. Así, durante un ciclo respiratorio la P_{O_2} alveolar oscila desde un mínimo de 98,4 mmHg hasta un máximo de 103,6 mmHg, con una P_{O_2} media de 101 mmHg. En otras palabras, la P_{O_2} alveolar oscila alrededor de una media de 101 mmHg, de manera que los valores máximo y mínimo se desvían de la media ~2,6 mmHg, una amplitud de ~5 mmHg.

En el caso del CO_2 el análisis es similar. Después de una espiración tranquila, los 3.000 ml de aire alveolar tienen una P_{CO_2} de 42,2 mmHg, el valor máximo de la P_{CO_2} durante nuestro ciclo respiratorio hipotético. La posterior inspiración hace llegar a los alvéolos 350 ml de aire limpio, que tiene una P_{CO_2} de ~0 mmHg. Por tanto, después de que los 350 ml de aire limpio se mezclen con los 3.000 ml de aire alveolar preexistente, la P_{CO_2} alveolar será:

$$P_{A_{CO_2}} = \frac{(3.000 \times 42,2) + (350 \times 0)}{(3.000 + 350)} = 37,8 \text{ mmHg} \qquad \textbf{(NE 31-2)}$$

Este es el valor mínimo de la P_{CO_2} durante nuestro ciclo respiratorio hipotético. En los segundos siguientes la P_{CO_2} vuelve al valor de 42,2 mmHg a medida que el CO_2 difunde desde la sangre de los capilares pulmonares hasta el aire alveolar. Así, durante un ciclo respiratorio, la P_{CO_2} alveolar oscila desde un máximo de 42,2 mmHg hasta un mínimo de 37,8 mmHg, con una P_{CO_2} media de 40 mmHg. En otras palabras, la P_{CO_2} alveolar oscila alrededor de una media de 40 mmHg y los valores máximo y mínimo se desvían de la media ~2,2 mmHg, una amplitud de ~4 mmHg.

N31-3 Forma de la curva de eliminación de N_2 en respiración única

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

La espiración vigorosa produce turbulencias (v. pág. 617) en las vías respiratorias de mayor calibre, lo que difumina aún más el límite entre el espacio muerto y el aire alveolar. Cuanto mayor sea la mezcla, más dispersa está la transición con forma de S de la figura 31-2*C*.

Realizar una pausa de apnea no solamente difumina este límite (porque se dispone de más tiempo para el mezclado por difusión del N_2 de los espacios alveolares con el O_2 del espacio muerto), sino que también desplaza el límite hacia la izquierda. De hecho, si se pudiera aguantar la respiración durante un tiempo infinito, todo el O_2 de las vías respiratorias de conducción estaría contaminado con N_2. En consecuencia, el perfil del N_2 de la figura 31-2*B* o *C* sería un valor bajo y estable desde el primer mililitro de aire espirado. Es decir, no habría área gris y, de acuerdo con la técnica de Fowler, parecería que no hubiera espacio muerto.

La inspiración de un gran volumen corriente de O_2 al 100% aumenta el espacio muerto anatómico aparente medido con la técnica de Fowler. El motivo es que las vías respiratorias de conducción tienen una distensibilidad finita (v. pág. 610), menor que la distensibilidad de los alvéolos, pero a pesar de todo mayor de cero. Así, al hacer una inspiración grande (y al generar una presión intrapleural bastante negativa) las vías respiratorias de conducción se dilatan algo y esta dilatación se refleja en un valor del espacio muerto anatómico mayor de lo normal.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

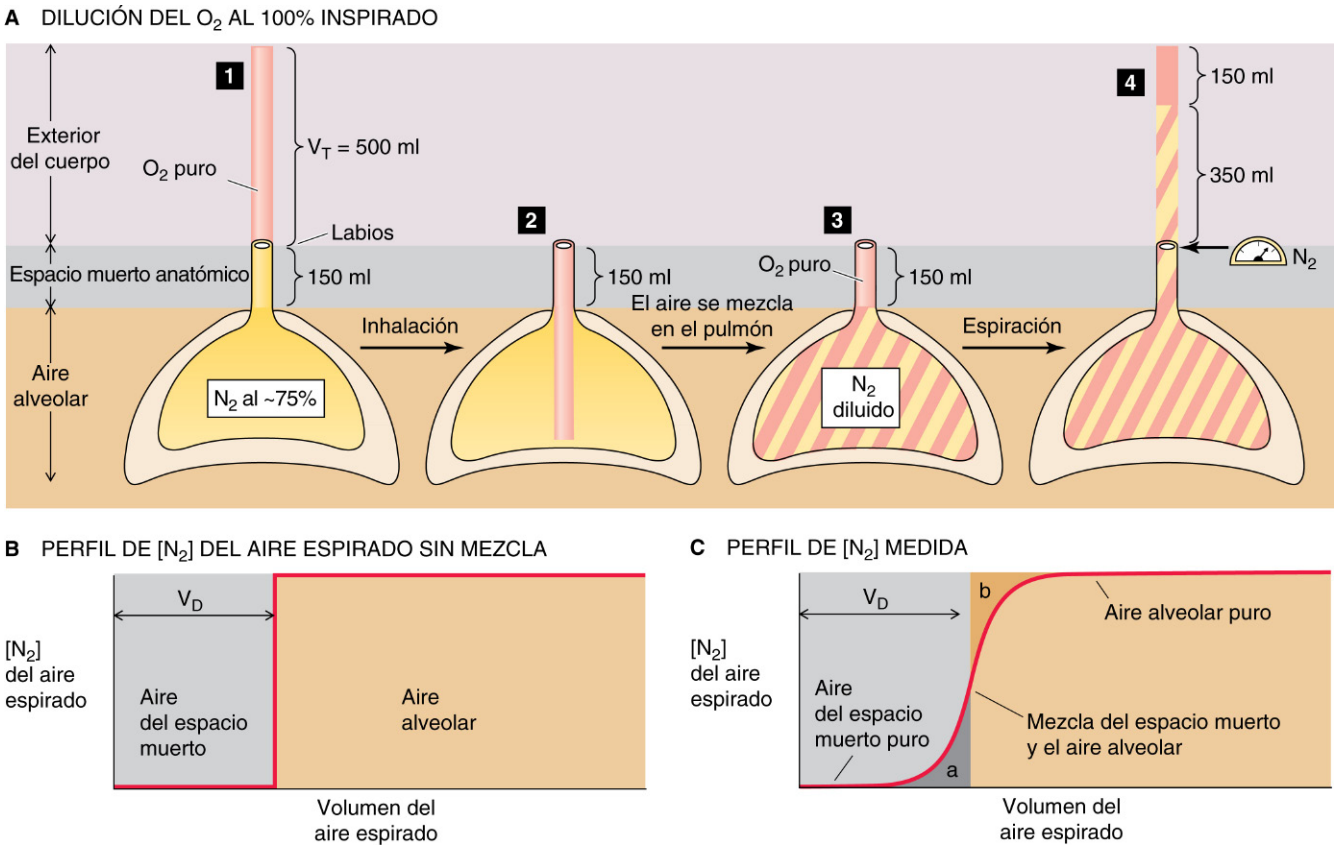


Figura 31-2 Técnica de Fowler para medir el espacio muerto anatómico.

idealizada entre el aire procedente de las vías respiratorias de conducción y el que procede de las vías respiratorias alveolares, como en la figura 31-2*B*. El volumen pulmonar espirado en el punto de esta línea vertical es, por tanto, el espacio muerto anatómico. En la figura 31-2*C*, la parte de la curva con forma de S con una $[N_2]$ espirado de cero representa el aire del espacio muerto puro, la parte en la que la $[N_2]$ aumenta gradualmente representa una mezcla de espacio muerto y aire alveolar, y la parte en la que la $[N_2]$ es elevada y plana representa el aire alveolar puro. Esta meseta es importante, porque es durante esta meseta cuando se obtiene una **muestra de gas alveolar.** N31-4

El método de la $[CO_2]$ en el aire espirado de Bohr estima el espacio muerto fisiológico

En principio se podría calcular el espacio muerto utilizando *cualquier* gas cuyo perfil espiratorio se pareciera al del N_2. El nitrógeno es útil porque se puede crear fácilmente una situación artificial en la que la persona haga una única inhalación de aire sin N_2 (p. ej., una respiración única de O_2 al 100%). Otra probabilidad es el CO_2. Su perfil durante la espiración es similar al del N_2. Además, no es necesario utilizar ninguna técnica especial para que funcione porque el aire prácticamente no tiene CO_2. Sin embargo, en los alvéolos hay mucho CO_2, procedente de la sangre venosa mixta que llega a los pulmones. Después de una espiración tranquila (fig. 31-3*A*, paso 1), la P_{CO_2} del aire alveolar es prácticamente igual que la P_{CO_2} de la sangre arterial (v. pág. 673), ~40 mmHg. La persona ahora inhala un volumen corriente normal (~500 ml) de aire ambiente, aunque podría utilizarse cualquier mezcla de gases que no contuviera CO_2. La primera porción entra en los alvéolos (paso 2), donde diluye rápidamente el CO_2 y los otros gases que han quedado después de la respiración previa (paso 3). El resto (~150 ml) permanece en las vías respiratorias de conducción, que ahora tienen una P_{CO_2} de ~0. Cuando la persona ahora espira (paso 4), el primer aire que sale del cuerpo es el gas sin CO_2 que había ocupado las vías respiratorias de conducción, seguido por el aire alveolar que contiene CO_2. Así, el perfil idealizado de la $[CO_2]$ en el aire espirado (v. fig. 31-3*B*, líneas rojas) es similar al perfil idealizado de la $[N_2]$ (v. fig. 31-2*B*). En particular, el volumen del aire espirado en la línea vertical de la figura 31-3*B* es el espacio muerto *anatómico* estimado.

Se podría utilizar una sonda de CO_2 para registrar el perfil de la $[CO_2]$ en el aire espirado durante una maniobra de eliminación de CO_2 con una respiración única, en lugar del perfil de $[N_2]$ que utilizó Fowler para medir el espacio muerto anatómico. Sin embargo, como en su época no existían sondas de CO_2, Christian Bohr N31-5 utilizó una técnica de eliminación de CO_2 con respiración única, pero analizó la P_{CO_2} *media* en el aire espirado *mixto* (es decir, promediado en el espacio muerto más el aire alveolar espirado).

El principio del método de Bohr es que la cantidad de CO_2 presente en el volumen de aire espirado mixto (V_E) es la suma del CO_2 que contiene el volumen de aire procedente del espacio muerto (V_D) más el CO_2 que contiene el volumen de aire que procede de los *alvéolos* ($V_E - V_D$). Como se resume en la figura 31-3*B*:

1. La cantidad de CO_2 que procede del **espacio muerto** es el producto del V_D por la $[CO_2]$ en este aire del espacio muerto. Como la $[CO_2]_D$ es cero, el área debajo del V_D es también cero.
2. La cantidad de CO_2 que procede del **aire alveolar** es el producto de ($V_E - V_D$) por la $[CO_2]$ alveolar y se representa por la zona de color rosa de la figura 31-3*B*.
3. La cantidad total de CO_2 en el **aire espirado mixto** es el producto del V_E por la $[CO_2]$ media en este aire y está representada por la zona rayada de la figura 31-3*B*.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N31-4 Obtención de una muestra de aire alveolar

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

¿Cómo se obtiene la muestra de aire alveolar? Como se ha indicado en la discusión de la técnica de eliminación de N_2 en respiración única de Fowler en las páginas 676-677, se pide a la persona que haga un esfuerzo espiratorio prolongado. Se desechan los primeros centenares de mililitros de aire espirado, que contienen aire del espacio muerto puro, una mezcla de aire del espacio muerto y de aire alveolar, y algo de aire alveolar puro, para estar seguros de que no contaminamos nuestra muestra con aire procedente de las vías respiratorias de conducción. Después se recoge la muestra de aire **al final de la espiración del volumen corriente** (aire alveolar puro) y se analiza para determinar la P_{CO_2}.

N31-21 August Krogh

Si se desea más información sobre Schack August Steenberg Krogh (1874–1949) y la obra que le llevó a a ganar el Premio Nobel, se puede visitar http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1920/ (consultado en enero de 2015).

N31-5 Christian Bohr

Colaboración de Walter Boron

Christian Bohr (1855–1911), nacido en Copenhague, fue un importante fisiólogo y también el padre del físico Niels Bohr. Las principales contribuciones de Christian Bohr fueron la primera descripción del **espacio muerto** (en concreto el espacio muerto *fisiológico*) y la descripción del **efecto Bohr.** Christian Bohr propuso la hipótesis de que el pulmón segrega activamente O_2 hacia la sangre de los capilares pulmonares. Su discípulo, el Premio Nobel August Krogh, **N31-21** refutó posteriormente esta hipótesis.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

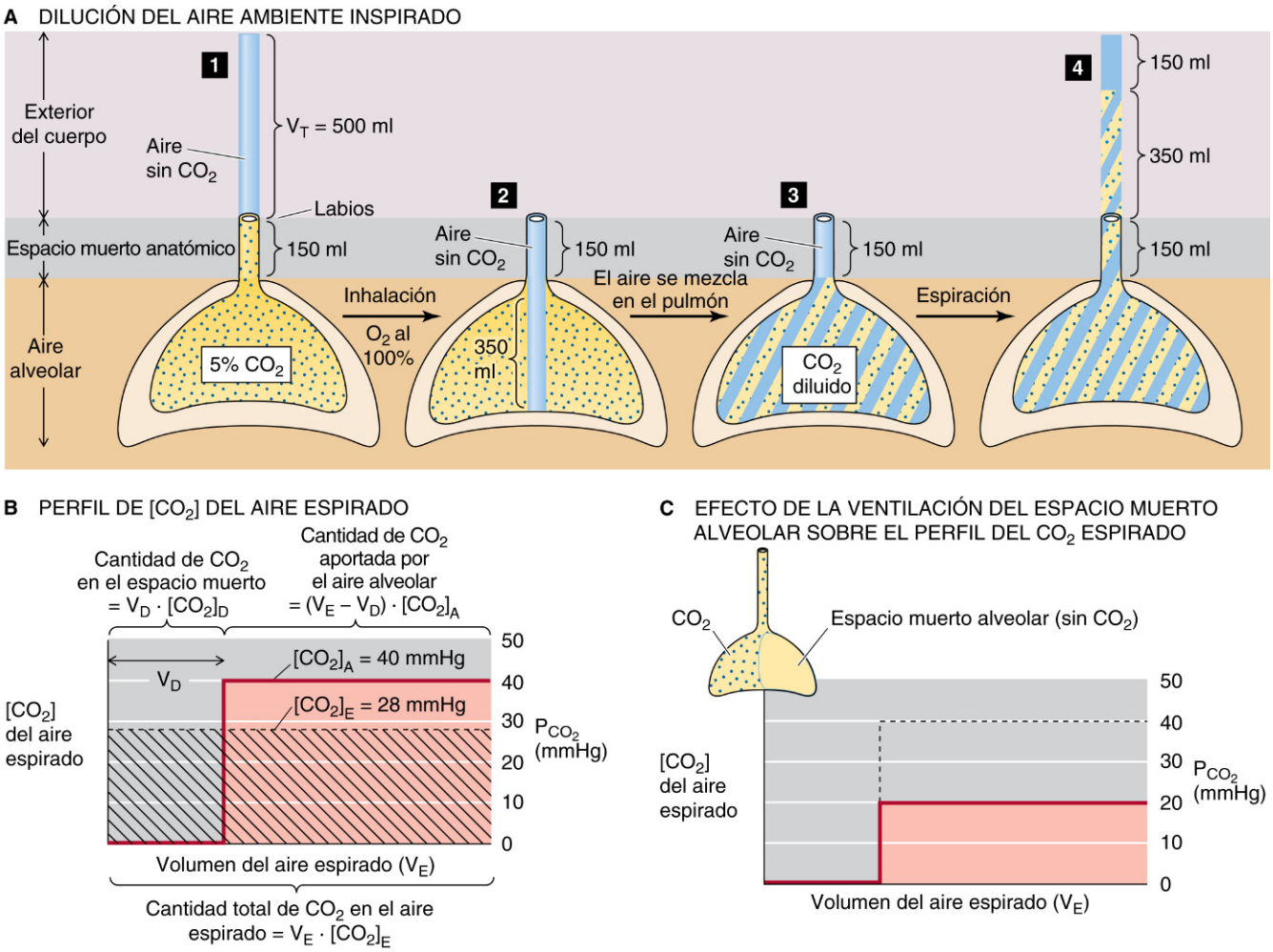


Figura 31-3 Método de Bohr para medir el espacio muerto fisiológico.

Como las zonas de color rosa y rayada de la figura 31-3*B* deben ser iguales, y como los valores de la $[CO_2]$ en el aire alveolar y el aire espirado son proporcionales a sus respectivos valores de P_{CO_2}, es posible mostrar que: N31-6

$$\frac{V_D}{V_E} = \frac{P_{A_{CO_2}} - P_{E_{CO_2}}}{P_{A_{CO_2}}} \qquad \textbf{(31-4)}$$

Esta es la **ecuación de Bohr.** Habitualmente el cociente V_D/V_E varía entre 0,20 y 0,35. Para un V_D de 150 ml y un V_E de 500 ml, el cociente V_D/V_E sería 0,30. Por ejemplo, si la P_{CO_2} alveolar es 40 mmHg y la P_{CO_2} en el aire espirado mixto es 28 mmHg, entonces:

$$\frac{V_D}{V_E} = \frac{40-28}{40} = 30\% \qquad \textbf{(31-5)}$$

La ecuación 31-4 es lógica desde un punto de vista intuitivo. En un caso imaginario en el que se redujera el V_D hasta cero, el aire espirado procedería totalmente de los alvéolos, de manera que:

$$\frac{V_D}{V_E} = \frac{40-40}{40} = 0\% \qquad \textbf{(31-6)}$$

Por otro lado, si redujéramos el volumen corriente hasta un valor igual al volumen del espacio muerto o menor, entonces *todo* el aire espirado sería el aire del espacio muerto. En este caso la $P_{E_{CO_2}}$ sería cero, y:

$$\frac{V_D}{V_E} = \frac{40-0}{40} = 100\% \qquad \textbf{(31-7)}$$

Dos ejemplos de este principio tienen importancia práctica. Durante el **jadeo,** la frecuencia respiratoria es muy elevada, pero el volumen corriente es tan solo ligeramente mayor que el espacio muerto anatómico. Por tanto, la mayor parte de la ventilación total se pierde como ventilación del espacio muerto. Si se redujera el volumen corriente por debajo del V_D, entonces en principio no se produciría nada de ventilación alveolar en absoluto. Durante el **buceo de superficie,** un nadador respira a través de un tubo que aumenta el V_D. Si el tubo de buceo tuviera un volumen de 350 ml y el espacio muerto dentro del cuerpo del nadador fuera de 150 ml, entonces un volumen circulante de 500 ml en principio no produciría ninguna ventilación alveolar. En consecuencia, el nadador se ahogaría, aunque la ventilación total fuera normal. Por tanto, el espacio muerto fraccional (V_D/V_E) depende claramente del volumen corriente.

Es importante reconocer que, aunque los métodos de Fowler y Bohr ofrecen aproximadamente la misma estimación del V_D en personas sanas, las dos técnicas realmente miden cosas algo diferentes. El método de Fowler mide el **espacio muerto anatómico,** el

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N31-6 La ecuación de Bohr

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

El principio del método de Bohr es que la concentración de CO_2 del *aire espirado* es la concentración de CO_2 del *aire alveolar* diluido por el CO_2 del espacio muerto, que no contiene CO_2. Imagínese que tenemos un volumen de aire espirado (V_E). La cantidad total de CO_2 presente en este aire espirado es la suma del CO_2 que aporta el volumen de aire del *espacio muerto* (V_D) y el CO_2 que aporta el volumen de aire procedente de los *alvéolos* ($V_E - V_D$):

$$\begin{bmatrix}\text{Cantidad de } CO_2 \\ \text{en el aire espirado}\end{bmatrix} = \begin{bmatrix}\text{Cantidad de } CO_2 \\ \text{aportado por las vías} \\ \text{respiratorias de conducción}\end{bmatrix} + \begin{bmatrix}\text{Cantidad de } CO_2 \\ \text{aportado por el} \\ \text{aire alveolar}\end{bmatrix} \quad \textbf{(NE 31-3)}$$

Sabiendo que la cantidad del gas es simplemente el producto del volumen por la concentración del gas en ese volumen, podemos escribir:

$$V_E \times [CO_2]_E = V_D \times [CO_2]_D + (V_E - V_D) \times [CO_2]_A \quad \textbf{(NE31-4)}$$

Debe tenerse en cuenta que el volumen de aire procedente de los alvéolos *no* es el volumen *total* de aire alveolar, que podría ser de ~2 l, sino la *parte* del volumen espirado que procedía de los alvéolos. Por ejemplo, si el volumen espirado fuera 500 ml y el espacio muerto fuera 150 ml, el aire procedente de los alvéolos ($V_E - V_D$) sería 350.

Como la $[CO_2]_D$ es prácticamente cero, se puede eliminar el término de las «vías respiratorias de conducción» de la ecuación NE 31-4. En otras palabras, el área rayada por debajo de la línea discontinua de la figura 31-3*B* es igual al área roja debajo de la línea roja continua. Por tanto, la versión simplificada de la ecuación NE 31-4 es:

$$V_E \times [CO_2]_E = (V_E - V_D) \times [CO_2]_A \quad \textbf{(NE31-5)}$$

Además, como la concentración de CO_2 es proporcional a la presión parcial de CO_2 y como la constante de proporcionalidad es la misma para el aire espirado y el aire alveolar,

$$V_E \times P_{E_{CO_2}} = (V_E - V_D) \times P_{A_{CO_2}} \quad \textbf{(NE31-6)}$$

Podemos reordenar esta ecuación y resolver el cociente V_D/V_E, que es la fracción del volumen espirado que procedía del espacio muerto:

$$\frac{V_D}{V_E} = \frac{P_{A_{CO_2}} - P_{E_{CO_2}}}{P_{A_{CO_2}}} \quad \textbf{(NE31-7)}$$

Esta es la ecuación de Bohr. Habitualmente el cociente V_D/V_E varía de 0,20 a 0,35. Para un V_D de 150 ml y un V_E de 500 ml, V_D/V_E sería 0,30. Como la presión parcial de CO_2 en el aire del espacio muerto es prácticamente cero, la $P_{E_{CO_2}}$ debe ser menor que la $P_{A_{CO_2}}$. Por ejemplo, imagínese que la P_{CO_2} alveolar fuera 40 mmHg y que la P_{CO_2} media en el aire espirado fuera 28 mmHg:

$$\frac{V_D}{V_E} = \frac{48 - 20}{40} = 30\% \quad \textbf{(NE31-8)}$$

La ecuación NE 31-7 es lógica desde el punto de vista intuitivo. En un caso hipotético extremo en el que se redujera el V_D hasta cero, el aire espirado procedería totalmente de los alvéolos, de manera que:

$$\frac{V_D}{V_E} = \frac{40 - 40}{40} = 0\% \quad \textbf{(NE31-9)}$$

Por otro lado, si el volumen corriente y el espacio muerto midieran ambos 150 ml, entonces *todo* el aire espirado sería aire del espacio muerto. Por tanto, la $P_{E_{CO_2}}$ tendría que ser cero, y:

$$\frac{V_D}{V_E} = \frac{40 - 0}{40} = 100\% \quad \textbf{(NE31-10)}$$

Si se aumentara el volumen corriente desde 500 ml hasta 600 ml y se mantuviera el V_D en 150 ml, el cociente V_D/V_E disminuiría de 0,30 a 0,25. Con un mayor V_E, el aire alveolar haría una mayor contribución al aire espirado mixto, de manera que la P_{CO_2} espirada mixta sería 30 mmHg (es decir, más próxima a la $P_{A_{CO_2}}$) en lugar de tan solo 28 mmHg. Por tanto, si se quiere calcular el V_D utilizando el método de Bohr, es mejor utilizar un volumen espirado que sea mayor que el V_D, pero no demasiado mayor.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

volumen de las vías respiratorias de conducción desde la boca/nariz hasta el punto en el que la N_2 del gas alveolar diluye rápidamente el O_2 inspirado al 100%. Por otro lado, el método de Bohr mide el **espacio muerto fisiológico,** el volumen de las vías respiratorias que *no* reciben CO_2 desde la circulación pulmonar y que, por tanto, *no* participan en el intercambio gaseoso. En una persona sana los espacios muertos anatómico y fisiológico son idénticos, el volumen de las vías respiratorias de conducción. Sin embargo, si algunos alvéolos están ventilados, pero no perfundidos por la sangre de los capilares pulmonares, estos alvéolos no perfundidos, igual que las vías respiratorias de conducción, no contienen CO_2. El aire de estos alvéolos no perfundidos, conocido como **espacio muerto alveolar,** contribuye al espacio muerto fisiológico:

$$\underbrace{\text{Espacio muerto fisiológico}}_{\text{Método de Bohr}} = \underbrace{\text{Espacio muerto anatómico}}_{\text{Método de Fowler}} + \text{Espacio muerto alveolar} \qquad \textbf{(31-8)}$$

Los métodos de Fowler y Bohr podrían dar resultados muy diferentes en un paciente con una **embolia pulmonar,** un trastorno en el que una masa, como un coágulo sanguíneo, se enclava en una parte o en la totalidad de la circulación pulmonar y la obstruye. Los alvéolos distales a la embolia están ventilados, pero no perfundidos; es decir, son el espacio muerto alveolar (v. fig. 31-3*C*). Por tanto, el método de Bohr (pero no el método de Fowler) podría detectar un aumento del espacio muerto fisiológico producido por una embolia pulmonar.

La ventilación alveolar es el cociente de la velocidad de producción de CO_2 respecto a la fracción molar de CO_2 en el aire alveolar

Una forma de calcular la ventilación alveolar es restar el espacio muerto del volumen corriente y multiplicar la diferencia por la frecuencia respiratoria (v. ecuación 31-3). También podemos calcular la $\dot{V}_A$ a partir de la P_{CO_2} alveolar. El cuerpo produce CO_2 mediante el metabolismo oxidativo a una velocidad de ~200 ml/min. En estado de equilibrio está velocidad de producción de CO_2 ($\dot{V}_{CO_2}$) debe ser igual a la velocidad con la que el CO_2 entra en los alvéolos, y la velocidad a la que espiramos el CO_2. Por supuesto, estos 200 ml/min de CO_2 espirado forman parte de los ~4.200 ml de aire alveolar total que espiramos cada minuto. Por tanto, los 200 ml de CO_2 espirados suponen ~5% de los 4.200 ml de aire alveolar total espirado:

$$\frac{\text{Volumen de } CO_2 \text{ que sale de los alvéolos en 1 min}}{\text{Volumen de aire que sale de los alvéolos en 1 min}} = \left(\begin{array}{l}\text{Fracción de volumen de } CO_2 \\ \text{en el aire alveolar}\end{array}\right) = (\text{Fracción molar de } CO_2)_A$$

$$\frac{\dot{V}_{CO_2}}{\dot{V}_A} = \frac{200 \text{ ml}}{4.200 \text{ ml}} = 5\% \qquad \textbf{(31-9)}$$

Reordenando la ecuación anterior y resolviendo $\dot{V}_A$ se obtiene:

$$\dot{V}_A = \frac{\dot{V}_{CO_2}}{(\text{Fracción molar de } CO_2)_A} = k\frac{\dot{V}_{CO_2}}{P_{A_{CO_2}}} \qquad \textbf{(31-10)}$$

La ecuación que hay encima de la llave es cierta solo cuando *medimos todos los parámetros en las mismas condiciones.* Este evidente aspecto apenas tendría importancia si los fisiólogos respiratorios no hubieran conseguido, por un accidente histórico, medir los dos términos de volumen en condiciones diferentes:

1. A temperatura y presión corporales, saturado con vapor de agua (BTPS; v. pág. 594) la $\dot{V}_A$.
2. A temperatura y presión estándar/seco (STPD; v. pág. 594) la $\dot{V}_{CO_2}$.

Por tanto, en la ecuación 31-10 introducimos una constante *k* que no solo indica que la P_{CO_2} alveolar ($P_{A_{CO_2}}$ medida a 37 °C) es proporcional a la fracción molar de CO_2 en el aire alveolar, sino que también tiene en cuenta las diferentes condiciones en la medición de los parámetros. N31-7

$$\dot{V}_A = 0{,}863 \cdot \frac{\dot{V}_{CO_2}}{P_{A_{CO_2}}}$$

(ml/min, STPD) sobre $\dot{V}_{CO_2}$; (l/min, BTPS) bajo $\dot{V}_A$; (mmHg·l/ml) bajo el denominador; (mmHg) bajo $P_{A_{CO_2}}$

(31-11)

Esta es la **ecuación de la ventilación alveolar,** que podemos utilizar para calcular la $\dot{V}_A$. Determinamos la $\dot{V}_{CO_2}$ recogiendo un volumen conocido de aire espirado durante un período de tiempo fijo y analizando su contenido de CO_2. Para un ser humano de 70 kg la $\dot{V}_{CO_2}$ es ~200 ml/min. Podemos determinar la $P_{A_{CO_2}}$ obteniendo una muestra del aire espirado al final de la inspiración, una muestra del gas alveolar (v. págs. 676-677). N31-4 Esta P_{CO_2} **al final de una espiración a volumen corriente** (v. fig. 31-2*C*) es ~40 mmHg. En la práctica, los médicos generalmente miden la P_{CO_2} *arterial* ($P_{A_{CO_2}}$) y asumen que la P_{CO_2} alveolar y la arterial son idénticas (v. pág. 673). Si se introducen estos valores en la ecuación de la ventilación alveolar, tenemos:

$$\dot{V}_A = 0{,}863 \cdot \frac{\dot{V}_{CO_2}}{P_{A_{CO_2}}} = 0{,}863 \cdot \frac{200 \text{ ml/min}}{40 \text{ mmHg}} = 4{,}315 \text{ l/min} \qquad \textbf{(31-12)}$$

En aras de la sencillez (y en consonancia con nuestro ejemplo de la ecuación 31-3) redondeamos esta cifra hasta 4,2 l/min.

Aunque habitualmente es seguro considerar que la $\dot{V}_{CO_2}$ es constante en una persona en reposo, un ejemplo clínico en el que la $\dot{V}_{CO_2}$ puede aumentar mucho es la **hipertermia maligna** (v. cuadro 9-2), que se asocia a un aumento del metabolismo oxidativo. Un dato fundamental de esta catástrofe clínica es que el aumento de la $\dot{V}_{CO_2}$ da lugar a un aumento de la $P_{A_{CO_2}}$ aun cuando la $\dot{V}_A$ sea normal.

La P_{CO_2} alveolar y la arterial son inversamente proporcionales a la ventilación alveolar

El análisis de la ecuación 31-11 desde una perspectiva diferente ilustra uno de los conceptos más importantes en fisiología respiratoria: si se mantiene igual el resto de los parámetros, la P_{CO_2} alveolar es inversamente proporcional a la ventilación alveolar. Esta conclusión es lógica desde un punto de vista intuitivo porque cuanto mayor sea la $\dot{V}_A$, más aire inspirado limpio diluye el CO_2 alveolar. Si se reorganiza la ecuación 31-11 se obtiene:

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N31-7 El factor de conversión 0,863

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

Lamentablemente para el estudiante de fisiología respiratoria, la forma en la que han evolucionado las costumbres para medir los volúmenes respiratorios y las presiones parciales es un caso típico de conversiones mixtas. En un mundo racional todos los parámetros se medirían en un conjunto homogéneo de condiciones. No obstante, en el mundo real de la ciencia respiratoria los parámetros que se necesitan para calcular la ventilación alveolar, la P_{CO_2} alveolar y la P_{O_2} alveolar se miden al menos en tres conjuntos de condiciones muy diferentes. En consecuencia, el estudiante se enfrenta a «factores de corrección» como 0,863. Nuestro consejo para el estudiante, cuando trabaje con problemas numéricos, es introducir los datos de laboratorio directamente en la ecuación correcta, que se debería entender de forma intuitiva, y utilizar el factor de corrección adecuado. Así se obtendrá la respuesta correcta. Antes de explicar el origen de 0,863 en la ecuación 31-11, se va a examinar el sistema de unidades en el que los laboratorios clínicos describen cada uno de los tres términos de esta ecuación.

Primero, la $\dot{V}_A$, la ventilación alveolar, se presenta en las mismas unidades que la $\dot{V}_E$ (la velocidad a la que se expulsa el aire de los pulmones). Si se recoge todo el aire caliente y húmedo que espira una persona durante un período de 1 minuto, el laboratorio presentará ese volumen en las condiciones BTPS (temperatura y presión corporales, saturado con vapor de agua), precisamente el mismo volumen que habría ocupado la muestra de aire espirado en los confines calientes y húmedos del pulmón (v. cuadro 26-3).

Segundo, la $\dot{V}_{CO_2}$, la velocidad a la que el cuerpo produce CO_2, se mide en condiciones STPD (temperatura y presión estándar/secos). Así, si se recoge una muestra de aire caliente y húmedo expulsado durante un período de 1 minuto y se entrega a un laboratorio clínico para su análisis, el laboratorio describirá los valores de la $\dot{V}_{CO_2}$ como el volumen que *ocuparía* el CO_2 seco de la muestra a 0 °C. La justificación es que esta es la forma en la que tratan los gases los químicos.

Tercero, la $P_{A_{CO_2}}$, la presión parcial de CO_2 en los alvéolos, se describe en condiciones BTPD (temperatura y presión corporales/seco). Si se obtiene una muestra de aire alveolar y se envía a un laboratorio clínico, tomará el aire cálido y húmedo que se le ha enviado y lo mantendrá a 37 °C, pero eliminará el H_2O. Por supuesto, si la muestra está en un contenedor rígido y la P_B es 760 mmHg, esta eliminación del vapor de agua reducirá la presión total de la muestra en 47 mmHg (es decir, la presión de vapor del agua a 37 °C) hasta 713 mmHg. Para mantener constante la presión, el laboratorio permitirá que el volumen de la muestra disminuya hasta un volumen que es 713/760 del volumen original. Esto, sin embargo, significa que la fracción molar de CO_2 aumenta por la fracción 760/713. Así, la P_{CO_2} del aire alveolar húmedo y caliente es realmente *menor* que el valor descrito en condiciones BTPD; el valor BTPS de la $P_{A_{CO_2}}$ es el valor descrito multiplicado por (713/760) o ~0,983. La tragedia real de la convención para la descripción de la $P_{A_{CO_2}}$ en condiciones BTPD es que el mismo laboratorio describirá la P_{CO_2} arterial en condiciones BTPS.

Para obtener el factor 0,863, comenzamos reordenando la ecuación 31-9 utilizando un conjunto de unidades constante (es decir, BTPS):

$$\dot{V}_A(\text{BTPS}) = \frac{\dot{V}_{CO_2}(\text{BTPS})}{(\%CO_2\ \text{BTPS})_A} \qquad \textbf{(NE 31-11)}$$

Como la $\dot{V}_{CO_2}$ realmente se *presenta* en STPD, nuestra primera tarea es convertir la $\dot{V}_{CO_2}$ (STPD) en $\dot{V}_{CO_2}$ (BTPS). Como la temperatura estándar es 0 °C y la temperatura corporal es 37 °C, debemos multiplicar la $\dot{V}_{CO_2}$ (STPD) por el cociente de temperaturas en grados kelvin, el factor [(273 + 37)/273]. Además, como se ha señalado en el párrafo anterior, cuando se añade vapor de agua a una muestra seca de un gas y después se expande el volumen para mantener la presión total fija en P_B, la presión parcial de ese gas disminuirá hasta (713/760) de su presión parcial seca. Así,

$$\dot{V}_A(\text{BTPS}) = \frac{\dot{V}_{CO_2}(\text{STPD})\left(\frac{310}{273}\right)\left(\frac{713}{760}\right)}{(\%CO_2\ \text{BTPS})_A} \qquad \textbf{(NE 31-12)}$$

Nuestra tarea es sustituir $(\%CO_2\ \text{BTPS})_A$ por $P_{A_{CO_2}}$ (BTPD). Como la $P_{A_{CO_2}}(\text{BTPS}) = (\%CO_2\ \text{BTPS})_A \times P_B$,

$$(\%CO_2\ \text{BTPS}) = \frac{P_{A_{CO_2}}(\text{BTPS})}{P_B} \qquad \textbf{(NE 31-13)}$$

Como la $P_{A_{CO_2}}$ se presenta en BTPD, debemos multiplicarla por el factor (713/760). Así,

$$(\%CO_2\ \text{BTPS}) = \frac{P_{A_{CO_2}}(\text{BTPD})\left(\frac{713}{760}\right)}{760} \qquad \textbf{(NE 31-14)}$$

Si se sustituye la expresión de $(\%CO_2\ \text{BTPS})_A$ de la ecuación NE 31-14 en la ecuación NE 31-12, tenemos:

$$\begin{aligned}\dot{V}_A(\text{BTPS}) &= \frac{\dot{V}_{CO_2}(\text{STPD})\left(\frac{310}{273}\right)\left(\frac{713}{760}\right)}{\left(\frac{P_{A_{CO_2}}(\text{BTPD})\left(\frac{713}{760}\right)}{760}\right)} \\ &= \frac{\dot{V}_{CO_2}(\text{STPD})\left(\frac{310}{273}\right)(760)}{P_{A_{CO_2}}(\text{BTPD})} \\ &= 863 \times \frac{\dot{V}_{CO_2}(\text{STPD})}{P_{A_{CO_2}}(\text{BTPD})}\end{aligned} \qquad \textbf{(NE 31-15)}$$

En la ecuación anterior, tanto la $\dot{V}_A$ como la $\dot{V}_{CO_2}$ se presentan en ml/min. Como es habitual presentar la $\dot{V}_A$ en l/min, el factor 863 se convierte en 0,863:

$$\dot{V}_A(\text{BTPS})^{1/\text{min}} = 0{,}863 \times \frac{\dot{V}_{CO_2}(\text{STPD})^{\text{ml/min}}}{P_{A_{CO_2}}(\text{BTPD})} \qquad \textbf{(NE 31-16)}$$

La ecuación anterior es la ecuación del gas alveolar.

Por ejemplo, si la $\dot{V}_{CO_2}$ es 200 ml/min y la $P_{A_{CO_2}}$ es 40 mmHg, entonces:

$$\dot{V}_A(\text{BTPS}) = 0{,}863 \times \frac{200\ \text{ml/min}}{40\ \text{mmHg}} = 4{,}315\ \text{l/min} \qquad \textbf{(NE 31-17)}$$

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

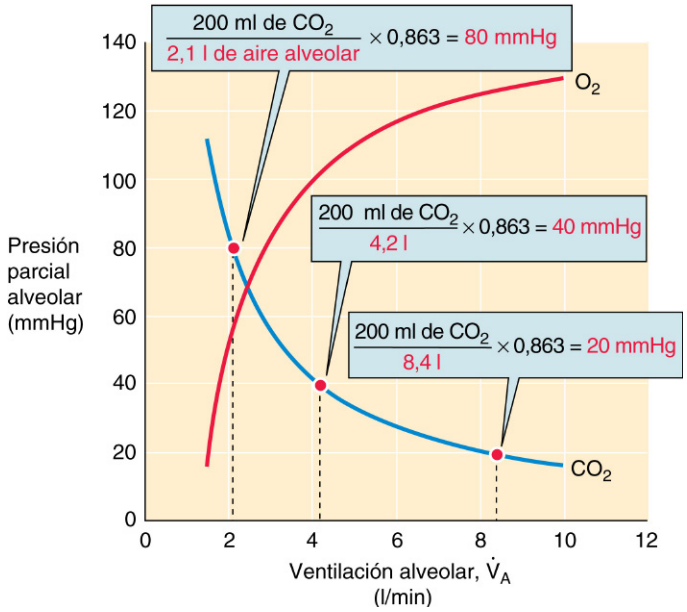


Figura 31-4 Dependencia del CO_2 y el O_2 alveolares respecto a la ventilación alveolar. A medida que aumenta la ventilación alveolar, la P_{O_2} y la P_{CO_2} alveolares se aproximan a sus valores en el aire inspirado. Para valores extremadamente bajos o elevados de $\dot{V}_A$, en los que el consumo de O_2 y la producción de CO_2 no se mantienen constantes, estas curvas idealizadas ya no son válidas.

$$P_{A_{CO_2}} = 0{,}863 \cdot \frac{\dot{V}_{CO_2}}{\dot{V}_A} \qquad \textbf{(31-13)}$$

En otras palabras, si la producción de CO_2 se mantiene fija, entonces el aumento al doble de la $\dot{V}_A$ hace que la $P_{A_{CO_2}}$ disminuya a la mitad de su valor inicial. Por el contrario, la reducción a la mitad de la $\dot{V}_A$ hace que la $P_{A_{CO_2}}$ aumente al doble. Como la P_{CO_2} *arterial* es prácticamente igual que la P_{CO_2} *alveolar* (v. pág. 673), los cambios de la $\dot{V}_A$ afectan tanto a la $P_{A_{CO_2}}$ como a la $P_{A_{CO_2}}$.

La curva azul de la figura 31-4 ayuda a ilustrar este principio. Imagínese que sus tejidos producen 200 ml/min de CO_2. En estado de equilibrio sus pulmones deben expulsar 200 ml de CO_2 cada minuto. Además, imagine que sus pulmones expulsan 4.200 ml/min de aire alveolar. Como los 200 ml de CO_2 espirado deben disolverse en los 4.200 ml del aire alveolar espirado (punto rojo central de la fig. 31-4), la ecuación 31-13 nos dice que su $P_{A_{CO_2}}$ (y, en consecuencia, su $P_{A_{CO_2}}$) debe ser ~40 mmHg.

¿Qué ocurriría si la excitación de leer un texto de fisiología respiratoria hiciera que su ventilación alveolar aumentara hasta el doble, hasta 8.400 ml/min? Este es un ejemplo de **hiperventilación.** Podría aumentar al doble la $\dot{V}_A$ aumentado al doble la frecuencia respiratoria o aumentando al doble la diferencia entre volumen corriente y espacio muerto, o con una combinación de ambos factores (v. ecuación 31-3). De forma inmediata, al aumentar al doble la $\dot{V}_A$, usted estaría espirando al doble de la frecuencia anterior no solo el aire alveolar (es decir, 8.400 ml/min), sino también el CO_2 (es decir, 400 ml/min). Como su cuerpo seguiría produciendo solamente 200 ml/min de CO_2 (asumiendo que el aumento al doble de la $\dot{V}_A$ no aumentara al doble la $\dot{V}_{CO_2}$), inicialmente estaría expulsando CO_2 más rápido de lo que lo produce, lo que haría que disminuyeran las concentraciones de CO_2 en todo el cuerpo. Sin embargo, la disminución de la P_{CO_2} de la sangre venosa mixta haría que también se redujera la P_{CO_2} alveolar y de esta forma disminuiría gradualmente la velocidad a la que se expulsa CO_2. Finalmente llegaría a un nuevo estado de equilibrio en el que la velocidad a la que expulsa el CO_2 coincidiría exactamente con la velocidad a la que produce CO_2 (es decir, 200 ml/min).

Cuando llegara a un nuevo estado de equilibrio, los valores de la P_{CO_2} de su sangre venosa mixta, su sangre arterial y su aire alveolar se mantendrían estables. Pero ¿cuál sería la $P_{A_{CO_2}}$? Como cada minuto usted está ahora expulsando 8.400 ml de aire alveolar (es decir, el doble de lo normal) pero solo 200 ml de CO_2 (punto rojo derecho de la fig. 31-4), su $P_{A_{CO_2}}$ debe ser la mitad de lo normal, o ~20 mmHg. Aparte de hacer que la P_{CO_2} *alveolar* disminuya a la mitad, la hiperventilación también hace que la P_{CO_2} *arterial* disminuya a la mitad. Por tanto, la hiperventilación produce **alcalosis respiratoria** (v. pág. 634). Esta alcalosis respiratoria hace que las arteriolas del encéfalo se contraigan (v. pág. 559), lo que reduce el flujo sanguíneo al cerebro y produce mareo.

¿Qué ocurriría si, en lugar de aumentar al doble la ventilación alveolar, la hubiera reducido a la mitad desde 4.200 hasta 2.100 ml/min? Este es un ejemplo de **hipoventilación.** En el momento en el que empezara a hipoventilar, el volumen de CO_2 expulsado por unidad de tiempo disminuiría a la mitad, hasta 100 ml/min, aun cuando la producción de CO_2 por los tejidos seguiría manteniéndose en 200 ml/min. Por tanto, se acumularía CO_2 en todo el cuerpo, lo que haría que aumentara la $P_{A_{CO_2}}$. ¿Hasta qué valor tendría que aumentar la $P_{A_{CO_2}}$ antes de que se alcance un nuevo estado de equilibrio? Como cada minuto debe expulsar 200 ml de CO_2, pero solo se pueden diluir en 200 ml, o la mitad de la cantidad habitual de aire alveolar (punto rojo izquierdo de la fig. 31-4), la $[CO_2]$ debe aumentar al doble, desde ~40 hasta 80 mmHg. Por supuesto, este aumento al doble de la P_{CO_2} *alveolar* se acompaña de un aumento al doble de la P_{CO_2} *arterial,* lo que genera una **acidosis respiratoria** (v. pág. 633).

Por tanto, la P_{CO_2} alveolar en estado de equilibrio es inversamente proporcional a la ventilación alveolar. Cuanto mayor sea la $\dot{V}_A$, menor será la $P_{A_{CO_2}}$. Si la $\dot{V}_A$ fuera infinitamente alta, entonces la $P_{A_{CO_2}}$ teóricamente disminuiría hasta cero, la P_{CO_2} del aire inspirado.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

La P_{O_2} alveolar y la arterial aumentan al incrementarse la ventilación alveolar

Como se muestra en la curva roja de la fig. 31-4, los aumentos de la ventilación alveolar hacen que aumente la P_{O_2} alveolar y, con una $\dot{V}_A$ infinita, que se acerque a la P_{O_2} inspirada de ~149 mmHg.

Aunque, evidentemente, la P_{O_2} alveolar depende fundamentalmente de la $\dot{V}_A$, también depende en menor medida de otros gases alveolares distintos al O_2, es decir, H_2O, N_2 y CO_2. La presión parcial del **H_2O** a 37 °C es 47 mmHg, y la P_{H_2O} no cambiará salvo que se modifique la temperatura corporal. Las presiones parciales de todos los demás gases «encajan» en lo que queda de presión barométrica (P_B) después de que la P_{H_2O} haya «reclamado» sus 47 mmHg obligatorios. Podemos considerar que el **N_2** es una «molécula espectadora», porque no es metabolizado; la P_{N_2} es el valor necesario que hace falta para mantener la presión total del aire alveolar seco en 760 − 47 = 713 mmHg. Esto hace que tengamos que ocuparnos del **CO_2.**

Como el aire inspirado prácticamente no contiene CO_2, podemos considerar que el CO_2 alveolar procede exclusivamente del metabolismo. Sin embargo, la $\dot{V}_{CO_2}$ depende no solo de la rapidez con la que consumen O_2 los tejidos, sino también del *tipo de combustible* que queman. Si el combustible son hidratos de carbono, entonces los tejidos producen una molécula de CO_2 por cada O_2 consumido (v. pág. 1188). Esta relación se denomina **cociente respiratorio (CR):**

$$CR = \frac{\dot{V}_{CO_2}}{\dot{V}_{O_2}} \qquad \textbf{(31-14)}$$

En este ejemplo el CR es 1, que es un buen punto de inicio cuando se considera la manera en la que la P_{CO_2} alveolar afecta a la P_{O_2} alveolar. Si se considera únicamente la parte *seca* del aire inspirado que entra en los alvéolos (v. tabla 26-1), entonces la $P_{I_{N_2}}$ es 713 × 0,78 = 557, la $P_{I_{O_2}}$ es 713 × 0,2095 = 149 mmHg, y la $P_{I_{CO_2}}$ es ~0. A medida que la sangre de los capilares pulmonares capta el O_2 que llega, sustituye el O_2 por un número igual de moléculas de CO_2 en estado de equilibrio (CR = 1). Como el intercambio de O_2 por CO_2 es precisamente 1 a 1, la P_{O_2} alveolar es lo que queda de la P_{O_2} inspirada después de que el metabolismo sustituya parte del O_2 alveolar por CO_2 ($P_{A_{CO_2}}$ = 40 mmHg):

$$\begin{aligned} P_{A_{O_2}} &= P_{I_{O_2}} - P_{A_{CO_2}} \\ &= 149 - 40 \\ &= 109 \text{ mmHg} \end{aligned} \qquad \textbf{(31-15)}$$

Un patrón de alimentación occidental con el contenido de grasas habitual produce un CR de ~0,8 (v. pág. 1188), de manera que 8 moléculas de CO_2 sustituyen a 10 moléculas de O_2 en el aire alveolar. Esta sustitución de 8 por 10 tiene dos consecuencias. Primero, el volumen del aire alveolar disminuye ligeramente durante el intercambio gaseoso. Como la presión distinta a la que genera el H_2O se mantiene en 713 mmHg, esta contracción del volumen concentra el N_2 y diluye el O_2. Segundo, el volumen del aire alveolar *espirado* es ligeramente menor que el volumen del aire *inspirado.*

La **ecuación del gas alveolar** N31-8 describe de qué manera la P_O alveolar depende del CR:

$$\textbf{CR} = 1 : P_{A_{O_2}} = -P_{I_{O_2}} - P_{A_{CO_2}} \qquad \textbf{(31-16)}$$

$$\textbf{Caso general: } P_{A_{O_2}} = P_{I_{O_2}} - P_{A_{CO_2}} \cdot \left(F_{I_{O_2}} + \frac{1 - F_{I_{O_2}}}{CR} \right) \qquad \textbf{(31-17)}$$

La $F_{I_{O_2}}$ es la fracción de aire *seco* inspirado que es O_2, que es 0,21 para el aire ambiente (v. tabla 26-1). Obsérvese que cuando el CR es 1, el término entre paréntesis pasar a ser la unidad, y la ecuación 31-17 se reduce a la ecuación 31-16. El término entre paréntesis también pasa a ser la unidad, independientemente del CR, si la $F_{I_{O_2}}$ es del 100% (es decir, si la persona respira O_2 puro): en este caso no hay N_2 que diluya el O_2.

Una versión simplificada de la ecuación 31-17 tiene casi la misma precisión:

$$P_{A_{O_2}} = P_{I_{O_2}} - \frac{P_{A_{CO_2}}}{RQ} \qquad \textbf{(31-18)}$$

Los conceptos que se han desarrollado en los últimos dos apartados nos permiten calcular tanto la P_{CO_2} alveolar como la P_{O_2} alveolar. El método es utilizar primero la ecuación 31-13 para calcular la $P_{A_{CO_2}}$ a partir de la $\dot{V}_{CO_2}$ y la $\dot{V}_A$, y después utilizar la ecuación 31-17 para calcular la $P_{A_{O_2}}$ a partir de la $P_{A_{CO_2}}$ y el CR. Imagínese que primero hubiéramos encontrado que la $P_{A_{CO_2}}$ es 40 mmHg y que sabemos que el CR es 0,8. ¿Cuál es la $P_{A_{O_2}}$?

$$\begin{aligned} P_{A_{O_2}} &= P_{I_{O_2}} - P_{A_{CO_2}} \cdot \left(F_{I_{O_2}} + \frac{1 - F_{I_{O_2}}}{CR} \right) \\ P_{A_{O_2}} &= 149 - 40 \cdot \underbrace{\left(0{,}21 + \frac{1 - 0{,}21}{0{,}8} \right)}_{1{,}2} \\ &= 149 - 48 \\ &= 101 \text{ mmHg} \end{aligned} \qquad \textbf{(31-19)}$$

Por defecto, la presión parcial del N_2 y de otros gases (p. ej., argón) es $P_B - P_{A_{CO_2}} - P_{A_{O_2}}$ o 713 − 40 − 101 = 572 mmHg. En aras de la sencillez, redondeamos esta $P_{A_{O_2}}$ a 100 mmHg en nuestros ejemplos.

Debido a la acción de la gravedad sobre el pulmón, la ventilación regional en una persona erguida normalmente es mayor en la base que en el vértice

Hasta ahora hemos asumido que todos los alvéolos están ventilados en la misma medida. Podríamos comprobar esta hipótesis utilizando una técnica de imagen para evaluar la uniformidad de la ventilación. Imagínese que una persona que está de pie respira aire que contiene ^{133}Xe. Como el Xe tiene una solubilidad en agua muy baja, este gas (igual que el He y el N_2) tiene una capacidad de difusión muy baja (v. págs. 661-663) y, durante un período corto, se mantiene casi totalmente dentro de los alvéolos.

La detección de la radiactividad del ^{133}Xe inmediatamente después de una única inhalación de ^{133}Xe ofrece un índice de la *ventilación regional absoluta* (fig. 31-5*A*). Sin embargo, la [^{133}Xe] podría ser baja en una región particular porque los alvéolos realmente reciben poca ventilación o porque la región tiene relativamente poco tejido. Por tanto, normalizamos los datos *absolutos* respecto del máximo volumen alveolar regional. La persona sigue respirando ^{133}Xe hasta que los valores de la [^{133}Xe] se estabilizan en los pulmones. Cuando la persona hace ahora un esfuerzo inspiratorio máximo (V_P = capacidad pulmonar total [CPT]), el nivel de radiactividad total que se detecta en cualquier región refleja el volumen máximo de esa región. Si se divide la imagen en respiración única por la imagen en estado de equilibrio en la CPT se obtiene un cociente que describe la *ventilación regional por cada unidad de volumen.*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N31-8 La ecuación del gas alveolar

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

La ecuación del gas alveolar permite calcular la P_{O_2} alveolar (Pa_{O_2}) ideal partiendo del valor conocido de la P_{CO_2} alveolar (Pa_{CO_2}) y de otros dos parámetros, la fracción molar de O_2 en el aire inspirado seco ($F_{I_{O_2}}$) y el CR. Comenzamos con una expresión para calcular el CR, que, como se describe en la página 1.188, se define como el cociente de la tasa de producción metabólica de CO_2 ($\dot{V}_{CO_2}$) respecto a la tasa de consumo de O_2 ($\dot{V}_{O_2}$):

$$CR = \frac{\dot{V}_{CO_2}}{\dot{V}_{O_2}} \qquad \textbf{(NE 31-18)}$$

Para valores del CR menores de la unidad, el cuerpo consume más O_2 que el CO_2 que produce, de manera que la ventilación alveolar *inspirada* ($\dot{V}_{A_I}$) debe ser mayor que la ventilación alveolar *espirada* ($\dot{V}_{A_E}$). Como todo el CO_2 producido por el metabolismo debe aparecer en el gas alveolar espirado, la $\dot{V}_{CO_2}$ es la fracción de la ventilación alveolar espirada que corresponde al gas CO_2 $F_{A_{CO_2}}$:

$$\dot{V}_{CO_2} = F_{A_{CO_2}} \times \dot{V}_{A_E} \qquad \textbf{(NE 31-19)}$$

De manera similar, todo el O_2 consumido debe entrar en el cuerpo a través de los pulmones; la $\dot{V}_{O_2}$ es la diferencia entre (1) la cantidad de O_2 que entra en los alvéolos durante las inspiraciones realizadas en un determinado período de tiempo, y (2) la cantidad de O_2 que sale de los alvéolos durante las espiraciones a lo largo de ese mismo intervalo de tiempo:

$$\dot{V}_{O_2} = \underbrace{(F_{I_{O_2}} \times \dot{V}_{A_I})}_{\substack{\text{Caudal de } O_2 \\ \text{que entra} \\ \text{en los alvéolos}}} - \underbrace{(F_{A_{O_2}} \times \dot{V}_{A_E})}_{\substack{\text{Caudal de } O_2 \\ \text{que sale} \\ \text{de los alvéolos}}} \qquad \textbf{(NE 31-20)}$$

Aquí la $F_{I_{O_2}}$ es la fracción molar del O_2 en el aire inspirado, y la $F_{A_{O_2}}$ es la fracción molar del O_2 en el aire alveolar espirado. Sustituyendo las expresiones de la $\dot{V}_{CO_2}$ (v. ecuación NE 31-19) y la $\dot{V}_{O_2}$ (v. ecuación NE 31-20) en la definición del CR (v. ecuación NE 31-18), tenemos:

$$CR = \frac{F_{A_{CO_2}} \times \dot{V}_{A_E}}{(F_{I_{O_2}} \times \dot{V}_{A_I}) - (F_{A_{O_2}} \times \dot{V}_{A_E})} = \frac{F_{A_{CO_2}}}{F_{I_{O_2}} \times \left(\frac{\dot{V}_{A_I}}{\dot{V}_{A_E}}\right) - F_{A_{O_2}}} \qquad \textbf{(NE 31-21)}$$

Ahora necesitamos una expresión del cociente $\dot{V}_{A_I}/\dot{V}_{A_E}$. Para calcularlo, el supuesto fundamental es que *el gas N_2 de los pulmones no se metaboliza.* Por tanto, en el estado de equilibrio, la cantidad de N_2 que entra en los alvéolos con las inspiraciones durante un determinado período de tiempo es la misma que la cantidad de N_2 que sale de los alvéolos con las espiraciones durante el mismo período. En otras palabras,

$$\underbrace{(\dot{V}_{A_I} \times F_{I_{N_2}})}_{\substack{\text{Cantidad de } N_2 \\ \text{que entra} \\ \text{en los alvéolos}}} = \underbrace{(\dot{V}_{A_E} \times F_{E_{N_2}})}_{\substack{\text{Cantidad de } N_2 \\ \text{que sale} \\ \text{de los alvéolos}}} \qquad \textbf{(NE 31-22)}$$

Aquí la Fi_{N_2} es la fracción molar de N_2 en este gas inspirado y la Fa_{N_2} es la fracción molar de N_2 en el aire alveolar espirado. Para el resto de este cálculo consideraremos únicamente los gases *secos;* el laboratorio presenta todos los valores de presión parcial (P) y fracción molar (F) en términos de gas «seco» (v. cuadro 26-1). Así, si se considera solo el aire *inspirado* seco, la suma de las fracciones molares de N_2, O_2 y CO_2 debe ser igual a 1:

$$1 = F_{I_{N_2}} + F_{I_{O_2}} + F_{I_{CO_2}}$$
$$F_{I_{N_2}} = 1 - F_{I_{O_2}} - F_{I_{CO_2}} \qquad \textbf{(NE 31-23)}$$

Como el aire inspirado prácticamente no contiene CO_2 (es decir, $F_{I_{CO_2}} \cong 0$),

$$F_{I_{N_2}} = 1 - F_{I_{O_2}} \qquad \textbf{(NE 31-24)}$$

De manera similar, si se considera solo el aire *espirado* seco, la suma de las fracciones molares de N_2, O_2 y CO_2 también debe ser igual a 1:

$$1 = F_{A_{N_2}} + F_{A_{O_2}} + F_{A_{CO_2}}$$
$$F_{A_{N_2}} = 1 - F_{A_{O_2}} - F_{A_{CO_2}} \qquad \textbf{(NE 31-25)}$$

Si ahora se sustituyen las expresiones de $F_{I_{N_2}}$ (v. ecuación NE 31-24) y $F_{A_{N_2}}$ (v. ecuación NE 31-25) en la ecuación NE 31-22, tenemos:

$$\dot{V}_{A_I} \times (1 - F_{I_{O_2}}) = \dot{V}_{A_E} \times (1 - F_{A_{O_2}} - F_{A_{CO_2}}) \qquad \textbf{(NE 31-26)}$$

La resolución del cociente de la ventilación alveolar inspirada y espirada muestra:

$$\frac{\dot{V}_{A_I}}{\dot{V}_{A_E}} = \frac{1 - F_{A_{O_2}} - F_{A_{CO_2}}}{1 - F_{I_{O_2}}} \qquad \textbf{(NE 31-27)}$$

Ahora tenemos el cociente ($\dot{V}_{A_I}/\dot{V}_{A_E}$) que necesitamos para la ecuación NE 31-21. Si se sustituye la NE 31-27 en la ecuación NE 31-21, tenemos:

$$CR = \frac{F_{A_{CO_2}}}{F_{I_{O_2}} \times \left(\frac{1 - F_{A_{O_2}} - F_{A_{CO_2}}}{1 - F_{I_{O_2}}}\right) - F_{A_{O_2}}} \qquad \textbf{(NE 31-28)}$$

Si ahora resolvemos la $F_{A_{O_2}}$ en la ecuación NE 31-28, tenemos:

$$F_{A_{O_2}} = F_{I_{O_2}} - F_{A_{O_2}}\left[F_{I_{O_2}} + \frac{1 - F_{I_{O_2}}}{CR}\right] \qquad \textbf{(NE 31-29)}$$

Si se reconoce que la presión parcial (P) «seca» es el producto de la fracción molar (los términos F anteriores) por (P_B − 47), podemos multiplicar la ecuación NE 31-12 por (P_B − 47) para llegar a nuestra ecuación final, que expresa cantidades en relación con presiones parciales:

$$P_{A_{O_2}} = P_{I_{O_2}} - P_{A_{O_2}}\left[F_{I_{O_2}} + \frac{1 - F_{I_{O_2}}}{CR}\right] \qquad \textbf{(NE 31-30)}$$

Recuérdese que todos los valores de presión parcial y fracción molar de la ecuación anterior se refieren a *gases* secos. Por tanto, la $P_{I_{O_2}}$ es $F_{I_{O_2}} \times (P_B - 47)$.

(Continúa)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N31-8 La ecuación del gas alveolar *(cont.)*

En la página 681 mostramos una versión simplificada de la ecuación NE 31-30:

$$P_{A_{O_2}} = P_{I_{O_2}} - \frac{P_{A_{CO_2}}}{CR} \qquad \textbf{(NE 31-31)}$$

¿Por qué esta ecuación es una aproximación razonable? El estudio de las ecuaciones NE 31-30 y NE 31-31 muestra que son idénticas excepto que el término entre corchetes de la ecuación NE 31-30 es sustituido por 1/CR en la ecuación NE 31-31. En relación con la ecuación NE 31-30, podemos reordenar el término entre corchetes como sigue:

$$\begin{aligned}\left[F_{I_{O_2}} + \frac{1 - F_{I_{O_2}}}{CR}\right] &= \left[F_{I_{O_2}} \frac{CR}{CR} + \frac{1 - F_{I_{O_2}}}{CR}\right] \\ &= \left[\frac{F_{I_{O_2}} \cdot CR + 1 - F_{I_{O_2}}}{CR}\right] \\ &= \left[\frac{F_{I_{O_2}} \cdot (CR - 1) + 1}{CR}\right]\end{aligned} \qquad \textbf{(NE 31-32)}$$

En condiciones fisiológicas, cuando la $F_{I_{O_2}}$ es 0,21 y el CR es 0,8, la expresión anterior equivale a 0,958/CR, que es bastante próximo a 1/CR … es decir, la ecuación NE 31-31 es una aproximación razonable de la ecuación 31-30 en estas condiciones.

Cuando el CR es la unidad, el término entre corchetes de la ecuación 31-30 es igual a la unidad, y la ecuación NE 31-30 se simplifica hasta ser igual a la ecuación 31-16 del texto:

$$P_{A_{O_2}} = P_{I_{O_2}} - P_{A_{CO_2}} \qquad \textbf{(NE 31-33)}$$

booksmedicos.org

booksmedicos.org

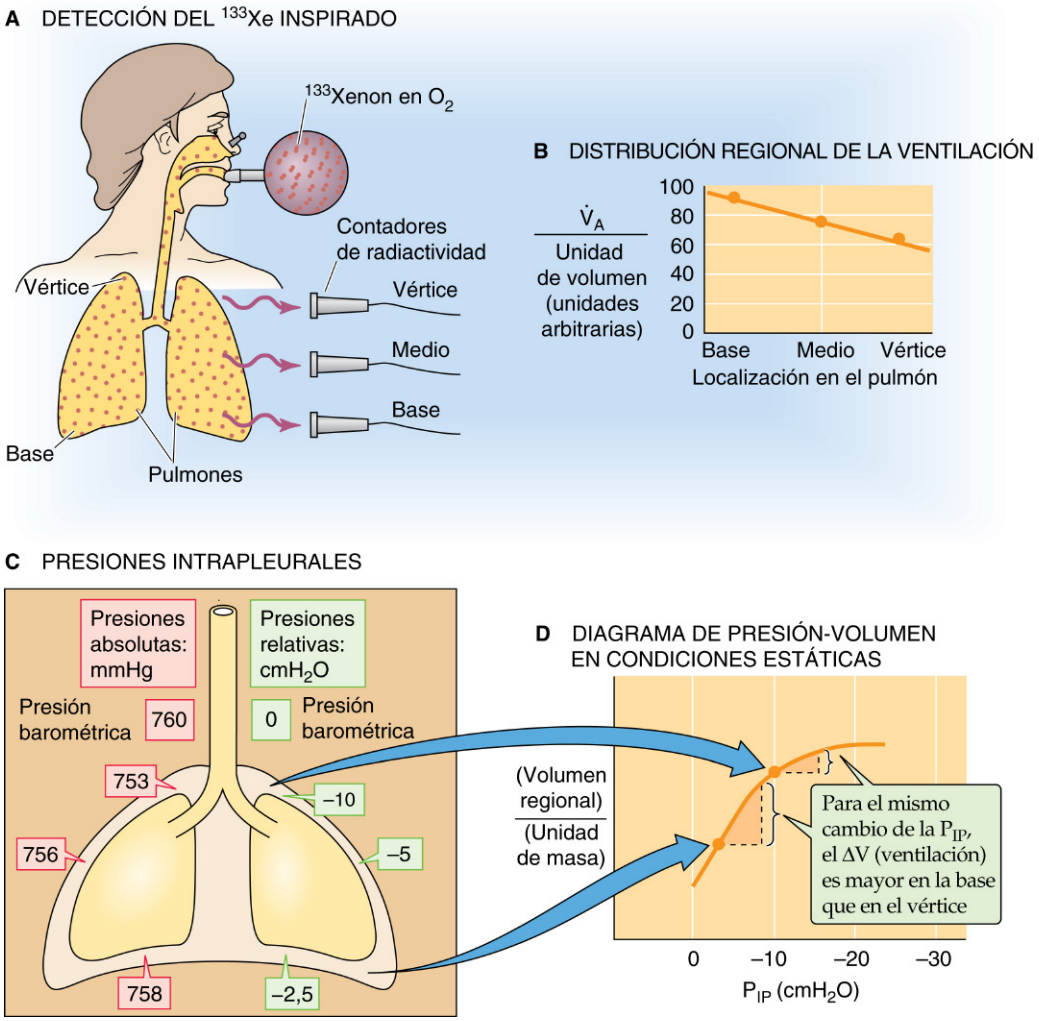


Figura 31-5 Distribución de la ventilación. (Datos tomados de West JB: Respiratory Physiology—The Essentials, 4th ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1990.)

Este tipo de análisis muestra que la ventilación alveolar en una persona de pie disminuye gradualmente desde la base hasta el vértice del pulmón (v. fig. 31-5*B*). ¿Por qué? Las respuestas son la **postura** y la **gravedad.** En el capítulo 27 hemos visto que, debido al peso del pulmón, la presión intrapleural (P_{IP}) es más negativa en el vértice que en la base cuando la persona está erguida (v. fig. 31-5*C*). Las consecuencias prácticas de este gradiente de P_{IP} están claras cuando analizamos un diagrama de presión-volumen en condiciones estáticas no para los pulmones en conjunto (v. fig. 27-5), sino para un fragmento pequeño de pulmón (v. fig. 31-5*D*). Asumimos que las propiedades mecánicas intrínsecas de las vías respiratorias son las mismas independientemente de que el tejido esté en la base o en el vértice. En la base, donde la P_{IP} podría ser de tan solo −2,5 cmH_2O en la CRF, los alvéolos están relativamente poco insuflados en comparación con los tejidos del vértice, en los que la P_{IP} podría ser −10 cmH_2O y los alvéolos están relativamente hiperinsuflados. Sin embargo, como la base del pulmón está insuflada de forma insuficiente en la CRF, está en la parte de mayor pendiente de la curva de presión-volumen (es decir, tiene una mayor **distensibilidad estática**) que el vértice, que está hiperinsuflado. Por tanto, durante una inspiración, el mismo ΔP_{IP} (p. ej., 2,5 cmH_2O) produce un mayor ΔV_P cerca de la base que cerca del vértice. Debe tenerse en mente que lo que define la ventilación es el *cambio* de volumen por unidad de tiempo, no el volumen inicial.

La relación entre la ventilación y la localización basal o apical en el pulmón se invertiría si la persona estuviera colgada por las rodillas de un trapecio. Una persona que se reclina hacia el lado derecho ventilaría el tejido pulmonar inferior del lado derecho mejor que el tejido pulmonar elevado de la izquierda. Por supuesto, el gradiente de P_{IP} de derecha a izquierda en la persona que está reclinada sería menor que el gradiente de P_{IP} del vértice a la base en la persona que está de pie, lo que refleja la menor distancia (es decir, menor diferencia de presión hidrostática). Las personas que están en condiciones de microgravedad (v. pág. 1233), como los astronautas que están en la Estación Espacial Internacional, no experimentan gradientes de P_{IP} ni, en consecuencia, diferencias regionales de la ventilación dependientes de la gravedad.

Las neumopatías restrictivas y obstructivas pueden empeorar la falta de uniformidad de la ventilación

Incluso en condiciones de microgravedad, en las que no se debería esperar ninguna diferencia regional de la ventilación, la ventilación seguiría siendo no uniforme al nivel *microscópico* o *local* debido a las diferencias aparentemente aleatorias en la distensibilidad estática local (C) y en la resistencia de las vías respiratorias (R). De hecho, estas diferencias locales en la ventilación de las unidades alveolares probablemente sean más impresionantes que las di-

booksmedicos.org

booksmedicos.org

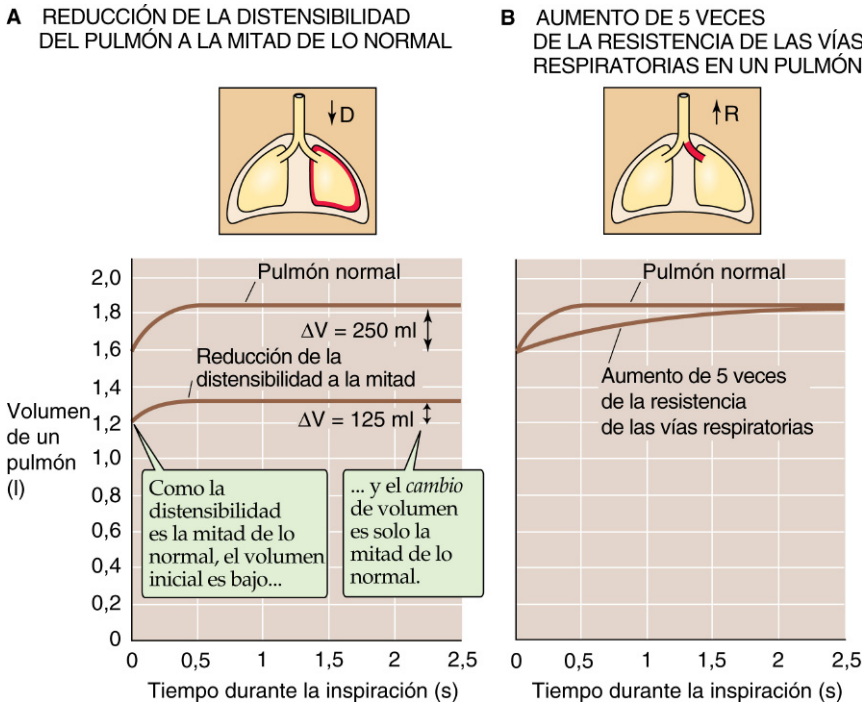


Figura 31-6 Falta de uniformidad patológica de la ventilación.

ferencias regionales dependientes de la gravedad. Además, los cambios anatomopatológicos de la distensibilidad y la resistencia pueden aumentar mucho las diferencias locales y de esta forma la falta de uniformidad de la ventilación. N31-9

Neumopatías restrictivas Como se estudió en el cuadro 27-1, las neumopatías restrictivas incluyen trastornos que reducen la distensibilidad estática de los alvéolos (p. ej., fibrosis), así como trastornos que limitan la expansión del pulmón (p. ej., derrame pleural). En la figura 31-6*A* se muestra un ejemplo hipotético en el que la R es normal y la enfermedad ha reducido a la mitad de la distensibilidad estática de un pulmón, pero ha dejado la del otro sin cambios. N31-10 Por tanto, para el cambio habitual de la P_{IP}, el cambio de volumen final (ΔV) del pulmón enfermo es tan solo la mitad de lo normal, de manera que su ventilación también se reduce a la mitad. Como la ventilación de la otra unidad es normal, la disminución de la distensibilidad local ha aumentado la falta de uniformidad de la ventilación.

Neumopatías obstructivas Como se ha indicado en el cuadro 27-2, las neumopatías obstructivas incluyen trastornos (como asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica [EPOC]) que aumentan la resistencia de las vías respiratorias de conducción. El tejido cicatricial, o una masa local, como una neoplasia, también puede ocluir una vía respiratoria de conducción o comprimirla desde el exterior. Aunque el efecto no sea suficientemente intenso como para aumentar la resistencia total de las vías respiratorias, un aumento local de la R produce un aumento de la constante de tiempo τ N31-10 del llenado o el vaciado de los alvéolos afectados (v. fig. 31-6*B*, curva inferior). Un aumento aislado de la R no afectará al ΔV si se dispone de tiempo suficiente para la inspiración. No obstante, si no se dispone de tiempo suficiente, entonces los alvéolos con una τ elevada no se llenarán o vaciarán por completo, y su ventilación disminuirá. Por supuesto, el desequilibrio entre las dos unidades empeora a medida que aumenta la frecuencia respiratoria, como hemos visto en nuestro análisis de la distensibilidad dinámica (v. pág. 624).

PERFUSIÓN PULMONAR

La circulación pulmonar tiene una presión y una resistencia bajas, pero una distensibilidad elevada

El aparato circulatorio pulmonar maneja el mismo gasto cardíaco que la circulación sistémica, aunque de una forma muy diferente. La circulación sistémica es un sistema de *alta presión.* Esta alta presión es necesaria para bombear la sangre hasta la parte superior del encéfalo cuando la persona está de pie, o incluso hasta una punta de un dedo de la mano en elevación máxima. La circulación sistémica también tiene que ser un sistema de alta presión porque es un sistema de alta *resistencia.* Utiliza esta alta resistencia para controlar la distribución del flujo sanguíneo. Por tanto, en reposo una fracción importante de los capilares sistémicos están cerrados, lo que da al sistema una flexibilidad que permite redistribuir grandes cantidades de sangre (p. ej., hacia el músculo durante el ejercicio). La presión media de la aorta es ~95 mmHg (tabla 31-1). En el extremo opuesto del circuito está la aurícula derecha, que tiene una presión media de ~2 mmHg. Por tanto, la presión que impulsa el flujo sanguíneo durante la circulación sistémica es ~93 mmHg. Asumiendo un gasto cardíaco ($\dot{Q}$) de 5 l/min, u 83 ml/s, podemos calcular la resistencia de la circulación sistémica utilizando una ecuación similar a la ley de Ohm (v. ecuación 17-10):

$$R_{\text{sistémica}} = \frac{\Delta P}{\dot{Q}} = \frac{93\ \text{mmHg}}{83\ \text{ml de sangre/s}} = 1{,}1\ \text{URP} \qquad \textbf{(31-20)}$$

URP es una unidad de resistencia periférica (v. pág. 415), que tiene la dimensión mmHg/(ml/s).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N31-9 Detección de la falta de uniformidad de la ventilación

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

Ya hemos visto que la **gammagrafía con ^{133}Xe** puede ser útil para detectar la falta de uniformidad no fisiológica de la ventilación. Evidentemente, debido a las limitaciones de la tecnología de barrido y detección de la señal, la gammagrafía con ^{133}Xe es útil solo si regiones suficientemente grandes del pulmón tienen diferencias suficientemente grandes de la ventilación. Sin embargo, una gammagrafía con ^{133}Xe podría no detectar una falta de uniformidad de la ventilación en la que vías respiratorias pequeñas y bien ventiladas están entremezcladas con muchas vías respiratorias pequeñas mal ventiladas. Otros dos métodos que se han mencionado en otros contextos permitirían detectar esta falta de uniformidad de la ventilación.

El primero es la **técnica de eliminación de N_2 en respiración única,** que hemos presentado en nuestro análisis del método de Fowler para medir el espacio muerto anatómico (v. pág. 675). En este método el individuo realiza una inspiración de O_2 al 100% y asumimos que el O_2 al 100% inspirado se distribuye de forma homogénea en todos los alvéolos de los dos pulmones. Si la ventilación es realmente uniforme, el O_2 inspirado diluye de manera uniforme el N_2 alveolar en todas las regiones del pulmón. Por tanto, cuando el individuo espira, el aire que sale de los espacios aéreos alveolares debe tener una $[N_2]$ uniforme y la meseta de eliminación del N_2 en respiración única debe ser plana, como se muestra en la curva roja de la figura 31-2*C* marcada «Aire alveolar».

Sin embargo, si los alvéolos no están ventilados de forma uniforme, el O_2 al 100% inhalado no se distribuirá de manera uniforme en todas las regiones pulmonares y, por tanto, no diluirá de manera uniforme el N_2 alveolar preexistente. Las regiones del pulmón que están relativamente *hipo*ventiladas recibirán relativamente menos O_2 al 100% durante la inspiración única, de manera que tendrán un contenido relativamente bajo en O_2, pero serán ricas en N_2. Por el contrario, las regiones *hiper*ventiladas recibirán relativamente más del O_2 al 100% inhalado, y por ello serán ricas en O_2, pero tendrán poco N_2. Durante la espiración ya no se observa una meseta para la $[N_2]$. ¿Por qué? Después de espirar el espacio muerto anatómico, el primer aire alveolar que sale de los pulmones está dominado por el gas rico en O_2 y *pobre en* N_2 que procede de las vías respiratorias relativamente *hiperventiladas,* que se insuflan y desinflan con relativa rapidez. A medida que continúa la espiración, el aire alveolar gradualmente está dominado cada vez más por el gas pobre en O_2 y *rico en* N_2 procedente de las vías respiratorias *hipoventiladas,* que se insuflan y desinflan con relativa lentitud. Debido a este cambio de las regiones hiperventiladas a las hipoventiladas, la $[N_2]$ aumenta de forma gradual, es decir, no hay una meseta clara, en las personas que tienen una falta de uniformidad de la ventilación suficientemente intensa.

Una segunda prueba para detectar la heterogeneidad de la ventilación es la **eliminación de N_2 durante 7 minutos.** En el capítulo 26 hemos visto la forma de calcular el volumen pulmonar a partir del volumen de distribución del N_2 (v. pág. 602). El método general es que la persona inhale O_2 al 100%, dejar que el O_2 diluya el N_2 alveolar preexistente y después espirar en un contenedor de recogida. Si se mantiene este patrón respiratorio durante un período estándar de 7 minutos y si la ventilación está distribuida de forma homogénea, prácticamente todo el N_2 preexistente es expulsado de los pulmones (v. fig. 26-9*B*). Ya hemos visto que, a partir de la cantidad de N_2 eliminado en el recipiente de recogida, podemos calcular el V_R. Sin embargo, también podemos utilizar este experimento para evaluar la homogeneidad de la ventilación. En una persona normal, la $[N_2]$ alveolar media en el aire espirado es <2,5% después de 7 minutos de respirar O_2. Sin embargo, si algunas vías respiratorias están poco ventiladas, no se habrá eliminado su N_2 de una manera tan completa después de 7 minutos de respirar O_2, de manera que la $[N_2]$ en estas vías respiratorias hipoventiladas puede ser mucho mayor del 2,5%. Como estas vías respiratorias hipoventiladas contribuyen al aire alveolar espirado total, la $[N_2]$ alveolar media espirada después de 7 minutos estará elevada. Es evidente que el grado de elevación depende del volumen de las vías respiratorias hipoventiladas y de la magnitud de su hipoventilación.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N31-10 Efecto de los cambios de la distensibilidad sobre la constante de tiempo que determina los cambios del volumen pulmonar

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

En la página 622 se ha visto que durante la inspiración y la espiración la secuencia temporal del volumen pulmonar (V_P) es aproximadamente exponencial. La **constante de tiempo (τ)** del cambio del V_P (ΔV_P) es el tiempo necesario para que el cambio del V_P sea de ~63%. Además, N27-10 explica por qué τ es el producto de la resistencia de las vías respiratorias (R) por la distensibilidad alveolar (C):

$$\tau = R \times C \qquad \textbf{(NE 31-34)}$$

Disminución de la distensibilidad

En el ejemplo que se presentó en el apartado de neumopatías restrictivas en la página 683 se redujo a la mitad la distensibilidad de un pulmón. Por supuesto, si los demás factores se mantienen iguales, el ΔV del pulmón afectado será la mitad de lo normal, como se ilustra en la figura 31-6*A*. Lo que no es tan evidente es que la τ del pulmón afectado también será la mitad de lo normal. En otras palabras, el pulmón con una distensibilidad la mitad de lo normal alcanzará su volumen final con el doble de rapidez de lo normal. El motivo es que, con una resistencia de las vías respiratorias normal, el aire inspirado (en cualquier momento) fluirá a una velocidad más o menos normal, de manera que el pulmón afectado alcanza su ΔV de la mitad de lo normal antes que el pulmón normal.

Aunque podría parecer que la disminución de la τ en este ejemplo es algo bueno, el problema es que la reducción de ΔV se traduce en menos ventilación y esto no es bueno. Tal y como se describe en el texto, esta menor ventilación incrementa la falta de uniformidad de la ventilación, lo que, a su vez, como se señala más adelante en este capítulo, tiende a producir hipoxia y acidosis respiratoria.

Aumento de la distensibilidad

¿Cuál sería el efecto del aumento de la distensibilidad estática de un pulmón? Una enfermedad que incrementa la distensibilidad estática es el enfisema (v. fig. 27-5). Si se mantienen igual los demás factores, un aumento de la distensibilidad hará que el ΔV del pulmón afectado sea mayor de lo normal. Al mismo tiempo, la τ del pulmón afectado también estará incrementada. El motivo es que, con una resistencia de las vías respiratorias normal, el aire espirado, en cualquier momento, fluirá a una velocidad más o menos normal, de manera que el pulmón afectado alcanza su ΔV mayor de lo normal más tarde que un pulmón normal. Si la τ es demasiado grande, entonces el tiempo que la persona deja para la inspiración puede no ser suficientemente prolongado como para que el pulmón afectado aumente su volumen al nivel que podría conseguir si la inspiración fuera infinitamente prolongada. En consecuencia, la inspiración estará truncada y el verdadero ΔV del pulmón afectado será menor de lo normal, lo que empeorará la desigualdad de la ventilación. Además, cuanto mayor sea la frecuencia respiratoria, mayor será el truncado de la inspiración, y por ello mayor será el agravamiento de la desigualdad de la ventilación.

La figura 27-15*A* ilustra el efecto del aumento de la resistencia de las vías respiratorias sobre la evolución temporal del V_P y la figura 27-15*B* ilustra el efecto sobre el cambio del volumen pulmonar, que es proporcional a la **distensibilidad dinámica.** En el ejemplo de la figura 27-15, la distensibilidad estática era normal y el ΔV final era el mismo en los pulmones normal y afectado. El ejemplo que estamos analizando en esta nota web es justo el contrario (es decir, una resistencia de las vías respiratorias normal con una distensibilidad alterada). Sin embargo, el principio de cómo los cambios de la τ afectan a la ventilación es el mismo: cuanto mayor sea la τ, mayor será la probabilidad de que el aumento de la frecuencia respiratoria dé lugar a truncado de la inspiración y, por ello, a una mayor desigualdad de la ventilación.

Aunque nos hemos centrado en la inspiración en estos ejemplos, estos mismos principios se aplican a la *espiración;* es decir, cuanto mayor sea la τ, mayor será la probabilidad de truncado de la *espiración*.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

TABLA 31-1 Comparación de las presiones en los aparatos circulatorios pulmonar y sistémico*

CIRCULACIÓN PULMONAR		CIRCULACIÓN SISTÉMICA	
LOCALIZACIÓN	PRESIÓN MEDIA (mmHg)	LOCALIZACIÓN	PRESIÓN MEDIA (mmHg)
Arteria pulmonar	15	Aorta	95
Comienzo del capilar	12	Comienzo del capilar	35
Final del capilar	9	Final del capilar	15
Aurícula izquierda	8	Aurícula derecha	2
Presión impulsora neta	15 − 8 = 7	Presión impulsora neta	95 − 2 = 93

*El punto de referencia para todas las presiones es la presión fuera del corazón al nivel de la aurícula izquierda.

Por el contrario, la circulación pulmonar es un sistema de *baja presión*. Puede permitirse ser un sistema de baja presión porque necesita bombear sangre solo hasta la parte superior del pulmón. Además, *debe* ser un sistema de baja presión para evitar las consecuencias de las fuerzas de Starling (v. págs. 467-468), que de no ser así inundarían el pulmón con líquido de edema. La presión media en la arteria pulmonar es de tan solo ~15 mmHg. Como la presión media de la aurícula izquierda, en el otro extremo del circuito, es de ~8 mmHg, y el gasto cardíaco del lado derecho del corazón es el mismo que el del lado izquierdo, tenemos:

$$R_{pulmonar} = \frac{\Delta P}{\dot{Q}} = \frac{7 \text{ mmHg}}{83 \text{ ml de sangre/s}} = 0{,}08 \text{ URP} \quad \textbf{(31-21)}$$

En consecuencia, la resistencia total de la circulación pulmonar es menor de la décima parte de la de la circulación sistémica, lo que explica de qué manera realiza la circulación pulmonar su función con unas presiones tan bajas. Al contrario que en la circulación sistémica, en la que la mayor parte de la disminución de la presión se produce en las arteriolas (es decir, entre las arterias terminales y el comienzo de los capilares), en la circulación pulmonar casi toda la disminución de la presión se produce de una manera bastante uniforme entre la arteria pulmonar y el final de los capilares. En particular, las arteriolas hacen una contribución mucho menor a la resistencia en la circulación pulmonar que en la circulación sistémica.

¿Cuáles son las propiedades de la vasculatura pulmonar que le confieren una resistencia tan baja? Primero vamos a examinar el circuito completo. La **arteria pulmonar** se origina en el ventrículo derecho, se bifurca y transporta sangre relativamente desoxigenada hacia ambos pulmones. Las dos ramas principales de la arteria pulmonar acompañan a los dos bronquios principales hasta los pulmones y se bifurcan acompañando a los bronquios y los bronquiolos. Una única arteriola pulmonar vascularia todos los capilares de una unidad respiratoria terminal (v. pág. 597). En conjunto, los dos pulmones tienen ~300 *millones* de alvéolos. Sin embargo, pueden tener hasta 280.000 *millones* de segmentos capilares ricos en anastomosis (cada una de ellas parece el borde de un hexágono en un trozo de malla metálica), o cerca de 1.000 segmentos capilares de este tipo por alvéolo, lo que crea una superficie para el intercambio gaseoso de ~100 m^2. Es fácil imaginar por qué algunos autores han descrito que el lecho capilar pulmonar es una lámina fluida casi continua de sangre que rodea los alvéolos. En reposo los eritrocitos pasan ~0,75 segundos navegando por este lecho capilar, que contiene ~75 ml de sangre. Durante el ejercicio, el volumen de la sangre capilar puede aumentar hasta ~200 ml. Las vénulas pulmonares recogen la sangre oxigenada procedente de la red capilar, convergen, pasan entre los lobulillos, convergen algo más y finalmente entran en la aurícula izquierda a través de las venas pulmonares. El tiempo circulatorio total por la circulación pulmonar es de 4 a 5 segundos.

Los vasos sanguíneos pulmonares generalmente son más cortos y más anchos que los equivalentes de la circulación sistémica. También hay números mucho mayores de arteriolas en la circulación pulmonar. Aunque las arteriolas pulmonares contienen músculo liso y se pueden contraer, estos vasos son mucho menos musculares que las arteriolas sistémicas y su tono de reposo es bajo. Estas propiedades se combinan para producir un sistema con una **resistencia** anormalmente **baja.**

Las paredes de los vasos pulmonares tienen otra propiedad fundamental: son delgados, igual que las paredes de las venas de otras partes del cuerpo. La delgadez de las paredes y la escasez de músculo liso dan a los vasos pulmonares una **distensibilidad elevada,** que tiene tres consecuencias. Primero, los vasos pulmonares pueden aceptar las cantidades relativamente grandes de sangre que se desplazan desde las piernas hasta los pulmones cuando una persona pasa de estar de pie a estar tumbada. Segundo, como señalamos a continuación, la elevada distensibilidad también permite que los vasos se dilaten en respuesta a aumentos pequeños de la presión arterial pulmonar. Tercero, la presión del pulso en el sistema pulmonar es bastante baja (en una escala absoluta). Las presiones sistólica/diastólica de la arteria pulmonar son habitualmente 25/8 mmHg, lo que da una **presión del pulso** de ~17 mmHg. Por el contrario, las presiones sistólica/diastólica de la aorta son ~120/80 mmHg, con una presión del pulso de ~40 mmHg. Sin embargo, en relación con la presión arterial pulmonar *media* de 15 mmHg, la presión de pulso pulmonar de 17 mmHg es bastante elevada.

La resistencia vascular pulmonar total es mínima en la CRF

Como los vasos sanguíneos pulmonares son tan distensibles, son especialmente susceptibles a la deformación por fuerzas externas. Estas fuerzas son muy diferentes para los vasos que están rodeados por alvéolos (es decir, vasos «alveolares») y para aquellos que no lo están (es decir, vasos «extraalveolares»). En ambos tipos la consideración fundamental es si estas fuerzas externas tiran de los vasos para abrirlos o los comprimen.

Vasos alveolares Los vasos alveolares incluyen los capilares, así como vasos ligeramente mayores que también están rodeados por todos los lados por alvéolos (fig. 31-7*A*). La resistencia de estos vasos alveolares depende tanto del gradiente de presión transmural como del volumen pulmonar.

Ya hemos presentado el **gradiente de presión transmural (P_{TM})** en nuestros análisis de los vasos sanguíneos sistémicos (v. pág. 414) y las vías respiratorias de conducción (v. págs. 624-625). En el caso de los vasos alveolares, la P_{TM} es la diferencia entre la presión en la *luz* vascular y la que hay en los *alvéolos* circundantes (P_A). En aras de la sencillez, consideramos los factores que afectan a la P_{TM} a un volumen pulmonar fijo.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

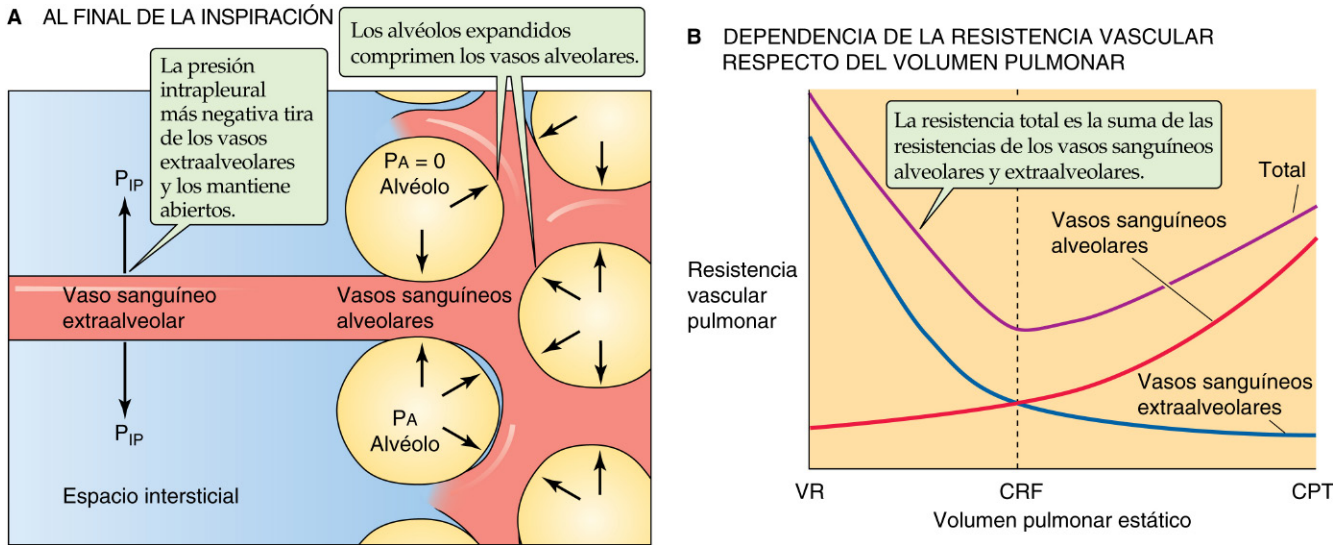


Figura 31-7 Resistencia vascular pulmonar. (**B,** Datos tomados de Murray JF: The Normal Lung, 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1986.)

La presión que hay dentro de estos vasos varía con el *ciclo cardíaco;* de hecho, el lecho capilar pulmonar es uno de los pocos en los que el flujo es pulsátil (v. pág. 513). La presión dentro de los vasos alveolares también depende mucho de su posición vertical en relación con la aurícula izquierda: cuanto más alto esté el vaso, menor será la presión.

La presión en los alvéolos varía con el *ciclo respiratorio.* Cuando no hay flujo aéreo y la glotis está abierta, la P_A es igual que la P_B (es decir, es 0 cmH_2O). Por otro lado, la P_A es negativa en inspiración y positiva en espiración. Una combinación de presión intravascular elevada y P_A negativa tiende a dilatar los vasos alveolares distensibles, lo que reduce su resistencia. Sin embargo, una combinación de presión intravascular baja y P_A positiva comprime estos vasos, incrementando su resistencia.

Los cambios del *volumen pulmonar* (V_P) tienen efectos característicos sobre los vasos alveolares. Para mantener la sencillez, aquí asumimos que, siempre que examinamos un nuevo V_P, el flujo aéreo se ha detenido, de manera que la P_A es cero. A medida que aumenta el V_P, las paredes alveolares se distienden cada vez más. En consecuencia, los vasos alveolares se distienden en su eje longitudinal, pero están comprimidos cuando se los ve en un corte transversal. Estos dos efectos tienden a elevar la resistencia vascular. Por tanto, a medida que aumenta el V_P, también se incrementa la resistencia de los vasos alveolares (v. fig. 31-7*B,* curva roja).

Vasos extraalveolares Como no están rodeados por alvéolos, los vasos extraalveolares son sensibles a la presión intrapleural (v. fig. 31-7*A*). Una vez más, para mantener la sencillez, analizamos el efecto de la modificación del V_P después de que el flujo aéreo ya se haya detenido. Los valores cada vez más negativos de la P_{IP} necesarios para alcanzar volúmenes pulmonares cada vez mayores también incrementan la P_{TM} de los vasos extraalveolares y tienden a dilatarlos. Por tanto, a medida que aumenta el V_P, disminuye la resistencia de los vasos extraalveolares (v. fig. 31-7*B,* curva azul).

En resumen, los aumentos del V_P tienden a comprimir los vasos alveolares y de esta forma aumentar su resistencia, aunque expanden los vasos extraalveolares y de esta forma reducen su resistencia. El efecto neto sobre la resistencia vascular pulmonar total del aumento del V_P desde el volumen residual (VR) hasta la CPT es bifásico (v. fig. 31-7*B,* curva morada). Comenzando en el VR, el aumento del V_P primero hace que disminuya la resistencia vascular pulmonar porque predomina la dilatación de los vasos extraalveolares. La resistencia vascular pulmonar alcanza su valor mínimo aproximadamente en la CRF. Los aumentos adicionales del V_P (como durante la inspiración tranquila) incrementan la resistencia total, porque predomina el aplastamiento de los vasos alveolares. N31-11

Los aumentos de la presión arterial pulmonar reducen la resistencia vascular pulmonar mediante el reclutamiento y la distensión de los capilares pulmonares

Aunque la circulación pulmonar normalmente es un sistema de baja resistencia en condiciones de reposo, tiene una notable capacidad para reducir aún más su resistencia. Durante el ejercicio, aumentos del gasto cardíaco de 2-3 veces pueden producir un aumento tan solo pequeño de la presión arterial pulmonar media. En otras palabras, un aumento ligero de la presión arterial pulmonar es de alguna forma capaz de *reducir* mucho la resistencia (fig. 31-8*A*) y de esta forma *aumentar* mucho el flujo (v. fig. 31-8*B*). Esta conducta es una propiedad general de un lecho vascular pasivo/elástico (v. fig. 19-7*A,* curva roja). Aquí actúan dos mecanismos «pasivos» (es decir, mecanismos que no se relacionan con cambios «activos» del tono del músculo liso vascular): el reclutamiento y la distensión de los capilares pulmonares. Sin embargo, antes de que podamos comprender cualquiera de estos dos cambios, debemos describir de manera más detallada los capilares pulmonares en «reposo».

En condiciones de «reposo» (es decir, a valores relativamente bajos de presión arterial pulmonar), algunos capilares pulmonares están abiertos y conducen sangre, otros están abiertos, pero no conducen cantidades importantes de sangre, y otros están cerrados (v. fig. 31-8*C*). ¿Por qué algunos capilares están **abiertos,** pero no tienen flujo? En una red capilar con muchas anastomosis podrían existir diferencias en la presión impulsora. Además, diferencias

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N31-11 Factores adicionales que afectan a la resistencia de los vasos pulmonares

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

Vasos alveolares

En las páginas 684-685 se ha señalado que hay dos factores principales que afectan al calibre de los vasos alveolares (es decir, los vasos rodeados por alvéolos): 1) la presión transmural, y 2) el volumen pulmonar (V_P) por sí mismo. El ciclo cardíaco y el ciclo respiratorio son dos factores que pueden afectar a la presión transmural de los vasos alveolares. Un tercer factor es un efecto indirecto del aumento del volumen pulmonar. (Este efecto indirecto se suma al efecto directo del aumento del V_P, que estira longitudinalmente los vasos y los aplasta en el plano transversal.) Se van a comparar dos condiciones estáticas: en reposo en la CRF y aguantando la respiración en la CPT. Para conseguir el mayor volumen pulmonar se necesita desplazar la P_{IP} en dirección negativa. Como se ha señalado en la página 685, esta disminución de la P_{IP} dilata los vasos *extra*alveolares. Como el *volumen* de estos vasos aumenta, disminuye la *presión* dentro de todos los vasos del tórax. Esta disminución de la presión intravascular con valores negativos de P_{IP} acentúa el colapso de los vasos alveolares a volúmenes pulmonares elevados.

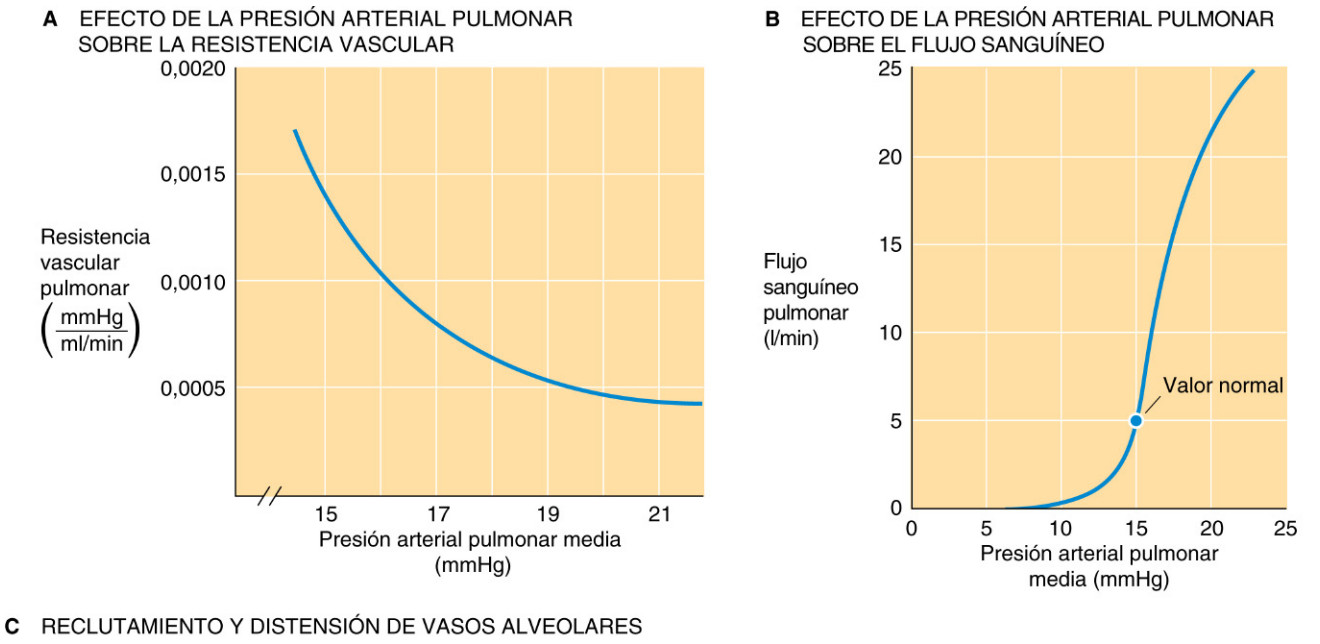
Vasos extraalveolares

En la página 685 se han valorado solo las condiciones estáticas. ¿Qué ocurre cuando, comenzando en la CPT (en la que la P_{IP} en reposo es muy negativa) se hace un *esfuerzo espiratorio* máximo? Instantáneamente, la P_{IP} se hace muy positiva y tiende a colapsar los vasos extraalveolares, de la misma manera que esta maniobra tiende a colapsar las vías respiratorias de conducción (v. págs. 624-626). Sin embargo, el anclaje mecánico (o tracción radial) de otras estructuras a los vasos extraalveolares tiende a oponerse a su colapso, de la misma manera que, a V_P elevados, el anclaje mecánico tiende a mantener abiertas las vías respiratorias de conducción en espiración. No obstante, los efectos del anclaje mecánico disminuyen a medida que disminuye el V_P durante la espiración.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org



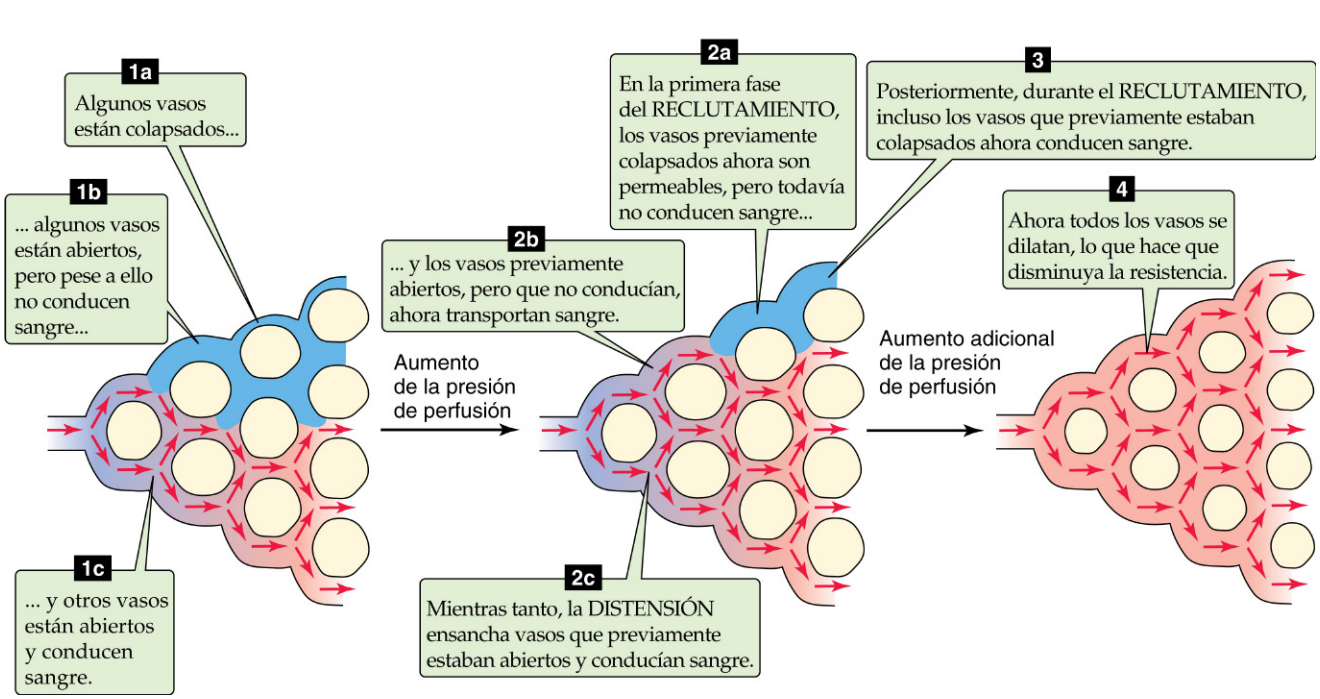


Figura 31-8 Efectos de la presión de perfusión sobre la hemodinámica pulmonar.

aparentemente aleatorias en las dimensiones de los capilares paralelos pueden llevar a diferencias en la resistencia. En los sistemas de baja presión estas pequeñas diferencias de la resistencia absoluta permiten que vías con una resistencia relativamente baja roben flujo de sus vecinas que tienen resistencias ligeramente mayores, dejando algunas vías «abiertas» muy infrautilizadas. Un ejemplo familiar es un tipo de manguera de jardín que se utiliza para regar por goteo los lechos de flores; esta manguera está cerrada en el extremo distal, aunque está perforada con centenares de minúsculos agujeros. Si la presión de agua es baja, solo algunos de los agujeros conducen agua.

¿Por qué algunos vasos paralelos están **cerrados**? Abrir de repente un vaso previamente cerrado exige que la presión de perfusión supere el tono del músculo liso vascular y que alcance la **presión crítica de cierre** de ese vaso (v. pág. 454), que varía de unos vasos a otros. Como analizamos más adelante, los vasos alveolares también pueden estar cerrados porque la presión alveolar es mayor que la presión intravascular y de esta forma aplastan el vaso.

Reclutamiento Imagínese que la presión en el interior de una arteriola pulmonar comienza a un nivel bastante bajo. A medida que aumenta la presión, algunos vasos que estaban completamente *cerrados* pueden abrirse ahora (v. fig. 31-8*C*). De manera similar, capilares que previamente habían estado *abiertos, pero sin conducir,* ahora comienzan a conducir sangre. Cuanto mayor sea el aumento

booksmedicos.org

booksmedicos.org

de la presión de perfusión, mayor será el número de vasos abiertos que conducen sangre. Este reclutamiento de vías capilares paralelas adicionales reduce la resistencia vascular total.

Distensión Una vez que un vaso sanguíneo está abierto y conduce sangre, un aumento adicional de la presión hará que aumente la P_{TM} y de esta forma hará que el vaso se dilate (v. fig. 31-8*C*). El efecto neto es una reducción de la resistencia pulmonar total. Aunque el aumento de presión puede producir simultáneamente reclutamiento y distensión de diversos vasos, la distensión probablemente tienda a producirse después; es decir, la distensión es el principal mecanismo para reducir la resistencia en condiciones en las que la presión inicial era ya relativamente elevada.

La hipoxia es un importante vasoconstrictor, opuesto a su efecto en la circulación sistémica

Además del volumen pulmonar y la presión de perfusión, hay otros diversos factores que pueden modular la resistencia vascular pulmonar.

Oxígeno Los efectos de los cambios de la P_{O_2}, la P_{CO_2} y el pH sobre la resistencia vascular pulmonar son contrarios a los que se observan en la circulación sistémica. Por tanto, la hipoxia produce vasoconstricción pulmonar. Lo que parece ser fundamental no es tanto la P_{O_2} en la luz de las arteriolas y las vénulas como la P_{O_2} en el *aire alveolar* adyacente al vaso sanguíneo. De hecho, la perfusión de la vasculatura pulmonar con una solución hipóxica es mucho menos eficaz que la ventilación de las vías respiratorias con una mezcla de aire pobre en P_{O_2}.

La **vasoconstricción hipóxica** se produce en tejido pulmonar aislado y, por tanto, no depende ni del sistema nervioso ni de las hormonas sistémicas. Por el contrario, generalmente se piensa que una baja P_{O_2} actúa directamente sobre las células musculares lisas vasculares pulmonares. Se desconoce cómo se produce, aunque los mecanismos propuestos incluyen todos los que se han propuesto para la detección de la hipoxia por los quimiorreceptores periféricos y que se analizan en la página 712. De alguna forma la hipoxia inhibe uno o más canales de K^+, con lo que hace que el potencial de membrana de las células musculares lisas vasculares se aleje del potencial de equilibrio para K^+ (E_K). Esta despolarización abre canales de Ca^{2+} activados por voltaje, lo que lleva a una entrada de Ca^{2+} y a la contracción del músculo liso (v. pág. 247).

Dióxido de carbono y pH bajo Una P_{CO_2} alta o un pH intersticial bajo favorece la vasoconstricción, aunque con mucha menos potencia que la hipoxia. La P_{CO_2} elevada puede producir su efecto mediante una reducción del pH del líquido extracelular o intracelular. Siguiendo un patrón general que se repite en el control de la ventilación (v. pág. 716), la hipoxia hace que las células musculares lisas vasculares sean más sensibles a la acidosis respiratoria.

Sistema nervioso autónomo La inervación simpática y parasimpática de la vasculatura pulmonar es mucho menos abundante que la de la circulación sistémica. El aumento del tono simpático parece reducir la distensibilidad (es decir, aumentar la rigidez) de las paredes de las arterias pulmonares sin aumentar la resistencia en sí misma. El aumento del tono parasimpático produce una vasodilatación ligera cuya importancia se desconoce.

Hormonas y otras sustancias humorales Los vasos sanguíneos pulmonares son relativamente *poco sensibles* a las hormonas y otras moléculas de transducción de señales. En la tabla 31-2 se resumen las acciones de algunos factores que modifican la resistencia vascular pulmonar.

TABLA 31-2 Cambios o sustancias que afectan a la resistencia vascular pulmonar

DILATADORES	CONSTRICTORES
↑ $P_{A_{O_2}}$	↓ $P_{A_{O_2}}$
↓ $P_{A_{CO_2}}$	↑ $P_{A_{CO_2}}$
↑ pH	↓ pH
Histamina, agonistas H_2	Histamina, agonistas H_1
PGI_2 (prostaciclina), PGE_1	Tromboxano A_2, $PGF_{2\alpha}$, PGE_2
Agonistas β-adrenérgicos (p. ej., isoproterenol)	Agonistas α-adrenérgicos
Bradicinina	Serotonina
Teofilina	Angiotensina II
Acetilcolina	
NO	

PG, prostaglandina.

Debido a la gravedad, la perfusión regional en una persona erguida es mucho mayor cerca de la base que en el vértice pulmonar

En lo relativo a la perfusión, igual que con la ventilación, no todos los alvéolos son iguales. En primer lugar, diferencias *microscópicas* o *locales* de la resistencia vascular pulmonar dan lugar a las correspondientes diferencias locales en la perfusión. Por supuesto, las alteraciones patológicas pueden ampliar estas diferencias. Además, la gravedad produce grandes diferencias *regionales* de la perfusión que podemos evaluar utilizando una técnica de imagen con ^{133}Xe. En la figura 31-5*A* se utiliza la inhalación de gas ^{133}Xe para medir la uniformidad de la *ventilación*. En la figura 31-9*A*, se equilibra una solución salina con una mezcla de gases que contiene ^{133}Xe y después se inyecta la solución por vía intravenosa mientras el paciente aguanta la respiración. Cuando el ^{133}Xe llega a los pulmones, entra rápidamente en el aire alveolar, puesto que el Xe es poco soluble en agua. Una gammagrafía pulmonar muestra la distribución de la radiactividad, que ahora refleja la uniformidad regional de la *perfusión*. Si se normaliza la captación del ^{133}Xe para tener en consideración las diferencias en el volumen pulmonar regional, igual que se hizo para la gammagrafía de ventilación, entonces se puede obtener una gráfica que muestra que el flujo sanguíneo varía desde la parte inferior hasta la superior del pulmón de una persona erguida.

Los resultados de este estudio de perfusión con ^{133}Xe muestran que, cuando la persona está erguida, la perfusión ($\dot{Q}$) es máxima cerca de la base de los pulmones y disminuye hacia niveles bajos cerca del vértice (v. fig. 31-9*B*). Obsérvese también que, aunque la $\dot{Q}$ regional es máxima *cerca* de la base pulmonar, la $\dot{Q}$ disminuye algo desde este valor máximo a medida que nos acercamos a las porciones más basales. Con el ejercicio aumenta la perfusión en todas las regiones del pulmón, aunque se incrementa más cerca del vértice, de manera que la falta de uniformidad de la perfusión es menor.

¿Por qué tiene la $\dot{Q}$ esta peculiar dependencia de la altura? Las respuestas básicas son las mismas que las que se dieron a la pregunta similar que planteamos sobre la falta de uniformidad

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

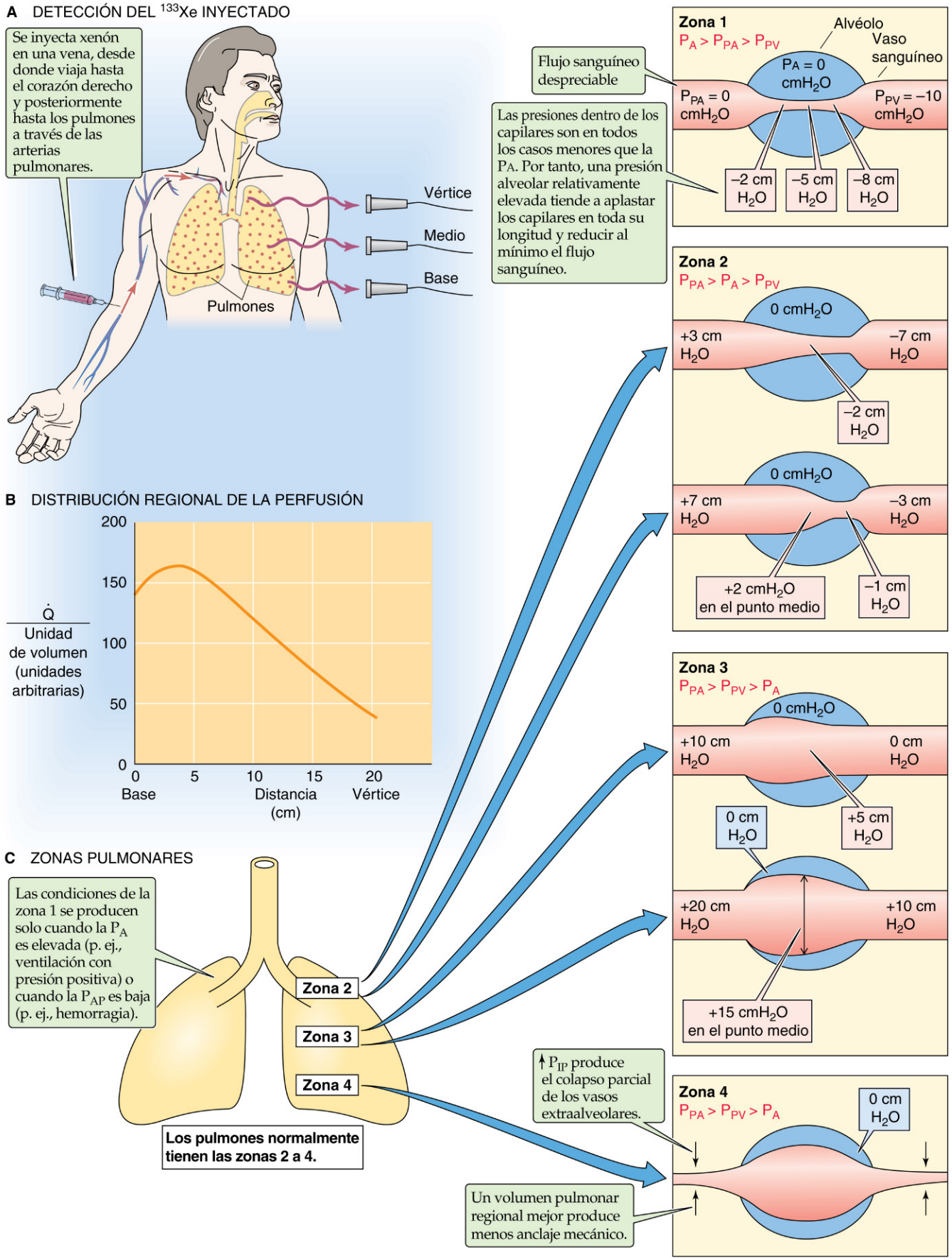


Figura 31-9 Falta de uniformidad fisiológica de la perfusión pulmonar.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

regional de la *ventilación:* la **postura** y la **gravedad.** Por tanto, estar erguido sobre la cabeza invertiría la relación flujo-altura y podríamos esperar que las diferencias de flujo relacionadas con la altura fueran mínimas en condiciones de microgravedad.

En la figura 31-9*C* se muestra que se puede dividir el pulmón vertical en cuatro zonas según las relaciones entre las diversas presiones. Definimos las tres primeras zonas por la manera en la que los vasos sanguíneos *alveolares* están afectados por los valores relativos de tres presiones diferentes: presión alveolar (P_A), la presión dentro de las arteriolas pulmonares (P_{AP}) y la presión dentro de las vénulas pulmonares (P_{VP}). En la cuarta zona, por el contrario, nos centramos en la manera en la que la presión intrapleural (P_{IP}) afecta a los vasos extraalveolares.

Zona 1: $P_A > P_{AP} > P_{VP}$ Estas condiciones se dan en el vértice del pulmón en determinadas circunstancias. La característica definitoria de un vaso alveolar de la zona 1 es que la P_{AP} y la P_{VP} son tan bajas que han disminuido por debajo de la P_A.

Al nivel de la aurícula izquierda (el punto de referencia para las mediciones de la presión), la P_{AP} *media* es ~15 mmHg (v.tabla 31-1), que, como el mercurio es 13,6 veces más denso que el agua, corresponde a ~20 cmH_2O (v. fig. 31-9*C,* ilustración inferior para la zona 3). De manera similar, la P_{VP} media es ~8 mmHg, o ~10 cmH_2O. A medida que ascendemos hasta zonas próximas al vértice de un pulmón vertical, las presiones reales en la luz de las arteriolas y las vénulas pulmonares disminuyen 1 cmH_2O por cada 1 cm de ascenso vertical. En el caso hipotético en el que los alvéolos del vértice pulmonar estuvieran 20 cm por encima del nivel de la aurícula izquierda, la P_{AP} media de estos alvéolos sería 0 cmH_2O (v. fig. 31-9*C,* zona 1). La correspondiente P_{VP} sería ~ − 10 cmH_2O. La presión dentro del capilar pulmonar (Pc) sería intermedia, tal vez −5 cmH_2O. En principio fluiría sangre a través de este capilar, con una presión impulsora de ~10 cmH_2O, de no ser por la presión en el interior de los alvéolos circundantes, que es de 0 cmH_2O entre respiraciones. Por tanto, como la P_A es mucho mayor que la Pc, la P_{TM} negativa (v. pág. 414) tendería a aplastar los capilares y reducir el flujo sanguíneo.

Afortunadamente, las condiciones de la zona 1 no existen en personas normales en reposo. Sin embargo, pueden producirse si hay una disminución suficiente de la P_{AP} (p. ej., en la hemorragia) o un aumento suficiente de la P_A (p. ej., en la **ventilación a presión positiva**).

Zona 2: $P_{AP} > P_A > P_{VP}$ Estas condiciones normalmente se dan desde el vértice hasta la porción media del pulmón. La característica que define la zona 2 es que la P_{AP} y la P_{VP} medias son suficientemente elevadas, de manera que la P_A se encuentra entre ellas (v. fig. 31-9*C,* zona 2). Por tanto, en el extremo arteriolar, la P_{TM} positiva hace que el vaso alveolar se dilate. Al avanzar por el capilar, sin embargo, la presión luminal disminuye gradualmente hasta por debajo de la P_A, de manera que la P_{TM} negativa comprime el vaso, elevando la resistencia y de esta forma reduciendo el flujo. A medida que vamos hacia abajo en la zona 2, la fuerza de aplastamiento disminuye porque las presiones hidrostáticas en la arteriola, el capilar y la vénula aumentan en paralelo 1 cmH_2O por cada 1 cm de descenso (v. fig. 31-9*C,* ilustraciones superior → inferior para la zona 2). De manera simultánea disminuye la resistencia. La conversión de un vaso cerrado (o un vaso que está abierto, pero que no conduce) en un vaso que conduce sangre por el aumento de la P_{AP} y la P_{VP} es un ejemplo de reclutamiento.

Zona 3: $P_{AP} > P_{VP} > P_A$ Estas condiciones se dan en las zonas inferior y media del pulmón. La característica que define la zona 3 es que la P_{AP} y la P_{VP} medias son tan elevadas que ambas son mayores que la P_A (v. fig. 31-9*C,* zona 3). Por tanto, la P_{TM} es positiva en toda la longitud del vaso alveolar y tiende a dilatarlo. A medida que descendemos en la zona 3, las presiones hidrostáticas de la arteriola, el capilar y la vénula siguen aumentando 1 cmH_2O por cada 1 cm de descenso. Como la P_A entre respiraciones no varía con la altura en el pulmón, la presión cada vez mayor del vaso alveolar produce una P_{TM} cada vez mayor, lo que hace que el vaso se dilate cada vez más, un ejemplo de **distensión** (v. fig. 31-9*C,* ilustraciones superior → inferior para la zona 3). Esta distensión produce una disminución gradual de la resistencia de los capilares a medida que descendemos en la zona 3. Por tanto, aunque la fuerza impulsora ($P_{AP} - P_{VP}$) se mantiene constante, la perfusión aumenta hacia la base del pulmón.

El montaje en el que una P_{TM} variable controla el flujo se conoce como **resistor de Starling.** No debe olvidarse que la fuerza impulsora ($P_{AP} - P_{VP}$) es constante en todas las zonas.

Zona 4: $P_{AP} > P_{VP} > P_A$ Estas condiciones se dan en las partes más inferiores de las bases pulmonares. En la zona 4, los *vasos alveolares* se comportan como en la zona 3; se dilatan más a medida que descendemos hacia la base pulmonar. Sin embargo, los *vasos extraalveolares* se comportan de manera distinta. En la base del pulmón es donde alcanza la P_{IP} su valor menos negativo (v. fig. 31-5*C*). Por tanto, a medida que nos acercamos a la zona más inferior del pulmón, las fuerzas de distensión que actúan sobre los vasos sanguíneos extraalveolares se desvanecen y aumenta la resistencia de estos vasos extraalveolares (v. fig. 31-9*C,* zona 4). Debe recordarse que hemos visto un efecto similar, a nivel de todo el pulmón (v. fig. 31-7*B,* curva azul), en la situación en la que la resistencia de los vasos extraalveolares aumentaba a medida que disminuía el volumen pulmonar (es decir, cuando la P_{IP} se hacía menos negativa). Como estos vasos extraalveolares son tributarios o drenan en los vasos alveolares, $\dot{Q}$ comienza a disminuir desde su valor máximo a medida que nos acercamos a las porciones más basales de los pulmones (v. fig. 31-9*B*).

Estas zonas son *fisiológicas,* no anatómicas. Los límites entre las zonas no están fijos ni son nítidos. Por ejemplo, los límites pueden descender en la ventilación a presión positiva (que aumenta la P_A) y pueden ascender con el ejercicio (que aumenta la P_{AP}). En nuestro análisis de las zonas pulmonares hemos asumido de forma tácita que la P_A siempre es cero y que los valores de la P_{AP} y la P_{VP} se mantienen estables y dependen únicamente de la altura en el pulmón. En la vida real, por supuesto, las cosas son más complicadas. Durante el ciclo respiratorio la P_A se hace negativa en inspiración (favoreciendo la dilatación de los vasos alveolares) y positiva durante la inspiración. Durante el ciclo cardíaco, la presión dentro de las arteriolas y los capilares pulmonares es máxima durante la sístole (favorece la dilatación del vaso) y mínima durante la diástole. Por tanto, cabría esperar que el flujo sanguíneo a través de un vaso alveolar fuera máximo cuando la inspiración coincide con la sístole.

EQUILIBRIO ENTRE VENTILACIÓN Y PERFUSIÓN

Cuanto mayor sea el cociente ventilación-perfusión, mayor será la P_{O_2} y menor la P_{CO_2} en el aire alveolar

En la figura 31-4 hemos visto que, manteniendo iguales todos los demás factores, la ventilación alveolar determina la P_{O_2} y la P_{CO_2} alveolares. Cuanto mayor sea la ventilación, más se aproximarán la $P_{A_{O_2}}$ y la $P_{A_{CO_2}}$ a sus respectivos valores en el aire inspirado. Sin embargo, en la figura 31-4 realmente nos estábamos centrando en la ventilación alveolar *total* y cómo influye en la P_{O_2} y la P_{CO_2} alveolares *medias,* o idealizadas. De hecho, ya hemos visto que tanto

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

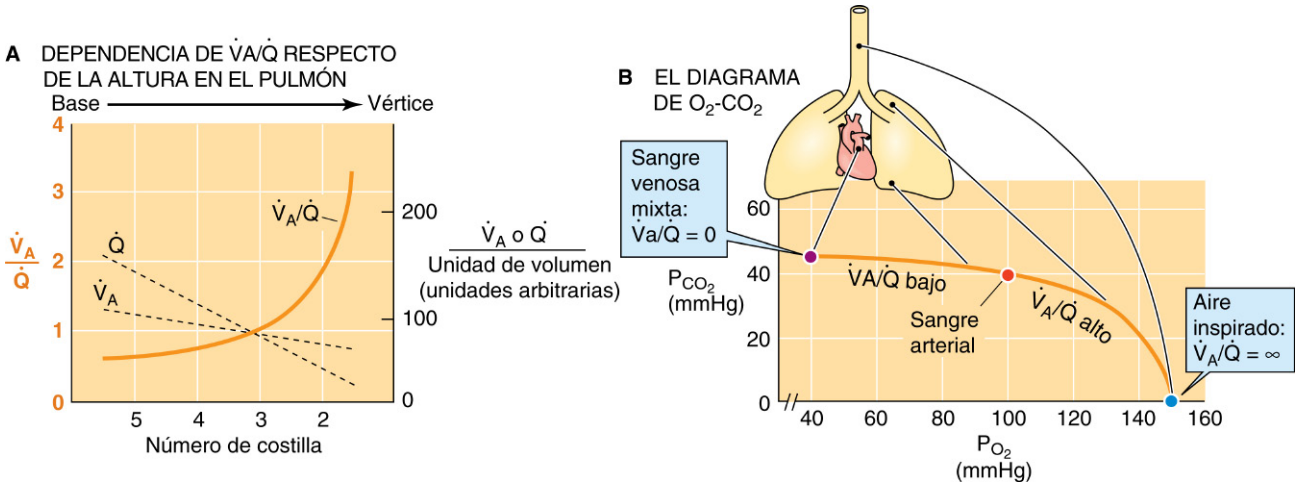


Figura 31-10 Diferencias regionales del cociente $\dot{V}_A/\dot{Q}$ y de la composición del gas alveolar. (Datos tomados de West JB: Ventilation/Blood Flow and Gas Exchange. Oxford, UK, Blackwell, 1985.)

TABLA 31-3 Efecto de las diferencias regionales del cociente $\dot{V}_A/\dot{Q}$ sobre la composición del aire alveolar y la sangre de los capilares pulmonares

LOCALIZACIÓN	FRACCIÓN DEL VOLUMEN PULMONAR TOTAL	$\dot{V}_A/\dot{Q}$	P_{O_2} (mmHg)	P_{CO_2} (mmHg)	pH	$\dot{Q}$ (l/min)
Vértice	7%	3,3	132	28	7,55	0,07
Base	13%	0,6	89	42	7,38	1,3
Total	100%	0,84*	100	40	7,40	5,0

*Dado que el transporte tanto de O_2 como de CO_2 está limitado por la perfusión, asumimos que los valores de P_{O_2} y P_{CO_2} al final del capilar son los mismos que sus respectivos valores alveolares. Si la ventilación alveolar total de los dos pulmones es 4,2 l/min, y si el gasto cardíaco (es decir, la perfusión) es 5 l/min, entonces el cociente $\dot{V}_A/\dot{Q}$ total de los dos pulmones es (4,2 l/min)/(5 l/min) = 0,84.
Modificada de West JB: Ventilation/Blood Flow and Gas Exchange. Oxford, UK, Blackwell, 1989.

la ventilación como la perfusión varían de unos alvéolos a otros. En cualquier grupo de alvéolos, cuanto mayor sea la ventilación local más se aproximará la composición del aire alveolar local a la del aire inspirado. De manera similar, como el flujo sanguíneo retira O_2 del aire alveolar y añade CO_2, cuanto mayor sea la perfusión, más se acercará la composición del aire alveolar local a la de la sangre venosa mixta. Por tanto, el **cociente ventilación-perfusión ($\dot{V}_A/\dot{Q}$) local** determina la $P_{A_{O_2}}$ y la $P_{A_{CO_2}}$ locales.

Se podría considerar que los alvéolos son campos de deporte en los que la ventilación y la perfusión están enzarzadas en una lucha continua por el control de la composición del aire alveolar. Cuando la ventilación lleva la delantera, la $P_{A_{O_2}}$ aumenta y la $P_{A_{CO_2}}$ disminuye. Cuando predomina la perfusión, estos parámetros cambian en la dirección opuesta.

Podría considerarse que una analogía física de esta lucha por el control de la Po es el agua que fluye (análogo a la $\dot{V}_A$) desde un grifo hacia un fregadero (alvéolos); el agua sale ($\dot{Q}$) a través de un sumidero con una abertura ajustable. Si la abertura del sumidero está en la posición media y empezamos a hacer fluir agua con una velocidad moderadamente rápida, entonces el nivel del agua ($P_{A_{O_2}}$) aumentará gradualmente y alcanzará un estado de equilibrio. El aumento del caudal de entrada del agua ($\dot{V}_A$) hará que aumente el nivel del agua ($P_{A_{O_2}}$) hasta que el producto de la altura equivalente de presión por la conductancia del sumidero sea suficientemente elevado para hacer que el agua salga por el sumidero con tanta rapidez como entra el agua. Si aumentamos la abertura del drenaje y, de esta manera, el caudal de salida del agua ($\dot{Q}$), entonces el nivel del agua ($P_{A_{O_2}}$) disminuirá hasta que la disminución de la altura equivalente de presión corresponda al aumento de la conductancia del sumidero, de manera que, una vez más, el caudal de entrada y el de salida de agua estén equilibrados. De la misma manera que un cociente grifo-sumidero elevado elevará el nivel del agua, un cociente $\dot{V}_A/\dot{Q}$ elevado hará que aumente la P_{O_2} alveolar.

Debido a la acción de la gravedad, el cociente $\dot{V}_A/\dot{Q}$ regional en una persona erguida es mayor en el vértice pulmonar que en la base

Ya hemos visto que cuando una persona está erguida en un campo gravitacional, la ventilación disminuye desde la base hasta el vértice del pulmón (v. fig. 31-5*B*) y que la perfusión también disminuye, pero con más rapidez (v. fig. 31-9*B*). Por ello no es sorprendente que el propio cociente $\dot{V}_A/\dot{Q}$ varíe con la altura en el pulmón (fig. 31-10*A*). El cociente $\dot{V}_A/\dot{Q}$ alcanza su mínimo valor cerca de la base, donde $\dot{Q}$ es mayor que $\dot{V}_A$. El cociente aumenta gradualmente hasta 1 aproximadamente al nivel de la tercera costilla y sigue aumentando hasta el vértice, donde $\dot{Q}$ disminuye más rápidamente que $\dot{V}_A$.

En la tabla 31-3 se muestra de qué manera las diferencias del cociente $\dot{V}_A/\dot{Q}$ en el vértice y la base de los pulmones influyen en la composición regional del aire alveolar. En el vértice (el 7% más rostral del volumen pulmonar en este ejemplo), donde el cociente $\dot{V}_A/\dot{Q}$ es máximo, la P_{O_2} y la P_{CO_2} alveolares se aproximan más a sus valores en el aire inspirado. Como el transporte tanto de O_2 como de CO_2 a través de la barrera hematogaseosa está **limitado por la perfusión** (v. págs. 671-673), el O_2 y el CO_2 se han equilibrado por completo entre el aire alveolar y la sangre al final de los capilares pulmonares. En consecuencia, la sangre que sale del vértice tiene

booksmedicos.org

booksmedicos.org

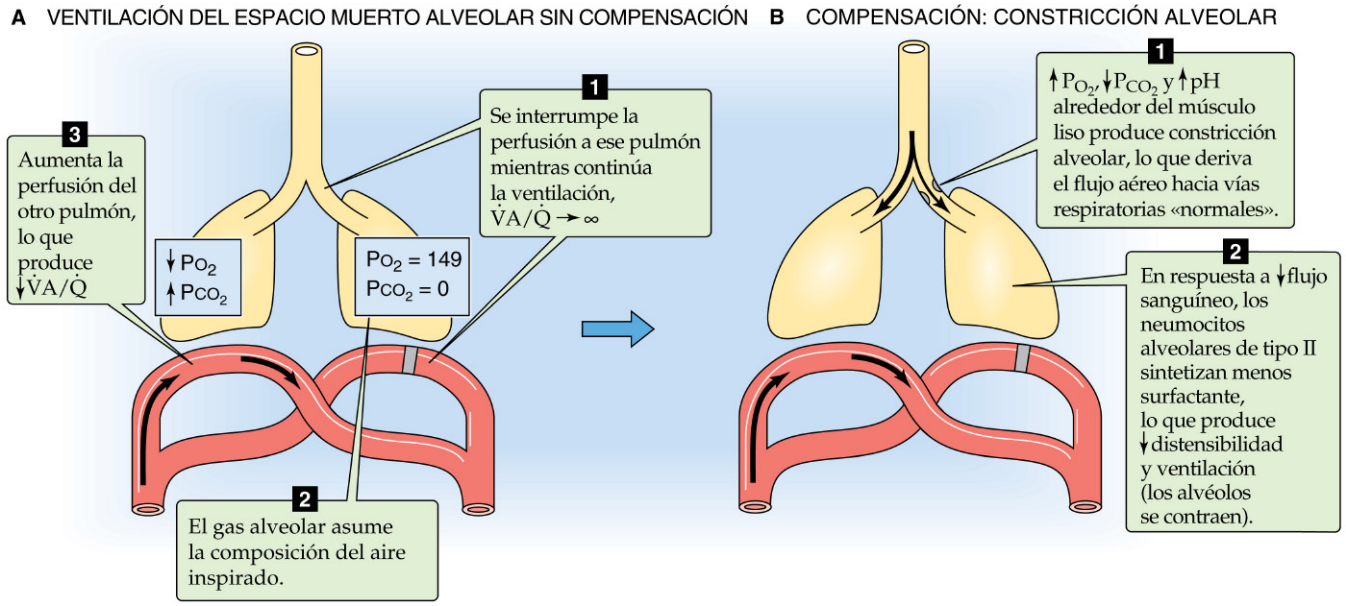


Figura 31-11 Desequilibrio de $\dot{V}_A/\dot{Q}$ extremo y respuesta compensadora: ventilación del espacio muerto alveolar.

la misma P_{O_2} elevada y la misma P_{CO_2} baja que el aire alveolar. Por supuesto, la P_{CO_2} relativamente baja produce una *alcalosis respiratoria* (v. pág. 634) en la sangre que sale del vértice.

La situación es justamente la contraria cerca de la base pulmonar (el 13% más caudal del volumen pulmonar en este ejemplo). Como aquí el cociente $\dot{V}_A/\dot{Q}$ es mínimo, la P_{O_2} y la P_{CO_2} alveolares tienden más hacia sus valores en la sangre venosa mixta. ¿Qué efecto tienen estas diferentes regiones del pulmón, cada una con su propio cociente $\dot{V}_A/\dot{Q}$, sobre la composición de la sangre arterial sistémica? Cada región tiene una contribución que es proporcional a su flujo sanguíneo (v. la columna del extremo derecho de la tabla 31-3). Como el vértice está poco perfundido, tiene tan solo una pequeña contribución a la composición total de la sangre arterial. Por otro lado, el tejido pulmonar de la base pulmonar, que recibe ~26% del gasto cardíaco total, tiene una contribución importante. En consecuencia, la composición media de la sangre que sale del pulmón refleja más aproximadamente la composición de la sangre que se había equilibrado con el aire en la base pulmonar.

El **diagrama de O_2-CO_2** que se presentó en la figura 29-11 es una herramienta útil para mostrar de qué manera los diferentes cocientes $\dot{V}_A/\dot{Q}$ de las diversas partes del pulmón producen diferentes composiciones de los gases sanguíneos. La curva de la figura 31-10*B* representa todas las posibles combinaciones de P_{O_2} y P_{CO_2} en el aire alveolar o en la sangre del extremo del capilar pulmonar. El **aire inspirado** saturado con H_2O (P_{O_2} = 149, P_{CO_2} = ~0 mmHg) representa el extremo que está más a la derecha del diagrama. Por definición, el cociente $\dot{V}_A/\dot{Q}$ del aire inspirado es ∞, porque no entra en contacto con la sangre de los capilares pulmonares. La **sangre venosa mixta** (P_{O_2} = 40, P_{CO_2} = 46 mmHg) representa el otro extremo. Por definición, el cociente $\dot{V}_A/\dot{Q}$ de la sangre venosa mixta es cero porque todavía no ha entrado en contacto con el aire alveolar. Después de haber establecido los puntos finales del diagrama, ahora podemos predecir (con la ayuda de la ecuación del gas alveolar, v. ecuación 31-17; el efecto Bohr, v. pág. 652; y el efecto Haldane, v. pág. 657) todas las combinaciones de P_{O_2} y P_{CO_2} en las diversas partes del pulmón. Como se muestra en la figura 31-10*B*, la base, la porción media y el vértice de los pulmones corresponden a puntos a lo largo del diagrama de O_2-CO_2 que están entre la sangre venosa mixta en un extremo y el aire inspirado en el otro.

La ventilación de los alvéolos no perfundidos ($\dot{V}_A/\dot{Q}$ local = ∞) desencadena una broncoconstricción compensadora y una disminución de la producción de surfactante

Los efectos de la gravedad sobre la ventilación y la perfusión hacen que el cociente $\dot{V}_A/\dot{Q}$ regional varíe mucho, incluso en unos pulmones idealizados (v. fig. 31-10*A*). Sin embargo, variaciones fisiológicas y patológicas, microscópicas o locales, de la ventilación y la perfusión pueden producir desequilibrios aún mayores del cociente $\dot{V}_A/\dot{Q}$, cuyos extremos son la ventilación del espacio muerto alveolar (este apartado) y el cortocircuito (apartado siguiente).

Ventilación del espacio muerto alveolar En un extremo del espectro de desequilibrios de $\dot{V}_A/\dot{Q}$ está el bloqueo del flujo sanguíneo que se dirige a un grupo de alvéolos. Por ejemplo, si ligáramos la arteria pulmonar que vasculariza un pulmón, los alvéolos afectados no recibirían perfusión, aun cuando la ventilación inicialmente se mantendría de forma normal (fig. 31-11*A*). Ya hemos visto que este espacio muerto alveolar, junto con el espacio muerto anatómico, constituye el espacio muerto fisiológico (v. ecuación 31-8). La ventilación de los alvéolos no perfundidos se denomina *ventilación del espacio muerto alveolar* porque no contribuye al intercambio gaseoso. Por tanto, estos alvéolos se comportan como vías respiratorias de conducción. N31-12

Una causa natural de ventilación del espacio muerto alveolar es la embolia de pulmón, que obstruye el flujo sanguíneo que se dirige a un grupo de alvéolos. Como una tarea del pulmón es filtrar émbolos pequeños de la sangre (v. pág. 600), el pulmón debe enfrentarse de manera recurrente a pequeñas regiones en las que hay ventilación del espacio muerto alveolar. En el momento en el que se interrumpe el flujo sanguíneo, los alvéolos irrigados por los vasos afectados contienen aire alveolar normal. Sin embargo, cada ciclo de inspiración y espiración sustituye parte del aire alveolar viciado por aire inspirado limpio. Como no se produce intercambio de O_2 y CO_2 entre estos alvéolos no perfundidos y la sangre de los capilares pulmonares, el gas alveolar alcanza gradualmente la composición del aire inspirado húmedo, de manera que la P_{O_2} alveolar aumenta hasta ~149 mmHg y la P_{CO_2} disminuye hasta

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N31-12 Notas sobre las diferencias entre el espacio muerto anatómico y el fisiológico

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

Hay una diferencia fundamental entre el espacio muerto anatómico y el alveolar. Las **vías respiratorias de conducción** están en serie y son proximales a los alvéolos. Las vías respiratorias de conducción tienen la composición del aire inspirado solo después de una *inspiración;* después de una *espiración* tienen la composición del aire alveolar. Por otro lado, los **alvéolos no perfundidos** están en paralelo con alvéolos normales y tienen la composición del aire inspirado, independientemente de la posición en el ciclo respiratorio.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

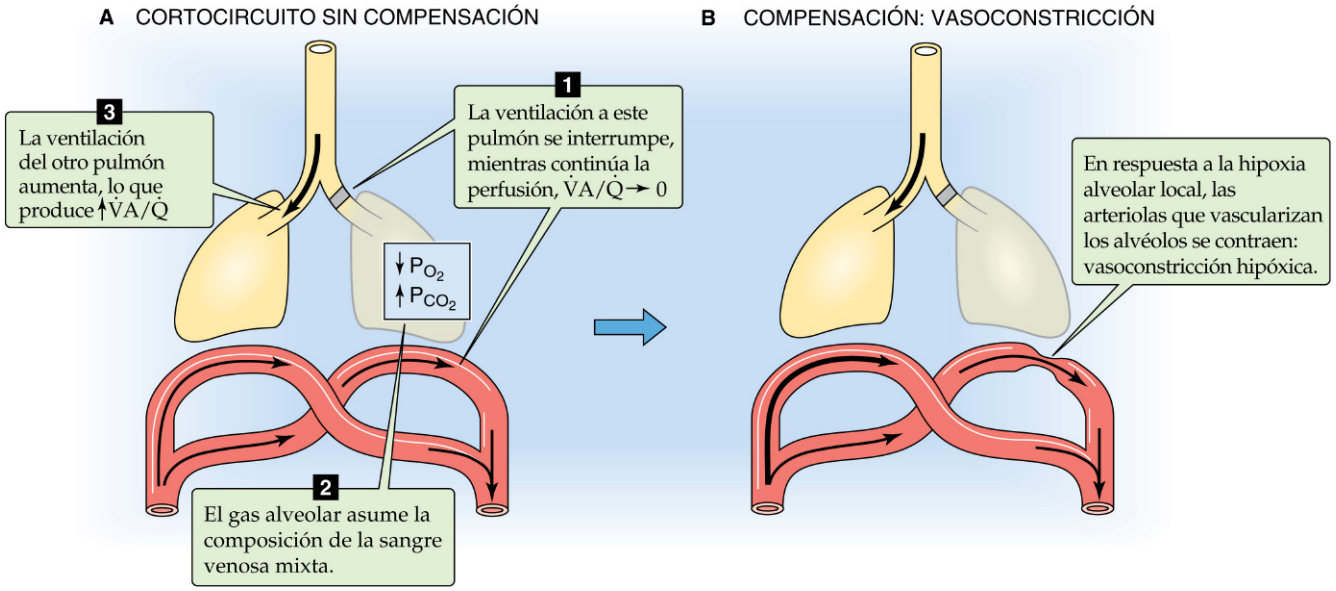


Figura 31-12 Desequilibrio de $\dot{V}_A/\dot{Q}$ extremo y respuesta compensadora: cortocircuito.

~0 mmHg (v. fig. 31-11*A*, paso 2). Por definición, el espacio muerto alveolar tiene un cociente $\dot{V}_A/\dot{Q}$ de ∞, tal y como describe el punto marcado con «Aire inspirado» del eje de abscisas de un diagrama de O_2-CO_2 (v. fig. 31-10*B*).

Redistribución del flujo sanguíneo El bloqueo del flujo sanguíneo hacia un grupo de alvéolos deriva la sangre hacia otros alvéolos «normales», que entonces tienen cierto grado de hiperperfusión. Por tanto, el bloqueo no solamente aumenta el cociente $\dot{V}_A/\dot{Q}$ en los alvéolos distales al bloqueo, sino que también reduce el cociente $\dot{V}_A/\dot{Q}$ en otras regiones. La redistribución del flujo sanguíneo acentúa de esta forma la falta de uniformidad de la ventilación.

Regulación de la ventilación local Como la ventilación del espacio muerto alveolar hace que la P_{CO} disminuya hasta ~0 mmHg en los alvéolos distales, produce una alcalosis respiratoria (v. pág. 634) en el líquido intersticial circundante. Estos cambios locales activan una **constricción bronquiolar** compensadora en los tejidos adyacentes (v. fig. 31-11*B*), de manera que en un período de segundos a minutos el flujo aéreo se deriva parcialmente desde los alvéolos no perfundidos hacia los alvéolos normales, hacia los cuales ya se está derivando el flujo sanguíneo. Esta compensación es lógica desde el punto de vista teleológico, porque tiende a corregir las desviaciones del cociente $\dot{V}_A/\dot{Q}$ tanto en los alvéolos no perfundidos como en los alvéolos normales. Se desconoce el mecanismo preciso de la constricción bronquiolar, aunque el músculo liso bronquiolar se puede contraer, al menos en parte, en respuesta a un pH extracelular elevado. N31-13

Además de una alcalosis respiratoria local, la eliminación de la perfusión tiene una segunda consecuencia. Distalmente al bloqueo, los neumocitos de tipo II alveolares sufren carencia de diversos nutrientes, entre ellos los lípidos que necesitan para elaborar el surfactante pulmonar. (Estas células nunca tienen carencia de O_2.) Como consecuencia de la disminución del flujo sanguíneo, la **producción de surfactante** *disminuye* durante un período de horas o días. El resultado es una disminución local de la distensibilidad, lo cual reduce aún más la ventilación local.

Estas respuestas compensadoras (constricción bronquiolar, es decir, aumento de la resistencia, una propiedad de las vías respiratorias de conducción, y disminución de la producción de surfactante, es decir, reducción de la distensibilidad, una propiedad de los alvéolos) actúan adecuadamente solo si el espacio muerto alveolar es relativamente pequeño, de manera que hay un gran volumen de tejido sano hacia el cual se puede derivar el flujo aéreo.

La perfusión de alvéolos no ventilados ($\dot{V}_A/\dot{Q}$ local = 0) produce una vasoconstricción hipóxica compensadora

Cortocircuito La ventilación del espacio muerto alveolar está en un extremo del espectro de desequilibrios del cociente $\dot{V}_A/\dot{Q}$. En el extremo opuesto está el cortocircuito, el paso del flujo sanguíneo por alvéolos no ventilados. Por ejemplo, si ligamos un bronquio principal, entonces el aire inspirado no puede aportar aire limpio a los alvéolos distales a la obstrucción (v. fig. 31-12*A*). En consecuencia, la sangre venosa mixta que perfunde los alvéolos no ventilados realiza un «cortocircuito» desde el lado derecho del corazón hasta el lado izquierdo, sin beneficiarse de la ventilación. Cuando la sangre venosa que ha pasado por el cortocircuito, que tiene un O_2 bajo, se mezcla con la sangre venosa que no ha pasado por el cortocircuito y que tiene un O_2 elevado (y que *sí* ha sido ventilada), la consecuencia es que la mezcla tiene una P_{O_2} menor de lo normal, lo cual produce hipoxia en las arterias sistémicas. Se puede calcular la magnitud del cortocircuito a partir del grado de hipoxia. N31-14

Entre las causas naturales de obstrucción de las vías respiratorias están la aspiración de un **cuerpo extraño** y la presencia de un **tumor** en la luz de una vía respiratoria de conducción. El colapso de los alvéolos **(atelectasia)** también produce un cortocircuito de derecha a izquierda, un ejemplo patológico de la cual es el neumotórax (v. pág. 608). También se produce atelectasia de forma natural en las regiones inferiores del pulmón, en las que la P_{IP} no es muy negativa (v. fig. 31-5*C*) y las concentraciones de surfactante pulmonar disminuyen gradualmente. Los suspiros y los bostezos estimulan la liberación de surfactante (v. pág. 615) y pueden revertir la atelectasia fisiológica.

Imagínese que un lactante aspira un cacahuete. Inicialmente el aire atrapado distal a la obstrucción tiene la composición del aire alveolar normal. Sin embargo, la sangre de los capilares pulmonares extrae gradualmente el O_2 del aire atrapado y añade CO_2. Finalmente, la P_{O_2} y la P_{CO_2} del aire atrapado llegan a tener los valores de

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N31-13 Constricción bronquiolar durante la ventilación del espacio muerto alveolar

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

Se desconoce el mecanismo preciso de la constricción bronquiolar en respuesta a la ventilación del espacio muerto alveolar. No obstante, se podría especular que, al menos en parte, el mecanismo puede ser semejante al de la autorregulación del flujo sanguíneo en el encéfalo. Las células musculares lisas vasculares (CMLV) de las arteriolas cerebrales penetrantes se contraen en respuesta a la alcalosis respiratoria, motivo por el cual se nota mareo después de hiperventilar. Esta contracción de las CMLV se produce cuando se establece una alcalosis en ausencia completa de CO_2/HCO_3^-. Además, la vasoconstricción inducida por la alcalosis se debe por completo a un aumento del pH en el *exterior* de las CMLV. En otras palabras, estas células tienen algún tipo de sensor de pH extracelular. El aumento del pH en el interior de la célula realmente tiene el efecto contrario: vasodilatación. Durante la acidosis extracelular, los vasos se dilatan.

N31-14 La ecuación del cortocircuito

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

Un **cortocircuito** es un extremo del desequilibrio de $\dot{V}_A/\dot{Q}$ y se origina cuando la sangre perfunde alvéolos no ventilados. Los alvéolos pueden estar no ventilados porque están distales a una vía respiratoria de conducción obstruida. Independientemente del mecanismo que impide el flujo aéreo hasta estos alvéolos, el cortocircuito de derecha a izquierda resultante hace que la sangre venosa mixta esté relativamente *desoxigenada* y vaya directamente al lado izquierdo del corazón, donde se mezcla con sangre «arterial» *oxigenada*. Este proceso se conoce como **mezcla venosa.**

Imagínese que el 80% del flujo sanguíneo hacia los pulmones va a alvéolos que están ventilados correctamente, pero que el 20% va a alvéolos distales de vías respiratorias de conducción totalmente obstruidas. La perfusión total de los pulmones es $\dot{Q}_T$. La perfusión del cortocircuito por los alvéolos no ventilados es $\dot{Q}_C$, el 20% en este ejemplo, y la sangre del cortocircuito tiene un contenido de O_2 (*unidades:* ml de O_2/dl) idéntico al de la sangre venosa mixta ($C_{\bar{v}}$). La diferencia ($\dot{Q}_T - \dot{Q}_C$) es la perfusión de los alvéolos ventilados normalmente, el 80% en nuestro ejemplo, y esta sangre que no pasa por el cortocircuito tiene un contenido de O_2 adecuado para el final de un capilar pulmonar (Cc′).

La sangre que sale de los pulmones es una mezcla de sangre que pasa por el cortocircuito y sangre que no pasa por él, de manera que el O_2 que sale del pulmón es en parte O_2 transportado por la sangre del cortocircuito y en parte O_2 transportado por la sangre que no pasa por el cortocircuito:

$$\begin{aligned}&O_2 \text{ total que sale de los pulmones} =\\ &O_2 \text{ que pasa por el cortocircuito} +\\ &O_2 \text{ que no pasa por el cortocircuito}\end{aligned} \qquad \textbf{(NE 31-35)}$$

¿Cuánto O_2 sale por minuto de los pulmones en la sangre arterial sistémica? Esta cantidad es el producto del contenido de O_2 de esta sangre arterial (Ca) y el caudal sanguíneo total que sale de los pulmones ($\dot{Q}_T$):

$$O_2 \text{ total que sale de los pulmones} = Ca \times \dot{Q}_T \qquad \textbf{(31-36)}$$

De manera similar, el O_2 aportado por la *sangre del cortocircuito* es el producto del contenido de O_2 y el caudal de sangre del cortocircuito:

$$\underbrace{O_2 \text{ aportado por la sangre del cortocircuito}}_{\text{ml de } O_2/\text{min}} = \underbrace{C_{\bar{v}}}_{\frac{\text{ml de } O_2}{100 \text{ ml de sangre}}} \times \underbrace{\dot{Q}_C}_{\frac{\text{ml de sangre}}{\text{min}}} \qquad \textbf{(NE 31-37)}$$

Por último, la cantidad de O_2 que aporta cada minuto la sangre que no pasa por el cortocircuito es:

$$\begin{aligned}&O_2 \text{ aportado por la sangre que no pasa}\\ &\text{por el cortocircuito} = Cc' \times \left(\dot{Q}_T - \dot{Q}_C\right)\end{aligned} \qquad \textbf{(NE 31-38)}$$

Insertando en la ecuación NE 31-35 las expresiones correspondientes a cada uno de los términos de las ecuaciones NE 31-36 a NE 31-38, tenemos:

$$\underbrace{Ca \times \dot{Q}_T}_{\substack{O_2 \text{ total que sale}\\ \text{de los pulmones}}} = \underbrace{\left(C_{\bar{v}} \times \dot{Q}_C\right)}_{\substack{O_2 \text{ transportado}\\ \text{por la sangre}\\ \text{del cortocircuito}}} + \underbrace{Ca \times \left(\dot{Q}_T - \dot{Q}_C\right)}_{\substack{O_2 \text{ transportado por}\\ \text{la sangre que pasa}\\ \text{por el cortocircuito}}} \qquad \textbf{(NE 31-39)}$$

Reordenando esta ecuación y resolviendo la fracción del flujo sanguíneo total que representa el cortocircuito ($\dot{Q}_C/\dot{Q}_T$), tenemos:

$$\frac{\dot{Q}_C}{\dot{Q}_T} = \frac{Cc' - Ca}{Cc' - C\bar{v}} \qquad \textbf{(NE 31-40)}$$

Se conoce esta expresión como la **ecuación del cortocircuito.**

¿Qué predice la ecuación NE 31-40 para el cociente ($\dot{Q}_C/\dot{Q}_T$) en nuestro ejemplo? Asumiremos que el contenido de O_2 de la sangre venosa mixta es 15 ml de O_2/dl de sangre, mientras que para la sangre del final del capilar pulmonar es 20 ml de O_2/dl de sangre. Estos valores son similares a los que se muestran en la tabla 29-3. Si nuestro paciente hipotético, que tiene un cortocircuito del 20%, tiene un contenido de O_2 de la sangre arterial sistémica de 19 ml de O_2/dl, entonces la ecuación del cortocircuito predice:

$$\frac{\dot{Q}_C}{\dot{Q}_T} = \frac{Cc' - Ca}{Cc' - C\bar{v}} = \frac{20 - 19}{20 - 15} = 20\% \qquad \textbf{(NE 31-41)}$$

Así, la ecuación del cortocircuito predice que el cortocircuito es del 20% del caudal sanguíneo total, que es razonable en la medida en la que comenzamos el ejemplo asumiendo que el 80% de la sangre fluía por alvéolos ventilados adecuadamente.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

la **sangre venosa mixta.** Si el cortocircuito es pequeño, de manera que no afecte en la práctica a la P_{O_2} y la P_{CO_2} de la sangre arterial sistémica, entonces los alvéolos tendrán una P_{O_2} de 40 mmHg y una P_{CO_2} de 46 mmHg. Por definición, los alvéolos con cortocircuito tienen un cociente $\dot{V}_A/\dot{Q}$ de cero y están representados por el punto marcado «Sangre venosa mixta» en un diagrama de O_2-CO_2 (v. fig. 31-10*B*).

Redistribución del flujo aéreo El bloqueo del flujo aéreo hacia un grupo de alvéolos deriva simultáneamente el aire hacia partes normales del pulmón, que entonces están algo hiperventiladas. Por tanto, el cortocircuito no solamente reduce el cociente $\dot{V}_A/\dot{Q}$ en los alvéolos no ventilados, sino que también aumenta el cociente $\dot{V}_A/\dot{Q}$ en otras regiones. El efecto neto es el empeoramiento de la falta de uniformidad de los cocientes $\dot{V}_A/\dot{Q}$.

Asma Aunque de una forma menos llamativa que la obstrucción completa de las vías respiratorias, la oclusión incompleta también reduce el cociente $\dot{V}_A/\dot{Q}$ Un ejemplo es el asma, en el que la hiperreactividad del músculo liso de las vías respiratorias incrementa la resistencia de las vías respiratorias locales y reduce la ventilación de los alvéolos distales a la alteración patológica.

Cortocircuitos anatómicos normales Las **venas de Tebesio** drenan parte de la sangre venosa procedente del músculo cardíaco, particularmente el ventrículo izquierdo, directamente hacia la correspondiente cavidad cardíaca. Por tanto, la llegada de sangre desoxigenada desde las venas de Tebesio hasta el ventrículo izquierdo (<1% del gasto cardíaco) representa un cortocircuito de derecha a izquierda. Las **arterias bronquiales,** de la aorta que transportan ~2% del gasto cardíaco, vascularizan las vías respiratorias de *conducción* (v. pág. 597). Después de pasar a través de los capilares, aproximadamente la mitad de la sangre bronquial drena hacia una vena sistémica (la vena ácigos) y después hacia el lado derecho del corazón. La otra mitad (~1% del gasto cardíaco) se anastomosa con sangre oxigenada en las vénulas pulmonares y de esta forma representa parte del cortocircuito anatómico de derecha a izquierda (v. pág. 412).

Cortocircuitos patológicos En el capítulo 57 se presentan ejemplos de cortocircuitos de derecha a izquierda. **N31-15** El síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido (cuadro 57-2) puede producir colapso de las vías respiratorias. La hipoxemia generalizada en el recién nacido puede contraer la vasculatura pulmonar, como veremos en el párrafo siguiente, lo que da lugar a hipertensión pulmonar y derivación de la sangre a través del agujero oval (v. pág. 1158) o de un conducto arterial permeable (v. pág. 1158).

Regulación de la perfusión local Los alvéolos que se originan en un único bronquiolo terminal rodean a la arteriola pulmonar que vascularia estos alvéolos. Por tanto, las células musculares lisas vasculares de esta arteriola pulmonar están bañadas en un líquido intersticial cuya composición refleja la del gas alveolar local. Cuando hay un cortocircuito, las células musculares lisas vasculares detectan una disminución de la P_{O_2}, un aumento de la P_{CO_2} y una caída del pH. La disminución de la P_{O_2} alveolar local pone en marcha una **vasoconstricción pulmonar hipóxica** compensadora (v. pág. 687), que todavía es mayor debido a la acidosis respiratoria acompañante (v. fig. 31-12*B*). Debe tenerse en cuenta que esta respuesta es justamente lo contrario de lo que ocurre en las arteriolas *sistémicas,* que se *dilatan* en respuesta a la hipoxia (v. págs. 477-478). La vasoconstricción pulmonar hipóxica es lógica desde el punto de vista teleológico porque deriva el flujo sanguíneo desde los alvéolos no ventilados hasta los alvéolos normales, hacia los cuales también se está derivando el flujo aéreo. Esta compensación tiende a corregir la modificación del cociente $\dot{V}_A/\dot{Q}$ tanto en los alvéolos no ventilados como en los alvéolos normales.

Si la cantidad de tejido pulmonar afectado es suficientemente pequeña (<20%), entonces la vasoconstricción hipóxica tiene un efecto mínimo sobre la resistencia vascular pulmonar total. La vasoconstricción produce un ligero aumento de la presión arterial pulmonar, que recluta y distiende vasos pulmonares fuera de la zona del cortocircuito. Por el contrario, la hipoxia alveolar *generalizada,* producida, por ejemplo, por el ascenso a alturas elevadas, produce una vasoconstricción hipóxica generalizada que puede hacer que la resistencia de la vasculatura pulmonar aumente a más del doble. En personas susceptibles, la consecuencia puede ser la enfermedad de montaña aguda (v. pág. 1232).

Aunque la $\dot{V}_A$ y el $\dot{Q}$ de los pulmones de forma general sean normales, los desequilibrios de $\dot{V}_A/\dot{Q}$ locales exagerados producen hipoxia y acidosis respiratoria

Como ya se ha visto en la tabla 31-3, incluso una persona normal tiene regiones del pulmón con valores de $\dot{V}_A/\dot{Q}$ que van de ~0,6 a 3,3. Además, incluso una persona normal tiene variaciones locales del cociente $\dot{V}_A/\dot{Q}$ debido tanto a la ventilación del espacio muerto alveolar como a los cortocircuitos fisiológicos y anatómicos. Estos desequilibrios fisiológicos de $\dot{V}_A/\dot{Q}$ producen una P_{CO_2} arterial (~40 mmHg) que consideramos «normal» y una P_{O_2}arterial (~100 mmHg) que también consideramos «normal». Si diversos procesos patológicos exageran este desequilibrio de $\dot{V}_A/\dot{Q}$, las consecuencias son acidosis respiratoria e hipoxia. Las sofisticadas respuestas compensadoras a la ventilación del espacio muerto alveolar y el cortocircuito, que ya se han estudiado, ayudan a reducir al mínimo estos desequilibrios. Por tanto, las alteraciones no compensadas de $\dot{V}_A/\dot{Q}$ producen acidosis respiratoria e hipoxia. Para ilustrar de qué manera los desequilibrios de $\dot{V}_A/\dot{Q}$ producen estas consecuencias, aquí examinamos el manejo del CO_2 y el O_2, primero en los pulmones normales y después en dos casos idealizados extremos: la ventilación del espacio muerto alveolar y el cortocircuito, cada uno de ellos en ausencia de cualquier compensación local o sistémica.

Pulmones normales En la figura 31-13 se muestra cómo una persona con una distribución normal de $\dot{V}_A/\dot{Q}$ en ambos pulmones maneja el CO_2 y el O_2. Asumimos que los valores de $\dot{V}_A$ total (4,2 l/min) y $\dot{Q}$ total (5 l/min) son normales y se dividen por igual entre ambos pulmones. Cada pulmón elimina la mitad de los 200 ml/min de CO_2 que produce el metabolismo (v. fig. 31-13*A*), y cada uno de ellos capta la mitad de los 250 ml/min de O_2 que consume el metabolismo (v. fig. 31-13*B*). La distribución fisiológica de $\dot{V}_A/\dot{Q}$, tal y como se ha visto en el párrafo anterior, permite obtener una P_{CO} alveolar media de ~40 mmHg en ambos pulmones y una P_{O_2} alveolar media de ~100 mmHg. Como los flujos de CO_2 y O_2 a través de la barrera hematogaseosa alveolar están limitados por la perfusión (v. págs. 671-673), las presiones parciales de CO_2 y O_2 en la sangre arterial sistémica son las mismas que en los alvéolos y el pH arterial es normal.

Ventilación del espacio muerto alveolar que afecta a un pulmón Para simular la ventilación del espacio muerto alveolar (fig. 31-14) en el laboratorio, podemos ligar quirúrgicamente la arteria pulmonar izquierda y de esta forma eliminamos toda la *perfusión del pulmón izquierdo.* El $\dot{Q}$ total se mantiene en su valor

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N31-15 Cortocircuitos de derecha a izquierda

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

Dos malformaciones congénitas de los grandes vasos en los que puede haber cortocircuitos de derecha a izquierda de un tamaño considerable son la **tetralogía de Fallot** y la **transposición de los grandes vasos.** Ambos trastornos pueden producir hipoxemia grave.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

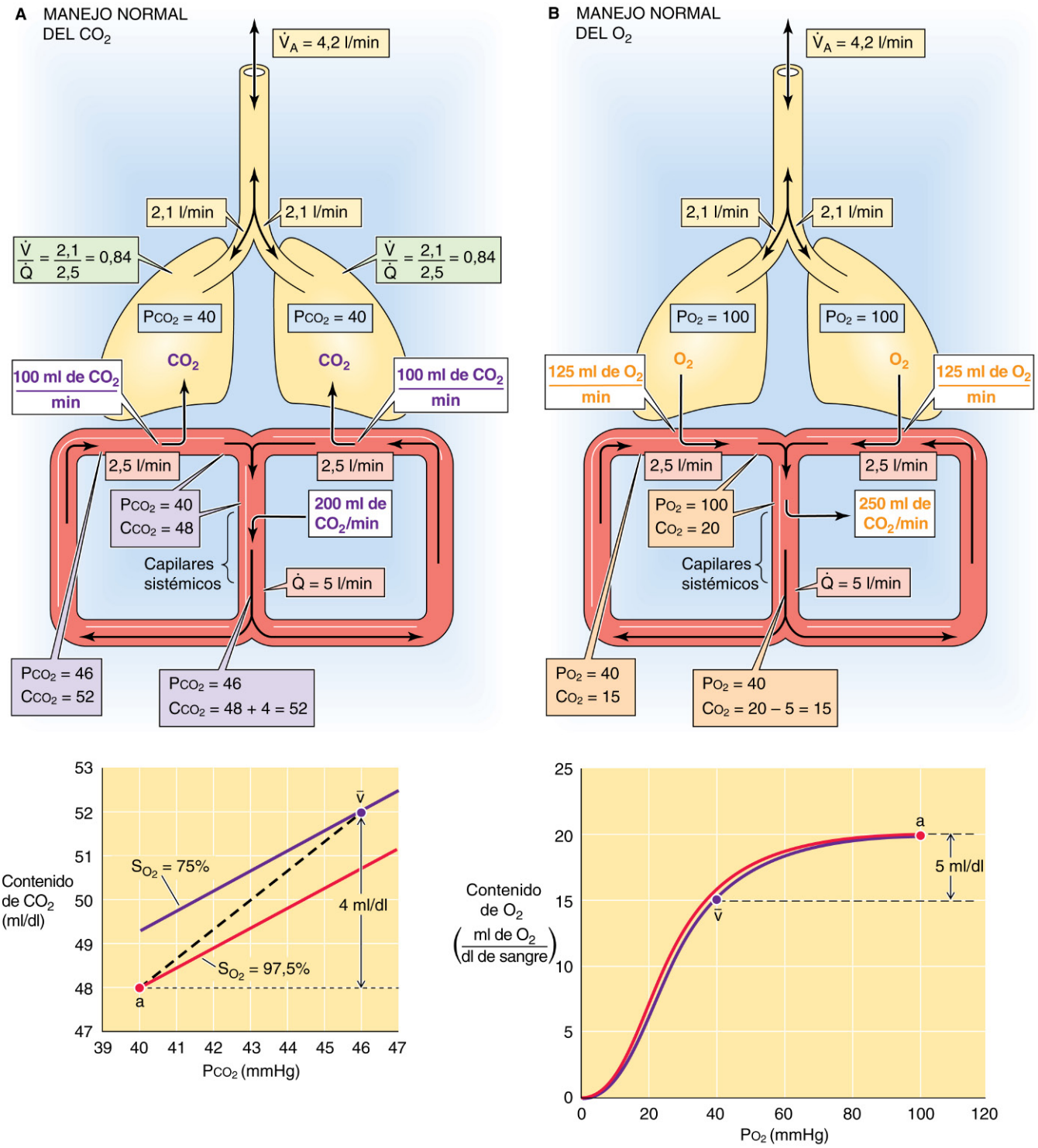


Figura 31-13 Distribución normal de $\dot{V}_A$ y $\dot{Q}$. N31-18 Este es un ejemplo idealizado. En las imágenes superiores de **A** y **B,** los cuadros de color beige claro muestran la ventilación que va hacia cada pulmón, así como la ventilación alveolar total ($\dot{V}_A$). Los cuadros rosas muestran el flujo sanguíneo hacia cada uno de los pulmones, así como el gasto cardíaco total ($\dot{Q}$). Los cuadros blancos muestran la tasa de transporte de CO_2 o de O_2 (en ml/min) en los capilares pulmonares o sistémicos. Los cuadros azules muestran las presiones parciales de CO_2 y O_2 (en mmHg) en el aire alveolar. Los cuadros morados muestran la presión parcial de CO_2 (en mmHg) y el contenido de CO_2 (en ml/dl) en la sangre venosa mixta, en la sangre que sale de cada uno de los pulmones y en la sangre arterial mixta. Los cuadros de color beige oscuro muestran la misma información para el O_2. La imagen inferior de **A** muestra gráficos hipotéticos de cómo varía el contenido total de CO_2 en función de la P_{CO_2} en los niveles de saturación de Hb-O_2 típicas de la sangre arterial *(línea roja)* y de la sangre venosa mixta *(línea morada)*. La flecha vertical indica la disminución del contenido total de CO_2 entre la sangre venosa mixta y la sangre arterial (4 ml/dl). La imagen inferior de **B** muestra los correspondientes gráficos que muestran la manera en la que el contenido total de O_2 varía con la P_{O_2} a los valores de pH y P_{CO_2} típicos de la sangre venosa mixta *(curva morada)* y de la sangre arterial *(curva roja)*. La flecha vertical indica el aumento del contenido total de O_2 entre la sangre venosa mixta y la sangre arterial (5 ml/dl).

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N31-18 Análisis de los patrones de $\dot{V}_A/\dot{Q}$ de la figura 31-13

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

A continuación se presenta un análisis de la figura 31-13, que es más completo que el material que se presenta en el apartado «Pulmones normales» (v. pág. 693).

La figura 31-13 es un ejemplo muy simplificado que ilustra los principios que subyacen a la forma en la que una persona con un cociente $\dot{V}_A/\dot{Q}$ *normal* en ambos pulmones maneja el CO_2 (fig. 31-13*A*) y el O_2 (fig. 31-13*B*) a medida que fluye la sangre por los pulmones, la circulación sistémica y de vuelta a los pulmones. Partimos de los siguientes supuestos:

- La $\dot{V}_A$ (4,2 l/min) y el $\dot{Q}$ (5 l/min) totales son normales.
- La $\dot{V}_A$ y el $\dot{Q}$ se distribuyen de forma uniforme entre ambos pulmones. Por tanto, el cociente $\dot{V}_A/\dot{Q}$ total es (4,2 l/min)/(5 l/min), o 0,84. Por supuesto, el cociente $\dot{V}_A/\dot{Q}$ de cada uno de los dos pulmones también es 0,84.
- La $\dot{V}_A$ y el $\dot{Q}$ se distribuyen de manera uniforme en cada uno de los pulmones. En otras palabras, estamos ignorando las desigualdades habituales de vértice a base tanto de la $\dot{V}_A$ como del $\dot{Q}$ (v. fig. 31-10). Además, asumimos que los pulmones no tienen causas patológicas de ventilación del espacio muerto alveolar ni de cortocircuito.
- El sistema no tiene cortocircuito fisiológico de derecha a izquierda.
- La $P_{A_{CO_2}}$ de cada uno de los pulmones será 40 mmHg, y la $P_{A_{O_2}}$ 100 mmHg.
- $\dot{V}_{CO_2}$ corporal total será 200 ml/min, y $\dot{V}_{O_2}$ corporal total será 250 ml/min.
- Todo el sistema está en estado de equilibrio.

La predicción *precisa* de cómo afectan las alteraciones de $\dot{V}_A/\dot{Q}$ a las presiones parciales de CO_2 y O_2 en los tres principales compartimentos (alvéolos, sangre arterial y sangre venosa mixta) es extremadamente complicada, en parte debido a que los cambios de la P_{CO_2} y el pH afectan al transporte de O_2 (efecto Bohr; v. pág. 652) y los cambios de la P_{O_2} afectan al transporte de CO_2 (efecto Haldane; v. pág. 657). Además, en realidad los valores de $\dot{V}_A$, $\dot{Q}$ y el cociente $\dot{V}_A/\dot{Q}$ *no* son uniformes en cada uno de los pulmones. No obstante, aunque los ejemplos del texto están muy simplificados, ilustran los principios de la manera en la que los desequilibrios de $\dot{V}_A/\dot{Q}$ producen alteraciones en los gases de la sangre arterial. Aquí comenzamos con un análisis de la situación normal. Analizaremos la ventilación del espacio muerto alveolar en **N31-19** y el cortocircuito en **N31-20**.

Ahora seguiremos la sangre durante un circuito por la circulación para ver la relación entre la composición de la sangre arterial, las tasas de transporte de CO_2 y O_2 en el pulmón, y la composición de la sangre venosa mixta.

Manejo del CO_2

Primero se va a considerar el destino del CO_2 en los seis pasos siguientes (v. fig. 31-13*A*):

Paso 1: cada pulmón debe recibir primero, y después expulsar, la mitad de los 200 ml/min totales de CO_2 que produce el metabolismo corporal. En otras palabras, en cada minuto entran en cada uno de los pulmones 100 ml de CO_2 y, como están en estado de equilibrio, cada pulmón expulsa precisamente esta misma cantidad cada minuto.

Paso 2: en cada pulmón, una $\dot{V}_A$ de 2,1 l/min diluye 100 ml de CO_2 espirado (es decir, los 100 ml de CO_2 espirados están contenidos en los 2.100 ml de aire espirado). Esta combinación de $\dot{V}_A$ y $\dot{V}_{CO_2}$ corresponde a una $P_{A_{CO_2}}$ de ~40 mmHg.

Paso 3: como el transporte de CO_2 está limitado por la perfusión (v. págs. 671-673), la sangre que sale de cada pulmón tiene la misma P_{CO_2} que el aire alveolar, 40 mmHg. Según la curva de disociación del CO_2, vemos que esta P_{CO_2} de 40 mmHg corresponde a un contenido arterial de CO_2 de 48 ml/dl (v. imagen inferior de la fig. 31-13*A*, punto *a*).

Paso 4: a medida que la sangre fluye por los capilares sistémicos, capta los 200 ml/min de CO_2 producidos por el metabolismo. Para un gasto cardíaco de 5 l/min, podemos utilizar el principio de Fick (v. pág. 423) para calcular cuánto debe aumentar el contenido de CO_2 en los capilares por cada 100 ml de sangre:

$$\Delta C_{CO_2} = \frac{\dot{V}_{CO_2}}{\dot{Q}} = \frac{200 \text{ ml de } CO_2/\text{min}}{5 \text{ l de sangre/min}} = 40 \text{ ml de } CO_2/\text{l} = 4 \text{ ml de } CO_2/\text{dl}$$

(NE 31-42)

Así, el contenido de CO_2 de la sangre venosa mixta debe ser 48 + 4 = 52 ml/dl.

Paso 5: según la curva de disociación del CO_2, cuando el contenido de CO_2 de la sangre es 52 ml/dl, la P_{CO_2} venosa mixta debe ser 46 mmHg (imagen inferior de la fig. 31-13*A*, punto $\bar{v}$).

Paso 6: cuando la sangre completa el ciclo y pasa por capilares pulmonares, la P_{CO_2} disminuye desde 46 mmHg hasta su valor original de 40 mmHg cuando 100 ml de CO_2 difunden desde los capilares pulmonares hasta los alvéolos cada minuto en cada pulmón. Simultáneamente, el contenido de CO_2 disminuye desde 52 hasta 48 ml/dl a medida que el CO_2 pasa hacia el aire alveolar a una velocidad de 100 ml/min en cada pulmón (200 ml/min en total).

Manejo del O_2

Ahora se va a considerar el destino del O_2, que se ilustra en seis pasos en la figura 31-13*B*. La situación para el O_2 es comparable a la del CO_2, aunque en todos los casos los flujos siguen una dirección contraria a los del CO_2.

Paso 1: cada pulmón debe captar la mitad de los 250 ml/min de O_2 necesarios para el metabolismo corporal, es decir, 125 ml/min para cada pulmón.

Paso 2: para una $P_{A_{CO_2}}$ de 40 mmHg y un CR (v. ecuación 31-14) de 0,8, la ecuación del gas alveolar (v. ecuación 31-17) predice una $P_{A_{O_2}}$ de ~100 mmHg en cada pulmón.

Paso 3: el transporte del O_2, igual que el del CO_2, está limitado por la perfusión (v. págs. 671-673), de manera que la sangre que sale de cada uno de los pulmones tiene una P_{O_2} de ~100 mmHg. De acuerdo con la curva de disociación del O_2, una P_{O_2} de 100 mmHg corresponde a un contenido arterial de O_2 de 20 ml/dl (v. imagen inferior de la fig. 31-13*B*, punto *a*).

Paso 4: a medida que la sangre fluye por los capilares sistémicos, debe ceder 250 ml/min de O_2, que serán consumidos por el metabolismo. De acuerdo con el principio de Fick, la disminución del contenido de O_2 que se produce cuando la sangre pasa por los capilares sistémicos es:

$$\Delta C_{O_2} = \frac{\dot{V}_{O_2}}{\dot{Q}} = \frac{250 \text{ ml de } O_2/\text{min}}{5 \text{ l de sangre/min}} = 50 \text{ ml de } O_2/\text{l} = 5 \text{ ml de } O_2/\text{dl}$$

(NE 31-43)

Por tanto, el contenido de O_2 de la sangre venosa mixta debe ser 20 − 5 = 15 ml/dl.

Paso 5: en la curva de disociación de la O_2 vemos que un contenido de O_2 de la sangre venosa mixta de 15 ml/dl corresponde a una presión parcial de O_2 en la sangre venosa mixta de 40 mmHg (v. imagen inferior de la fig. 31-13*B*, punto $\bar{v}$)

Paso 6: cuando la sangre completa el ciclo y pasa por los pulmones, debe captar 125 ml/min de O_2 en cada pulmón. Esta llegada de O_2 hace que el contenido de O_2 aumente desde 15 hasta 20 ml/dl, a medida que la P_{O_2} aumenta desde 40 hasta 100 mmHg.

(Continúa)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N31-19 Análisis de los patrones de $\dot{V}_A/\dot{Q}$ de la figura 31-14

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

A continuación se presenta una discusión de la figura 31-14 que es más completa que el material que se presenta en el subapartado «Ventilación del espacio muerto alveolar que afecta a un pulmón» (v. págs. 693-696).

La figura 31-14 es un ejemplo muy simplificado que ilustra los principios que subyacen a la forma en la que la ventilación del espacio muerto alveolar afecta al manejo del CO_2 y el O_2. Excepto lo que se indica más adelante en este párrafo, todos los supuestos y los valores de los parámetros de este ejemplo son los mismos que para el caso normal de la figura 31-13. **N31-18** La principal diferencia del ejemplo de la figura 31-14 es que *el pulmón izquierdo no recibe perfusión,* es decir, hay **ventilación del espacio muerto alveolar.** El $\dot{Q}$ total sigue siendo de 5 l/min, aunque toda esta perfusión va al pulmón derecho. Obsérvese que la $\dot{V}_A$ de 4,2 l/min está distribuida de forma homogénea entre ambos pulmones. Por tanto, el cociente $\dot{V}_A/\dot{Q}$ del pulmón izquierdo es 2,1/0, o ∞, mientras que el cociente $\dot{V}_A/\dot{Q}$ del pulmón derecho es 2,1/5, o 0,42. El cociente $\dot{V}_A/\dot{Q}$ total sigue siendo 0,84. ¿Puede el *bajo* cociente $\dot{V}_A/\dot{Q}$ del pulmón normal compensar el *elevado* cociente $\dot{V}_A/\dot{Q}$ del pulmón anómalo?

Manejo del CO_2

Primero debe considerarse el destino del CO_2 en los siete pasos siguientes (v. fig. 31-14):

Paso 1: en el estado de equilibrio, el pulmón derecho normal debe eliminar toda la cantidad de CO_2 producida por el metabolismo, que es 200 ml/min. Esta tasa de llegada de CO_2 al pulmón derecho es el doble de su valor normal.

Paso 2: en el pulmón derecho, la $\dot{V}_A$ normal de 2,1 l/min ahora debe diluir una cantidad doble de CO_2. Por tanto, la P_{CO_2} alveolar en este pulmón derecho debe ser el doble de lo normal (es decir, ~80 mmHg).

Paso 3: como no hay flujo sanguíneo hacia el pulmón izquierdo, su P_{CO_2} alveolar es la misma que la P_{CO_2} del aire inspirado (es decir, ~0 mmHg). La mitad del aire alveolar que espira el individuo procede del pulmón derecho y la mitad procede del pulmón izquierdo. Por tanto, la $P_{A_{CO_2}}$ **media** es (80 + 0)/2 = 40 mmHg, que es normal. Como veremos a continuación, esta P_{CO_2} alveolar media es importante para calcular la **diferencia alveoloarterial (A-a)** (v. cuadro 31-1).

Paso 4: como el transporte de CO_2 a través de la barrera hematogaseosa está limitado por la perfusión (v. págs. 671-673), la sangre que sale del pulmón *derecho* tiene una P_{CO_2} que es la misma que la P_{CO_2} alveolar del pulmón derecho, 80 mmHg. Como no sale nada de sangre del pulmón *izquierdo,* la sangre arterial sistémica también tiene una P_{CO_2} de 80 mmHg. De acuerdo con la curva de disociación del CO_2, una P_{CO_2} de 80 mmHg (que representa un grado importante de acidosis respiratoria) corresponde a un contenido de CO_2 de ~67 ml/dl (v. imagen inferior de la fig. 31-14*A,* punto *a*).

Paso 5: en los capilares sistémicos, el CO_2 producido por el metabolismo entra en la sangre a una velocidad de 200 ml/min. Como ya sabemos de nuestro análisis de la situación normal de la figura 31-13*A,* la adición de 200 ml de CO_2 a 5 *litros* de sangre aumenta el contenido de CO_2 en 4 ml/dl:

$$\Delta C_{CO_2} = \frac{\dot{V}_{CO_2}}{\dot{Q}} = \frac{200 \text{ ml de } CO_2/\text{min}}{5 \text{ l de sangre/min}} = 40 \text{ ml de } CO_2/\text{l} = 4 \text{ ml de } CO_2/\text{dl} \quad \textbf{(NE 31-44)}$$

Por tanto, el contenido de CO_2 de la sangre al final de los capilares sistémicos será 67 + 4 = 71 ml/dl.

Paso 6: de acuerdo con la curva de disociación del CO_2, cuando el contenido de CO_2 de la sangre es 71 ml/dl, la P_{CO_2} venosa mixta debe ser 87 mmHg (v. imagen inferior de la fig. 31-14*A,* punto $\bar{v}$).

Paso 7: cuando la sangre completa el ciclo y pasa por los capilares pulmonares del pulmón derecho, la P_{CO_2} disminuye desde 87 mmHg hasta su valor original de 80 mmHg. Simultáneamente, el contenido de CO_2 disminuye desde 71 ml/dl hasta su valor original de 67 ml/dl a medida que el CO_2 pasa hacia el aire alveolar a una velocidad de 200 ml/min. Así, incluso con una alteración grave de $\dot{V}_A/\dot{Q}$, el pulmón es capaz de expulsar la cantidad habitual de 200 ml/min de CO_2, pero con un precio tremendo: una P_{CO_2} arterial muy elevada y, en consecuencia, una acidosis respiratoria (v. pág. 633).

Manejo del O_2

Ahora se va a considerar el destino del O_2 (v. fig. 31-14B):

Paso 1: el pulmón derecho normal debe captar todo el O_2 que necesita el cuerpo, 250 ml/min. Esta velocidad de captación del pulmón derecho es el doble de lo normal.

Paso 2: como el cociente $\dot{V}_A/\dot{Q}$ del pulmón derecho normal es tan bajo (es decir, la mitad de lo normal), la P_{O_2} alveolar en el pulmón derecho debe ser mucho menor del valor habitual de ~100 mmHg. Como la $P_{A_{CO_2}}$ de este pulmón es 80 mmHg y el CR es 0,8, utilizamos la ecuación del gas alveolar (v. ecuación 31-17) para calcular una P_{O_2} de 51 mmHg.

Paso 3: como no hay flujo sanguíneo hacia el pulmón izquierdo, su cociente $\dot{V}_A/\dot{Q}$ es ∞ y, por tanto, su P_{O_2} alveolar es la misma que la P_{O_2} del aire inspirado (es decir, 149 mmHg). La $P_{A_{O_2}}$ **media** del aire expulsado desde los dos pulmones es (51 + 149)/2 = 100 mmHg, y esto es normal, de la misma manera que la $P_{A_{CO_2}}$ media era normal.

Paso 4: como el transporte de O_2 a través de la barrera hematogaseosa está limitado por la perfusión (v. págs. 671-683), la P_{O_2} de la sangre que sale del pulmón derecho es la misma que la P_{O_2} alveolar del pulmón derecho, 51 mmHg. Como no sale sangre del pulmón *izquierdo,* la sangre arterial sistémica tiene la misma P_{O_2} que la sangre que sale del pulmón derecho, es decir, 51 mmHg. En la curva de disociación del O_2 vemos que una P_{O_2} de 51 mmHg equivale a un contenido de O_2 de tan solo 14 ml/dl (v. imagen inferior de la fig. 31-14*B,* punto *a*).

Paso 5: en los capilares sistémicos el O_2 abandona la sangre a la velocidad de 250 ml/min. Como ya sabemos de nuestro análisis de la figura 31-13*B,* la eliminación de 250 ml de O_2 de 5 l de sangre reduce el contenido de O_2 en 5 ml/dl:

$$\Delta C_{O_2} = \frac{\dot{V}_{O_2}}{\dot{Q}} = \frac{250 \text{ ml de } O_2/\text{min}}{5 \text{ l de sangre/min}} = 50 \text{ ml de } O_2/\text{l} = 5 \text{ ml de } O_2/\text{dl} \quad \textbf{(NE 31-45)}$$

Por tanto, el contenido de O_2 de la sangre al final de los capilares sistémicos será 14 − 5 = 9 ml/dl.

Paso 6: de acuerdo con la curva de disociación del O_2, cuando el contenido de O_2 es 9 ml/dl, la P_{O_2} venosa mixta debe ser 37 mmHg (v. imagen inferior de la fig. 31-14*B,* punto $\bar{v}$).

Paso 7: cuando la sangre finaliza el ciclo y pasa por los capilares pulmonares del pulmón derecho, la P_{O_2} aumenta desde 37 hasta 51 mmHg y el contenido de O_2 aumenta desde 9 hasta 14 ml/dl a medida que entra O_2 desde el aire alveolar a una velocidad de 250 ml/min.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N31-19 Análisis de los patrones de $\dot{V}_A/\dot{Q}$ de la figura 31-14 *(cont.)*

Por tanto, incluso con una alteración grave del cociente $\dot{V}_A/\dot{Q}$, el pulmón puede importar la cantidad habitual de 250 ml/min de O_2, pero con un precio tremendo: una P_{O_2} arterial muy baja (hipoxia).

Debe tenerse en cuenta que este análisis, por complicado que pueda parecer, está simplificado en exceso. Por ejemplo, en los pasos 4 y 6 del análisis del CO_2 se ha utilizado una curva de disociación del CO_2 estándar. Sin embargo, sabemos que la hipoxia aumenta la capacidad de transporte de CO_2 de la sangre (efecto Haldane; v. pág. 657). De manera similar, en los pasos 4 y 6 del análisis del O_2 hemos utilizado una curva de disociación del O_2 estándar. No obstante, sabemos que la acidosis respiratoria reduce la capacidad de transporte de O_2 de la sangre (el efecto Bohr; v. pág. 652). Pese a todo, el mensaje que se debe recordar es claro. Aunque la $\dot{V}_A$ y el $\dot{Q}$ totales sean normales, una distribución desigual de la perfusión produce acidosis respiratoria e hipoxia. Por tanto, el pulmón «bueno» hiperperfundido no puede compensar el déficit en que incurre el pulmón «malo» hipoperfundido. En nuestro ejemplo *el problema fundamental es que la ventilación de los alvéolos no perfundidos del pulmón izquierdo reduce a la mitad la ventilación alveolar eficaz.*

N31-20 Análisis de los patrones $\dot{V}_A/\dot{Q}$ de la figura 31-15

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

A continuación se presenta una discusión de la figura 31-15 que es más completa que el material que se presenta en el apartado «Cortocircuito que afecta a un pulmón» (v. págs. 696-698).

La figura 31-15 es un ejemplo muy simplificado que ilustra los principios que subyacen a la manera en la que un cortocircuito afecta al manejo del CO_2 y el O_2. Excepto lo que se indica más adelante en este párrafo, todos los supuestos y valores de parámetros de este ejemplo son los mismos que los del caso normal de la figura 31-13. **N31-18** La principal diferencia en el ejemplo de la figura 31-15 es que el pulmón izquierdo no recibe ventilación, es decir, que hay un **cortocircuito.** La $\dot{V}_A$ total sigue siendo 4,2 l/min, pero toda esta ventilación va al pulmón derecho. Obsérvese que el $\dot{Q}$ de 5 l/min se distribuye de forma homogénea entre los dos pulmones. Por tanto, el cociente $\dot{V}_A/\dot{Q}$ del pulmón izquierdo es 0/2,5, o 0, mientras que el cociente $\dot{V}_A/\dot{Q}$ del pulmón derecho es 4,2/2,5, o 1,68. ¿Puede el *elevado* cociente $\dot{V}_A/\dot{Q}$ del pulmón hiperventilado compensar el *bajo* cociente $\dot{V}_A/\dot{Q}$ del pulmón izquierdo no ventilado?

Manejo del CO_2

Primero, vamos a considerar el destino del CO_2 en los nueve pasos siguientes (v. fig. 31-15*A*):

Paso 1: en el estado de equilibrio, el pulmón derecho normal debe eliminar toda la producción metabólica de CO_2, 200 ml/min. Esta velocidad de llegada de CO_2 al pulmón derecho es el doble de lo normal.

Paso 2: la cantidad de CO_2, que es el doble de lo normal, se diluye en una $\dot{V}_A$ doble de lo normal de 4,2 l/min, de manera que la P_{CO_2} alveolar de este pulmón derecho debe ser normal (es decir, 40 mmHg).

Paso 3: como no llega flujo aéreo al pulmón izquierdo, el aire distal a la obstrucción del pulmón izquierdo tendrá la misma P_{CO_2} y la misma P_{O_2} que la sangre venosa mixta. Sin embargo, como este aire no está en comunicación directa con la atmósfera, no contribuye a la P_{CO_2} alveolar media del aire espirado. Por tanto, la $P_{A_{CO_2}}$ es simplemente la P_{CO_2} del aire alveolar del pulmón derecho, 40 mmHg, que es normal.

Paso 4: como el transporte de CO_2 a través de la barrera hematogaseosa está limitado por la perfusión (v. págs. 671-673), la sangre que sale del pulmón *derecho* tiene una P_{CO_2} que es la misma que la P_{CO_2} alveolar del pulmón derecho, 40 mmHg. Según la curva de disociación del CO_2, cuando la sangre tiene una P_{CO_2} de 40 mmHg, debe tener un contenido de CO_2 de 48 ml/dl (v. imagen inferior de la fig. 31-15*A*, punto *c*). Este es el contenido de CO_2 después de que el pulmón derecho haya extraído CO_2 a una velocidad de 200 ml/min.

Paso 5: ¿cuál era el contenido de CO_2 de la sangre *antes* de que se extrajera el CO_2? Es decir, ¿cuál era la P_{CO_2} venosa mixta? Según el principio de Fick, el cambio del contenido de CO_2 a medida que la sangre pasa por el pulmón derecho es simplemente la velocidad de extracción de CO_2 dividida por el flujo sanguíneo:

$$\Delta C_{CO_2} = \frac{\dot{V}_{CO_2}}{\dot{Q}} = \frac{200 \text{ ml de } CO_2/\text{min}}{2{,}5 \text{ l de sangre/min}} = 80 \text{ ml de } CO_2/\text{l} = 8 \text{ ml de } CO_2/\text{dl} \quad \textbf{(NE 31-46)}$$

Normalmente (v. fig. 31-13*A*), el contenido de CO_2 de la sangre de los capilares pulmonares disminuiría solo 4 ml/dl cuando se equilibra con el aire alveolar. Sin embargo, como la velocidad de extracción del CO_2 es el doble de lo normal, la disminución del contenido de CO_2 es también el doble de lo normal. Por tanto, el contenido de CO_2 de la sangre venosa mixta debe ser 48 + 8 = 56 ml/dl. A partir de la curva de disociación del CO_2 vemos que este contenido de CO_2 corresponde a una P_{CO_2} venosa mixta de 51 mmHg (v. imagen inferior de la fig. 31-15*A*, punto $\bar{v}$). Debe tenerse en cuenta que el aire alveolar del pulmón izquierdo obstruido tiene una P_{CO} de 51 mmHg, la misma que la sangre venosa mixta.

Paso 6: ¿qué ocurre cuando la sangre procedente del pulmón derecho hiperventilado se mezcla con la sangre que pasa por el cortocircuito del pulmón izquierdo no ventilado? Aunque puede plantearse la tentación de promediar los dos valores de P_{CO_2} (es decir, 40 y 51 mmHg), se trata de un instinto erróneo. Por el contrario, se deben promediar los dos *contenidos* de CO_2. Como se ha señalado antes, el contenido de CO_2 de la sangre que sale del pulmón derecho es 48 ml/dl. El contenido de CO_2 de la sangre que sale del pulmón izquierdo es el mismo de la sangre venosa mixta que hemos estudiado en el paso anterior, 56 ml/dl. Por tanto, el **contenido de CO_2 arterial mixto** es (48 + 56)/2 = 52 ml/dl (v. imagen inferior de la fig. 31-15*A*, punto *a*).

Paso 7: según la curva de disociación del CO_2, un contenido de CO_2 de 52 ml/dl corresponde a una P_{CO_2} arterial de 46 mmHg (v. imagen inferior de la fig. 31-15*A*, punto *a*).

Paso 8: en los capilares sistémicos, la adición de 200 ml/min de CO_2 a 5 l de sangre aumenta el contenido de CO_2 en 4 ml/dl, lo que eleva el contenido de CO_2 desde 52 ml/dl (imagen inferior

(Continúa)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N31-20 Análisis de los patrones $\dot{V}_A/\dot{Q}$ de la figura 31-15 *(cont.)*

de la fig. 31-15*A*, punto *a*) hasta 56 ml/dl (v. imagen inferior de la fig. 31-15*A*, punto $\bar{v}$). Obsérvese que 56 ml/dl es el valor venoso mixto que obtuvimos más arriba, en el paso 5.

Paso 9: según la curva de disociación del CO_2, un contenido de CO_2 de 56 ml/dl corresponde a una P_{CO_2} venosa mixta de 51 mmHg (v. imagen inferior de la fig. 31-15*A*, punto $\bar{v}$). Este es el mismo valor que hemos obtenido con anterioridad en el paso 5.

Por tanto, incluso con la grave alteración de $\dot{V}_A/\dot{Q}$ que representa el cortocircuito, el pulmón una vez más consigue expulsar la cantidad habitual de 200 ml/min de CO_2, pero una vez más con un precio: una P_{CO_2} arterial elevada (acidosis respiratoria). Como hay un desequilibrio de $\dot{V}_A/\dot{Q}$ en este ejemplo, esperamos que haya una **diferencia alveoloarterial (A-a) de** P_{CO_2} N31-17 Como la P_{CO_2} alveolar media es 40 mmHg, y la P_{CO_2} arterial es 46 mmHg en nuestro ejemplo, la diferencia A-a es 40 − 46, o −6 mmHg.

Manejo del O_2

Los cambios en el manejo del O_2 son más extremos (v. fig. 31-15*B*).

Paso 1: el pulmón derecho normal debe aportar todo el O_2 que necesita el cuerpo, 250 ml/min. Esta velocidad de captación de O_2 por el pulmón derecho es el doble de lo normal.

Paso 2: como el cociente $\dot{V}_A/\dot{Q}$ del pulmón derecho normal es el doble de lo normal y la velocidad de extracción de O_2 es el doble de lo normal, cabe esperar que la P_{O_2} alveolar del pulmón derecho sea el valor normal de ~100 mmHg. Dicho de otra forma, como la P_{O_2} en el aire inspirado (es decir, 149 mmHg), la P_{CO_2} alveolar del pulmón derecho (es decir, 40 mmHg) y el CR (es decir, 0,8) son normales, la ecuación del gas alveolar (v. ecuación 31-17) da una P_{O_2} normal para el pulmón derecho, ~100 mmHg.

Paso 3: por supuesto, la P_{O_2} del pulmón izquierdo no ventilado ($\dot{V}_A/\dot{Q} = 0$) es igual que la P_{O_2} de la sangre venosa mixta. Sin embargo, como este aire no está comunicado directamente con atmósfera, no contribuye a la P_{O_2} alveolar media del aire espirado. Por tanto, la $P_{A_{O_2}}$ **media** es simplemente la P_{O_2} del aire alveolar del pulmón derecho, ~100 mmHg, que es normal.

Paso 4: como el transporte de O_2 a través de la barrera hematogaseosa está limitado por la perfusión (v. págs. 671-673), la P_{O_2} de la sangre que sale del pulmón derecho es igual que la P_{O_2} del pulmón derecho, ~100 mmHg. Así, según la curva de disociación del O_2, el contenido de O_2 de esta sangre debe ser *20 ml/dl* (v. imagen inferior de la fig. 31-15*B*, punto *c*). Este valor es el contenido de O_2 *después* de que el pulmón derecho haya añadido O_2 a una velocidad de 250 ml/min.

Paso 5: ¿cuál era el contenido de O_2 de la sangre venosa mixta? Según el principio de Fick, el aumento del contenido de O_2 cuando la sangre pasa por el pulmón derecho es simplemente la velocidad de extracción de O_2 dividida por el flujo sanguíneo. Normalmente (v. fig. 31-15*B*) el contenido de O_2 aumentaría solo 5 ml/dl cuando la sangre se equilibrara con el gas alveolar. Sin embargo, como la velocidad de extracción del O_2 por el pulmón es el doble de lo normal, el aumento del contenido de O_2 hace también que este sea el doble de lo normal:

$$\Delta C_{O_2} = \frac{\dot{V}_{O_2}}{\dot{Q}} = \frac{250 \text{ ml de } O_2/\text{min}}{2{,}5 \text{ l de sangre/min}} = 100 \text{ ml de } O_2/\text{l} = 10 \text{ ml de } O_2/\text{dl} \quad \textbf{(NE 31-47)}$$

Así, el contenido de O_2 de la sangre venosa mixta debe ser 10 ml/dl menor que el contenido de O_2 de la sangre del final del capilar (es decir, 20 ml/dl). El contenido de O_2 venoso mixto es, entonces, 20 − 10 = 10 ml/dl. En la curva de disociación del O_2 vemos que este contenido de O_2 corresponde a una P_{O_2} venosa mixta de 29 mmHg (v. imagen inferior de la fig. 31-15*B*, punto $\bar{v}$). El aire alveolar del pulmón izquierdo obstruido tiene una P_{O_2} de 29 mmHg, igual que la sangre venosa mixta.

Paso 6: ¿qué ocurre cuando la sangre procedente del pulmón derecho hiperventilado se mezcla con la sangre del cortocircuito del pulmón izquierdo no ventilado? Se debe promediar el *contenido* de O_2 de la sangre que sale de los pulmones derecho e izquierdo. Como se ha indicado antes, el contenido de O_2 de la sangre que sale del pulmón derecho es 20 ml/dl. El contenido de O_2 de la sangre que sale del pulmón izquierdo es el mismo que el de la sangre venosa mixta que hemos analizado en el paso previo, 10 ml/dl. Por tanto, el **contenido de O_2 arterial mixto** es (20 + 10)/2 = 15 ml/dl (v. imagen inferior de la fig. 31-15*B*, punto *a*).

Paso 7: en la curva de disociación del O_2 se ve que un contenido de O_2 arterial mixto de 15 ml/dl corresponde a una P_{O_2} de ~40 mmHg (v. imagen inferior de la fig. 31-15*B*, punto *a*).

Paso 8: los capilares sistémicos los tejidos extraen 250 ml/min. La extracción de 250 ml de O_2 de 5 l de sangre reduce el contenido de O_2 en 5 ml/dl. Por tanto, el contenido de la sangre al final de los capilares sistémicos será 15 − 5 = 10 ml/dl. Este es el mismo valor al que hemos llegado en el paso 5 (v. imagen inferior de la fig. 31-15*B*, punto $\bar{v}$).

Paso 9: según la curva de disociación del O_2, un contenido de O_2 de 10 ml/dl corresponde a una P_{O_2} venosa mixta de 29 mmHg (v. imagen inferior de la fig. 31-15*B*, punto $\bar{v}$). Esta es la misma cifra a la que hemos llegado en el paso 5.

Por tanto, incluso con la grave alteración de $\dot{V}_A/\dot{Q}$ que representa el cortocircuito, el pulmón puede importar la cantidad habitual de 250 ml/min de O_2, pero con un precio: una P_{O_2} arterial extremadamente baja (hipoxia).

La **diferencia A-a de** P_{O_2} en este ejemplo es 100 − 40 = 60 mmHg, que indica un desequilibrio de $\dot{V}_A/\dot{Q}$ de una magnitud considerable. En este ejemplo extremo se ha eliminado por completo el flujo aéreo hacia un pulmón. Grados menos extremos de distribución heterogénea del flujo aéreo llevarán a grados menos graves de acidosis respiratoria e hipoxia.

Una vez más, debe tenerse en cuenta que este ejemplo, igual que los de la figura 31-13 y la figura 31-14, está simplificado en exceso. Pese a ello, es evidente que, aunque el cociente $\dot{V}_A/\dot{Q}$ total sea normal y aunque la distribución de la perfusión sea normal, una distribución heterogénea de la ventilación produce acidosis respiratoria e hipoxia. Por tanto, el pulmón «bueno» hiperventilado no puede compensar el déficit en que incurre el pulmón «malo» hipoventilado. Un problema fundamental es que la sangre con una composición de gases normal procedente del pulmón bueno, hiperventilado, se mezcla con la sangre del cortocircuito que tiene una P_{CO_2} elevada y una P_{O_2} baja. Tal vez sea más fácil comprender las consecuencias para el transporte del O_2. La sangre que sale del pulmón derecho normal tiene un contenido de O_2 normal. La sangre del cortocircuito que sale del pulmón izquierdo no ventilado tiene un contenido de O_2 muy bajo, que es el mismo que el de la sangre venosa mixta. Por tanto, la sangre arterial mixta debe tener un contenido de O_2 bajo y debe ser hipóxica.

Un segundo problema fundamental es que, debido a la forma de la curva de disociación de la Hb-O_2, la hiperventilación de un pulmón bueno no puede aumentar proporcionalmente el contenido de O_2 de la sangre que sale de ese pulmón. ¿Qué ocurriría si la persona hiperventilara? No mucho. Es cierto que el aumento de la ventilación alveolar podría aumentar la P_{O_2} alveolar derecha por encima de su valor inicial de 100 mmHg. Sin embargo, como la Hb ya está saturada con O_2 en un 97% con una P_{O_2} de 100 mmHg, la ventilación añadida no mejoraría mucho la situación. El paciente seguiría teniendo hipoxia.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

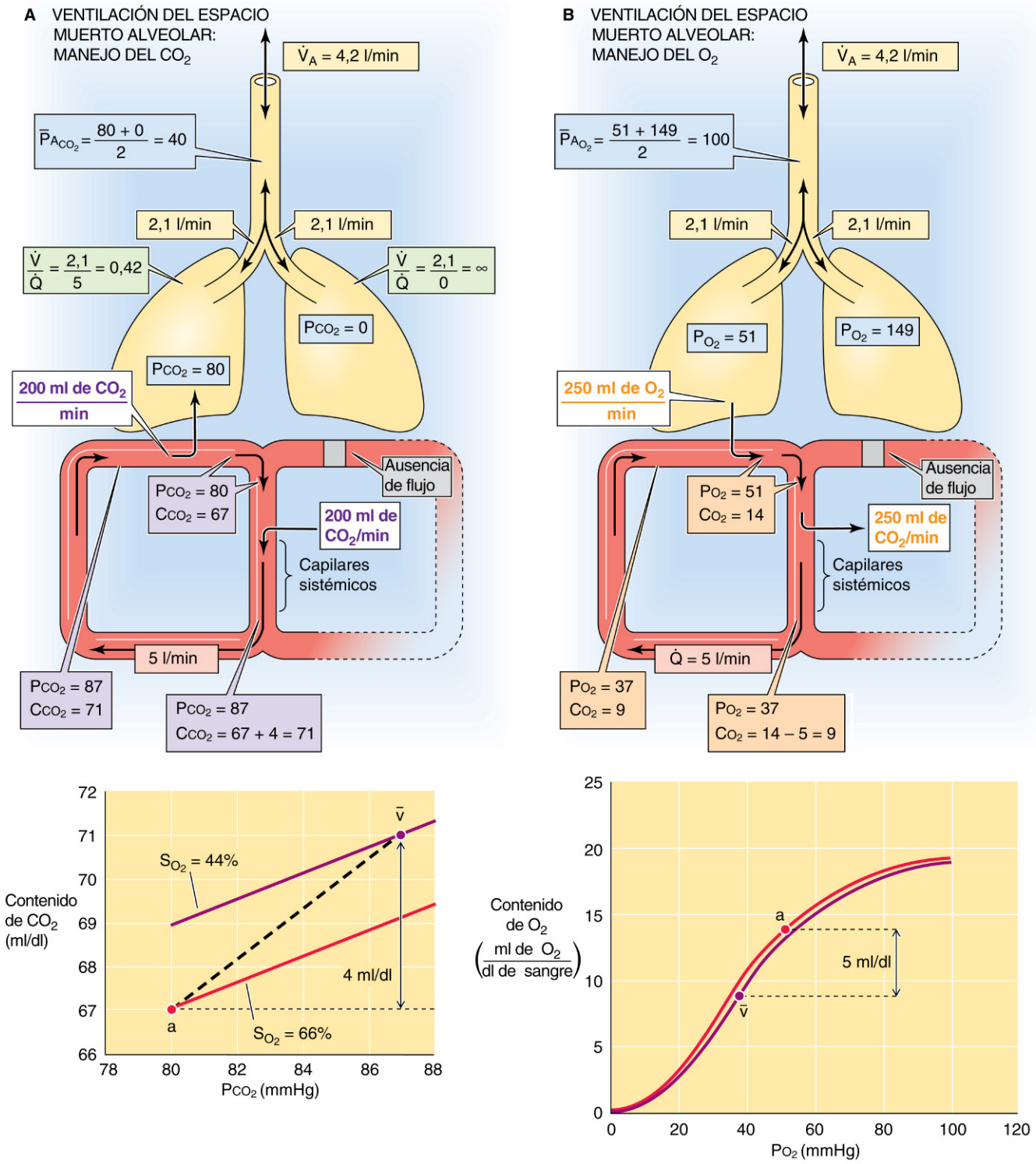
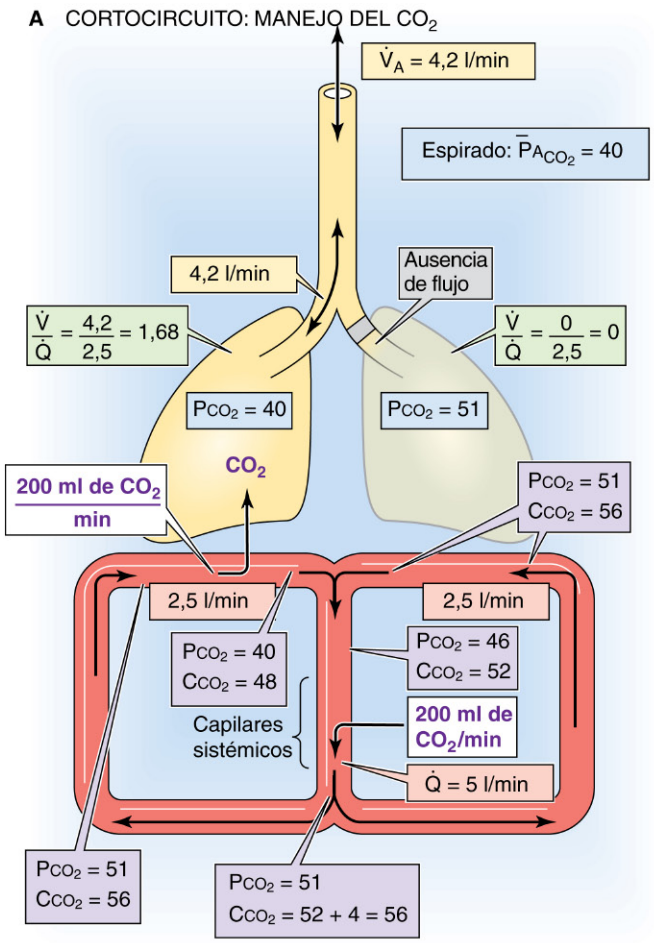


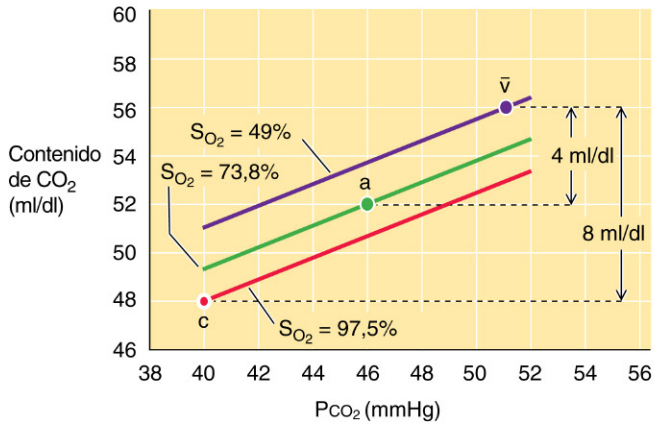
Figura 31-14 Ventilación del espacio muerto alveolar. **N31-19** Los números de este ejemplo idealizado se refieren a un momento después de que la persona haya alcanzado un nuevo estado de equilibrio. En las imágenes superiores de **A** y **B,** los cuadros de color beige claro muestran la ventilación que va hacia cada pulmón, así como la ventilación alveolar total ($\dot{V}_A$). Los cuadros rosas muestran el flujo sanguíneo hacia cada uno de los pulmones, así como el gasto cardíaco total ($\dot{Q}$). Los cuadros blancos muestran la velocidad de transporte de CO_2 o de O_2 (en ml/min) en los capilares pulmonares o sistémicos. Los cuadros azules muestran las presiones parciales de CO_2 y O_2 (en mmHg) en el aire alveolar. Los cuadros morados muestran la presión parcial de CO_2 (en mmHg) y el contenido de CO_2 (en ml/dl) en la sangre venosa mixta, en la sangre que sale de cada uno de los pulmones y en la sangre arterial mixta. Los cuadros de color beige oscuro muestran la misma información para el O_2. La imagen inferior de **A** muestra gráficos de cómo varía el contenido total de CO_2 en este ejemplo en función de la P_{CO_2} en los niveles de saturación de Hb-O_2 de la sangre arterial *(línea roja)* y de la sangre venosa mixta *(línea morada).* A pesar de la grave acidosis respiratoria, la disminución del contenido total de CO_2 entre la sangre venosa mixta y la sangre arterial es normal (4 ml/dl). La imagen inferior de **B** muestra los correspondientes gráficos que muestran la manera en la que el contenido total de O_2 varía con la P_{O_2} a los valores de pH y P_{CO_2} de la sangre venosa mixta *(curva morada)* y la sangre arterial *(curva roja).* A pesar de la grave hipoxia, el aumento del contenido total de O_2 entre la sangre venosa mixta y la sangre arterial es normal (5 ml/dl).

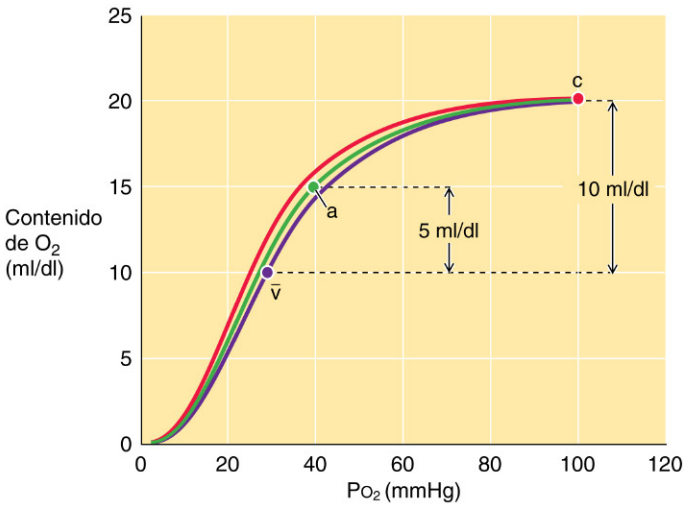
© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org







booksmedicos.org

booksmedicos.org

Figura 31-15 Cortocircuito. N31-20 Los números de este ejemplo idealizado se refieren a un momento después de que la persona haya alcanzado un nuevo estado de equilibrio. En las imágenes superiores de **A** y **B,** los cuadros de color beige claro muestran la ventilación que va hacia cada pulmón, así como la ventilación alveolar total ($\dot{V}_A$). Los cuadros rosas muestran el flujo sanguíneo hacia cada uno de los pulmones, así como el gasto cardíaco total ($\dot{Q}$). Los cuadros blancos muestran la velocidad de transporte de CO_2 o de O_2 (en ml/min) en los capilares pulmonares o sistémicos. Los cuadros azules muestran las presiones parciales de CO_2 y O_2 (en mmHg) en el aire alveolar. Los cuadros morados muestran la presión parcial de CO_2 (en mmHg) y el contenido de CO_2 (en ml/dl) en la sangre venosa mixta, en la sangre que sale de cada uno de los pulmones y en la sangre arterial mixta. Los cuadros de color beige oscuro muestran la misma información para el O_2. La imagen inferior de **A** muestra gráficos de cómo varía el contenido total de CO_2 en este ejemplo en función de la P_{CO_2} en los niveles de saturación de Hb-O_2 de la sangre que no pasa por el cortocircuito al final de los capilares pulmonares *(línea roja),* en la sangre que pasa por el cortocircuito/sangre venosa mixta *(línea morada)* y en la sangre arterial mixta *(línea verde).* Debido al cortocircuito del 50%, la disminución del contenido total de CO_2 entre la sangre venosa mixta (punto $\bar{v}$) y la sangre que no pasa por el cortocircuito (punto *c*) debe ser el doble de lo normal (8 ml/dl) para producir una disminución normal (4 ml/dl) entre la sangre venosa mixta (punto $\bar{v}$) y la sangre arterial mixta (punto *a*). La imagen inferior de **B** muestra los correspondientes gráficos que muestran la manera en la que el contenido total de O_2 varía con la P_{O_2} a los valores de pH y P_{CO_2} de la sangre venosa mixta *(curva morada),* de la sangre arterial *(curva roja)* y de la sangre arterial mixta *(curva verde).* Debido al cortocircuito del 50%, el aumento del contenido total de O_2 entre la sangre venosa mixta (punto $\bar{v}$) y la sangre que no pasa por el cortocircuito (punto *c*) debe ser el doble de lo normal (10 ml/dl) para que se produzca un aumento normal (5 ml/dl) entre la sangre venosa mixta (punto $\bar{v}$) y la sangre arterial mixta (punto *a*).

normal de 5 l/min, pero toda la sangre va al pulmón derecho. La $\dot{V}_A$ se mantiene en su valor normal de 4,2 l/min y está distribuida de forma homogénea entre los dos pulmones. Por tanto, el cociente $\dot{V}_A/\dot{Q}$ del pulmón izquierdo es 2,1/0, o ∞, mientras que el cociente $\dot{V}_A/\dot{Q}$ del pulmón derecho es 2,1/5, o 0,42. El cociente $\dot{V}_A/\dot{Q}$ total es normal, 0,84. La pregunta fundamental es si una combinación de un cociente $\dot{V}_A/\dot{Q}$ elevado en el pulmón alterado y un cociente $\dot{V}_A/\dot{Q}$ bajo en el pulmón normal pueden dar unas concentraciones normales de gases en sangre.

El pulmón derecho normal ahora debe eliminar todo el CO_2 que produce el cuerpo, es decir, el pulmón derecho debe eliminar CO_2 al doble de velocidad de lo normal. Sin embargo, el pulmón derecho tiene su $\dot{V}_A$ normal de 2,1 l/min. Como una cantidad normal de aire alveolar debe eliminar el doble de CO_2 en el nuevo estado de equilibrio, la P_{CO_2} alveolar del pulmón derecho aumenta al doble, hasta ~80 mmHg (v. fig. 31-14*A*). Como todo el gasto cardíaco perfunde el pulmón derecho normal, la P_{CO_2} arterial es de también ~80 mmHg. *Por tanto, incluso con la grave alteración de* $\dot{V}_A/\dot{Q}$ *que produce la ventilación del espacio muerto alveolar, el pulmón es capaz de eliminar los 200 ml/min de* CO_2 *habituales, pero con un precio tremendo: una* P_{CO_2} *arterial muy elevada y, por tanto, acidosis respiratoria.*

El pulmón derecho también debe aportar todo el O_2 del cuerpo, liberando O_2 hacia la sangre al doble de su velocidad normal. Sin embargo, como el pulmón derecho sigue teniendo su $\dot{V}_A$ normal de 2,1 l/min, su P_{O_2} alveolar disminuye hasta ~51 mmHg en el nuevo estado de equilibrio. La sangre que sale del pulmón derecho, que es idéntica a la sangre arterial sistémica, también tiene una P_{O_2} de ~51 mmHg. *Por tanto, incluso con una grave alteración de* $\dot{V}_A/\dot{Q}$, *el pulmón puede importar la cantidad habitual de 250 ml/min de* O_2, *pero con un precio tremendo: una* P_{O_2} *arterial muy baja (hipoxia).*

Ahora podemos responder la pregunta que hemos planteado antes. El pulmón «bueno», hiperperfundido, no puede compensar el déficit en que incurre el pulmón «malo», hipoperfundido. En nuestro ejemplo el problema fundamental era que la ventilación de los alvéolos no perfundidos del pulmón izquierdo reducía en la práctica la ventilación alveolar a la mitad. En la vida real el cuerpo habría compensado estos fenómenos con mecanismos tanto locales como sistémicos. En el ámbito local, la constricción bronquiolar y la disminución de la producción de surfactante en el pulmón izquierdo alterado (v. fig. 31-11*B*) reducirían la ventilación del espacio muerto alveolar y aumentarían la ventilación alveolar eficaz hacia el pulmón derecho normal. En el ámbito sistémico, como analizaremos en el capítulo siguiente, la acidosis respiratoria y la hipoxia estimularían a los quimiorreceptores para aumentar la ventilación. Si el cuerpo pudiera aumentar al doble la $\dot{V}_A$ hacia el pulmón derecho, y si este pulmón derecho tuviera una capacidad de difusión normal, entonces se adaptaría al aumento al doble de la perfusión del pulmón derecho con un aumento al doble de la ventilación, y todos los parámetros en reposo de los gases sanguíneos volverían a la normalidad. N31-16

Una embolia pulmonar masiva que obstruye la arteria pulmonar izquierda es, a primera vista, similar al ejemplo que acabamos de plantear. Sin embargo, otros problemas asociados (p. ej., insuficiencia del corazón derecho secundaria a un aumento de la resistencia vascular pulmonar, liberación de sustancias vasoactivas) hacen que la embolia pulmonar sea potencialmente mortal.

Cortocircuito que afecta a un pulmón Imagínese que un objeto ocluye el bronquio principal izquierdo, *eliminando toda la ventilación hacia el pulmón izquierdo.* La $\dot{V}_A$ total se mantiene en 4,2 l/min, pero toda la ventilación va al pulmón derecho. Por tanto, el cociente $\dot{V}_A/\dot{Q}$ del pulmón izquierdo es 0/2,5, o 0, mientras que el cociente $\dot{V}_A/\dot{Q}$ del pulmón derecho es 4,2/2,5, o 1,68. El cociente $\dot{V}_A/\dot{Q}$ total es normal, 0,84. Una vez más la pregunta fundamental es si una combinación de un cociente $\dot{V}_A/\dot{Q}$ bajo en el pulmón enfermo y un cociente $\dot{V}_A/\dot{Q}$ elevado en el pulmón normal permite tener unas concentraciones normales de gases sanguíneos.

El pulmón normal ahora debe eliminar CO_2 al doble de la velocidad normal. Sin embargo, el pulmón derecho también tiene el doble de su $\dot{V}_A$ normal. Como una cantidad doble de aire alveolar elimina el doble de la cantidad normal de CO_2, la P_{CO_2} alveolar en el nuevo estado de equilibrio del pulmón derecho es normal, ~40 mmHg (fig. 31-15*A*). La sangre que sale del pulmón normal también tiene una P_{CO_2} de ~40 mmHg. Sin embargo, el pulmón no ventilado tiene la P_{CO_2} de la *sangre venosa mixta,* ~51 mmHg en este ejemplo. Después de que se mezclan las dos corrientes de sangre, la conocida como **mezcla venosa,** porque la sangre venosa se combina con sangre procedente de los alvéolos ventilados, la sangre arterial del ventrículo izquierdo tiene un *contenido de* CO_2 que está a mitad de trayecto entre el contenido de CO_2 de las dos corrientes de sangre, lo que corresponde a una P_{CO_2} arterial de ~46 mmHg. *Por tanto, incluso en presencia de la grave alteración de* $\dot{V}_A/\dot{Q}$ *que produce el cortocircuito, el pulmón es una vez más capaz de eliminar la cantidad habitual de 200 ml/min de* CO_2, *pero una vez más con un precio: una* P_{CO} *arterial elevada (acidosis respiratoria).*

El pulmón derecho normal también debe transportar O_2 hacia la sangre al doble de la velocidad normal. Sin embargo, como la $\dot{V}_A$ del pulmón derecho es también el doble de su valor habitual, su P_{O_2} alveolar en el nuevo estado de equilibrio es normal, ~100 mmHg. La sangre que sale del pulmón derecho también tiene una P_{O_2} de ~100 mmHg, una saturación de hemoglobina (Hb) (S_{O_2}) de ~97,5% y un contenido de O_2 de ~20 ml/dl. Sin embargo, el pulmón no ventilado tiene una P_{O_2} que corresponde a la sangre venosa

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N31-16 Extirpación quirúrgica de un pulmón

Colaboración de Walter Boron

Como hemos visto en la figura 30-10, el O_2 alcanza el equilibrio de difusión tras haber recorrido aproximadamente un tercio del trayecto del capilar pulmonar en un adulto joven y sano en reposo. Si se extirpa quirúrgicamente uno de los dos pulmones, el otro pulmón recibiría el doble de su flujo sanguíneo normal. Sin embargo, siempre que la ventilación alveolar, la $F_{I_{O_2}}$, la P_B y la D_L fueran normales, seguiría produciéndose el equilibrio de difusión del O_2 antes del final del capilar pulmonar. Si la relación ventilación-perfusión también fuera normal en este paciente, la P_{O_2} arterial sería normal, al menos en reposo. Sin embargo, durante el ejercicio el transporte de O_2 podría llegar a estar limitado por la difusión. Además, si la D_L fuera muy inferior a lo normal o si las relaciones $\dot{V}_A/\dot{Q}$ estuvieran alteradas, entonces el paciente podría tener hipoxemia arterial incluso en reposo. Por tanto, en los pacientes a los que se evalúa para una neumonectomía total es fundamental evaluar la función pulmonar en el preoperatorio para confirmar que el paciente podrá sobrevivir en el postoperatorio con el pulmón restante.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CUADRO 31-1 Métodos clínicos para diagnosticar los desequilibrios de $\dot{V}_A/\dot{Q}$

Se dispone de métodos diagnósticos bastante sencillos para detectar la presencia de un desequilibrio del cociente $\dot{V}_A/\dot{Q}$, evaluar su gravedad e identificar un cortocircuito.

Diagnóstico de exclusión

El médico muchas veces puede diagnosticar una falta de uniformidad patológica de $\dot{V}_A/\dot{Q}$ después de haber excluido otras posibilidades. En general, una P_{O_2} arterial baja (en condiciones metabólicas basales) se podría deber a una reducción de la P_{O_2} en el aire inspirado (p. ej., grandes alturas), una reducción de la ventilación alveolar, una disminución de la capacidad de difusión (D_L) o un desequilibrio de $\dot{V}_A/\dot{Q}$. Asumamos que la P_{O_2} inspirada sea adecuada para la altura (v. pág. 681) y que los resultados de pruebas espirométricas sencillas indican que la mecánica respiratoria es normal. Como la D_L es normalmente unas 3 veces mayor de lo necesario para conseguir el equilibrio de difusión tanto del O_2 como del CO_2 (v. págs. 671-672), es poco probable que haya un problema de la D_L sin antecedentes positivos. Por exclusión, la causa más probable es un defecto de $\dot{V}_A/\dot{Q}$.

Gradiente alveoloarterial de O_2

La diferencia entre la P_{O_2} alveolar *media* y la P_{O_2} arterial sistémica se conoce como **gradiente alveoloarterial (A-a) de** P_{O_2}**.** En nuestro ejemplo «normal» de la figura 31-13*B,* tanto la P_{O_2} alveolar media como la P_{O_2} arterial eran 100 mmHg. Sin embargo, en la vida real los desequilibrios fisiológicos de $\dot{V}_A/\dot{Q}$ hacen que la P_{O_2} arterial sea de 5 a 15 mmHg menor que el valor alveolar medio.

Una característica que define los desequilibrios de $\dot{V}_A/\dot{Q}$ es que ensanchan el gradiente A-a de P_{O_2}. En nuestro ejemplo del espacio muerto alveolar de la figura 31-14*B,* la P_{O_2} alveolar media era (51 + 149)/2 = 100 mmHg, mientras que la P_{O_2} arterial sistémica era 51 mmHg, lo que equivale a un gradiente A-a de 49 mmHg. En nuestro ejemplo del cortocircuito de la figura 31-15*B,* la P_{O_2} alveolar media era 100 mmHg, mientras que la P_{O_2} arterial era de tan solo 40 mmHg, un gradiente A-a de 60 mmHg.

Como el gradiente A-a de P_{O_2} es un índice de la gravedad del desequilibrio de $\dot{V}_A/\dot{Q}$, los médicos estiman habitualmente el gradiente A-a en la unidad de cuidados intensivos. El método es: 1) medir las concentraciones de gases en sangre arterial, que incluyen Pa_{O_2} y Pa_{CO_2}; 2) asumir que la Pa_{CO_2} media es igual que la Pa_{CO_2} medida; 3) utilizar la ecuación del gas alveolar (v. ecuación 31-17) para calcular la Pa_{O_2} media a partir de la Pa_{CO_2} media, y 4) calcular la diferencia $Pa_{O_2} - Pa_{O_2}$. Sin embargo, el supuesto del punto 2 no es totalmente cierto porque los desequilibrios de $\dot{V}_A/\dot{Q}$ causan un gradiente A-a de CO_2 igual que lo hacen con el O_2. N31-17

Efecto de respirar O_2 al 100%

Una vez que se ha identificado un desequilibrio de $\dot{V}_A/\dot{Q}$, es importante distinguir entre un cortocircuito, que se podría corregir mediante cirugía, y otras causas. Imagínese a dos pacientes con grados similares de hipoxia. En el primer paciente un pulmón está relativamente hipoventilado ($\dot{V}_A/\dot{Q}$ bajo) y el otro pulmón está relativamente hiperventilado ($\dot{V}_A/\dot{Q}$ alto). Sin embargo, no hay alvéolos con cortocircuito. En el segundo paciente, un cortocircuito completo de sangre hace que un pulmón esté totalmente sin ventilar (un cociente $\dot{V}_A/\dot{Q}$ de cero, como en la figura 31-15). El pulmón normal tiene un cociente $\dot{V}_A/\dot{Q}$ elevado. Podemos distinguir entre estos dos casos haciendo que los dos pacientes inspiren O_2 al 100%.

Cuando el paciente sin cortocircuito importante respira O_2 al 100%, la P_{O_2} de la sangre que sale de ambos pulmones será mucho mayor de lo normal (fig. 31-16*A*). La sangre que sale del pulmón hipoventilado tiene una P_{O_2} algo menor que la de la sangre que sale del pulmón hiperventilado. Sin embargo, como la P_{O_2} está en la parte plana de la curva de disociación de la Hb-O_2 en ambos casos, los valores de la S_{O_2} son prácticamente idénticos. La diferencia en el contenido de O_2 entre las dos corrientes de sangre se debe a una diferencia en el O_2 disuelto. Así, la sangre arterial sistémica mixta tendrá contenido de O_2 ligeramente elevado, una S_{O_2} de ~100% y una P_{O_2} muy elevada.

La situación es diferente en el paciente que tiene un cortocircuito grave (v. fig. 31-16*B*). Como la sangre que sale del pulmón con el cortocircuito no se equilibra con los alvéolos ventilados con O_2 al 100%, tiene los valores bajos de P_{O_2}, S_{O_2} y contenido de O_2 característicos de la sangre venosa mixta. Aunque la sangre que sale del pulmón normal tiene una P_{O_2} extremadamente elevada, tanto la S_{O_2} como el contenido de O_2 serán tan solo ligeramente mayores de lo normal, igual que el pulmón hiperventilado de la figura 31-16*A*. Así, cuando una corriente de sangre con un contenido de O_2 ligeramente aumentado (pulmón «normal») se mezcla con otra corriente con un contenido de O_2 muy reducido (pulmón con «cortocircuito»), la sangre arterial sistémica mixta tiene un contenido de O_2 menor de lo normal. Este bajo contenido de O_2 se traduce en una Sa_{O_2} baja y, en consecuencia, en una P_{O_2} arterial sistémica baja. Por tanto, al contrario de lo que ocurre en pacientes con otros tipos de desequilibrio en los que no hay un cortocircuito importante (p. ej., ventilación del espacio muerto alveolar en la fig. 31-14), los que tienen un cortocircuito importante tienen valores bajos de P_{O_2} arterial, aun cuando respiren O_2 al 100%. Como la respiración de O_2 al 100% aumenta mucho la P_{O_2} alveolar media sin aumentar mucho la P_{O_2} arterial, esta maniobra exagera mucho la diferencia A-a de P_{O_2}.

mixta, ~29 mmHg en este ejemplo. Así, la sangre que sale del pulmón con el cortocircuito tiene una S_{O_2} de ~49% y un contenido de O_2 de ~10 ml/dl. Después de la mezcla venosa, el contenido de O_2 arterial es (20 + 10)/2, o 15 ml/dl, que corresponde a una S_{O_2} arterial (Sa_{O_2}) del 73% y una P_{O_2} de ~40 mmHg. *Por tanto, incluso con la grave alteración de* $\dot{V}_A/\dot{Q}$ *que produce el cortocircuito, el pulmón es capaz de importar la cantidad habitual de 250 ml/min de* O_2*, pero con el precio de una* P_{O_2} *arterial extremadamente baja (hipoxia).*

¿Por qué el desequilibrio de $\dot{V}_A/\dot{Q}$ causado por el cortocircuito produce una acidosis respiratoria tan solo leve, pero una hipoxia grave? El problema fundamental es que la curva de disociación de la Hb-O_2 (v. fig. 29-3) está casi saturada a la P_{O_2} arterial normal. Si el contenido de O_2 fuera proporcional a la P_{O_2}, entonces la mezcla de sangre que no pasa por el cortocircuito (P_{O_2} = 100 mmHg) con sangre que pasa por el cortocircuito (P_{O_2} = 29 mmHg) habría dado una sangre arterial con una P_{O_2} de (100 + 29)/2 = ~65 mmHg, que es mucho mayor que la P_{O_2} arterial de ~40 mmHg de nuestro ejemplo.

En nuestro ejemplo el cortocircuito daría lugar a una compensación a dos niveles. En el ámbito local, la vasoconstricción hipóxica derivaría sangre hacia alvéolos bien ventilados. En el plano sistémico, un aumento de la $\dot{V}_A$ reduciría la P_{CO_2} e incrementaría la P_{O_2} en el pulmón derecho normal. De hecho, incluso un pequeño aumento de la $\dot{V}_A$ sería suficiente para reducir la P_{CO_2} arterial hasta 40 mmHg. No obstante, aunque la $\dot{V}_A$ se aproximara al infinito (elevando la P_{O_2} alveolar del pulmón derecho hasta la P_{O_2} inspirada de ~149 mmHg), la P_{O_2} arterial seguiría estando muy por debajo de 100 mmHg. De hecho, aunque el aire inspirado fuera O_2 al 100%, la P_{O_2} arterial no llegaría a 100 mmHg; debido a la forma de la curva de disociación de la Hb-O_2, un aumento de la P_{O_2} alveolar puede aumentar el contenido de O_2 de la sangre arterial tan solo de forma marginal (cuadro 31-1).

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N31-17 Diferencias alveoloarteriales de CO_2 (Prueba de Robin)

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

Los desequilibrios de $\dot{V}_A/\dot{Q}$ producen no solo una diferencia alveoloarterial (A-a) de P_{O_2}, sino también una diferencia en la presión parcial de CO_2 (prueba de Robin). En nuestro ejemplo del espacio muerto alveolar (v. fig. 31-14*A*), la diferencia A-a de CO_2 era 40 − 80 o −40 mmHg, y en nuestro ejemplo del cortocircuito (v. fig. 31-15*A*), era 40 − 46 o −6 mmHg. Las diferencias A-a de CO_2 son menores que las del O_2 porque los valores de la v alveolar son menores y porque la curva de disociación del CO_2 es más lineal. Los médicos generalmente no utilizan la diferencia A-a de P_{CO_2} como índice de desequilibrio de $\dot{V}_A/\dot{Q}$. De hecho, generalmente asumen que la P_{CO_2} *alveolar* media es idéntica a la P_{CO_2} *arterial* y utilizan este valor en la ecuación del gas alveolar (v. ecuación 31-17) a fin de calcular la P_{O_2} alveolar media necesaria para determinar la diferencia A-a de P_{O_2}.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

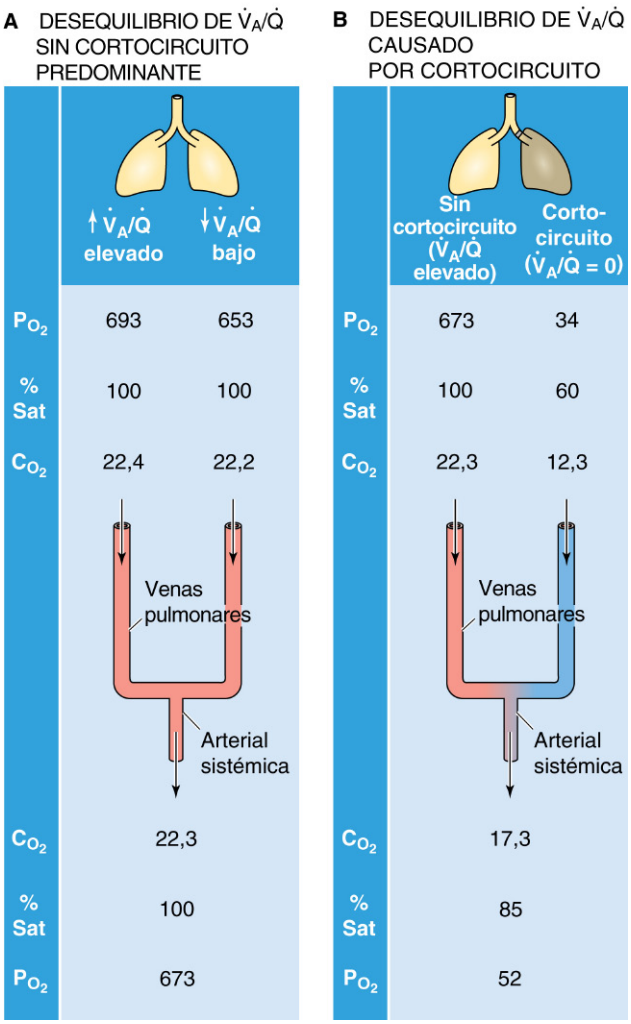


Figura 31-16 Análisis del desequilibrio de $\dot{V}_A/\dot{Q}$ con la administración de O_2 al 100%. Sat, saturación. Los valores de P_{O_2} se expresan en mmHg, y los valores de C_{O_2}, en ml/dl.

Desequilibrios $\dot{V}_A/\dot{Q}$ mixtos Los desequilibrios patológicos de $\dot{V}_A/\dot{Q}$ hacen que el intervalo de cocientes $\dot{V}_A/\dot{Q}$ se amplíe más allá del intervalo fisiológico. Algunos alvéolos pueden ser espacio muerto alveolar verdadero (es decir, ausencia de perfusión, $\dot{V}_A/\dot{Q} = \infty$), pero otros pueden tener una hipoperfusión de menor cuantía. Algunos alvéolos pueden tener un cortocircuito completo (es decir, ausencia de ventilación, $\dot{V}_A/\dot{Q} = 0$), pero otros pueden tener una hipoventilación de menor cuantía. Así, el ventrículo izquierdo recibe una mezcla de sangre procedente de alvéolos con cocientes $\dot{V}_A/\dot{Q}$ que van de ∞ a cero, lo que corresponde a todos los puntos del diagrama de O_2-CO_2 de la figura 31-10*B*. ¿Cuál es la composición de esta sangre venosa mixta? Siguen aplicándose los principios que hemos desarrollado en nuestros ejemplos simplificados de la ventilación del espacio muerto alveolar y del cortocircuito. Aunque los valores de $\dot{V}_A$ y $\dot{Q}$ totales se mantengan en niveles normales, los cocientes $\dot{V}_A/\dot{Q}$ anormalmente elevados en algunos alvéolos no pueden compensar los cocientes anormalmente bajos en otros, y viceversa. La consecuencia de los desequilibrios patológicos no compensados de $\dot{V}_A/\dot{Q}$ siempre es la acidosis respiratoria con hipoxia.

BIBLIOGRAFÍA

La lista de referencias está disponible en www.StudentConsult.com.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

BIBLIOGRAFÍA

Libros y revisiones

Anthonisen NR, Fleetham JA. Ventilation: Total, alveolar, and dead space. In: Farhi LE, Tenney SM, editors. Handbook of Physiology, Section 3: The Respiratory System, vol 4. Bethesda, MD: American Physiological Society; 1985. p. 113-29. Gas Exchange.

Canning BJ. Reflex regulation of airway smooth muscle tone. J Appl Physiol 2006;101:971-85.

Deffeback ME, Widdicombe J. The bronchial circulation. In: Crystal RG, West JB, editors. The Lung. New York: Raven Press; 1991. p. 741-58.

Drazen JM, Gaston B, Shore SA. Chemical regulation of pulmonary airway tone. Annu Rev Physiol 1995;57:151-70.

Farhi LE. Ventilation-perfusion relationship. In: Farhi LE, Tenney SM, editors. Handbook of Physiology, Section 3: The Respiratory System, vol 4. Bethesda, MD: American Physiological Society; 1985. p. 199-215. Gas Exchange.

Forster RE, DuBois AB, Briscoe WA, Fisher AB.: The Lung: Physiological Basis of Pulmonary Function Tests, 3rd ed. Chicago, Year Book, 1986.

Hughes JMB. Distribution of pulmonary blood flow. In: Crystal RG, West JB, editors. The Lung. New York: Raven Press; 1991. p. 1135-45.

Milic-Emili J. Topographical inequality of ventilation. In: Crystal RG, West JB, editors. The Lung. New York: Raven Press; 1991. p. 1043-52.

Moudgil R, Michelakis ED, Archer SL. The role of K^+ channels in determining pulmonary vascular tone, oxygen sensing, cell proliferation, and apoptosis: Implications in hypoxic pulmonary vasoconstriction and pulmonary arterial hypertension. Microcirculation 2006;13:615-32.

Artículos de revista

Fowler W. Lung function studies II. The respiratory dead space. Am J Physiol 1948;154:405-16.

Lenfant C. Measurement of ventilation/perfusion distribution with alveolar arterial differences. J Appl Physiol 1963;18:1090-4.

Riley RL, Cournand A. Analysis of factors affecting partial pressures of O_2 and CO_2 in gas and blood of lungs: Theory. J Appl Physiol 1951;4:77-101.

Riley RL, Cournand A, Donald KW. Analysis of factors affecting partial pressures of O_2 and CO_2 in gas and blood of lungs: Methods. J Appl Physiol 1951;4:102-20.

West JB, Dollery CT, Naimark A. Distribution of blood flow in isolated lung: Relation to vascular and alveolar pressures. J Appl Physiol 1964;19:713-24.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CAPÍTULO 32

CONTROL DE LA VENTILACIÓN

George B. Richerson y Walter F. Boron

VISIÓN GENERAL DEL SISTEMA DE CONTROL DE LA RESPIRACIÓN

La respiración es una de esas cosas en las que casi nunca se piensa hasta que algo funciona mal. Sin embargo, las personas con una enfermedad pulmonar tienen una intensa conciencia de la respiración, igual que las personas que hacen esfuerzos excesivos, especialmente a grandes alturas. La sensación de disnea que sufren (v. pág. 701) es una de las más desagradables que se pueden experimentar en la vida (cuadro 32-1). Los nadadores y buceadores con equipo autónomo, los cantantes y los intérpretes de instrumentos de viento, las mujeres que utilizan el método de Lamaze y cualquier persona con un compañero de cama que ronque también se centran de forma intensa en la respiración. Es habitual que el control respiratorio sea la última función cerebral que se pierde en pacientes comatosos, en cuyo caso su finalización marca el inicio de la muerte cerebral. N32-1 Por ello, a pesar de nuestra tendencia habitual a ignorar la respiración, el control de la ventilación es una de las más importantes de todas las funciones del encéfalo.

El mecanismo del control ventilatorio debe realizar dos tareas. Primero, debe establecer el *ritmo automático* para la contracción de los músculos respiratorios. Segundo, debe ajustar este ritmo para adaptarlo a las necesidades *metabólicas* cambiantes (que se reflejan por los cambios de la P_{O_2}, la P_{CO_2} y el pH sanguíneos), las condiciones *mecánicas* variables (p. ej., el cambio de postura) y diversas conductas *no ventilatorias* episódicas (p. ej., hablar, husmear, comer).

Centros automáticos del tronco encefálico activan los músculos respiratorios de forma rítmica y subconsciente

La actividad rítmica de salida del sistema nervioso central (SNC) hacia los músculos de la ventilación normalmente se produce de forma automática, sin ningún esfuerzo consciente. Esta actividad de salida depende de una inmensa red de neuronas interconectadas, situadas principalmente en el bulbo raquídeo, aunque también se encuentran en la protuberancia y en otras regiones del tronco encefálico. Estas neuronas se denominan **neuronas relacionadas con la respiración (NRR)** porque descargan más potenciales de acción durante partes específicas del ciclo respiratorio. Por ejemplo, algunas neuronas tienen su actividad máxima durante la inspiración y otras durante la espiración. Algunas NRR son **interneuronas** (es decir, establecen conexiones locales), otras son **neuronas premotoras** (es decir, inervan neuronas motoras) y otras son **neuronas motoras** (es decir, inervan los músculos de la respiración). Un subgrupo de estas neuronas, que se piensa que están en el bulbo raquídeo, es capaz de generar de forma independiente un ritmo respiratorio y se las conoce como el **generador central de patrones** (**GCP;** v. pág. 396). En conjunto, las neuronas de la red respiratoria distribuyen señales adecuadamente a diversos grupos de neuronas motoras de los nervios craneales y raquídeos (v. págs. 241-242), que inervan directamente los músculos respiratorios (fig. 32-1).

Las neuronas motoras respiratorias más importantes son aquellas que envían axones a través del nervio frénico para inervar el diafragma (tabla 32-1), uno de los *principales músculos de la inspiración* (v. pág. 607). Cuando aumentan la actividad respiratoria de salida (p. ej., durante el ejercicio), también se estimulan neuronas motoras que inervan una amplia variedad de músculos *accesorios* de la inspiración y la espiración (v. pág. 607).

Cada uno de estos músculos está activo en diferentes momentos del ciclo respiratorio y el encéfalo puede alterar esta secuencia temporal dependiendo de las condiciones en cada momento. Las neuronas premotoras tienen la tarea de orquestar los patrones de actividad adecuados entre los diferentes grupos de neuronas motoras. El patrón de actividad inspiratoria y espiratoria que se produce en condiciones normales durante el sueño lento o sueño no REM (NREM), en reposo y durante el ejercicio leve se denomina **eupnea.** Durante la eupnea la actividad neural que sale hacia los músculos respiratorios es muy regular, con ráfagas rítmicas de actividad durante la inspiración solamente hacia el diafragma y algunos músculos intercostales. La espiración se produce exclusivamente por la finalización de la inspiración y por el retroceso elástico pasivo (v. pág. 606) de la pared torácica y los pulmones. Durante el ejercicio más intenso aumenta la amplitud y la frecuencia de la actividad del nervio frénico y aparece actividad adicional en los nervios que inervan músculos accesorios de la inspiración. Con este aumento del esfuerzo también se tornan activos los músculos accesorios de la espiración (v. pág. 608), lo que produce una espiración más rápida y permite que la inspiración siguiente comience más temprano (es decir, aumenta la frecuencia respiratoria).

Los quimiorreceptores periféricos y centrales, que detectan la P_{O_2}, la P_{CO_2} y el pH, dirigen el funcionamiento del GCP

El GCP para la respiración es el reloj que marca el ciclado automático de la inspiración y la espiración. En algunos casos el GCP deja de funcionar si no hay impulsos entrantes tónicos, lo que lleva a la ausencia de ventilación, o apnea. Aunque este impulso tónico procede de muchas fuentes, las más importantes son los quimiorreceptores centrales y periféricos, que monitorizan los parámetros de los gases de la sangre arterial (concentraciones de O_2

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N32-1 Muerte cerebral

Colaboración de George Richerson

Como se indica en el texto, la actividad de salida respiratoria es muchas veces la última función del cerebro que se pierde en pacientes comatosos, en cuyo caso su finalización marca el inicio de la muerte cerebral. En Estados Unidos la definición legal de «muerte cerebral» es la pérdida irreversible de la función clínica de todo el encéfalo, que no incluye la médula espinal. La muerte cerebral es legalmente equivalente a otras formas de muerte. La declaración de muerte cerebral precisa una exploración neurológica detallada en la que se evalúen todos los reflejos mediados por pares craneales, explorando al paciente en busca de conductas que precisan el funcionamiento del encéfalo, y descartar cualquier causa reversible como hipotermia o sobredosis de drogas o fármacos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

y CO_2 y pH). Al contrario de la frecuencia de un reloj, la del GCP respiratorio se regula según la intensidad del impulso procedente de los quimiorreceptores, lo que da lugar a cambios tanto en la profundidad como en la frecuencia de la ventilación.

Los **quimiorreceptores periféricos,** situados en los cuerpos carotídeos del cuello y los cuerpos aórticos del tórax, son sensibles principalmente a disminuciones de la P_{O_2} arterial, aunque una P_{CO_2} elevada y un pH bajo también los estimulan e incrementan su sensibilidad a la hipoxemia. Transmiten su información sensorial hasta el bulbo raquídeo a través del nervio glosofaríngeo (par craneal [PC] IX) y el nervio vago (PC X). Los **quimiorreceptores centrales,** situados dentro de la barrera hematoencefálica (v. págs. 284-287), detectan los aumentos de la P_{CO_2} arterial y (mucho más lentamente) las disminuciones del pH arterial, pero no la P_{O_2} arterial. Estas tres señales desencadenan un aumento de la ventilación alveolar que tiende a devolver estos parámetros de la sangre arterial hasta sus valores normales. Por tanto, los quimiorreceptores, además de aportar un impulso tónico al GCP, constituyen el extremo sensorial fundamental del **sistema de retroalimentación negativa** que utiliza la actividad respiratoria de salida para estabilizar la P_{O_2}, la P_{CO_2} y el pH (v. fig. 32-1).

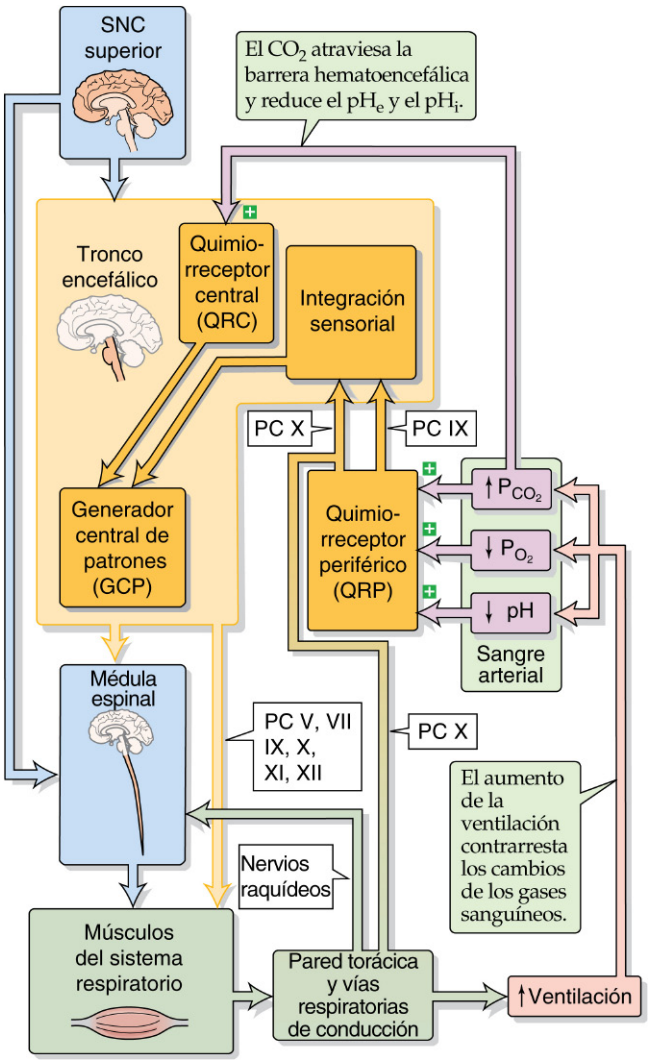


Figura 32-1 Control de la ventilación.

CUADRO 32-1 Disnea

La disnea es la sensación de falta de respiración, o la desagradable sensación consciente de dificultad para respirar. En algunos casos la disnea es una respuesta adaptativa. Por ejemplo, cuando disminuye la P_{O_2} arterial o aumenta la P_{CO_2} por apnea, por asfixia o por una enfermedad pulmonar, la disnea lleva a esfuerzos para aumentar la ventilación y de esta manera restaurar las concentraciones de los gases de la sangre arterial hasta valores normales. Sin embargo, puede producirse disnea incluso con valores normales de P_{O_2} y P_{CO_2}. Por ejemplo, un aumento de la resistencia de las vías respiratorias puede producir disnea, aun cuando no se modifiquen las concentraciones de los gases de la sangre arterial. El ejercicio también produce disnea, aun cuando la P_{O_2} habitualmente es normal y la P_{CO_2} disminuye. Otras causas de disnea son maladaptativas. Por ejemplo, la claustrofobia y las crisis de angustia pueden inducir la sensación de asfixia, es decir, disnea, a pesar de tener unos parámetros ventilatorios normales o incluso una disminución de la P_{CO_2}. Se desconocen los mecanismos neurales centrales y las vías responsables de la disnea, aunque se han identificado muchas de las regiones del prosencéfalo implicadas.

TABLA 32-1 Inervación de los músculos primarios de la respiración y de algunos secundarios

MÚSCULOS	NERVIO	LOCALIZACIÓN DEL CUERPO CELULAR DE LA NEURONA MOTORA
Músculos primarios de la inspiración		
Diafragma	Nervio frénico	Núcleos motores frénicos en el asta ventral de la médula espinal, C3-C5
Músculos intercostales externos	Nervios intercostales	Asta ventral de la médula espinal torácica
Músculos secundarios de la inspiración		
Laringe y faringe	Nervios vago (PC X) y glosofaríngeo (PC IX)	Principalmente dentro del núcleo ambiguo
Lengua	Nervio hipogloso (PC XII)	Núcleo motor del hipogloso
Músculos esternocleidomastoideo y trapecio	Nervio accesorio (PC XI)	Núcleo del accesorio espinal, C1-C5
Narinas	Nervio facial (PC VII)	Núcleo motor del facial
Músculos secundarios de la espiración		
Músculos intercostales internos	Nervios intercostales	Asta ventral de la médula espinal torácica
Músculos abdominales	Nervios raquídeos	Asta ventral de la médula espinal lumbar

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Otros receptores, así como centros superiores del encéfalo, también modulan la ventilación

Si se lo deja solo, el GCP respiratorio funcionaría regularmente durante un período indefinido. Sin embargo, muchas entradas hacia el GCP hacen que el reloj se acelere o se ralentice. Por ejemplo, la actividad de salida respiratoria a menudo es muy irregular durante muchas conductas que utilizan los músculos respiratorios (p. ej., comer, hablar y bostezar). Durante el sueño NREM y la vigilia tranquila, y con la anestesia, el GCP no está alterado y *sí* funciona regularmente; es en estas condiciones en las que los neurocientíficos habitualmente estudian los mecanismos del control respiratorio.

Diversos receptores de los pulmones y las vías respiratorias aportan retroalimentación sensorial que el bulbo raquídeo integra y utiliza para alterar la actividad respiratoria de salida. Los receptores de estiramiento monitorizan la mecánica pulmonar (p. ej., volumen pulmonar, longitud muscular) y pueden ayudar a optimizar los parámetros respiratorios durante los cambios de postura o la actividad. La activación de los receptores de estiramiento pulmonares también puede poner fin a los esfuerzos inspiratorios, lo que previene la hiperinsuflación. Otros sensores que detectan la presencia de cuerpos extraños o sustancias químicas en las vías respiratorias son importantes para proteger los pulmones al desencadenar una tos o un estornudo. Otros detectan los movimientos de las articulaciones, lo que puede ser importante para elevar la ventilación con el ejercicio. Los mecanorreceptores y los quimiorreceptores de los pulmones y de las vías respiratorias inferiores (es decir, distales) envían su información sensorial hacia las neuronas respiratorias del bulbo raquídeo a través del PC X, y los de las vías respiratorias superiores envían la información a través del PC IX.

Diversos núcleos no respiratorios del tronco encefálico y centros superiores del SNC también interactúan con los centros del control de la respiración, lo que permite que el sistema ventilatorio se adapte a actividades como hablar, tocar un instrumento musical, deglutir y vomitar. Estas interconexiones también permiten que el control respiratorio esté muy integrado con el sistema nervioso autónomo, el ciclo de sueño-vigilia, las emociones y otros aspectos del funcionamiento del encéfalo.

En el resto de este capítulo se analizan: 1) las neuronas respiratorias; 2) la forma en la que estas neuronas generan el ritmo automático de la ventilación; 3) el control de la ventilación por las concentraciones de los gases en la sangre arterial, y 4) cómo modulan la ventilación la retroalimentación aferente y los centros superiores del SNC.

NEURONAS QUE CONTROLAN LA VENTILACIÓN

Las neuronas que generan el ritmo respiratorio están situadas en el bulbo raquídeo

Un método clásico para determinar qué partes del SNC N32-2 son responsables de controlar la actividad respiratoria es seccionar el neuroeje a diferentes niveles y observar los cambios en la respiración. Utilizando este método, Galeno en el siglo II fue el primero que determinó la localización del controlador respiratorio. Como médico de gladiadores en la ciudad griega de Pérgamo, observó que la respiración se detenía después de un golpe con la espada en la parte superior de la columna cervical. Un golpe similar en la columna cervical inferior paralizaba los brazos y las piernas, pero permitía que continuara la respiración. Produjo estas lesiones en animales vivos y concluyó correctamente que el encéfalo envía información hacia el diafragma a través de la porción mediocervical de la médula espinal.

Dieciocho siglos después, Lumsden utilizó un método similar en gatos. Observó que la sección del SNC entre el bulbo y la médula espinal (fig. 32-2, sección bulbomedular) hace que se interrumpa la ventilación como consecuencia de la pérdida de las entradas descendentes hacia las neuronas motoras frénicas e intercostales de la médula espinal. Sin embargo, incluso después de una sección bulbomedular la actividad respiratoria continúa en los músculos inervados por neuronas motoras cuyos cuerpos celulares residen en el tronco encefálico. Así, durante el período que habría correspondido a una inspiración las fosas nasales siguen expandiéndose y los músculos de la lengua, la faringe y la laringe siguen aumentando al máximo el calibre de la vía respiratoria, aunque esta actividad respiratoria no puede mantener la vida. Por tanto, la sección bulbomedular bloquea la ventilación interrumpiendo las salidas hacia el diafragma, pero no eliminando el ritmo respiratorio. Podemos concluir que la maquinaria neural que genera la ventilación está por encima de la médula espinal.

Cuando Lumsden, en la década de 1940, practicó una sección entre la protuberancia y el bulbo raquídeo (v. fig. 32-2, sección bulboprotuberancial), observó que continuaba la respiración, pero con un patrón anómalo de boqueo o «respiración agónica». Posteriormente otros autores han observado una respiración relativamente normal después de una sección a este nivel y han concluido que la «respiración agónica» que observó Lumsden se debía a la lesión quirúrgica del GCP respiratorio en el bulbo rostral. Actualmente la mayoría de los neurofisiológicos respiratorios consideran que el GCP respiratorio está situado en el bulbo raquídeo y que otras localizaciones, entre ellas la protuberancia, únicamente *modelan* las salidas respiratorias para producir el patrón normal. N32-3

La protuberancia modula, sin ser esencial, la actividad respiratoria

Aunque el bulbo por sí solo puede generar un ritmo respiratorio básico, tanto los centros superiores del SNC como la información sensorial entrante ajustan este ritmo. Por ejemplo, la protuberancia contiene neuronas que afectan a la actividad respiratoria de salida.

Lumsden encontró que una *sección en la porción media de la protuberancia* tiene un efecto tan solo pequeño: un aumento del volumen corriente y una ligera disminución de la frecuencia respiratoria. Una *vagotomía bilateral,* que interrumpe los dos nervios vagos (que transportan información sensorial procedente de los receptores de estiramiento pulmonares), tiene un efecto similar, pero de menor cuantía. Sin embargo, la combinación de una *sección en la porción central de la protuberancia con una vagotomía bilateral* hace que el animal haga un esfuerzo inspiratorio prolongado **(apneusis inspiratoria)** que finaliza con una espiración breve. Una *sección del tronco encefálico por encima de la protuberancia* no altera el patrón respiratorio básico de la eupnea. Estas observaciones llevaron a Lumsden a proponer que: 1) la porción caudal de la protuberancia contiene un **centro apnéustico** (es decir, puede producir apneusis), y 2) la porción rostral de la protuberancia contiene un **centro neumotáxico** que impide la apneusis (es decir, favorece las respiraciones coordinadas). Creía que estas dos regiones y el bulbo raquídeo son necesarios para la respiración normal. N32-4 Aunque este punto de vista es frecuente en la literatura actual, lo mantiene tan solo una pequeña parte de los fisiólogos respiratorios.

¿Cuál es el punto de vista moderno? Actualmente sabemos que el centro apnéustico no es un núcleo específico, sino que está distribuido de forma difusa en la porción caudal de la protuberancia. El centro neumotáxico está situado en el **núcleo parabraquial medial**

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N32-2 Preparaciones experimentales para estudiar el control neural de la ventilación

Colaboración de George Richerson

Uno de los desafíos más difíciles en neurobiología en la actualidad es conocer cómo funcionan las neuronas en las redes neurales para generar conductas normales. Aunque es una de las más primitivas del encéfalo de los mamíferos, la red neural que controla la respiración es, pese a todo, muy compleja. Las preparaciones y técnicas experimentales que se utilizan para estudiar la respiración también son compartidas por neurocientíficos que estudian otras redes neurales, e incluyen las siguientes:

Se utilizan **animales y seres humanos intactos y despiertos, con sus conductas habituales,** para establecer una correlación directa de los resultados con la conducta. Los investigadores utilizan principalmente este método para medir los movimientos corporales, los cambios de volumen pulmonar o la actividad eléctrica en los músculos o los nervios periféricos.

Se utilizan **animales anestesiados y paralizados sometidos a ventilación mecánica** para controlar mejor las variables experimentales y aplicar técnicas quirúrgicas más intensivas. La parálisis reduce el movimiento del encéfalo, de manera que se pueden estudiar neuronas individuales con registros extracelulares de neuronas únicas.

Se puede aislar todo el encéfalo o grandes porciones del encéfalo perfundiendo el encéfalo a través del sistema arterial, o extirpando del cuerpo la médula espinal y la porción inferior del tronco encefálico de una rata recién nacida y mantenerla viva sumergida en un LCR artificial. Como los circuitos del tronco encefálico están intactos, puede que se siga produciendo un ritmo respiratorio. La eliminación de los pulmones y el corazón da lugar a una reducción del movimiento, lo que facilita el registro intracelular.

Las **secciones de encéfalo** se preparan cortando el bulbo raquídeo en cortes finos, a los que se mantiene vivos en LCR artificial. Estas secciones se pueden utilizar para estudiar neuronas individuales en aislamiento relativo; por ejemplo, con microelectrodos intracelulares o registros de *patch clamp.* También pueden estudiarse conexiones sinápticas sencillas, limitadas a un subgrupo restringido de aquellas que están presentes *in vivo*.

Las **neuronas disociadas** se pueden estudiar inmediatamente o después de varios días o semanas en cultivo celular. Estos métodos permiten aislar neuronas de sus entradas sinápticas y permiten obtener registros muy estables, de manera que se puedan estudiar sus propiedades biofísicas con un elevado grado de precisión y control.

Estos métodos para estudiar las redes neurales son al mismo tiempo muy potentes y muy limitados. Los resultados pueden variar dependiendo de la especie estudiada, la edad y si el individuo está despierto o anestesiado. Cada una de las preparaciones experimentales tiene ventajas para responder a preguntas específicas, así como desventajas. Por ejemplo, no es posible definir las propiedades de las neuronas individuales mientras siguen formando parte de una red neural compleja. Por otro lado, el ritmo respiratorio habitualmente ya no está presente en preparaciones «reducidas», lo que hace que sea difícil saber si una neurona determinada está realmente implicada en el control respiratorio. Todos estos métodos sufren en mayor o menor medida de los efectos debidos a la medición de las respuestas, el equivalente biológico del principio de incertidumbre de Heisenberg. Hay isquemia en el centro del bloque de tejido, daño traumático de las neuronas en los cortes de encéfalo, desdiferenciación de algunas propiedades en neuronas en cultivo y efectos de los anestésicos y la cirugía prolongada *in vivo*. Por este motivo es importante que se puedan verificar todos los resultados y que se puedan contrastar todas las teorías utilizando muchos de estos métodos, en lugar de utilizar solamente uno.

N32-3 Evolución del generador central de patrones respiratorio

Colaboración de George Richerson

El bulbo raquídeo realmente tiene dos GCP respiratorios idénticos, uno a cada lado. Todos los elementos del controlador respiratorio (entradas sinápticas, retroalimentación sensorial, NRR y neuronas motoras) son bilaterales. Por tanto, después de una sección mediosagital, cada lado del bulbo genera un ritmo respiratorio independiente. Como se señala en el libro de texto, no hay acuerdo universal sobre la localización del GCP respiratorio.

Es probable que el GCP haya evolucionado en los peces, en los que el intercambio entre la sangre y los gases a través de las agallas precisa el bombeo por estructuras *branquiales;* esta necesidad explica por qué el GCP está situado en el bulbo raquídeo. Los GCP generan todas las actividades motoras repetitivas (v. págs. 396-397). En los invertebrados estas actividades incluyen nadar en el caso de las babosas de mar y movimientos del estómago en las langostas. Los mecanismos de generación de ritmos descubiertos en estos sistemas han llevado a establecer principios generales que han sido útiles para mejorar el conocimiento de los GCP en los mamíferos.

N32-4 Función de la protuberancia en la respiración

Colaboración de George Richerson

Se puede consultar el número especial de la revista *Respiratory Physiology and Neurobiology* que analiza las influencias de la protuberancia sobre la respiración. El artículo editorial/introductorio es el siguiente:

McCrimmon DR, Milsom WK, Alheid GF: The rhombencephalon and breathing: A view from the pons. Respir Physiol Neurobiol 143:103–104, 2004.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

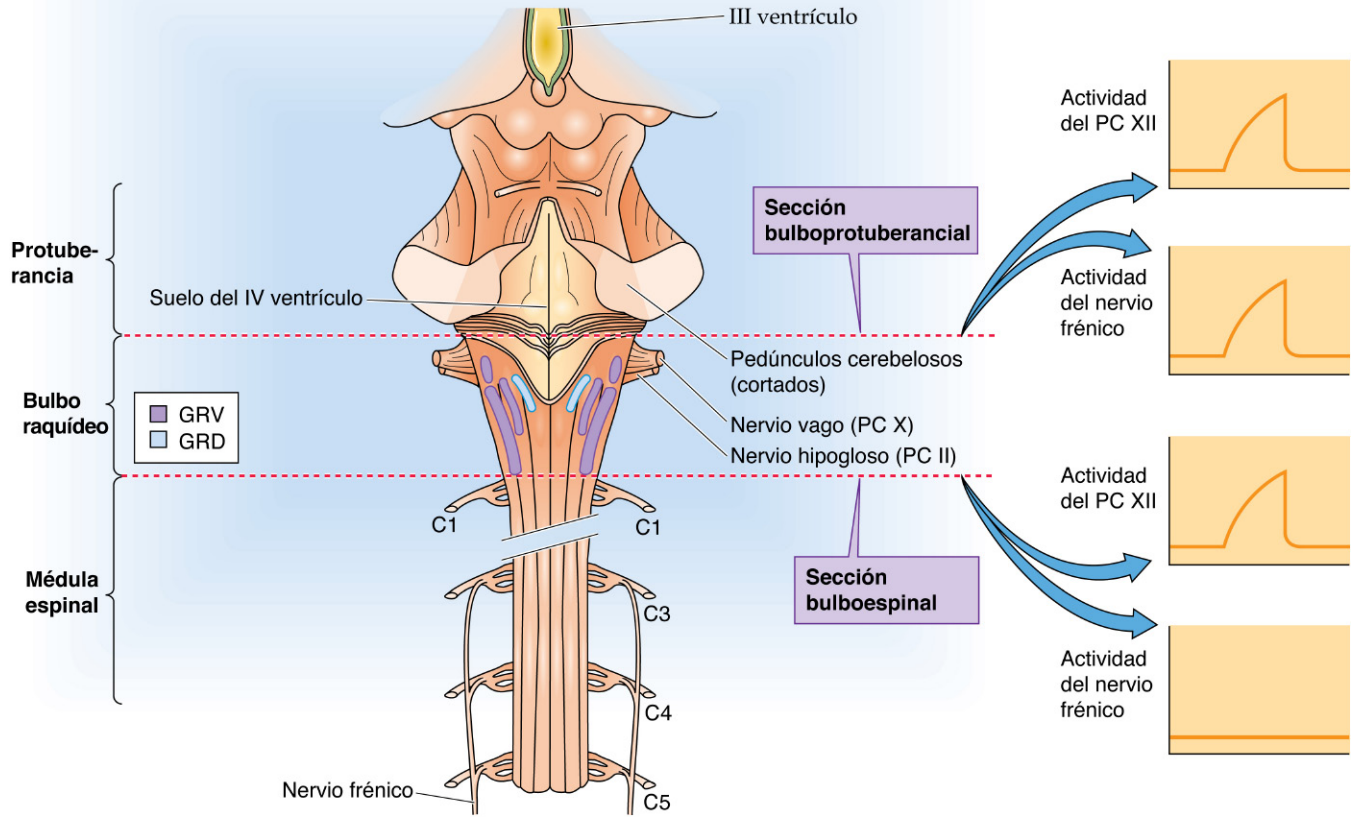


Figura 32-2 Efecto de las secciones del tronco encefálico. Vista dorsal del tronco encefálico y la médula espinal, tras haber retirado el cerebelo, y registros de la actividad nerviosa integrada durante un ciclo respiratorio después de la sección indicada. Durante la inspiración la *actividad nerviosa integrada* (una media de la amplitud y la frecuencia de los potenciales de acción) aumenta en los nervios que van hacia la lengua (es decir, PC XII) y el diafragma (nervio frénico).

y el **núcleo de Kölliker-Fuse** adyacente a él en la parte rostral de la protuberancia. Sin embargo, el centro neumotáxico no es el único que previene la apneusis, porque simplemente el aumento de la temperatura del animal puede revertir la apneusis inducida por lesiones del centro neumotáxico. Además, las lesiones de muchos lugares *fuera* del centro neumotáxico también pueden inducir apneusis. En la actualidad todavía no conocemos la función del centro apnéustico y habitualmente se considera que el centro neumotáxico tiene una función general en diversas funciones del tronco encefálico, entre ellas la respiración, aunque no es necesario para la eupnea (cuadro 32-2). Por tanto, los términos *centro apnéustico* y *centro neumotáxico* generalmente tienen tan solo importancia histórica.

Los grupos respiratorios dorsal y ventral contienen muchas neuronas que descargan en fase con la actividad motora respiratoria

En la década de 1930, Gesell N32-5 y colaboradores utilizaron registros de microelectrodos extracelulares para monitorizar neuronas únicas y encontraron que en muchas neuronas del bulbo raquídeo aumenta la frecuencia de descarga durante una de las fases del ciclo respiratorio. Algunas de estas neuronas descargan con más frecuencia durante la inspiración **(neuronas inspiratorias),** mientras que otras descargan con más frecuencia durante la espiración **(neuronas espiratorias).**

No todas las neuronas que descargan en fase con el ciclo respiratorio participan en el control de la respiración. Por ejemplo, como están situados dentro de la cavidad torácica, los barorreceptores aórticos (v. pág. 534) producen una actividad de salida que varía con la insuflación pulmonar, aunque participan principalmente en el control de la función cardiovascular, no de la respiratoria. Por el contrario, algunas neuronas cuya descarga no se correlaciona con el ciclo respiratorio pueden ser esenciales para el control respiratorio. Por ejemplo, los quimiorreceptores centrales pueden tener una descarga tónica (es decir, no hay ráfagas durante la inspiración) y pese a ello son fundamentales para mantener la actividad respiratoria de salida al aportar un impulso tónico (v. págs. 700-701). Por tanto, no todas las NRR (p. ej., las que son estimuladas por los barorreceptores aórticos) tienen una función *directa* en la respiración y el control respiratorio supone más que solo la participación de las NRR (p. ej., neuronas quimiorreceptoras).

Aunque los registros eléctricos de las NRR no pueden identificar *todas* las neuronas necesarias para producir actividades respiratorias de salida, este estudio cartográfico ha sido muy útil para definir las neuronas que son candidatas a *controlar* la ventilación. A ambos lados del bulbo hay dos grandes concentraciones de NRR (los grupos respiratorios dorsal y ventral) organizadas macroscópicamente en columnas con forma de salchicha y orientadas a lo largo del eje longitudinal del bulbo (fig. 32-4). Muchas neuronas de estas dos regiones tienden a descargar exclusivamente durante la inspiración o la espiración.

La protuberancia también contiene NRR. N32-4 Aunque, como ya se ha señalado, puede que las neuronas de la protuberancia

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N32-5 Robert Gesell

Véase la referencia siguiente:
Gesell R: Respiration and its adjustments. Annu Rev Physiol 1:185–216, 1939.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CUADRO 32-2 Patrones respiratorios normales y anormales

Muchos patrones, tanto normales como anormales, tienen características reconocibles que se resumen a continuación. En la figura 32-3 se ilustran algunos de ellos.

Eupnea Respiración normal.

Suspiros Respiraciones más profundas de lo normal (v. cuadro 32-4) que se producen automáticamente a intervalos regulares en personas normales, posiblemente para contrarrestar el colapso de los alvéolos (atelectasia).

Bostezo Un suspiro exagerado (v. cuadro 32-4).

Taquipnea Aumento de la frecuencia respiratoria.

Hiperventilación Aumento de la ventilación alveolar (v. págs. 675-676), producido por un aumento de la frecuencia respiratoria o un aumento del volumen corriente, que reduce la P_{CO_2} arterial. Se observa en el embarazo y la cirrosis hepática (debido al aumento de la progesterona), en las crisis de angustia y como compensación de la acidosis metabólica (v. pág. 642).

Respiración de Kussmaull Respiración extremadamente profunda y rápida que se ve en la acidosis metabólica, como ocurre en la cetoacidosis diabética (v. pág. 1185).

Hiperventilación neurógena central Respiración rápida y profunda que produce una disminución de la P_{CO_2} arterial. Aunque se describió por primera vez en un pequeño número de pacientes con lesiones focales del encéfalo, actualmente se cree que este patrón reflejaba una neumopatía coexistente u otra enfermedad sistémica en la mayoría de estos pacientes.

Respiración de Cheyne-Stokes Patrón respiratorio benigno. Ciclos de aumento gradual del volumen corriente, seguidos por una disminución gradual del volumen corriente y después una pausa de apnea. Se ve en enfermedades corticales bilaterales e insuficiencia cardíaca congestiva, y en personas sanas durante el sueño a grandes alturas.

Boqueo Esfuerzos inspiratorios breves y máximos separados por períodos prolongados de espiración. Se ve en la anoxia grave, igual que en la respiración agónica terminal que tienen los pacientes con lesiones del tronco encefálico o parada cardíaca.

Apneusis (inspiratoria) Inspiraciones prolongadas separadas por espiraciones breves, que se ven habitualmente en animales con lesiones de la protuberancia rostral más vagotomía bilateral. Se ve raras veces en seres humanos.

Apnea Interrupción de la respiración.

Respiración vagal Inspiraciones lentas y profundas causadas por la interrupción de las entradas vagales al tronco encefálico. Se ve con poca frecuencia en seres humanos.

Respiración atáxica Inspiraciones muy irregulares, muchas veces separadas por períodos de apnea prolongados. Se debe principalmente a lesiones bulbares.

Respiración en racimos o «tipo cluster» Similar a la respiración atáxica, con grupos de respiraciones, a menudo de amplitudes diferentes, separados por períodos prolongados de apnea. Se observa en lesiones bulbares y protuberanciales.

Respiración de Biot Fue descrita por primera vez por Biot (en 1876) en pacientes con meningitis, con respiraciones de un volumen casi igual separadas por períodos de apnea. También se considera que la respiración de Biot es una variante de la respiración atáxica o en accesos.

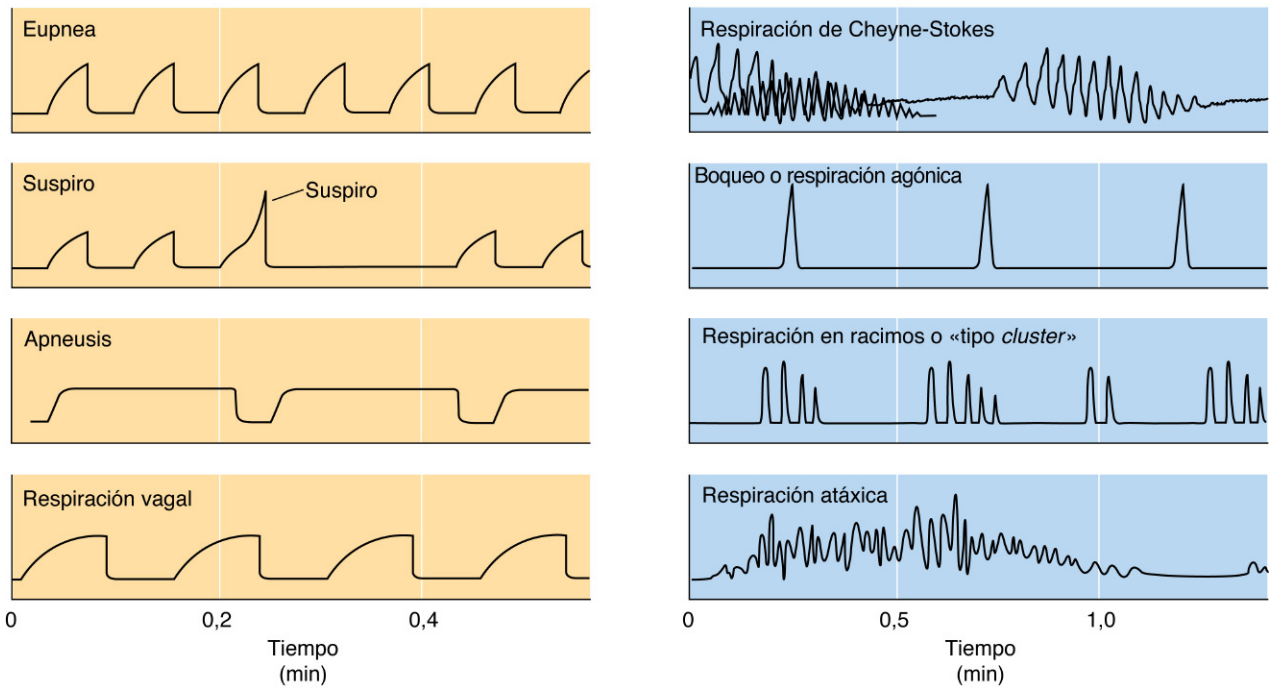


Figura 32-3 Patrones respiratorios. Se trata de registros típicos de la actividad del nervio frénico o del volumen pulmonar. Los de la izquierda proceden de animales de experimentación y los de la derecha, de seres humanos. Teóricamente podrían producirse todos los patrones en animales de experimentación o en seres humanos y pueden ocurrir en contextos clínicos.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

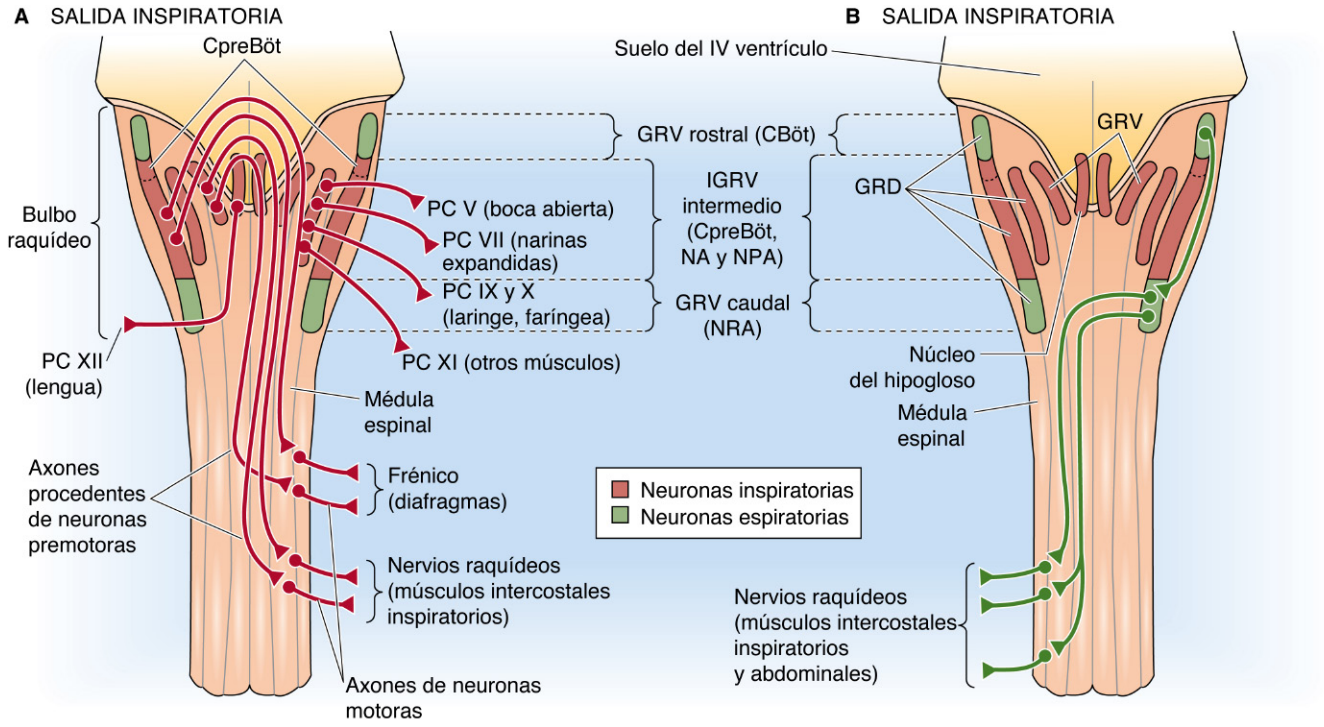


Figura 32-4 Grupos respiratorios dorsal y ventral y sus salidas motoras. **A,** Salidas inspiratorias. **B,** Salidas espiratorias. Se trata de vistas dorsales del tronco encefálico y la médula espinal, tras haber retirado el cerebelo. El grupo respiratorio dorsal (GRD) incluye el núcleo del tracto solitario (NTS). El grupo respiratorio ventral (GRV) incluye el complejo de Bötzinger (CBöt), el complejo pre-Bötzinger (CpreBöt), el núcleo ambiguo (NA), el núcleo paraambiguo (NPA) y el núcleo retroambiguo (NRA). El código de colores indica si las neuronas son principalmente inspiratorias *(rojas)* o principalmente espiratorias *(verdes)*.

TABLA 32-2 Propiedades del GRD y el GRV N32-27

		GRV		
PROPIEDAD	**GRD**	**ROSTRAL**	**INTERMEDIO**	**CAUDAL**
Localización	Bulbo dorsal	A mitad de trayecto entre las superficies dorsal y ventral del bulbo		
Componente principal	Núcleo del tracto solitario (NTS)	Núcleo retrofacial (NRF) o complejo de Bötzinger (CBöt) N32-8	Complejo pre-Bötzinger (CpreBöt), núcleo ambiguo (NA) y núcleo paraambiguo (NPA)	Núcleo retroambiguo (NRA)
Actividad dominante	Inspiratorio	Espiratorio	Inspiratorio	Espiratorio

no sean necesarias para *producir* un ritmo respiratorio normal, pueden influir en la salida respiratoria.

El grupo respiratorio dorsal procesa la información sensorial entrante y contiene principalmente neuronas inspiratorias

El **grupo respiratorio dorsal (GRD)** contiene principalmente neuronas inspiratorias (tabla 32-2). Se extiende a lo largo de aproximadamente un tercio de la longitud del bulbo y está situado de forma bilateral en y alrededor del **núcleo del tracto solitario (NTS)**; el NTS recibe entradas *sensoriales* procedentes de todas las vísceras del tórax y el abdomen, y tiene una función importante en el control del sistema nervioso autónomo (v. pág. 348). El NTS tiene una organización viscerotópica y la porción respiratoria del NTS es ventrolateral al **tracto solitario,** inmediatamente debajo del suelo del extremo caudal del cuarto ventrículo (v. fig. 32-4). Estas neuronas del NTS, así como algunas neuronas inmediatamente adyacentes en la porción dorsal del bulbo, forman el GRD.

Como cabría suponer por la función sensorial del NTS, una de las principales funciones del GRD es la *integración* de la información sensorial procedente del aparato respiratorio. De hecho, algunas de las neuronas del GRD reciben entradas sensoriales, a través de los nervios glosofaríngeo [PC IX] y vago [PC X], procedentes de los quimiorreceptores periféricos, así como de receptores de los pulmones y las vías respiratorias (v. anteriormente). Algunas de las NRR del GRD son *interneuronas* locales. Otras son *neuronas premotoras,* que se proyectan directamente hacia diversos grupos de neuronas motoras (principalmente inspiratorias) en la médula espinal y el grupo respiratorio ventral (v. fig. 32-4). N32-6

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N32-6 Neuronas del grupo respiratorio dorsal

Colaboración de George Richerson

Por ejemplo, una interneurona del GRD puede establecer sinapsis con una neurona premotora del GRD, que, a su vez, puede descender hasta la médula espinal y llegar a uno de los dos núcleos motores pares del nervio frénico en el asta ventral de la médula espinal. Aquí, la neurona premotora establece sinapsis con los cuerpos celulares de las neuronas motoras del frénico, cuyos axones acompañan al nervio frénico hasta el diafragma.

N32-8 Origen de los términos complejo de Bötzinger y complejo pre-Bötzinger

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

El complejo de Bötzinger (la porción más rostral del GRV) no recibe su nombre de un científico, ni siquiera de un paciente agradecido. Por el contrario, al complejo de Bötzinger le dio su nombre el profesor Jack Feldman (actualmente en la Universidad de California, Los Angeles) mientras estaba en un banquete de una reunión científica en Hirschhorn, Alemania, en 1978.

Feldman había descubierto esta región y la había descrito en una reunión en Estocolmo el año anterior, pero no había publicado su trabajo. En la reunión de Hirschhorn, un colega que había estado en la reunión de Estocolmo presentó algunos nuevos datos basados en la presentación previa de Feldman. Preocupado por que este rincón del bulbo raquídeo se quedara sin nombre o, peor todavía, de que recibiera el nombre de otra persona, Feldman propuso un brindis en el que sugirió que se nombrara a esta región anatómica por algo relacionado con la reunión de Hirschhorn. Así que el profesor Feldman tomó la botella de vino que estaba encima de la mesa, Bötzinger (un vino blanco no demasiado bueno), y el resto es historia neurofisiológica… el **complejo de Bötzinger.**

Doce años después, Feldman y colaboradores identificaron una zona ligeramente *caudal* al complejo de Bötzinger. Esta área parecía ser el origen del ritmo respiratorio en la preparación en la que estaban trabajando. El grupo pensó que el nombre lógico (complejo *post*-Bötzinger) reflejaría menor importancia de la que los autores pensaban que merecía la región. Por eso eligieron el nombre anatómicamente incorrecto de **complejo pre-Bötzinger.** Los revisores del consiguiente artículo no parecieron darse cuenta de ello y el nombre caló.

BIBLIOGRAFÍA

Smith JC, Ellenberger HH, Ballanyiy K, et al. Pre-Bötzinger complex: A brainstem region that may generate respiratory rhythm in mammals. Science 1991;254:726-9.

N32-27 Propiedades de los grupos respiratorios dorsal y ventral

Colaboración de George Richerson y Walter Boron

La eTabla 32-2 es una ampliación de la tabla 32-2.

eTABLA 32-2 Propiedades del GRD y el GRV

		GRV		
PROPIEDAD	**GRD**	**ROSTRAL**	**INTERMEDIO**	**CAUDAL**
Localización	Bulbo dorsal	A mitad de trayecto entre las superficies dorsal y ventral del bulbo		
Componente principal	Núcleo del tracto solitario (NTS)	Núcleo retrofacial (NRF) o complejo de Bötzinger (CBöt)	Complejo pre-Bötzinger (CpreBöt), núcleo ambiguo (NA) y núcleo paraambiguo (NPA)	Núcleo retroambiguo (NRA)
Actividad dominante	Inspiratorio	Espiratorio	Inspiratorio	Espiratorio
Entradas principal	Sensorial a través de los PC IX y X	—	—	GRV rostral
Salida principal	(a) Neuronas premotoras → médula espinal → músculos primarios de la inspiración (b) Interneuronas → GRV	Interneuronas → GRD y GRV caudal	(a) Neuronas motoras (a través de PC IX y X) → músculos accesorios de la inspiración (b) Neuronas premotoras → médula espinal → músculos primarios y accesorios de la inspiración	Neuronas premotoras → médula espinal → músculos accesorios de la espiración

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

El grupo respiratorio ventral es principalmente motor y contiene neuronas tanto inspiratorias como espiratorias

El **grupo respiratorio ventral (GRV)** N32-7 contiene neuronas inspiratorias y espiratorias (v. tabla 32-2). Es ventral al GRD, aproximadamente a mitad de trayecto entre las superficies dorsal y ventral del bulbo. El GRV está en el interior y alrededor de una serie de núcleos que forman una columna de neuronas que se extiende desde la protuberancia hasta casi la médula espinal y, por tanto, es mucho más largo que el GRD (v. fig. 32-4). Igual que el GRD, el GRV contiene *interneuronas* locales y neuronas *premotoras*. Al contrario que el GRD, el GRV también contiene neuronas *motoras* que inervan músculos de la faringe y la laringe, además de vísceras del tórax y el abdomen. La información sensorial relacionada con la función pulmonar llega indirectamente a través del GRD. Por tanto, el GRV tiene una función más eferente, mientras que el GRD tiene principalmente una función aferente.

El GRV está formado por tres regiones que desempeñan funciones específicas. 1) El **GRV rostral** o **complejo de Bötzinger (CBöt)** N32-8 contiene *interneuronas* que dirigen la actividad respiratoria de la región caudal. 2) El **GRV intermedio** N32-7 contiene neuronas *motoras* somáticas cuyos axones salen del bulbo con el PC IX y el PC X. Estas fibras inervan la faringe, laringe y otras estructuras, lo que aumenta al máximo el calibre de las vías respiratorias superiores durante la inspiración. El GRV intermedio también contiene neuronas *premotoras* que se proyectan hacia neuronas motoras inspiratorias de la médula espinal y el bulbo raquídeo. En el polo rostral del GRV intermedio hay un grupo de neuronas inspiratorias definidas como el **complejo pre-Bötzinger (CpreBöt),** que, como veremos a continuación, puede formar parte del GCP respiratorio y contribuye a la generación del ritmo respiratorio. 3) El **GRV caudal** contiene neuronas *premotoras* espiratorias que viajan por la médula espinal hasta establecer sinapsis con neuronas motoras que inervan los músculos accesorios de la espiración, como los músculos abdominales y determinados músculos intercostales (v. pág. 608).

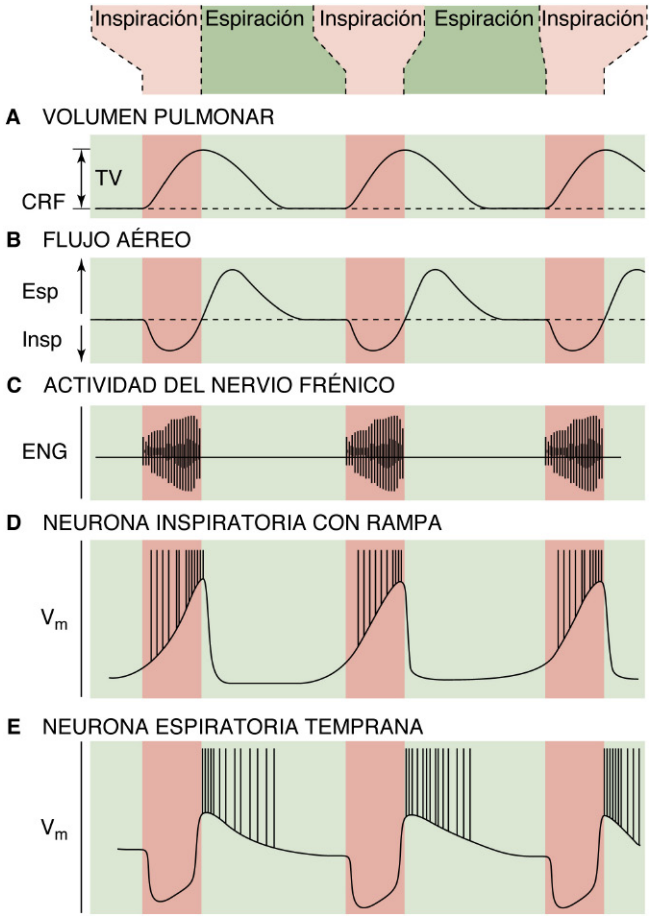


Figura 32-5 Actividad neural durante el ciclo respiratorio. La actividad de las NRR del bulbo (de las cuales se muestran ejemplos en **D** y **E**) genera la actividad fásica del nervio frénico **(C)** y de otros nervios respiratorios, lo cual produce flujo aéreo **(B),** que hace que cambie el volumen pulmonar **(A).** ENG, electroneurograma; Esp, espiración; CRF, capacidad residual funcional; Insp, inspiración; TV, volumen corriente; V_m, potencial de membrana. N32-9

GENERACIÓN DEL RITMO RESPIRATORIO

Diferentes NRR descargan en diferentes momentos durante la inspiración y la espiración

La respiración eupneica o respiración «normal» es muy estereotipada y consta de dos fases principales, inspiración y espiración (fig. 32-5*A, B*). Durante la **fase inspiratoria,** la actividad del nervio frénico que inerva el diafragma aumenta gradualmente durante 0,5 a 2 segundos, y después disminuye rápidamente al comienzo de la espiración (v. fig. 32-5*C*). El aumento progresivo de la actividad ayuda a garantizar un incremento progresivo del volumen pulmonar. Durante la **fase espiratoria,** el nervio frénico está inactivo excepto (en algunos casos) por una breve descarga al comienzo. Algunos fisiólogos consideran que esta descarga «postinspiratoria» representa su propia fase.

De forma subyacente a la actividad del nervio frénico (y de otros nervios motores que inervan los músculos de la inspiración y la espiración) hay un espectro de patrones de descarga de las NRR situadas en el GRD y el GRV (v. anteriormente). En general se pueden clasificar las NRR como inspiratorias y espiratorias, aunque cada clase incluye muchos subtipos, según la forma en la que sus patrones de descarga se correlacionan con el ciclo respiratorio. La figura 32-5*D* y *E* muestra dos de estos patrones. N32-9 Es probable que cada subtipo tenga una función específica en la generación y el modelado de la actividad respiratoria de salida, es decir, la actividad de los nervios que se dirigen a cada uno de los músculos respiratorios. Se pueden subclasificar también las NRR de acuerdo con sus respuestas a las aferencias, como la insuflación pulmonar y los cambios de la P_{CO_2} arterial.

Los patrones de descarga de las NRR dependen de los canales iónicos de sus membranas y de las entradas sinápticas que reciben

¿Cuáles son los mecanismos para la generación de tantos tipos de actividad en las NRR? Por ejemplo, si la NRR es una neurona premotora, su patrón de descarga debe ser adecuado para activar una neurona motora, por ejemplo, una neurona del núcleo del nervio frénico. Hay dos mecanismos complementarios que parecen contribuir a los patrones de descarga necesarios para que la neurona realice su tarea. 1) Las propiedades intrínsecas de membrana de las NRR (la dotación y la distribución de los canales iónicos presentes en una neurona) influyen en el patrón de descarga de esa neurona. 2) Las entradas sinápticas (potenciales excitatorios postsinápticos, PEPS, y potenciales inhibitorios postsinápticos, PIPS) cambian adecuadamente su patrón durante el ciclo respiratorio y de esta forma generan un patrón de descarga específico.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N32-7 Grupo respiratorio ventral

Colaboración de George Richerson

Aparte de las aferencias procedentes de los husos neuromusculares (v. pág. 388), que transmiten retroalimentación a las neuronas motoras de la faringe y la laringe, el GRV no recibe aferencias sensoriales monosinápticas.

GRV rostral

Dentro del núcleo retrofacial hay una región conocida como **complejo de Bötzinger.** Esta región es el GRV rostral, que contiene interneuronas principalmente *espiratorias* que se proyectan hacia otros núcleos respiratorios, incluyendo el GRV caudal.

GRV intermedio

Dentro y alrededor del núcleo ambiguo y el paraambiguo está el GRV intermedio. La mayoría de las NRR del GRV son *inspiratorias.* El **núcleo ambiguo** contiene *neuronas motoras somáticas* que salen del bulbo a través de los PC IX y X para inervar la laringe y la faringe, y prevenir el colapso de las vías respiratorias superiores en inspiración. Además, este núcleo contiene *neuronas preganglionares parasimpáticas* que inervan las vías respiratorias del pulmón y otras estructuras a través del PC X. Por último, el núcleo ambiguo contiene algunas neuronas motoras con actividad relacionada con la respiración que envían axones desde el nervio trigémino (PC V), probablemente para abrir la boca; el nervio facial (PC VII) para expandir las narinas, y el nervio accesorio (PC XI) para activar otros músculos accesorios de la respiración durante las inspiraciones intensas.

El núcleo **paraambiguo** rodea al núcleo ambiguo y contiene *neuronas premotoras* que se proyectan hacia neuronas motoras inspiratorias de la médula espinal y hacia *interneuronas* que tienen conexiones locales con otras neuronas del bulbo. Igual que algunas neuronas del GRD, las neuronas premotoras inspiratorias del núcleo paraambiguo actúan sobre los músculos *principales* de la inspiración. Sin embargo, al contrario de las neuronas del GRD, las neuronas premotoras inspiratorias del núcleo paraambiguo también actúan sobre los músculos *accesorios.*

El **complejo pre-Bötzinger** (v. pág. 706) está en la porción rostral del GRV intermedio. Todavía no está bien definido anatómicamente. Por el contrario, se define por las propiedades electrofisiológicas de las neuronas que lo componen, que siguen produciendo descargas de actividad respiratoria en cortes de encéfalo. La localización anatómica corresponde aproximadamente a una región ligeramente ventral y lateral al núcleo ambiguo, inmediatamente caudal al complejo de Bötzinger. El complejo pre-Bötzinger contiene neuronas inspiratorias que incluyen interneuronas locales y neuronas premotoras. Hay datos de que esta región puede ser el GCP respiratorio.

GRV caudal

Dentro del **núcleo retroambiguo** está la porción caudal del GRV, que contiene principalmente neuronas premotoras *espiratorias.* Muchas de ellas viajan en sentido distal por la médula espinal para establecer sinapsis con neuronas motoras que inervan músculos espiratorios, como los músculos intercostales internos y los músculos abdominales. Como la espiración tranquila es un fenómeno pasivo, se trata de músculos *accesorios* de la espiración. Por tanto, las neuronas premotoras del GRV están activas solamente durante las espiraciones forzadas. Estas neuronas premotoras parecen recibir su impulso estimulador de neuronas del GRV rostral.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N32-9 Actividad neural durante el ciclo respiratorio

Colaboración de George Richerson, Emile Boulpaep y Walter Boron

Algunas NRR descargan principalmente al comienzo de la inspiración, otras lo hacen de manera homogénea durante toda la espiración. Algunas descargan tanto durante la inspiración como durante la espiración, pero con un pico de actividad durante una de las dos fases de la ventilación.

La eFigura 32-1 es una ampliación de la figura 32-5. La eFigura 32-1 incluye cuatro imágenes adicionales: E, F, G e I. La imagen E de la figura 32-5 es la misma que la imagen H de la eFigura 32-1.

Tal y como se muestra en la figura 32-5*C* (y también en la eFigura 32-1*C*), la actividad del nervio frénico varía de una manera característica durante las distintas fases del ciclo respiratorio. Durante la **fase inspiratoria,** la actividad de salida del nervio frénico hacia el diafragma aumenta gradualmente durante 0,5 a 2 segundos, seguida de una disminución súbita en el inicio de la espiración. El aumento progresivo de la actividad ayuda a garantizar un aumento continuo del volumen pulmonar. Aunque no es evidente en la eFigura 32-1*C,* durante la **primera fase espiratoria** (**E_1,** o fase postinspiratoria) puede haber una ráfaga paradójica de actividad en el nervio frénico. Esta ráfaga compensa el elevado retroceso elástico de los pulmones al final de la inspiración. Este retroceso elástico tendería a colapsar rápidamente los pulmones si el tono de los músculos inspiratorios disminuyera de una manera demasiado rápida.

Durante la **segunda fase espiratoria (E_2),** el nervio frénico está inactivo. Durante una espiración tranquila, que normalmente es un fenómeno pasivo, los músculos accesorios de la espiración también están inactivos. Sin embargo, durante una espiración forzada, los músculos accesorios de la espiración (es decir, intercostales internos y abdominales) pasan a estar activos durante la E_2.

La base de la actividad del nervio frénico (y de los otros nervios motores que inervan los músculos de la inspiración y la espiración) es un espectro de patrones de descarga de las diferentes NRR en todo el bulbo raquídeo, algunos de los cuales se muestran en la eFigura 32-1*D–I*. Se pueden clasificar las NRR de una manera general en inspiratorias y espiratorias, pero en cada clase hay muchos subtipos de NRR, cada uno de ellos probablemente con diferentes funciones en la generación y el moldeado de la «actividad de salida respiratoria», es decir, la actividad de los nervios que se dirigen a cada uno de los músculos respiratorios.

Los trazados de la eFigura 32-1 son dibujos idealizados. Estos registros se podrían haber realizado en una preparación como el encéfalo de un gato con un electrodo extracelular registrando la actividad de una NRR particular. Un electrodo en el nervio frénico habría registrado simultáneamente la actividad del nervio frénico. Todas las imágenes de la eFigura 32-1 se relacionan con la situación de *eupnea.* En las descripciones siguientes, las letras se refieren a las nominaciones en las imágenes:

A. Volumen pulmonar. Obsérvese que la inspiración es más corta que la espiración.
B. Flujo aéreo. El flujo aéreo hacia el pulmón se representa como una deflexión hacia abajo en el registro. Obsérvese que el flujo aéreo es cero cuando el volumen pulmonar no cambia (p. ej., en la transición de inspiración a espiración).
C. Actividad del nervio frénico. La imagen muestra una onda típica de la actividad de salida del nervio frénico durante la eupnea.
D. Una NRR con actividad de rampa inspiratoria. Obsérvese que la neurona descarga durante la inspiración con una frecuencia de descarga cada vez mayor.
E. Una NRR con actividad de ráfaga temprana. La neurona descarga durante el comienzo de la inspiración y después con una frecuencia de descarga decreciente.
F. Una NRR con actividad inspiratoria constante. La neurona descarga con una frecuencia relativamente constante durante la inspiración.
G. Una NRR con actividad inspiratoria de inicio tardío. La neurona está silente excepto por una breve ráfaga al final de la inspiración. Esta neurona podría formar parte de un «interruptor de apagado» que pone fin a la inspiración.
H. Una NRR con actividad espiratoria temprana. La neurona descarga durante E_1, inmediatamente después de la inspiración (postinspiratoria) y después disminuye la frecuencia de descarga.
I. Una NRR con actividad de rampa inspiratoria. La frecuencia de descarga aumenta gradualmente durante E_2.

Los diversos grupos de neuronas respiratorias del tronco encefálico están formados por redes de neuronas con patrones de descarga similares a los que se han presentado en el párrafo anterior. Aunque no se conoce la función precisa que tiene cada tipo de NRR en la generación y el modelado de la salida motora respiratoria, es instructivo considerar algunas de las neuronas que constituyen, por ejemplo, el GRD. En el GRD, la mayoría de las NRR (>90%) son inspiratorias y tres de las más frecuentes de ellas son conocidas como neuronas Iα, Iβ y P.

Las **neuronas Iβ** (la I se refiere a «inspiratorio») descargan con un patrón de rampa (v. eFig. 32-1*D*), probablemente porque están dirigidas por la **actividad inspiratoria central** que impulsa la respiración. Además, reciben entradas sensoriales directamente de los receptores de estiramiento pulmonar; la insuflación pulmonar estimula las neuronas Iβ. Muchas neuronas Iβ no envían sus axones hacia la médula espinal, sino que, por el contrario, son interneuronas cuyos axones establecen sinapsis localmente dentro del GRD. Por tanto, es probable que las neuronas Iβ *integren* información sensorial procedente de los receptores de estiramiento pulmonar y pueden desempeñar una función fundamental en algunos reflejos respiratorios, como el reflejo de Hering-Breuer (v. pág. 706).

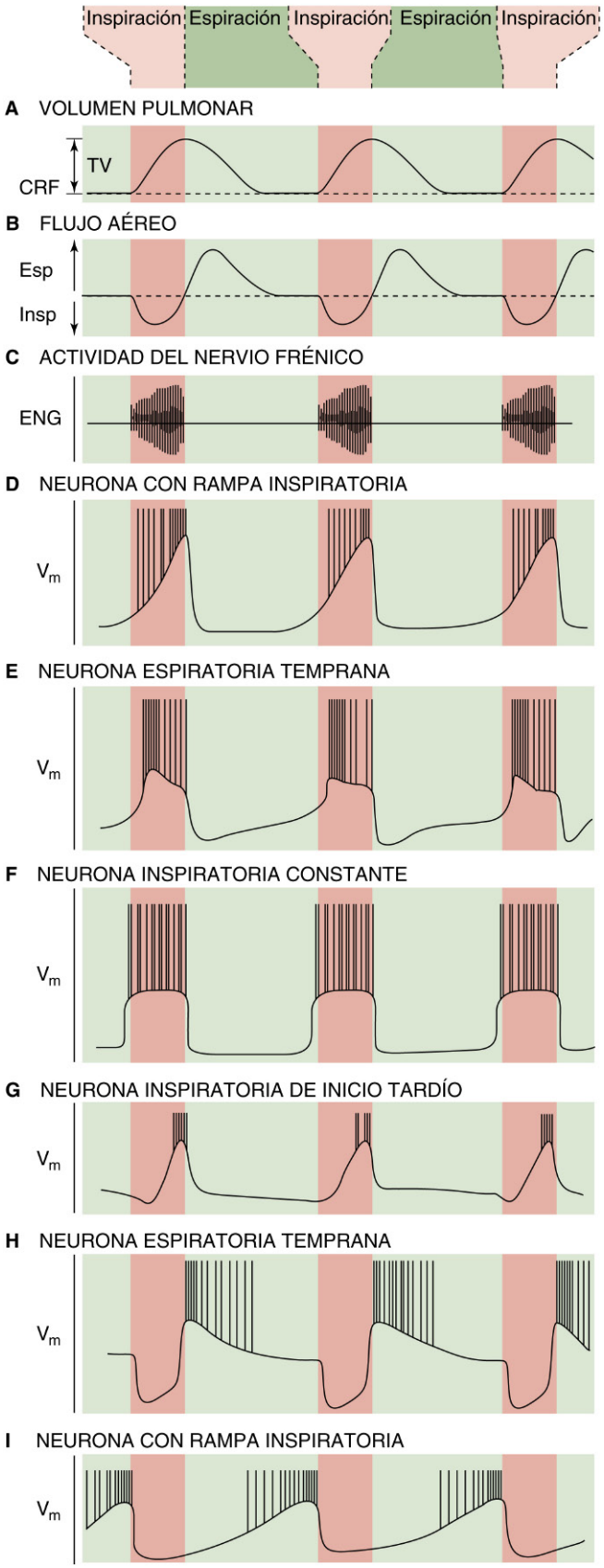
Las **neuronas P,** al contrario que las neuronas Iβ, no están impulsadas por la actividad inspiratoria central. Sin embargo, sí reciben entradas directas de receptores de estiramiento pulmonar, de manera que su actividad simplemente refleja los cambios del volumen pulmonar. Por tanto, igual que las neuronas Iβ, es probable que las neuronas P sean importantes para la integración sensorial.

Las **neuronas Iα,** igual que las neuronas Iβ, descargan con un patrón en rampa (v. eFig. 32-1*D*). Las entradas procedentes de otras neuronas del GRD tienden a inhibir a las neuronas Iα al aumentar la insuflación pulmonar. Las neuronas Iα son *neuronas premotoras;* sus axones hacen sinapsis con neuronas motoras del frénico y con neuronas motoras de los intercostales externos. Es decir, la descarga de una neurona Iα tiende a causar indirectamente la contracción de un músculo de la inspiración. Por tanto, no es sorprendente que el patrón de descarga de las neuronas Iα sea similar al del nervio frénico. Colaterales de las neuronas Iα también se ramifican y establecen sinapsis con neuronas del GRV.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N32-9 Actividad neural durante el ciclo respiratorio *(cont.)*



eFigura 32-1 Actividad neural durante el ciclo respiratorio. La actividad de las NRR del bulbo (de la cual se muestran ejemplos en **D** a **I**) da lugar a la actividad fásica del nervio frénico **(C)** y de otros músculos respiratorios, lo cual produce flujo aéreo **(B),** que hace que se modifique el volumen pulmonar **(A).** ENG, electroneurograma; Esp, espiración; CRF, capacidad residual funcional; Insp, inspiración; TV, volumen corriente; V_m, potencial de membrana.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Propiedades intrínsecas de membrana Muchas neuronas de los núcleos respiratorios tienen propiedades intrínsecas de membrana que influyen en los tipos de patrones de descarga que pueden producir. Por ejemplo, muchas neuronas del GRD tienen una corriente de K^+ denominada **corriente transitoria de tipo A** (v. pág. 193). Si primero hiperpolarizamos una neurona de este tipo y después la despolarizamos, comienza a descargar potenciales de acción, pero solo después de un retraso. La hiperpolarización elimina la inactivación de la corriente de tipo A y la posterior despolarización activa transitoriamente la corriente de tipo A de K^+ que transitoriamente ralentiza la despolarización de la membrana e inhibe la generación de potenciales de acción (v. fig. 7-18*C*). Si la corriente de tipo A es intensa, la neurona no podrá comenzar a descargar hasta mucho tiempo después de que se haya inactivado lo suficiente la corriente de tipo A (v. fig. 7-18*D*). El retraso en la descarga de una neurona con una corriente de tipo A puede explicar por qué algunas NRR descargan solo en fases tardías de la inspiración, aun cuando reciban continuamente PEPS durante la inspiración. Como veremos más adelante, otras neuronas tienen propiedades de marcapasos debido a su dotación de canales iónicos, lo que permite que descarguen ráfagas de potenciales de acción espontáneamente, sin señales sinápticas entrantes. N32-10

Entradas sinápticas La explicación más evidente de que una neurona tenga un patrón de descarga específico es que recibe señales sinápticas excitadoras cuando se supone que descarga potenciales de acción, y que recibe señales sinápticas inhibidoras cuando está en estado de reposo. De hecho, algunas NRR descargan únicamente en fases tempranas de la inspiración (v. fig. 32-5E), cuando reciben entradas sinápticas excitadoras intensas. Estas neuronas inspiratorias tempranas también inhiben a las neuronas inspiratorias de inicio tardío, y viceversa (fig. 32-6). N32-11 Como consecuencia de esta inhibición recíproca, en un momento determinado solo puede estar activo de forma máxima uno de los dos subtipos de neuronas inspiratorias.

Además de recibir entradas sinápticas de las NRR que se producen de manera rítmica, en fase con la respiración, las neuronas respiratorias también reciben entradas procedentes de otros sistemas neuronales. Estas entradas pueden interrumpir la respiración regular o pueden controlar el nivel de ventilación, permitiendo que el aparato respiratorio responda adecuadamente a los cambios y que esté integrado con muchas funciones cerebrales diferentes.

Las propiedades marcapasos y las interacciones sinápticas pueden contribuir a la generación del ritmo respiratorio

Tal vez las preguntas más importantes que aún se deben responder sobre el control neural de la respiración se refieren al mecanismo y la identidad (o la localización) del GCP respiratorio. Abordamos el mecanismo en este apartado y las células implicadas en el siguiente.

Se han propuesto dos teorías generales sobre el mecanismo del GCP respiratorio. La primera afirma que subgrupos de neuronas tienen actividad marcapasos; la segunda indica que las interacciones sinápticas crean el ritmo.

Actividad marcapasos Algunas células tienen canales iónicos que las dotan de propiedades marcapasos (v. págs. 397-398). Por ejemplo, los miocitos cardiacos aislados producen una actividad rítmica gracias a las «corrientes marcapasos» (v. pág. 489). Algunas neuronas tienen una actividad marcapasos similar y descargan de manera repetida una espiga cada vez (es decir, marcapasos de descarga de espiga única). Otras neuronas marcapasos generan de forma repetida ráfagas de espigas (es decir, marcapasos de descarga en ráfaga).

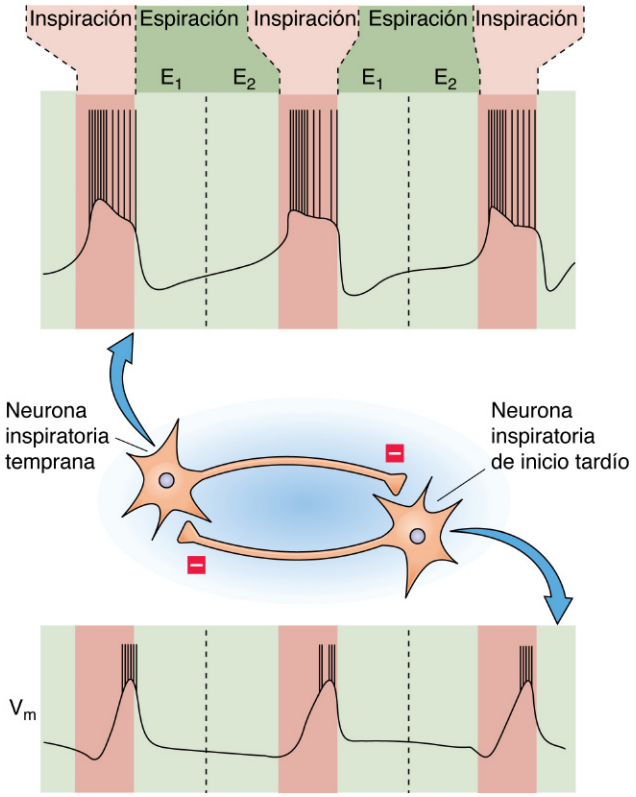


Figura 32-6 Patrón de entradas sinápticas: inhibición recíproca. Debido a la inhibición recíproca entre la neurona de descarga temprana en ráfaga y la neurona inspiratoria de inicio tardío, solo una puede estar máximamente activa a la vez. V_m, potencial de membrana.

La primera prueba sobre la actividad marcapasos en un núcleo respiratorio de mamífero procedió del laboratorio de Peter Getting. En cortes del encéfalo de cobaya, las supuestas neuronas respiratorias premotoras del NTS descargan de forma errática a una frecuencia baja, sin ningún ritmo respiratorio aparente. No obstante, la adición de hormona liberadora de tirotropina (TRH; v. pág. 1014) a la solución del baño hace que las neuronas generen ráfagas de potenciales de acción (fig. 32-7A), similar a las ráfagas respiratorias de las NRR del GRD durante la eupnea en un animal intacto (v. fig. 32-7B). De hecho, los axones de los núcleos del rafe del bulbo raquídeo (v. págs. 312-313) se proyectan hacia el NTS, donde liberan TRH (además de serotonina y sustancia P), y de esta forma podrían inducir la actividad marcapasos de descarga en ráfaga en las neuronas del NTS. Esta actividad marcapasos podría contribuir a la generación del ritmo respiratorio o potenciar la actividad respiratoria generada en otra zona. La actividad marcapasos también está presente en las neuronas del CpreBöt (v. pág. 708), en las que la serotonina (v. fig. 13-8B), el principal neurotransmisor liberado por las neuronas del rafe del bulbo raquídeo que se han mencionado más arriba, puede inducir actividad marcapasos. N32-12

Interacciones sinápticas Los circuitos neurales sin neuronas marcapasos también pueden generar actividades de salida rítmicas (v. págs. 397-398). De hecho, las conexiones sinápticas dentro y entre el GRD y el GRV establecen circuitos neurales y generan PEPS

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N32-10 Neurona del grupo respiratorio dorsal con corriente de K^+ activada por Ca^{2+}

Colaboración de George Richerson, Emile Boulpaep y Walter Boron

Un segundo tipo de neurona del GRD tiene una gran densidad de corriente de K^+ activada por Ca^{2+} (v. pág. 196). Después de que la neurona haya descargado varios potenciales de acción, la acumulación de Ca^{2+} en el interior de la célula activa lentamente este canal de K_{Ca}, hiperpolarizando la célula y limitando la frecuencia de descarga. Por tanto, la despolarización súbita de una neurona de este tipo desencadena una ráfaga de descargas que se atenúa progresivamente a medida que se activan los canales de K_{Ca}. La disminución de la frecuencia de descarga, denominada *adaptación de la frecuencia de descarga,* simula la actividad de ráfagas tempranas de algunas NRR. **N32-9** Igual que la corriente de tipo A, los canales de K_{Ca} podrían hacer que estas neuronas tuvieran un patrón de descarga adecuado, incluso en ausencia de un patrón rígido de entradas.

N32-11 Patrones de entrada

Colaboración de George Richerson

Independientemente de las propiedades intrínsecas de membrana, las entradas sinápticas que reciben muchas NRR desde otras neuronas respiratorias también pueden influir en su patrón de descarga. Por ejemplo, la actividad de ráfaga temprana de la neurona cuyo patrón de descarga se muestra en la imagen superior de la figura 32-6 es paralela a las intensas entradas sinápticas excitadoras que recibe la neurona durante la primera fase de la inspiración, además de las entradas sinápticas inhibidoras que recibe durante la espiración.

Algunos patrones de descarga de las NRR se deben en parte a conexiones inhibidoras entre neuronas. Por ejemplo, las neuronas inspiratorias de ráfaga temprana descritas en el párrafo anterior parecen inhibir a las neuronas inspiratorias de inicio tardío (**N32-9,** específicamente la eFig. 32-1*G*), y viceversa. Como consecuencia de esta inhibición recíproca, solo uno de los dos subtipos de neuronas inspiratorias puede tener una actividad máxima en cualquier momento determinado.

Además de las entradas sinápticas procedentes de las NRR, las neuronas respiratorias también reciben entradas sinápticas de otros sistemas neuronales, lo que permite que el aparato respiratorio responda adecuadamente a los distintos desafíos y que esté integrado con muchas funciones diferentes del encéfalo. En la eTabla 32-1 se muestran algunos de los neurotransmisores que se liberan hacia las neuronas respiratorias, tanto por parte de las NRR como por parte de neuronas de otras regiones del SNC.

En resumen, tanto las propiedades intrínsecas de membrana como las entradas sinápticas pueden hacer que las NRR descarguen con sus patrones característicos. En teoría, cualquiera de estas propiedades podría ser suficiente para asegurarse de que estas neuronas tengan el patrón de descarga correcto. La presencia de ambas propiedades ilustra un concepto general que parece ser importante en los sistemas clínicos fundamentales: la redundancia. Para aquellos sistemas corporales que son fundamentales para el soporte vital, el uso de múltiples mecanismos puede asegurar que se produzca un funcionamiento normal a pesar de perturbaciones graves.

eTABLA 32-1 Neurotransmisores liberados hacia las neuronas respiratorias

Glutamato
Ácido gamma-aminobutírico (GABA)
Serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT)
Noradrenalina
Dopamina
Acetilcolina
Hormona liberadora de tirotropina (TRH)
Sustancia P
Hormona liberadora de corticotropina (CRH)
Endorfinas
Encefalinas

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N32-12 Capacidad de la serotonina de inducir actividad marcapasos en el complejo pre-Bötzinger

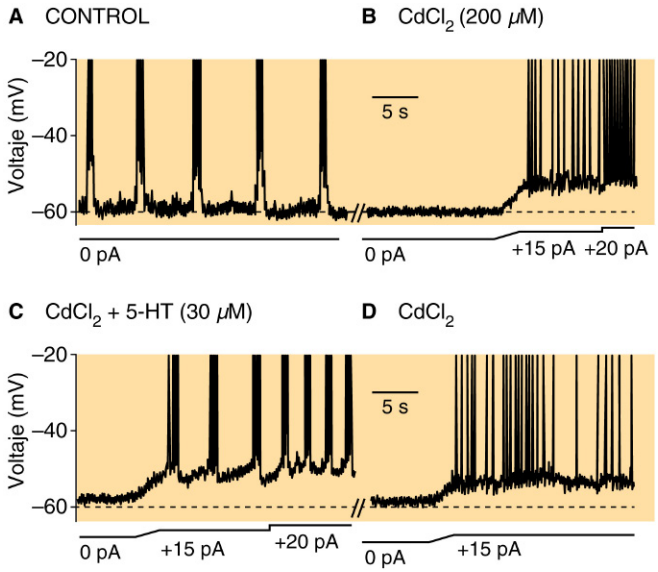
Colaboración de George Richerson y Walter Boron

La eFigura 32-2, tomada de un artículo de Ptak y colaboradores, muestra los resultados de un experimento sobre una neurona inspiratoria del CpreBöt (v. pág. 708). Esta neurona no tiene actividad de ráfaga *intrínseca.* La ráfaga que vemos en la imagen A se debe a las entradas sinápticas.

Como se ve en la mitad izquierda de la imagen B, el bloqueo de estas entradas sinápticas con iones de Cd^{2+} extracelulares elimina toda la actividad. En la mitad derecha de la imagen B, todavía en presencia de Cd^{2+}, vemos que corrientes de despolarización graduales de 15 pA y después de 20 pA producen espigas tónicas, pero sin ráfagas rítmicas.

En la imagen C, la adición de serotonina (5-HT) al Cd^{2+} produce ahora ráfagas rítmicas durante la despolarización. Obsérvese que el mayor nivel de corriente de despolarización (de 15 pA a 20 pA) en la porción derecha de esta imagen aumenta la frecuencia de estas ráfagas.

En la imagen D, la eliminación mediante lavado de la serotonina elimina la actividad de ráfaga.



eFigura 32-2 La serotonina convierte algunas neuronas inspiratorias del CpreBöt que intrínsecamente no tienen descargas en células con descargas intrínsecas. (Tomado de Ptak K, Yamanishi T, Aungst J, et al: Raphé neurons stimulate respiratory circuit activity by multiple mechanisms via endogenously released serotonin and substance P. J Neurosci 29:3720–3737, 2009, con autorización.)

booksmedicos.org

booksmedicos.org

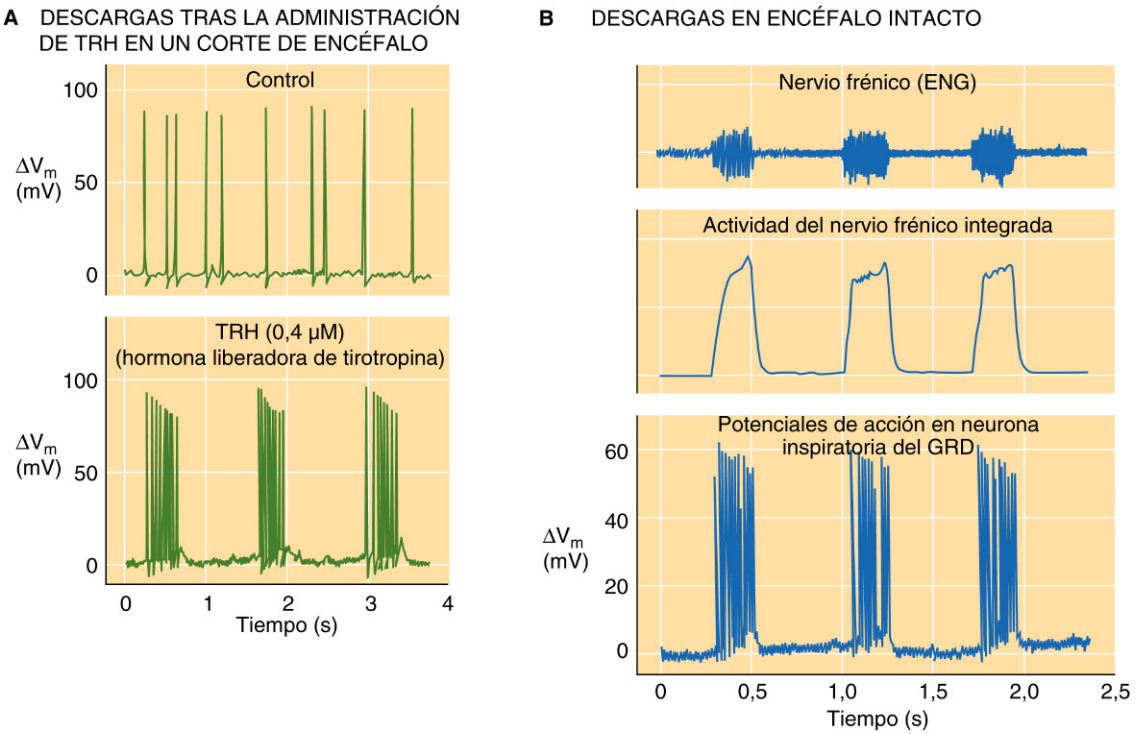


Figura 32-7 Actividad marcapasos en las NRR. ENG, electroneurograma; ΔV_m, diferencia de potencial de membrana. (**A,** datos tomados de Dekin MS, Richerson GB, Getting PA: Thyrotropin-releasing hormone induces rhythmic bursting in neurons of the nucleus tractus solitarii. Science 229:67, 1985; **B,** datos tomados de Richerson GB, Getting PA: Maintenance of complex neural function during perfusion of the mammalian brain. Brain Res 409:128, 1987.)

y PIPS uno al otro con una secuencia temporal que podría explicar la conducta oscilatoria durante el ciclo respiratorio (v. fig. 32-6). Neurobiólogos computacionales han propuesto diversos **modelos de redes** puros N32-13 para la generación del ritmo respiratorio. De acuerdo con estos modelos, el GCP que produce el ritmo respiratorio depende únicamente de conexiones sinápticas entre subtipos de NRR y no depende de la actividad marcapasos de neuronas individuales. Así, el ritmo sería una propiedad que emerge de la red.

Una de las dificultades de los modelos de red de la respiración es que no se conocen todas las neuronas de la red respiratoria. Los modelos de red también deben tener en consideración la presencia de la rica dotación de propiedades intrínsecas de membrana que existen en las neuronas que componen la red, pero tampoco se han caracterizado por completo estas propiedades. En consecuencia, los modelos de redes *puros* deben ser muy complejos para poder explicar todos los aspectos del ritmo respiratorio normal. Complementar los modelos de red con las propiedades de membrana intrínsecas (p. ej., actividad marcapasos) permite que los modelos sean más sencillos. Además, desde una perspectiva evolutiva, es razonable inferir que los aparatos respiratorios primitivos pueden haber estado impulsados por células marcapasos. En los organismos superiores parece que tanto la actividad marcapasos como las interacciones sinápticas participan en la generación del ritmo respiratorio normal.

El GCP respiratorio para la eupnea podría residir en una única localización o en múltiples localizaciones, o podría originarse en una red compleja

¿Dónde está el GCP respiratorio para la eupnea? En 1851, Flourens propuso un *noeud vital* (nodo vital) en el bulbo raquídeo, una pequeña región que es la única zona que produce actividad respiratoria de salida. En 1909, el neuroanatomista Santiago Ramón y Cajal describió que las neuronas del NTS reciben aferencias procedentes de los receptores de estiramiento pulmonares y que las neuronas del NTS se proyectan directamente hacia el núcleo motor del nervio frénico. Concluyó que el NTS es el lugar en el que se genera el ritmo respiratorio. Sin embargo, en la actualidad, a pesar de los importantes avances realizados, sigue habiendo controversia en relación con la localización del GCP en el bulbo raquídeo. A continuación se analizan las tres propuestas principales sobre la localización del GCP respiratorio.

Modelo de localización restringida Toshihiko Suzue fue el primer autor que presentó la preparación *in vitro* de tronco encefálico/médula espinal de rata recién nacida y Jeffrey Smith y Jack Feldman desarrollaron esta preparación para estudiar la generación de actividad respiratoria. En esta preparación, una pequeña región del GRV rostral, el CpreBöt (v. fig. 32-4), genera actividad motora rítmica en el nervio frénico y el nervio hipogloso (PC XII, que inerva la lengua, un músculo accesorio de la respiración). La destrucción del CpreBöt en el tronco encefálico aislado hace que cese la actividad respiratoria. En una preparación de un corte de tejido, el CpreBöt genera ráfagas rítmicas de actividad que se pueden registrar en las raíces del nervio hipogloso (fig. 32-8). Estas ráfagas precisan la liberación continua de serotonina desde las neuronas del rafe hasta las neuronas del CpreBöt. Estos experimentos han llevado a la hipótesis de que el CpreBöt es la localización del GCP respiratorio. N32-14

Modelos de oscilador distribuido Una teoría diferente es que hay más de un GCP y cualquiera de ellos podría asumir la tarea de generar el ritmo respiratorio, dependiendo de las condiciones.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N32-13 El generador central de patrones como «propiedad emergente»

Colaboración de George Richerson, Emile Boulpaep y Walter Boron

Uno de los modelos de red para la generación del ritmo respiratorio incluye tres elementos fundamentales para la producción de la actividad de salida inspiratoria normal: 1) «actividad inspiratoria central»; 2) un integrador, y 3) un interruptor de desconexión inspiratorio. Un grupo de neuronas del GRD generaría una actividad inspiratoria central que, a su vez, produciría un aumento continuo de la descarga de las neuronas premotoras (como las neuronas Iα que se han estudiado en N32-9) que activan las neuronas motoras inspiratorias y las interneuronas Iβ (que también se estudian en N32-9). Las interneuronas Iβ también reciben entradas de los receptores de estiramiento pulmonar. Por tanto, las interneuronas «integran» información procedente tanto de las órdenes hacia los músculos inspiratorios como de la consiguiente insuflación pulmonar. Cuando el integrador determina que la inspiración ha avanzado lo suficiente, activa las neuronas de «desconexión» inspiratorias, las neuronas inspiratorias de inicio tardío de la eFigura 32-1*G*. De acuerdo con el modelo, las neuronas de desconexión inspiratorias activadas hacen que la inspiración se detenga reajustando la actividad inspiratoria central, lo que permite que se produzca la espiración. La espiración es pasiva y se acaba cuando la actividad inspiratoria central inicia de nuevo la descarga de las neuronas inspiratorias.

De acuerdo con este modelo, las neuronas del denominado centro neumotáxico de la protuberancia también pueden activar la desconexión inspiratoria. Esta hipótesis encaja con datos experimentales, porque la interrupción de las entradas procedentes tanto del centro neumotáxico como de los receptores de estiramiento pulmonar (es decir, señales de entrada transportadas por aferentes vagales) da lugar a la pérdida de la interrupción y, por tanto, a **apneusis** (v. pág. 702).

Una de las dificultades con los modelos de red es que no se conoce de forma segura la identidad exacta de todos los componentes del modelo.

N32-14 Localización del generador central de patrones respiratorio

Colaboración de George Richerson, Emile Boulpaep y Walter Boron

A la vista de la prolongada historia de las investigaciones en este campo y de los muchos investigadores que trabajan en diferentes aspectos del problema, cualquier conclusión sobre la localización precisa del GCP respiratorio está condenada a ser controvertida.

En el caso del **CpreBöt** (v. pág. 706), algunos críticos consideran que el patrón de la actividad de salida respiratoria que genera es similar al boqueo. Además, las condiciones que se utilizan normalmente para estudiar su actividad son artificiales. Por otro lado, la destrucción del CpreBöt en ratas adultas produce respiración atáxica y pese a ello los animales sobreviven. No obstante, la mayoría de los investigadores están de acuerdo en que el CpreBöt tiene una función importante en la respiración y la definición de los mecanismos de generación del ritmo en el CpreBöt será importante para comprender la respiración normal. Por ejemplo, actualmente está claro que hay neuronas marcapasos dentro del CpreBöt. Algunas de estas neuronas marcapasos son inhibidas por la hipoxemia, mientras que otras no se ven afectadas. Esta observación ofrece una posible explicación de por qué el patrón de la respiración puede variar desde la eupnea hasta el boqueo cuando las concentraciones de oxígeno en el encéfalo son bajas, como en una parada cardíaca.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

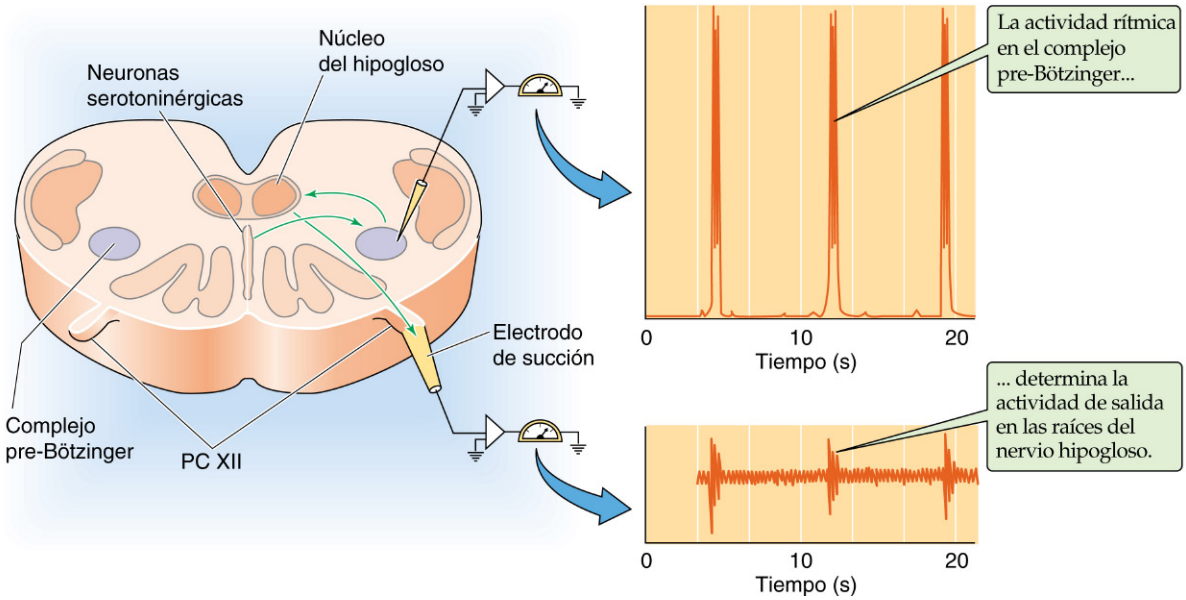


Figura 32-8 Posible función del CpreBöt como GCP respiratorio. Los registros se obtuvieron en un corte de encéfalo que contenía el CpreBöt, un fragmento del núcleo del hipogloso, algunas raíces del nervio hipogloso y neuronas serotoninérgicas. (Datos tomados de Smith JC, Ellenberger HH, Ballanyi K, et al: Pre-Bötzinger complex: A brainstem region that may generate respiratory rhythm in mammals. Science 254:726, 1991.)

Como ya se ha señalado, la TRH puede inducir actividad marcapasos de descarga en ráfaga en las neuronas del GRD. Además, un grupo de neuronas del grupo respiratorio parafacial cerca de la superficie ventral del bulbo también puede generar actividad rítmica. Una interpretación es que varios grupos de neuronas respiratorias son GCP latentes y que la localización del GCP dominante puede variar durante diferentes conductas. Una segunda interpretación es que la presencia de ritmicidad en múltiples áreas representa redundancia, que garantiza que no se produzcan un fallo en la actividad respiratoria. Este diseño sería análogo al inicio del latido cardíaco, en el que muchas células del nódulo sinoauricular pueden ser las primeras en descargar y las células de otras partes del corazón pueden asumir el control si falla el nódulo sinoauricular (v. pág. 489). En este modelo, algunas neuronas respiratorias con conducta oscilatoria intrínseca contribuirían a la generación del ritmo solo en condiciones poco habituales (p. ej., hipoxemia, anestesia, primeras fases del desarrollo); en estas condiciones las neuronas podrían generar actividad respiratoria de salida anómala o patológica (p. ej., boqueo o respiración «agónica»). Una tercera interpretación es que solamente existe un GCP para la eupnea y que otras regiones potencian el ritmo (y hacen que sea más robusto), pero son incapaces de generar un ritmo por sí solas.

Modelo de la propiedad emergente La más habitual de las primeras explicaciones sobre la generación del ritmo respiratorio (es decir, la que propuso Lumsden; v. pág. 702) es que no hay ninguna región individual del GRD o del GRV que sea *suficiente* para generar el ritmo, aunque son *necesarias* muchas de ellas. Un ritmo normal precisaría que las neuronas componentes de múltiples regiones del tronco encefálico estuvieran «cableadas» de una forma específica. Algunos autores siguen pensando que este punto de vista es esencialmente correcto, porque afirman que ninguna de las regiones individuales que se ha propuesto que contienen *el* GCP pueden producir un patrón de actividad con todas las características que se han descrito durante la eupnea.

Ninguno de los modelos que se han presentado está aceptado de forma universal y algunos de sus elementos no son mutuamente excluyentes. Los desafíos que se plantean para verificar estas hipótesis incluyen la complejidad del SNC incluso al nivel del bulbo raquídeo, la dificultad técnica para estudiar las neuronas del tronco encefálico de mamíferos en condiciones que repliquen exactamente las que están presentes *in vivo* y el gran número de neuronas no respiratorias que hay en el bulbo. Sin embargo, como es primitivo desde los puntos de vista tanto ontogenético como filogenético, probablemente sea mucho más sencillo definir el GCP respiratorio que la mayoría de las demás redes neurales de los mamíferos, como aquellas que son responsables de la conciencia y la memoria.

CONTROL QUÍMICO DE LA VENTILACIÓN

Para cumplir su misión de intercambiar O_2 y CO_2 entre la atmósfera y los capilares de la circulación sistémica, el sistema respiratorio intenta regular los parámetros de los gases sanguíneos, es decir, las concentraciones arteriales de O_2 y CO_2 y el pH. Estas son, con mucho, las influencias más importantes sobre la respiración. El cuerpo detecta estos parámetros gracias a dos conjuntos de quimiorreceptores, los quimiorreceptores periféricos y los quimiorreceptores centrales. La hipoxemia, la hipercapnia y la acidosis producen un aumento de la ventilación, que tiende a aumentar la P_{O_2}, reducir la P_{CO_2} y elevar el pH, todo lo cual permite corregir las desviaciones en estos tres parámetros de los gases sanguíneos. Aunque se producen pequeñas variaciones de la P_{CO_2} y la P_{O_2} arteriales con actividades como el sueño, el ejercicio, hablar y jadear, el control de los gases de la sangre arterial es tan estricto en personas normales que es poco habitual que la P_{CO_2} arterial se desvíe del valor normal de 40 mmHg en más de algunos milímetros de mercurio. Por tanto, los quimiorreceptores periféricos y centrales constituyen la rama sensorial vital de un mecanismo de retroalimentación negativa que estabiliza la P_{O_2}, la P_{CO_2} y el pH arteriales.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

QUIMIORRECEPTORES PERIFÉRICOS

Los quimiorreceptores periféricos (cuerpos carotídeos y aórticos) responden a la hipoxemia, la hipercapnia y la acidosis

La disminución de la P_{O_2} arterial es el principal estímulo para los quimiorreceptores periféricos. El aumento de la P_{CO_2} y la disminución del pH también estimulan estos receptores y hacen que sean más sensibles a la hipoxemia.

Sensibilidad a la disminución de la P_{O_2} arterial La perfusión del cuerpo carotídeo con sangre que tiene una P_{O_2}baja (pero una P_{CO_2} y un pH normales) produce un aumento rápido y reversible de la frecuencia de descarga de los axones del nervio del seno carotídeo. En la figura 32-9*A* se muestra un experimento ilustrativo con una célula quimiorreceptor aislada del cuerpo carotídeo. En condiciones ácido-base normales, el aumento de la P_{O_2} por encima del valor normal de ~100 mmHg tiene efectos tan solo triviales sobre la frecuencia de descarga del nervio. Sin embargo, a valores normales de P_{CO_2} y pH (v. fig. 32-9*B,* curva azul), la reducción de la P_{O_2} a valores <100 mmHg produce un aumento progresivo de la frecuencia de descarga.

Sensibilidad al aumento de la P_{CO_2} arterial El cuerpo carotídeo puede detectar hipercapnia en ausencia de hipoxemia o acidosis. Durante experimentos *in vitro* es posible mantener un pH extracelular (pH_e) constante a la vez que se aumenta la P_{CO_2}, manteniendo constante el cociente $[HCO_3^-]/P_{CO_2}$ (v. pág. 641). La curva granate de la figura 32-9*C* muestra los resultados de experimentos en los que aumentos graduales de la P_{CO_2}, a un pH sanguíneo fijo de 7,45 y con una P_{O_2} fija de 80 mmHg, produjeron aumentos progresivos de la frecuencia de descarga del nervio del seno carotídeo.

Sensibilidad a la disminución del pH arterial El cuerpo carotídeo también puede detectar acidosis en ausencia de hipoxemia e hipercapnia. La curva verde de la figura 32-9*C* muestra los resultados de experimentos que son los mismos que los que representa la curva de color granate, excepto que el pH se mantuvo fijo en 7,25 y no en 7,45. En todo el intervalo de valores de P_{CO_2}, la frecuencia de descarga del nervio del seno carotídeo es mayor a un pH de 7,25 que de 7,45. Por tanto, la acidosis metabólica (v. pág. 635) estimula el cuerpo carotídeo.

En resumen, aparte de ser sensible a la hipoxemia, el cuerpo carotídeo es sensible a *ambos* componentes de la acidosis respiratoria (v. pág. 633), P_{CO_2} elevada y pH bajo. De hecho, la acidosis respiratoria hace que el cuerpo carotídeo sea más sensible a la hipoxemia (v. fig. 32-9*B,* curva naranja), mientras que la alcalosis respiratoria tiene el efecto contrario (v. fig. 32-9*B,* curva roja).

La célula del glomus es el quimiosensor de los cuerpos carotídeos y aórticos

El cuerpo tiene dos conjuntos de quimiorreceptores periféricos: los **cuerpos carotídeos,** situados en la bifurcación de cada una de las arterias carótidas comunes, y los **cuerpos aórticos,** dispersos a lo largo de la cara inferior del cayado aórtico (fig. 32-10*A*). No se deben confundir los *cuerpos* carotídeos con el *seno* carotídeo (v. págs. 534-535), que es la porción inicial bulbosa de la arteria carótida interna que sirve como *barorreceptor.* De manera similar, no se deben confundir los *cuerpos* aórticos con los barorreceptores del cayado aórtico.

La principal función de los cuerpos carotídeos y aórticos es detectar hipoxemia en la sangre arterial y enviar señales a células

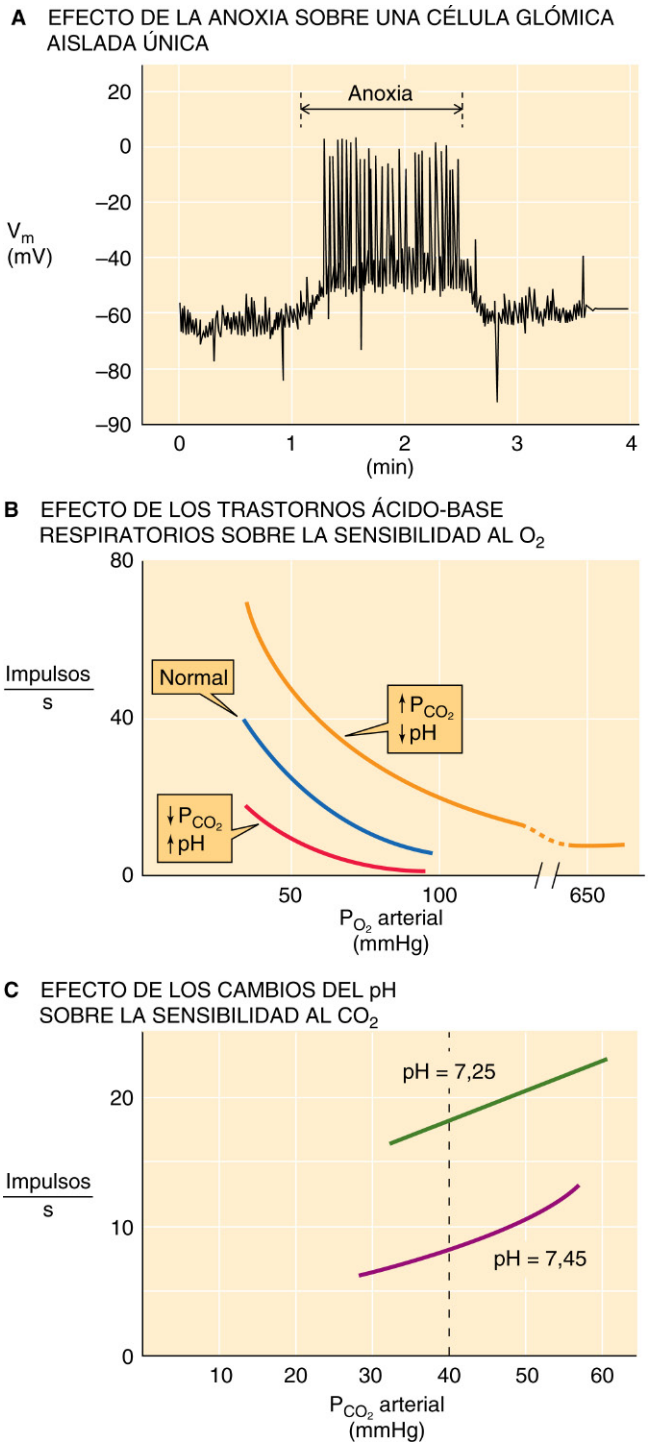


Figura 32-9 Quimiosensibilidad del cuerpo carotídeo. **A,** efecto de la anoxia en una célula glómica aislada única. La anoxia produce una despolarización y potenciales de acción pequeños, medidos con una pipeta de *patch clamp.* **B,** efecto de los trastornos ácido-base respiratorios sobre la sensibilidad al O_2. **C,** efecto de los cambios del pH sobre la sensibilidad al CO_2. En **B** y **C,** el eje de ordenadas representa la frecuencia de los potenciales de acción en fibras sensoriales aisladas procedentes del cuerpo carotídeo. V_m, potencial de membrana. (**A**, datos tomados de Buckler KJ, Vaughan-Jones RD: Effects of hypoxia on membrane potential and intracellular calcium in rat neonatal carotid body type I cells. J Physiol 476:423–428, 1994; **B**, datos tomados de Cunningham DJC, Robbins PA, Wolff CB: Integration of respiratory responses to changes in alveolar partial pressures of CO_2 and O_2 and in arterial pH. In Cherniack NS, Widdicombe J [eds]: Handbook of Physiology, Section 3: The Respiratory System, vol 2. Bethesda, MD, American Physiological Society, 1986, pp 475–528; **C**, datos tomados de Biscoe TJ, Purves MJ, Sampson SR: The frequency of nerve impulse in single carotid body chemoreceptor afferent fibers recorded *in vivo* with intact circulation. J Physiol 208:121–131, 1970.)

booksmedicos.org

booksmedicos.org

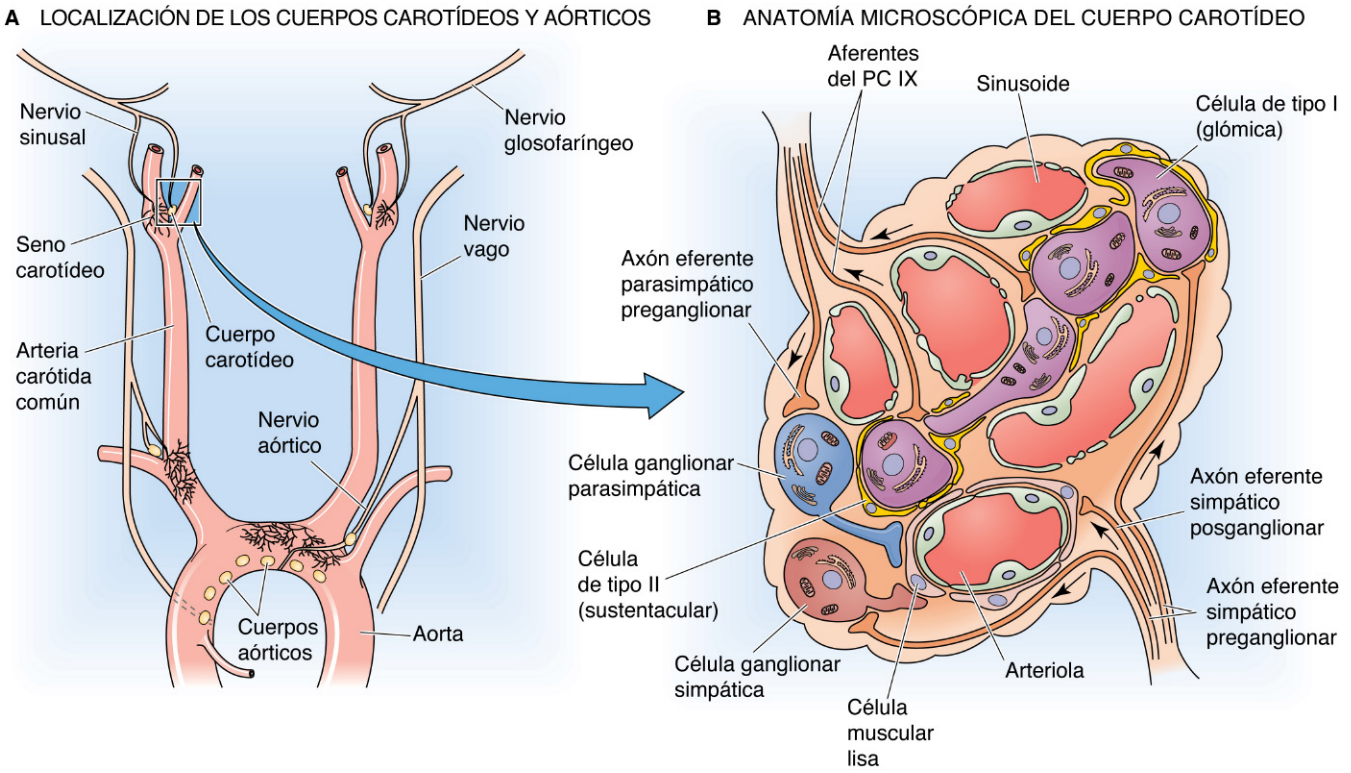


Figura 32-10 Anatomía de los quimiorreceptores periféricos. (**B**, datos tomados de Williams PL, Warwick R [eds]: Splanchnology. In Gray's Anatomy. Philadelphia, WB Saunders, 1980.)

del bulbo para aumentar la ventilación. Esta transmisión de señales se produce a través de aferencias del nervio glosofaríngeo (PC IX) para los cuerpos carotídeos y del nervio vago (PC X) para los cuerpos aórticos. Se han estudiado con más detalle los cuerpos carotídeos que los cuerpos aórticos, que son más pequeños y menos accesibles. Por la primera descripción de su función como quimiorreceptores, Corneille Heymans recibió el Premio Nobel de fisiología o medicina de 1938. N32-15

Aparte de su quimiosensibilidad, los cuerpos carotídeos se caracterizan por tres datos fundamentales. Primero, son extremadamente pequeños: cada uno de ellos pesa solamente ~2 mg. Segundo, para su tamaño reciben un flujo sanguíneo extraordinariamente elevado, el mayor de cualquier tejido del cuerpo. Su flujo sanguíneo, normalizado por el peso, es ~40 veces mayor que el del encéfalo. Tercero, tienen una tasa metabólica muy elevada, 2-3 veces mayor que la del encéfalo. Así, aunque la tasa metabólica es elevada, el flujo sanguíneo es tan elevado que la composición de la sangre (es decir, P_{O_2}, P_{CO_2} y pH) en los capilares del cuerpo carotídeo es próxima a la de las arterias sistémicas.

Las células quimiosensibles del cuerpo carotídeo son células de tipo I o **células glómicas.** Miden ~10 µm de diámetro, son aproximadamente esféricas y aparecen en agregados (v. fig. 32-10*B*). Las células glómicas adyacentes pueden comunicarse entre sí a través de uniones en hendidura. Las células glómicas tienen un origen neuroectodérmico y comparten muchas características con las neuronas del sistema nervioso periférico, así como con las células cromafines de las glándulas suprarrenales (v. pág. 1030). De hecho, las células glómicas tienen cuatro características semejantes a las neuronas:

1. Algunas están inervadas por neuronas simpáticas *pre*ganglionares.
2. Tienen diversos canales iónicos modulados por voltaje.
3. La despolarización desencadena potenciales de acción.
4. Tienen numerosas vesículas intracelulares que contienen diversos neurotransmisores (acetilcolina, dopamina, norepinefrina, sustancia P y met-encefalina) que se liberan tras su despolarización. Estos neurotransmisores controlan la descarga de las terminaciones nerviosas sensoriales.

Las *terminaciones nerviosas* del nervio del seno carotídeo (una rama del PC IX) están en contacto con las células glómicas del cuerpo carotídeo. La liberación de neurotransmisores por las células glómicas desencadena potenciales de acción en el nervio del seno carotídeo, que establece su primera sinapsis con neuronas del NTS (parte del GRD) y de esta forma transmite al bulbo raquídeo señales de que la sangre arterial sistémica tiene una baja P_{O_2}, una elevada P_{CO_2} o un pH bajo. N32-16

Alrededor de grupos individuales de células glómicas están las células de tipo II o **células sustentaculares** (v. fig. 32-10*B*), que son células de soporte similares a la glía. Además, cerca de las células glómicas también hay una densa red de **capilares fenestrados.** Esta anatomía vascular, además del flujo sanguíneo excepcionalmente elevado, sitúa a las células glómicas en una posición ideal para monitorizar con fidelidad los gases de la sangre arterial.

El cuerpo carotídeo está inervado por las divisiones simpática y parasimpática del sistema nervioso autónomo. Como ya se indicado, neuronas simpáticas preganglionares establecen sinapsis con las células glómicas y probablemente puedan alterar su función. Las fibras autónomas también están en contacto con los vasos sanguíneos; el aumento del tono simpático reduce el flujo sanguíneo local. Como la tasa metabólica del cuerpo carotídeo es elevada, una disminución grande del flujo sanguíneo produce una disminución local de la P_{O_2} cerca de las células glómicas, aun cuando la P_{O_2} arterial sistémica se mantenga constante. De esta manera, un tono simpático aumentado «engaña» al cuerpo carotídeo para que se comporte como si existiera un estado de hipoxemia. Por tanto, mediante la modulación del flujo sanguíneo hacia el cuerpo

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N32-15 Corneille Jean François Heymans

Colaboración de Walter Boron

Corneille Jean François Heymans (1892–1968) nació en Gante, Bélgica. Se doctoró en medicina en la Universidad de Gante en 1920. Posteriormente trabajó con E. Gley en el Collège de France en París, con M. Arthus en Lausana, con H. Meyer en Viena, con E.H. Starling en el University College London, y con Carl Wiggers **N22-1** en la Western Reserve University de Cleveland. En 1922, Heymans volvió a Gante para impartir clases de farmacodinámica y en 1930 sucedió a su padre como catedrático de farmacología.

Por su trabajo sobre los cuerpos carotídeos y aórticos y su función en la regulación de la respiración, recibió en 1938 el Premio Nobel de Fisiología o Medicina.

BIBLIOGRAFÍA

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1938. Nobelprize.org website. Stockholm, Nobel Media AB, 2014. http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1938/.Consultado en octubre de 2015.

N32-16 La célula glómica

Colaboración de George Richerson, Emile Boulpaep y Walter Boron

Curiosamente, las terminaciones sensoriales del nervio del seno carotídeo también contienen vesículas, de manera que la sinapsis que se establece con las células glómicas puede ser bidireccional. Se desconoce la función de estas sinapsis desde el nervio del seno carotídeo hasta las células glómicas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

carotídeo, el sistema nervioso autónomo puede hacer un ajuste fino de la respuesta de los quimiorreceptores periféricos.

Los cuerpos aórticos también incluyen células glómicas dispersas que probablemente tengan funciones similares a las de las células glómicas de los cuerpos carotídeos. Sin embargo, los cuerpos aórticos y carotídeos muestran varias diferencias en sus respuestas a los estímulos y en los efectos que tienen sobre la ventilación. En este apartado centramos nuestro análisis en los cuerpos carotídeos, sobre los cuales se conoce más.

La hipoxemia, la hipercapnia y la acidosis inhiben canales de K^+, incrementan la $[Ca^{2+}]_i$ de las células glómicas y liberan neurotransmisores

La sensibilidad de la célula glómica a la hipoxemia, la hipercapnia y la acidosis es un caso especial de quimiorrecepción que hemos analizado en relación a la transducción sensorial (v. pág. 354). Es interesante que un tipo celular, la célula glómica, pueda detectar los tres parámetros de los gases sanguíneos. La vía al final común para la respuesta a los tres estímulos (fig. 32-11) es la inhibición de los canales de K^+ BK (v. pág. 196), la despolarización de la célula glómica, la posible descarga de potenciales de acción, la apertura de canales de Ca^{2+} modulados por voltaje, el aumento de la $[Ca^{2+}]_i$, la secreción de neurotransmisores y la estimulación de la fibra nerviosa aferente. Lo que difiere entre estas tres vías es la forma en la que el estímulo inhibe los canales de K^+.

Hipoxia N32-17 Los investigadores han propuesto tres mecanismos mediante los cuales una Po_2 baja podría inhibir los canales de K^+. Primero, algunos datos indican que una proteína que contiene hemo responde a una disminución de la Po_2 reduciendo la probabilidad de que los canales de K^+ estrechamente asociados se abran. Segundo, en células glómicas de conejo, la hipoxia eleva la $[AMPc]_i$, lo que inhibe una corriente de K^+ sensible al AMPc. Tercero, pequeñas reducciones de la Po_2 inhiben la nicotinamida-adenina-dinucleótido-fosfato-oxidasa (NADPH oxidasa) de las mitocondrias y de esta forma aumentan el cociente de glutatión reducido (GSH) a glutatión oxidado (GSSG; v. pág. 955), que inhibe directamente algunos canales de K^+. Las funciones relativas de las tres vías pueden depender de la especie. Independientemente de los mecanismos mediante los cuales la hipoxemia inhibe qué canales de K^+, la consiguiente despolarización activa canales de Ca^{2+} modulados por voltaje.

Hipercapnia El aumento de la Pco_2 hace que el CO_2 se desplace hacia el interior de la célula glómica, con lo que se generan H^+ (v. pág. 646) y se produce una disminución prácticamente instantánea del pH intracelular (pH_i). A medida que disminuye el pH_i, los

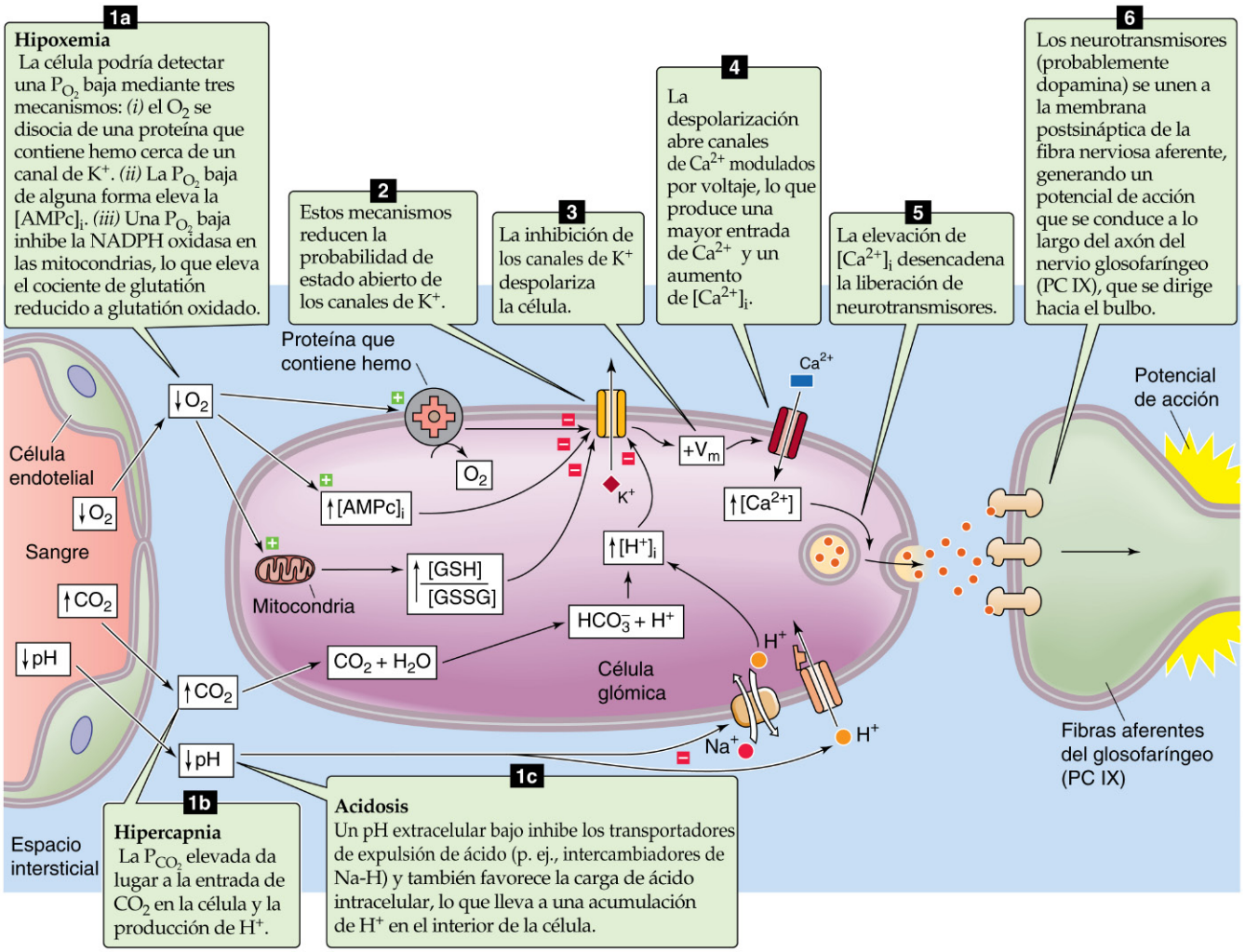


Figura 32-11 Respuesta de la célula glómica a la hipoxemia, la hipercapnia y la acidosis. V_m, potencial de membrana.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N32-17 Quimiorreceptores periféricos

Colaboración de George Richerson, Emile Boulpaep y Walter Boron

Los recientes avances en la fisiología de las células glómicas se han debido en gran medida a la posibilidad de estudiar células glómicas en cultivo y en el cuerpo carotídeo aislado *in vitro*.

En relación con el modelo de la figura 32-11, existe cierta controversia (que puede reflejar diferencias entre especies) sobre qué canal de K^+ es sobre el que actúa la hipoxemia. Algunos datos indican que es el canal de K^+ activado por Ca^{2+} sensible a caribdotoxina. Otros datos indican que puede ser un canal de K^+ activado por voltaje y no sensible a Ca^{2+} y un canal de K^+ de «reposo» insensible al voltaje.

Aunque en un trabajo (Williams y cols., 2004) se sugiere que la hemooxigenasa-2 (HO-2) es un sensor de O_2 universal, los resultados de un estudio posterior (Ortega-Sáenz y cols., 2006) mostraron que ratones con carencia de HO-2 tienen una capacidad normal de detectar una disminución de la $[O_2]$.

BIBLIOGRAFÍA

Hoshi T, Lahiri S. Oxygen sensing: It's a gas! Science 2004;306: 2050-1.

Ortega-Sáenz P, Pascual A, Gómez-Díaz R, López-Barneo J. Acute oxygen sensing in heme oxygenase-2 null mice. Proc J Gen Physiol 2006;128:405-11.

Williams SEJ, Wootton P, Mason HS, et al. Hemoxygenase-2 is an oxygen sensor for a calcium-sensitive potassium channel. Science 2004;306:2093-7.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

protones parecen inhibir los canales de K^+ BK de alta conductancia (v. tabla 6-2, familia n.° 2) desplazando iones de Ca^{2+} de sus puntos de unión. La consecuencia es una despolarización, un aumento de la $[Ca^{2+}]_i$ y la liberación de neurotransmisores.

Acidosis extracelular La disminución del pH_e inhibe los transportadores ácido-base (p. ej., cotransportadores de Na/HCO_3) que elevan el pH_i y estimula los transportadores ácido-base (p. ej., intercambiadores de $Cl\text{-}HCO_3$) que reducen el pH_i, todo lo cual lleva a una disminución lenta del pH_i (v. págs. 645-646). Por tanto, incluso con una P_{CO_2} constante, la acidosis extracelular (es decir, la acidosis metabólica) desencadena la misma cadena de fenómenos que se señaló antes para la hipercapnia, aunque más lentamente.

QUIMIORRECEPTORES CENTRALES

Cuando los parámetros de los gases sanguíneos son casi normales, los quimiorreceptores centrales son la principal fuente de retroalimentación para evaluar la eficacia de la ventilación y también el principal origen del impulso tónico para la respiración. De la misma manera que los quimiorreceptores periféricos son sensibles principalmente a la hipoxemia arterial, las neuronas que actúan como quimiorreceptores centrales son sensibles principalmente a la *hipercapnia* arterial, que generalmente se manifiesta como acidosis respiratoria (es decir, una disminución del pH_e producida por un aumento de la P_{CO_2}; v. pág. 633). Sin embargo, el parámetro real que se detecta parece ser un pH bajo en las neuronas quimiorreceptoras o a su alrededor.

La barrera hematoencefálica separa los quimiorreceptores centrales del bulbo raquídeo de la sangre arterial

En la década de 1950, Isidore Leusen, trabajando con perros con quimiorreceptores periféricos denervados, encontró que la ventilación aumentaba cuando perfundía los ventrículos cerebrales con una solución ácida que tenía una elevada P_{CO_2}. Como la consiguiente hiperventilación producía una *alcalosis* respiratoria en la sangre, debía de haber sido la *acidosis local* del encéfalo lo que elevó la ventilación. A partir de este experimento y de otros experimentos posteriores, actualmente pensamos que el principal estímulo que impulsa la respiración durante la acidosis respiratoria no es realmente el aumento de la P_{CO_2} arterial, sino probablemente la consiguiente disminución del pH en el tejido del encéfalo. La mayoría de las pruebas indican que los quimiorreceptores centrales están en una parte del parénquima del encéfalo que responde a modificaciones tanto de la P_{CO_2} arterial como del pH del líquido cefalorraquídeo (LCR).

Partiendo de unos parámetros de los gases sanguíneos normales, un aumento de la P_{CO_2} arterial desde 40 hasta ~45 mmHg (un aumento de tan solo ~12,5%) aumenta al doble la ventilación. Por el contrario, la hipoxemia aumenta al doble la ventilación solo si la P_{O_2} disminuye ~50%. Si se produce un aumento súbito de la P_{CO_2}, el aumento de la ventilación comienza rápidamente, incrementándose primero la *profundidad* y posteriormente la *frecuencia* de las respiraciones. No obstante, la respuesta puede tardar hasta 10 minutos en desarrollarse por completo (fig. 32-12*A*). Si, por el contrario, el trastorno ácido-base de la sangre arterial es una acidosis *metabólica* de una magnitud comparable (es decir, una disminución del pH_e y de la $[HCO_3^-]_o$ con una P_{CO_2} fija; v. pág. 635), la ventilación aumenta mucho más lentamente y el aumento es mucho menor.

La razón de estas observaciones es que los quimiorreceptores centrales están situados dentro del parénquima del encéfalo (v. fig. 32-12*B*) y están bañados por el **líquido extracelular del encéfalo (LECE),** que está separado de la sangre arterial por la **barrera hematoencefálica (BHE).** La BHE tiene una permeabilidad elevada a moléculas neutras pequeñas como el O_2 y el CO_2, aunque tiene una permeabilidad baja a iones como Na^+, Cl^-, H^+ y $[HCO_3^-]_o$ (v. pág. 286). Un aumento de la P_{CO_2} arterial produce rápidamente un aumento de una magnitud similar de la P_{CO_2} en el LECE, el LCR y el interior de las células del encéfalo. La consecuencia es una acidosis en todos estos compartimentos. De hecho, como la concentración de proteínas del LCR y el LECE es menor que la del plasma sanguíneo (v. tabla 11-1), la capacidad de amortiguación de los amortiguadores distintos al HCO_3^- (v. pág. 629) del LCR y el LECE es también mucho menor. Por tanto, al menos inicialmente, el aumento de la P_{CO_2} produce una señal (es decir, una disminución del pH) de mayor intensidad en el LCR y el LECE que en la sangre. N32-18

Aunque el aumento de la P_{CO_2} arterial hace que el pH del LECE y el LCR disminuya rápidamente, el plexo coroideo (v. págs. 279-282), y tal vez la BHE, restaura parcialmente el pH de estos compartimentos mediante el transporte activo de HCO_3^- desde la sangre hasta el LCR. Por tanto, después de muchas horas o días de acidosis respiratoria en la sangre arterial, la señal de pH bajo en el LECE y el LCR se desvanece gradualmente. Aun así, los trastornos ácido-base respiratorios producen cambios importantes en el pH del LECE y el LCR en estado de equilibrio (v. fig. 32-12*C,* curva morada).

Al contrario de esta elevada permeabilidad al CO_2, la permeabilidad de la BHE a iones como H^+ y HCO_3^- es baja. Por este motivo, y debido a que la BHE regula activamente el pH del LECE y el LCR, los trastornos ácido-base *metabólicos* alteran el pH del encéfalo en tan solo el 10-35% de lo que lo harían cambios idénticos del pH sanguíneo durante los trastornos ácido-base *respiratorios* (v. fig. 32-12*C,* curva roja). Por tanto, la ventilación es mucho menos sensible a los cambios del pH y la $[HCO_3^-]$ arteriales a una P_{CO_2} arterial constante. La ventilación se correlaciona específicamente con el pH del LECE (v. fig. 32-12*D*), independientemente de que los cambios del pH se deban a un trastorno ácido-base respiratorio o metabólico.

Los quimiorreceptores centrales están situados en la región ventrolateral del bulbo y en otras regiones del tronco encefálico

Los primeros trabajos sobre los quimiorreceptores centrales realizados por Hans Loeschcke identificaron regiones candidatas cerca de la superficie del **bulbo ventrolateral** (**BVL;** fig. 32-13*A*). La aplicación de soluciones ácidas en el BVL rostral o caudal produce un aumento rápido de la ventilación. Además, el enfriamiento focal de estas áreas hasta 20 °C para inhibir reversiblemente las neuronas (o la generación de lesiones para destruir permanentemente estas neuronas) atenúa la respuesta ventilatoria a la acidosis respiratoria. Estos y otros trabajos llevaron a la conclusión de que *los* quimiorreceptores centrales están situados cerca de la superficie del BVL.

Trabajos más recientes con cortes de encéfalo y células cultivadas muestran que la acidosis estimula a las neuronas de muchos núcleos del tronco encefálico, entre ellos el rafe bulbar (v. fig. 32-13*A,* recuadro) y el NTS, estructuras que se encuentran en el bulbo, así como el locus cerúleo y el hipotálamo. Los experimentos de laboratorio realizados por Eugene Nattie muestran que la acidosis focal dentro de muchas de estas áreas estimula la respiración en animales intactos. N32-19 No está claro qué importancia tiene cada una de estas áreas quimiosensibles en el control de la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N32-18 Cambios del pH inducidos por el CO_2 en el LCR y el líquido extracelular del encéfalo

Colaboración de George Richerson, Emile Boulpaep y Walter Boron

Como se señala en el texto, como el LCR y el LECE tienen un contenido de proteínas menor que el plasma sanguíneo y la sangre entera, la capacidad de amortiguación del LCR y el LECE es mucho menor que la de la sangre. Por tanto, los aumentos de la P_{CO_2} (al menos inicialmente) producen mayores disminuciones del pH en el LCR y el LECE que en la sangre. A lo largo del tiempo, como se resume en la página 713, el plexo coroideo, y tal vez la propia BHE, incrementan el transporte activo de HCO_3^- hacia el LCR y el LECE. Este transporte representa una compensación metabólica de la acidosis respiratoria (v. pág. 641). Durante esta compensación se produce un aumento gradual de los valores de pH del LCR y el LECE, y, en consecuencia, la acidificación neta inducida por el CO_2 gradualmente se vuelve más pequeña.

N32-19 El quimiorreceptor central

Colaboración de George Richerson, Emile Boulpaep y Walter Boron

Si la BHE es tan permeable al CO_2 y si el cambio del pH en el LECE es tan grande y tan rápido, ¿por qué tarda de 5 a 10 minutos en producirse una respuesta ventilatoria máxima a la hipercapnia? El retraso puede deberse a: 1) un cambio más lento del pH en la localización real (es decir, desconocida) de la quimiosensación; 2) un retraso en los fenómenos de quimiotransducción, o 3) un retraso en la respuesta del GCP o de las neuronas motoras respiratorias a la información entrante procedente de las neuronas quimiorreceptoras centrales.

Estudios más recientes con cortes de encéfalo y células cultivadas muestran que la acidosis estimula neuronas de muchos núcleos del tronco encefálico. Entre ellos están el BVL (que se analiza en el texto), el rafe bulbar (v. fig. 32-13*B*), el núcleo ambiguo y el NTS, todos ellos en el bulbo raquídeo, así como el locus cerúleo y el hipotálamo. Experimentos realizados en el laboratorio de Eugene Nattie han aportado pruebas de que al menos algunas de estas neuronas estimuladas por la acidosis son de hecho quimiorreceptores respiratorios. En animales intactos, la microinyección de acetazolamida en estas regiones aumenta la ventilación. La acetazolamida bloquea la anhidrasa carbónica, la enzima que cataliza la hidratación de CO_2 para dar lugar a H^+ y HCO_3^-. **N18-3** Es probable que este bloqueo produzca una región localizada de acidosis que activa las neuronas quimiosensibles próximas. De hecho, los efectos de las microinyecciones de acetazolamida sugieren que las áreas quimiosensibles incluyen el BVL, el rafe bulbar, el núcleo ambiguo, el NTS y el locus cerúleo.

No está clara la importancia que tienen las regiones ya mencionadas para la quimiorrecepción respiratoria normal. Si todos ellos son quimiorreceptores centrales, entonces estos múltiples sensores pueden ser otro ejemplo de redundancia en un sistema fundamental. Como explicación alternativa, en lugar de participar todos ellos en la respuesta al CO_2 en condiciones normales en adultos, algunas de estas neuronas pueden entrar en juego solo en circunstancias especiales, como durante los trastornos ácido-base graves, durante el sueño o en momentos particulares del desarrollo de un lactante.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

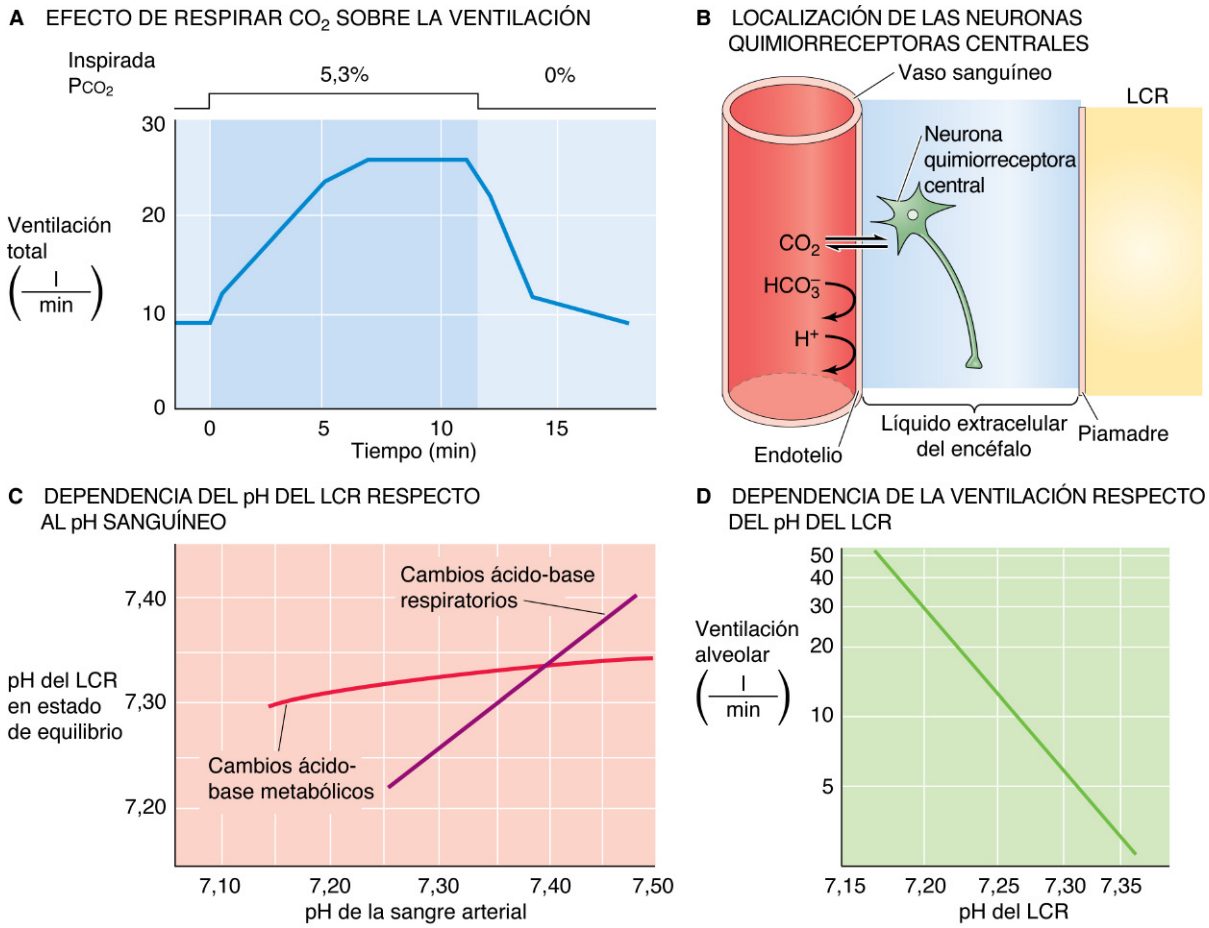


Figura 32-12 Efecto de la hipercapnia arterial sobre el pH del encéfalo y la ventilación. (**A,** datos tomados de Padget P: The respiratory response to carbon dioxide. Am J Physiol 83:384–389, 1928; **B,** datos tomados de Fencl V: Acid-base balance in cerebral fluids. In Cherniack NS, Widdicombe J [eds]: Handbook of Physiology, Section 3: The Respiratory System, vol 2, part 1. Bethesda, MD, American Physiological Society, 1986, pp 115–140; **C,** datos tomados de Fencl V, Miller TB, Pappenheimer JR: Studies on the respiratory response to disturbances of acid-base balance, with deductions concerning the ionic composition of cerebral interstitial fluid. Am J Physiol 210:459–472, 1966.)

ventilación en condiciones normales. Una posibilidad es que la multiplicidad de sensores sea otro ejemplo de redundancia en un sistema fundamental. Como hipótesis alternativa, algunos pueden activarse únicamente en circunstancias especiales, como durante los trastornos ácido-base graves o durante el sueño, cuando la obstrucción de las vías respiratorias produce el despertar.

Algunas neuronas del rafe bulbar y del BVL tienen una sensibilidad exagerada al pH

Determinadas neuronas del rafe bulbar son excesivamente sensibles al pH. En cortes de encéfalo y en cultivos celulares, pequeñas disminuciones del pH extracelular elevan la frecuencia de descarga de un subgrupo de neuronas del rafe bulbar (v. fig. 32-13*B*) y reducen la frecuencia de descarga de otro. N32-20 En ambos tipos de neuronas quimiosensibles, los trastornos metabólicos y respiratorios tienen efectos similares sobre la descarga, lo que indica que el estímulo principal es la disminución del pH extracelular o intracelular, y no el aumento de la P_{CO_2}.

Los dos tipos de neuronas quimiosensibles tienen otras propiedades distintivas, como diferentes formas, patrones de descarga basal y contenido de neurotransmisores. Por ejemplo, las neuronas *estimuladas* por la acidosis contienen el neurotransmisor **serotonina,** que induce actividad marcapasos en las neuronas del CpreBöt (v. pág. 707). También se sabe que estas neuronas serotoninérgicas estimulan la respiración *in vivo*. Las neuronas serotoninérgicas también están presentes en el BVL. Las que son *inhibidas* por la acidosis pueden contener el neurotransmisor inhibidor **ácido gamma-aminobutírico (GABA).** Cuando aumenta la P_{CO_2} arterial, las neuronas estimuladas por la acidosis estimularían la respiración como lo hace el acelerador de un coche, mientras que las neuronas inhibidas por la acidosis reducirían la inhibición que estas neuronas establecen sobre la respiración, como cuando se suelta el freno (v. fig. 32-13*C*).

Las neuronas serotoninérgicas del rafe bulbar están situadas muy cerca de grandes ramas de la arteria basilar (v. fig. 32-13*D*), de manera que, igual que las células glómicas de los quimiorreceptores periféricos, pueden detectar con fidelidad la P_{CO_2} arterial. Por tanto, las neuronas serotoninérgicas del rafe y el BVL tienen muchas de las propiedades que cabría esperar de los quimiorreceptores respiratorios centrales. Muchos lactantes que han muerto por **síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL)** tienen una carencia de neuronas serotoninérgicas, lo cual es congruente con una teoría actual de que un subgrupo de lactantes con SMSL tiene un defecto de la quimiorrecepción respiratoria central. N32-21

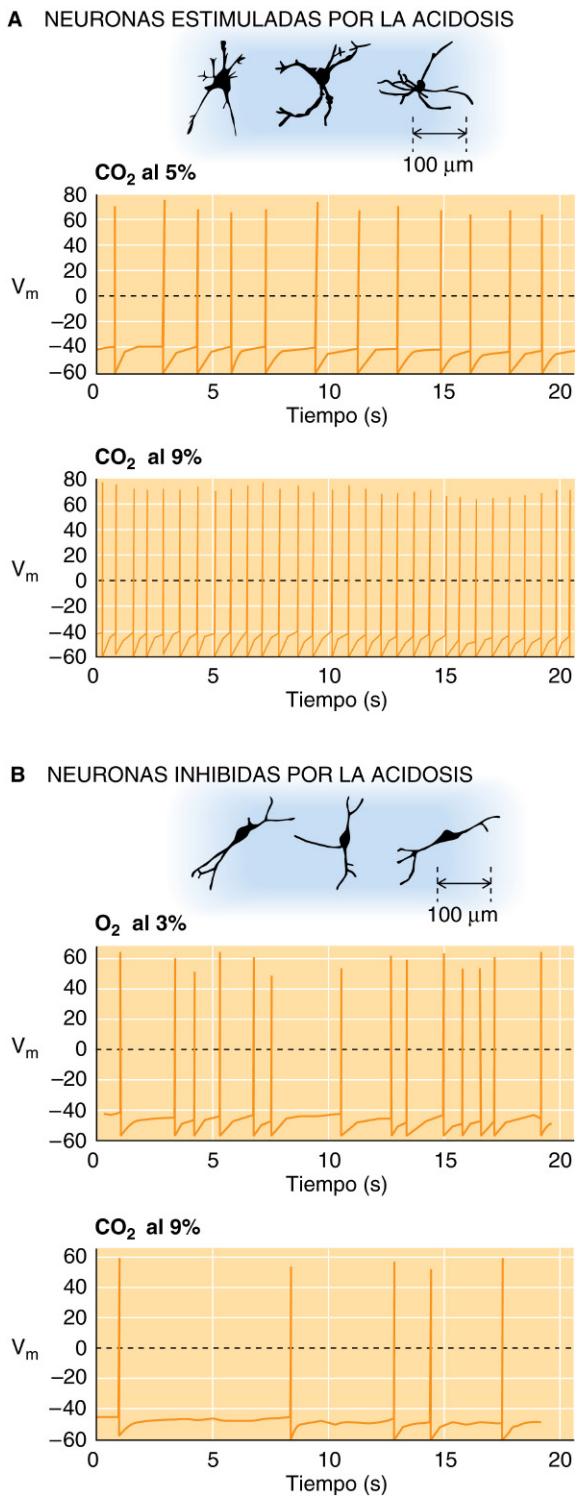
Otro conjunto de neuronas centrales que se ha propuesto como quimiorreceptoras está situado en una parte del BVL rostral denominado **núcleo retrotrapezoidal (NRT).** N32-22 Estas neuronas expresan el factor de transcripción Phox2b (v. pág. 340), del que se observaron mutaciones en la mayoría de los casos del síndrome de hipoventilación central congénita o maldición de Ondina (v. cuadro 32-5).

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N32-20 Neuronas del rafe bulbar

Colaboración de George Richerson



eFigura 32-3 **A,** Un aumento de la P_{CO_2} (acidosis respiratoria) incrementa la frecuencia de descarga de una neurona serotoninérgica. **B,** El mismo aumento de la P_{CO_2} reduce la frecuencia de descarga de una neurona GABAérgica. La figura muestra los resultados de los registros con pipeta de *patch clamp* de neuronas cultivadas del rafe bulbar de ratas. Las que son estimuladas por la acidosis son serotoninérgicas y las que son inhibidas por ella son GABAérgicas. V_m, potencial de membrana. (Datos tomados de Wang W, Pizzonia JH, Richerson GB: Chemosensitivity of rat medullary raphe neurones in primary tissue culture. J Physiol 511:433–450, 1998.)

N32-21 Síndrome de muerte súbita del lactante

Colaboración de George Richerson

Se define el SMSL como la muerte súbita de un lactante menor de 1 año de edad que sigue sin estar explicada después de una revisión clínica completa, una autopsia y una investigación de la escena de la muerte. El SMSL es la principal causa de muerte de lactantes después del período neonatal en los países desarrollados y produce seis muertes al día tan solo en Estados Unidos. El SMSL habitualmente se produce durante el sueño en lactantes que previamente se pensaba que estaban sanos. Hay consenso en que la mayoría de los casos de SMSL se deben a alteraciones de la respiración y el despertar en respuesta a concentraciones elevadas de CO_2 o bajas de O_2. Cuando un lactante vulnerable está expuesto a un agente estresante exógeno, como cubrir la boca con una manta, es incapaz de responder adecuadamente. En consonancia con esta explicación, la incidencia de SMSL ha disminuido en un 50% desde que se hizo la recomendación de que las madres colocaran a los lactantes a dormir boca arriba (la campaña de «dormir boca arriba»). Aunque todavía se desconoce la fisiopatología del SMSL, trabajos recientes han mostrado diversas alteraciones de las neuronas serotonínicas del bulbo raquídeo (Paterson y cols., 2006) que pueden hacer que un lactante sea vulnerable. Entre estas alteraciones parece que hay un retraso en la maduración de estas neuronas debido a factores ambientales o genéticos. Como las neuronas serotonínicas son quimiorreceptores respiratorios centrales (Richerson, 2004) y también participan en el control cardiovascular y la termorregulación, un retraso en su maduración normal podría explicar el SMSL. Actualmente se están realizando trabajos dirigidos a identificar a estos lactantes con defectos de las neuronas serotonínicas antes de que mueran y encontrar un tratamiento para prevenir el SMSL en esos lactantes.

BIBLIOGRAFÍA

Paterson DS, Trachtenberg FL, Thompson EG, et al. Multiple serotonergic brainstem abnormalities in sudden infant death syndrome. JAMA 2006;296:2124-32.

Richerson GB. Serotonin neurons as CO_2 sensors that maintain pH homeostasis. Nat Rev Neurosci 2004;5:449-61.

N32-22 Neuronas del núcleo retrotrapezoidal

Colaboración de George Richerson

Como ya se ha señalado en el texto, hay neuronas que actúan como quimiorreceptores respiratorios centrales en diversos lugares del encéfalo. Parece que una de estas áreas es el NRT, situado en el BVL rostral.

Entre las propiedades de estas neuronas están las siguientes:

- El NRT contiene neuronas serotoninérgicas además de neuronas glutamatérgicas. Ambas son candidatas a ser quimiorreceptores centrales.
- Estas neuronas podrían ser intrínsecamente sensibles a pH o podrían ser estimuladas por neuronas serotoninérgicas o por astrocitos que liberan ATP en respuesta a acidosis respiratoria.
- Las neuronas glutamatérgicas de esta reacción se proyectan hacia el CpreBöt y otros núcleos respiratorios.
- Estas neuronas estimulan la red respiratoria.
- Estas neuronas responden a la acidosis respiratoria con un aumento de la frecuencia de las descargas en cortes de encéfalo e *in vivo*.
- Estas neuronas expresan el factor de transcripción Phox2b (v. cuadro 14-1). Se producen mutaciones de Phox2b en la mayoría de los casos de maldición de Ondina (v. cuadro 32-5).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

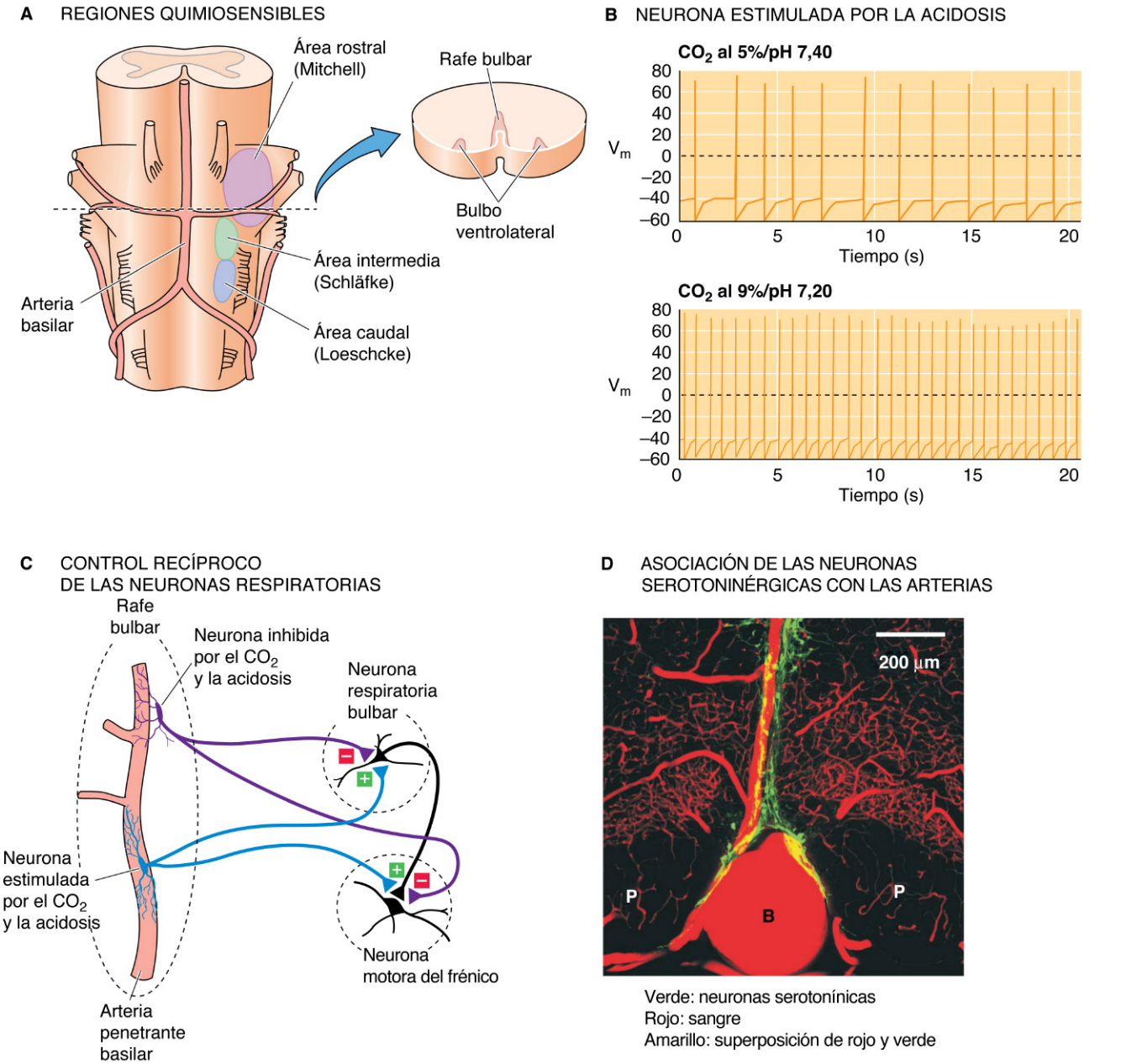


Figura 32-13 Neuronas quimiosensibles en el BVL y el rafe. **A,** vista ventral de un bulbo de gato en el que se ven las áreas quimiosensibles que reciben su nombre de los tres fisiólogos que las describieron por primera vez. El corte de la derecha muestra la localización de las neuronas serotoninérgicas en el BVL y los núcleos del rafe bulbares. **B,** registros con pipeta de *patch clamp* de neuronas cultivadas a partir del rafe bulbar de ratas. Las que son estimuladas por la acidosis son serotoninérgicas. V_m, potencial de membrana. **C,** conexiones de las neuronas inhibidas por la acidosis y las neuronas estimuladas por la acidosis del rafe bulbar. **D,** corte transversal del bulbo rostral, cerca de la superficie ventral, con los vasos sanguíneos coloreados en rojo y las neuronas serotoninérgicas en verde. El color amarillo corresponde a la superposición de rojo y verde. B, arteria basilar; P, tractos piramidales. (**A**, datos tomados de Dermietzel R: Central chemosensitivity, morphological studies. In Loeschke HL [ed]: Acid-base Homeostasis of the Brain Extracellular Fluid and the Respiratory Control System. Stuttgart, Germany, Thieme Edition/Publishing Sciences Group, 1976, pp 52–66; **B**, datos tomados de Wang W, Pizzonia JH, Richerson GB: Chemosensitivity of rat medullary raphe neurones in primary tissue culture. J Physiol 511:433–450, 1998; **D**, datos tomados de Risso-Bradley A, Pieribone VA, Wang W, et al: Nat Neurosci 5:401–402, 2002.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

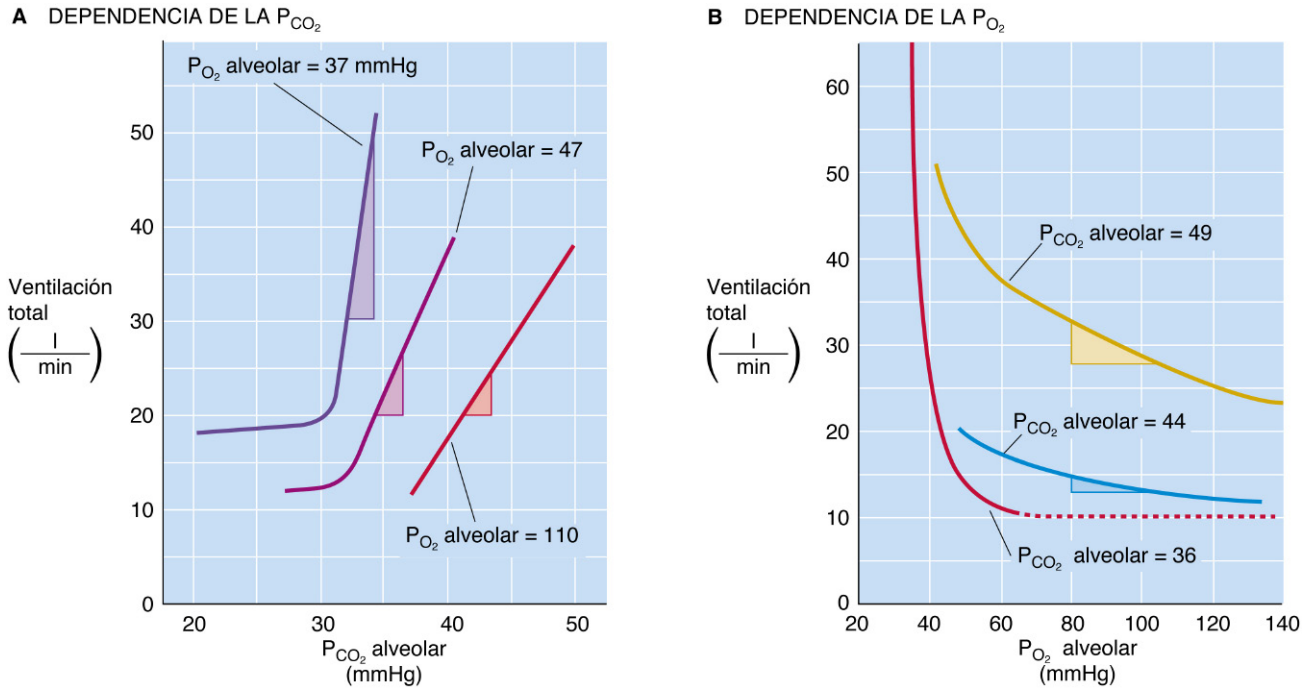


Figura 32-14 Respuesta ventilatoria integrada a los cambios de la P_{CO_2} **(A)** y la P_{O_2} **(B).** Los triángulos sombreados indican las pendientes. (**A,** datos tomados de Nielsen M, Smith H: Studies on the regulation of respiration in acute hypoxia. Acta Physiol Scand 24:293–313, 1952; **B,** datos tomados de Loeschcke HH, Gertz KH: Einfluss des O_2-Druckes in der Einatmungsluft auf die Atemtätigkeit der Menschen, geprüft unter Konstanthaltung des alveolaren CO_2-Druckes. Pflugers Arch Ges Physiol 267:460–477, 1958.)

RESPUESTAS INTEGRADAS A LA HIPOXEMIA, LA HIPERCAPNIA Y LA ACIDOSIS

En la vida real es poco habitual que disminuya la P_{O_2} arterial sin cambios acompañantes de la P_{CO_2} y el pH. Además, cambios de parámetros individuales de los gases sanguíneos pueden afectar de manera independiente a los receptores tanto periféricos como centrales. ¿Cómo responde el aparato respiratorio en conjunto a los cambios en múltiples parámetros de los gases sanguíneos?

La hipoxemia acentúa la respuesta aguda a la acidosis respiratoria

Acidosis respiratoria Cuando los parámetros de los gases sanguíneos son casi normales, la acidosis respiratoria (aumento de la P_{CO_2}/disminución del pH) estimula la ventilación más que la hipoxemia. Si un animal respira una mezcla de aire que contiene CO_2, la consiguiente acidosis respiratoria hace que la ventilación aumente rápidamente. Como tanto los quimiorreceptores periféricos como los centrales responden a la acidosis respiratoria, ambos podrían contribuir a la respuesta. Es posible aislar el funcionamiento de los dos conjuntos de quimiorreceptores: 1) denervando los quimiorreceptores periféricos para estudiar la respuesta de los quimiorreceptores centrales solos, o 2) perfundiendo los cuerpos carotídeos para estudiar la respuesta de los quimiorreceptores periféricos solos. Partiendo de métodos como estos, parece que los quimiorreceptores centrales son responsables del 65-80% de la respuesta integrada a la acidosis respiratoria en condiciones de normoxemia. Sin embargo, la respuesta de los quimiorreceptores periféricos es mucho más rápida que la de los quimiorreceptores centrales, que tardan varios minutos en generar una respuesta máxima.

A una P_{O_2} alveolar que sea algo mayor de lo normal, la elevación de la P_{CO_2} alveolar produce un aumento lineal de la ventilación en estado de equilibrio (fig. 32-14*A*, curva roja). La reducción de la P_{O_2} alveolar tiene dos efectos (v. fig. 32-14*A*, las otras dos curvas). Primero, a una P_{CO_2} determinada, la hipoxemia aumenta la ventilación, lo que refleja la respuesta de los quimiorreceptores periféricos a la hipoxemia. Segundo, la hipoxemia incrementa la *sensibilidad* de la respuesta integrada a la acidosis respiratoria. Es decir, las pendientes de las curvas aumentan. Al menos parte de la explicación de este aumento de las pendientes es que el propio quimiorreceptor periférico (evaluado por la actividad del nervio del seno carotídeo) se vuelve más sensible a la acidosis respiratoria cuando hay también hipoxemia.

Acidosis metabólica La acidosis metabólica grave (p. ej., cetoacidosis diabética) produce una hiperventilación profunda, conocida como respiración de Kussmaul (v. cuadro 32-2). Esta hiperventilación puede hacer que disminuya la P_{CO_2} hasta valores bajos en un intento de compensar la acidosis metabólica. De forma aguda, el principal estímulo para la hiperventilación procede de los quimiorreceptores periféricos. Como una disminución grave del pH arterial produce una caída pequeña del pH del LCR, los quimiorreceptores centrales también participan en esta respuesta. Si la agresión persiste durante muchas horas, el pH del LCR disminuye aún más y el impulso de los quimiorreceptores centrales adquiere más importancia (cuadro 32-3).

La acidosis respiratoria acentúa la respuesta aguda a la hipoxemia

Si un animal respira una mezcla de gases pobre en O_2, la hipoxemia resultante hace que la ventilación aumente rápidamente. Como ya se ha señalado, los quimiorreceptores periféricos responden principalmente a la hipoxemia. ¿En qué medida contribuyen los mecanismos centrales a la respuesta integrada a la hipoxemia aguda? En un animal con quimiorreceptores periféricos denervados, la hipoxemia realmente *reduce* la actividad respiratoria. Por tanto,

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CUADRO 32-3 Hipercapnia crónica en las neumopatías

Se produce hipercapnia crónica en muchas personas que tienen enfermedades que afectan a los pulmones (p. ej., enfisema, con destrucción de alvéolos y pérdida de un intercambio gaseoso adecuado) o a los músculos respiratorios (p. ej., esclerosis lateral amiotrófica, neuropatías y miopatías). Un aumento de la P_{CO_2} produce una acidosis respiratoria inmediata en la sangre arterial y el encéfalo. Si el CO_2 sigue estando elevado, el pH del LCR/LECE se recupera lentamente (es decir, aumenta) en las 8-24 horas siguientes. Es probable que el mecanismo de este aumento del pH_{LCR} sea un aumento de la entrada de HCO_3^- hacia el LCR/LECE a través del plexo coroideo (v. fig. 11-4) y la BHE, lo que representa una compensación metabólica de la acidosis respiratoria (v. pág. 633). El aumento del pH del LCR desplaza las curvas de respuesta del CO_2 de la figura 32-14*A* hacia la derecha porque, en comparación con la situación de referencia, hace falta una mayor P_{CO_2} para producir un determinado grado de acidez del LCR (es decir, el impulso ventilatorio). Este reajuste de los quimiorreceptores centrales puede tener importancia clínica en los pacientes que retienen CO_2 de forma crónica. Aun cuando la P_{CO_2} puede ser bastante elevada, la adaptación del LCR/LECE devuelve el pH_{LCR} hacia la normalidad. Al haber disminuido ahora el impulso ventilatorio debido a los quimiorreceptores centrales, el principal impulso para la ventilación puede ser la hipoxemia a través de los quimiorreceptores periféricos. La administración de O_2 suplementario a estos pacientes puede eliminar también el estímulo hipóxico, lo que hace que disminuya la ventilación y aumente la P_{CO_2} hasta valores muy elevados (p. ej., P_{CO_2} >100 mmHg). A concentraciones tan elevadas el CO_2 actúa como narcótico. Esta «narcosis por CO_2» inhibe directamente la ventilación y puede producir la muerte por hipoventilación, un ejemplo clásico de «demasiado de algo bueno».

la respuesta integrada infraestima la contribución estimuladora de los quimiorreceptores periféricos.

A una P_{CO_2} arterial ligeramente menor de lo normal, la reducción de la P_{O_2} alveolar tiene muy poco efecto sobre la ventilación hasta que la P_{O_2} disminuye por debajo de 50 mmHg (v. fig. 32-14*B*, curva roja). La posterior respuesta a valores muy bajos de P_{O_2} indica que los quimiorreceptores periféricos tienen una función de respaldo fundamental en la respuesta a la hipoxemia extrema, como ocurre a grandes alturas (v. pág. 1231). El aumento de la P_{CO_2} arterial (es decir, la acidosis respiratoria) tiene dos efectos (v. fig. 32-14*B*, las otras dos curvas). Primero, a una P_{O_2} determinada, la acidosis respiratoria aumenta la ventilación, lo que refleja las contribuciones dobles de los quimiorreceptores periféricos y centrales a la hipercapnia y la acidosis. Segundo, la acidosis respiratoria incrementa la *sensibilidad* de la respuesta integrada a la hipoxemia. Es decir, aumenta la pendiente de las curvas. Estos efectos sobre la respuesta integrada (v. fig. 32-14*B*) son similares (aunque más exagerados) a los efectos de la acidosis respiratoria sobre la respuesta de los quimiorreceptores periféricos a la hipoxemia (v. fig. 32-9*B*).

MODULACIÓN DEL CONTROL VENTILATORIO

Los principales parámetros que participan en la retroalimentación del sistema de control respiratorio son los parámetros de los gases de la sangre arterial: P_{O_2}, P_{CO_2} y pH. Además, el aparato respiratorio recibe entradas con otros dos orígenes principales: 1) diversos receptores de estiramiento y químicos/de irritación que monitorizan el tamaño de las vías respiratorias y la presencia de sustancias nocivas, y 2) centros superiores del SNC que modulan la respiración durante actividades no respiratorias.

Los receptores de estiramiento y químicos/de irritación de las vías respiratorias y el parénquima pulmonar aportan retroalimentación sobre el volumen pulmonar y la presencia de irritantes

Diversos sensores de los pulmones y las vías respiratorias superiores detectan cuerpos extraños, irritantes químicos o agresiones inmunitarias y ayudan a proteger los pulmones, uno de los pocos órganos que tiene acceso directo al mundo exterior. Los sensores también detectan cambios en el volumen pulmonar como parte de un mecanismo de retroalimentación que ayuda a controlar la actividad de salida hacia los músculos respiratorios. Las fibras aferentes respiratorias procedentes de sensores en el tórax viajan con el PC X y las que proceden de sensores en las vías respiratorias superiores viajan con el PC IX. Ambos tipos de fibras establecen sinapsis con el GRD en el bulbo raquídeo (v. pág. 705).

Receptores de estiramiento pulmonar de adaptación lenta Los mecanorreceptores del árbol traqueobronquial detectan cambios en el volumen pulmonar mediante la percepción de la distensión de las paredes de las vías respiratorias. Un tipo de receptor de estiramiento pulmonar (REP), el REP de adaptación lenta, N32-23 responde al estiramiento con un aumento de la descarga que después disminuye muy lentamente a lo largo del tiempo. Una de las funciones de estos receptores puede ser informar al encéfalo sobre el volumen pulmonar para optimizar la actividad respiratoria.

Un reflejo en el que participan los REP de adaptación lenta es el **reflejo de Hering-Breuer,** uno de los primeros ejemplos en fisiología de *retroalimentación negativa.* En 1868, Hering y Breuer encontraron que la insuflación pulmonar inhibe la descarga de las neuronas motoras del nervio frénico (fig. 32-15), lo que protege a los pulmones de la hiperinsuflación. Como el reflejo también aumenta la frecuencia respiratoria, mantiene una ventilación alveolar constante. Este reflejo puede ser importante para controlar el volumen corriente durante la eupnea en lactantes humanos. En adultos este reflejo no se produce hasta que el volumen pulmonar es mayor que en una inspiración normal. Sin embargo, el sensor puede aportar información de retroalimentación que utiliza el bulbo para elegir una combinación de volumen corriente y frecuencia respiratoria que reduzca al mínimo el trabajo de la respiración.

Receptores de estiramiento (irritación) pulmonares de adaptación rápida Los REP de adaptación rápida N32-24 responden a una insuflación súbita y mantenida con un aumento rápido de la frecuencia de descarga, que después disminuye en un 80% o más en un plazo de 1 segundo. Al contrario que los REP de adaptación lenta, los REP de adaptación rápida son muy sensibles a diversos estímulos químicos y por eso se los denomina receptores de irritación. Entre estos estímulos están la serotonina, las prostaglandinas, la bradicinina, el amoníaco, el humo de tabaco y el éter. Una función importante de estos receptores puede ser detectar procesos fisiopatológicos en las vías respiratorias, como irritación química, congestión e inflamación. Estos receptores también detectan la histamina (v. pág. 620 y fig. 13-8*B*), que produce broncoconstricción en el asma.

Receptores de las fibras C Una rica red de axones *no mielinizados* pequeños (fibras C, v. pág. 302) tienen terminaciones nerviosas (**receptores yuxtacapilares** o **J**) en los alvéolos y las vías

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N32-23 REP de adaptación lenta

Colaboración de George Richerson, Emile Boulpaep y Walter Boron

En el árbol traqueobronquial hay mecanorreceptores que detectan cambios del volumen pulmonar mediante el reconocimiento de la distensión de las paredes de las vías respiratorias. Se trata de los **REP.** Un tipo de REP responde a la distensión con un aumento súbito de las descargas, que después disminuye (es decir, se «adapta») muy lentamente a lo largo del tiempo. Estos **REP de adaptación lenta** están situados desde la tráquea extratorácica en sentido distal a lo largo de todos los bronquios intrapulmonares; sus axones aferentes están mielinizados. Excepto en el caso de la hipocapnia, los estímulos químicos no excitan selectivamente estos receptores, cuya función puede ser en parte informar al encéfalo sobre el volumen pulmonar para optimizar la actividad de salida respiratoria.

N32-24 REP de adaptación rápida

Colaboración de George Richerson, Emile Boulpaep y Walter Boron

Además de los REP de adaptación lenta que se han estudiado en N32-23, el pulmón tiene REP que responden a un volumen mayor de insuflación. Una insuflación súbita y mantenida hace que su frecuencia de descarga aumente bruscamente y que después disminuya (es decir, que se «adapten») en un plazo de 1 segundo hasta el 20% o menos de la frecuencia inicial. El desinflado rápido también los estimula. La distribución de estos receptores no está tan bien caracterizada como la de los REP de adaptación lenta, aunque parece que están situados en todo el árbol traqueobronquial. Sus axones aferentes están mielinizados.

Al contrario de lo que ocurre con los REP de adaptación lenta, los REP de adaptación rápida también son muy sensibles a diversos estímulos químicos, por lo que se los denomina **receptores de irritación.** Entre estos estímulos están la histamina, la serotonina, las prostaglandinas, la bradicinina, el amoníaco, el humo de tabaco y el éter. En algunos casos el producto químico primero desencadena broncoconstricción y este cambio de volumen activa después el receptor de estiramiento. Una función importante de estos receptores puede ser detectar procesos fisiopatológicos en las vías respiratorias, como irritación química, congestión e inflamación. La respuesta a la histamina produce broncoconstricción en el asma.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

respiratorias de conducción. Igual que los REP de adaptación lenta, que son extensiones de los axones mielinizados, estos receptores de las fibras C responden a estímulos tanto químicos como mecánicos. La estimulación de los receptores de las fibras C produce una tríada de respiración rápida y superficial, broncoconstricción y aumento de secreción de moco hacia las vías respiratorias, todos los cuales pueden ser mecanismos de defensa. La broncoconstricción y la respiración rápida y superficial incrementan la turbulencia (v. pág. 617), que favorece el depósito de sustancias extrañas en el moco en zonas superiores del árbol bronquial, donde están situadas las células secretoras de moco (cuadro 32-4).

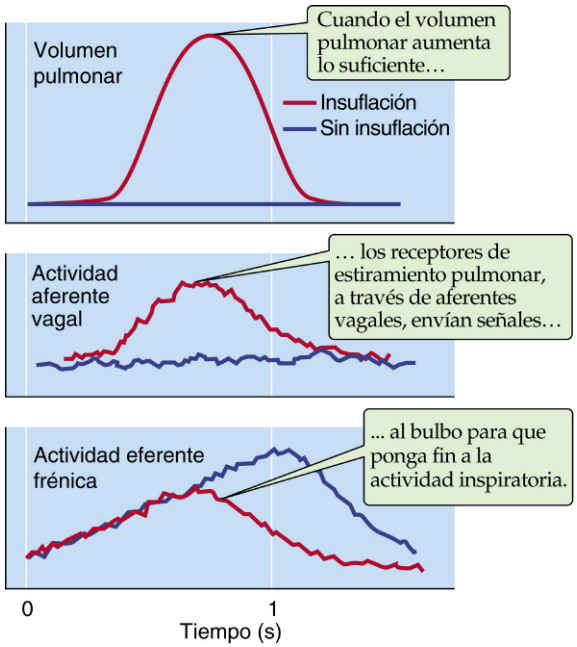


Figura 32-15 Reflejo de Hering-Breuer. En un animal paralizado y ventilado artificialmente, la prevención de la insuflación pulmonar durante la actividad inspiratoria *(curvas azules)* lleva a una actividad prolongada del nervio frénico (es decir, si el animal no estuviera paralizado, entonces el volumen corriente sería grande). La insuflación de los pulmones durante la actividad inspiratoria *(curvas rojas)* produce retroalimentación que acorta la duración de la actividad inspiratoria (es decir, si el animal no estuviera paralizado, entonces el volumen corriente sería menor) y también hace que la siguiente respiración se produzca antes (aumentaría la frecuencia respiratoria). (Datos tomados de von Euler C: Brainstem mechanisms for generation and control of breathing pattern. In Cherniack NS, Widdicombe J [eds]: Handbook of Physiology, Section 3: The Respiratory System, vol 2, part 1. Bethesda, MD, American Physiological Society, 1986, pp 1–67).

Centros superiores del encéfalo coordinan la ventilación con otras conductas y pueden asumir el control de la respiración en lugar del tronco encefálico

La función del SNC en el control de la ventilación es mucho más compleja que la generación de un patrón regular de inspiraciones y espiraciones, y la modificación de este patrón en respuesta a las entradas procedentes de los sensores mecánicos y químicos. El SNC también debe equilibrar la necesidad de controlar la P_{O_2}, la P_{CO_2} y el pH con la necesidad de controlar la ventilación con fines no respiratorios, como hablar, husmear y regular la temperatura (p. ej., jadeo en perros). Además, el SNC debe coordinar la respiración con conductas que precisan la *ausencia* de flujo aéreo, como la masticación, la deglución y el vómito.

Muchas regiones no respiratorias del SNC estimulan o inhiben tónicamente la respiración. Por ejemplo, el **sistema activador reticular** (v. pág. 270) del tronco encefálico es una de las fuentes de impulso tónico hacia el GCP respiratorio. Se produce un aumento de este impulso durante el despertar del sueño, cuando una *reacción de alerta general* aumenta la ventilación y la frecuencia cardíaca y activa el encéfalo, tal y como se ve en un electroencefalograma.

Coordinación con conductas voluntarias que utilizan los músculos respiratorios Numerosas acciones voluntarias iniciadas en la corteza cerebral suponen un cambio de flujo aéreo: hiperventilación voluntaria, aguantar la respiración, hablar, cantar, susurrar y tocar instrumentos musicales de viento. Aunque el control voluntario sobre los músculos de la respiración puede ser sumamente preciso, este control no es absoluto. Por ejemplo, la pausa de apnea voluntaria puede mantenerse solo hasta que sea superada por el impulso ventilatorio procedente de los quimiorreceptores. La corteza cerebral controla el aparato respiratorio con al menos dos mecanismos importantes. Primero, algunas neuronas corticales emiten axones hacia los centros respiratorios del bulbo. Segundo, algunas neuronas premotoras corticales emiten axones hacia neuronas motoras que controlan los músculos de la respiración. Una consecuencia de este doble mecanismo de control es que lesiones en áreas específicas de la corteza cerebral pueden abolir la apnea voluntaria, situación que se conoce como **apraxia respiratoria.** Otra consecuencia es que lesiones pequeñas del SNC pueden bloquear específicamente un conjunto de conexiones. Por ejemplo, en ocasiones se trata a los pacientes con dolor intratable con sección parcial de la médula espinal cervical superior ventrolateral para cortar axones que transmiten la sensación dolorosa hacia el tálamo (tracto espinotalámico). Cuando esta técnica daña accidentalmente las proyecciones respiratorias del tracto reticuloespinal, los pacientes respiran adecuadamente mientras están despiertos, aunque tienen insuficiencia respiratoria cuando están dormidos, la **maldición de Ondina** (cuadro 32-5). La lesión puede dañar

CUADRO 32-4 Suspiros, bostezos, toses y estornudos

El aparato respiratorio realiza diversas conductas motoras que ayudan a mantener un funcionamiento pulmonar y un intercambio gaseoso normales al proteger a los alvéolos del colapso o prevenir la obstrucción de las vías respiratorias superiores.

Suspiro o «respiración aumentada» Un suspiro es una inspiración lenta y profunda, que se aguanta tan solo un momento y que está seguida por un período espiratorio más prolongado de lo normal (v. fig. 32-3). Una persona normal suspira ~6 veces por hora. El colapso local de los alvéolos (atelectasia) puede iniciar un suspiro, que es un mecanismo importante para estimular la liberación de surfactante pulmonar (v. págs. 613-614) y de esta forma volver a abrir estos alvéolos. La hipoxemia y la acidosis respiratoria incrementan la frecuencia de los suspiros, lo que es congruente con la idea de que los suspiros contrarrestan la disminución de la ventilación alveolar.

Bostezo Un bostezo, que es un suspiro exagerado, lleva el volumen pulmonar hasta la capacidad pulmonar total durante varios segundos. La boca está totalmente abierta. En el caso extremo se estiran los brazos hacia arriba, se extiende el cuello para elevar la cintura

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CUADRO 32-4 Suspiros, bostezos, toses y estornudos *(cont.)*

pectoral y se extiende la cabeza, maniobras que aumentan al máximo el volumen pulmonar (v. pág. 602). El bostezo es incluso más eficaz que el suspiro para abrir los alvéolos atelectásicos más resistentes. Todo el mundo «sabe» que los bostezos son contagiosos y algunos datos indican que esto realmente es cierto. Los bostezos pueden: 1) reducir al mínimo la atelectasia cuando uno se prepara para el sueño (como durante una clase aburrida) y 2) revertir (al despertarse) la atelectasia que se ha acumulado durante el sueño. Se ha observado que muchos atletas entrenados bostezan inmediatamente antes de un evento importante, probablemente para preparar los pulmones para mejorar el intercambio gaseoso.

Reflejo tusivo La tos es importante para eliminar sustancias extrañas inhaladas del árbol traqueobronquial. Probablemente no haya una única clase de «receptores de la tos». N32-25 La sensación de picor que se alivia con la tos es análoga al prurito cutáneo y probablemente esté mediada por receptores de fibras C. Por tanto, la tos es un rascado respiratorio.

Cuando los receptores de las *vías respiratorias inferiores* desencadenan un episodio de tos, se comienza con una pequeña inspiración que aumenta la fuerza de la tos. Los receptores mecanosensibles y los receptores de irritación de la *laringe* pueden provocar tos o apnea. Cuando producen tos, la inspiración está ausente, lo que minimiza la probabilidad de que el cuerpo extraño agresor se desplace hacia zonas más profundas de los pulmones. En ambos casos, un esfuerzo espiratorio forzado contra la glotis cerrada eleva la presión intratorácica e intraabdominal hasta niveles muy altos. Después se abre de repente la glotis y la presión en el interior de la laringe disminuye casi instantáneamente hasta niveles casi atmosféricos. Esta disminución súbita de la presión luminal produce aumentos muy importantes del gradiente de presión *axial* (de alvéolo a tráquea) que impulsa el aire (v. págs. 616-617). En la tráquea esta disminución de la presión también reduce la diferencia de presión transmural *radial* a través de la pared traqueal, lo que representa una fuerza de colapso de la tráquea (v. pág. 626), especialmente la parte membranosa (es decir, no cartilaginosa) de la tráquea. En consecuencia, el área transversal de la tráquea puede disminuir hasta un valor tan bajo como la sexta parte de su valor original. El efecto neto es una ráfaga de aire breve, pero violenta, que sale de la tráquea a velocidades próximas a 800 km/h (~65% de la velocidad del sonido), afloja el moco y los cuerpos extraños y los desplaza hacia arriba. Los episodios prolongados de tos intensa pueden producir mareo o incluso síncope porque la elevada presión intratorácica reduce el retorno venoso y, en consecuencia, el gasto cardíaco (v. págs. 548-551). N32-26

Estornudo Sensores de la nariz detectan irritantes y pueden provocar un estornudo. Curiosamente, es probable que estos mismos receptores también sean responsables de la apnea en respuesta a la aplicación de agua a la cara o la nariz, que forma parte del **reflejo de buceo** que evolucionó en los mamíferos buceadores, como la foca, para prevenir la aspiración durante la inmersión. El estornudo difiere de la tos en que el estornudo casi siempre está precedido por una inspiración profunda. Igual que la tos, el estornudo supone la acumulación inicial de presión intratorácica detrás de la glotis cerrada. Al contrario que la tos, en el estornudo se produce constricción de la faringe durante la fase de acumulación y se produce una espiración forzada y explosiva a través de la nariz y también de la boca. Esta espiración se acompaña por contracción de los músculos faciales y nasales, de manera que el efecto es desalojar los cuerpos extraños de la mucosa nasal.

CUADRO 32-5 Maldición de Ondina, sueño y apnea del sueño

Maldición de Ondina Ondina, una ninfa del agua en una leyenda alemana, fue inmortalizada en el cuento de hadas de 1811 escrito por Friedrich Heinrich Karl, barón de la Motte-Fouqué. En la obra de teatro Ondine, de Jean Giraudoux, de 1939, Ondina se casaba con un hombre mortal, Hans, a condición de que Hans nunca se casara con una mujer mortal. Sin embargo, cuando Ondina después volvió al mar, su marido se volvió a casar. El padre de Ondina castigó a Hans obligándole a hacer un esfuerzo continuo y consciente para mantener la ventilación pulmonar (y todas las demás funciones automáticas del cuerpo). Si se dormía, dejaría de respirar y moriría. Hans explicó a Ondina lo duro que es vivir con esta maldición: «un momento de falta de atención y se me olvidará oír, respirar. Dirán que murió porque se aburrió de respirar». Algunos pacientes tienen este mismo trastorno, pero sin la relación con una ninfa. La mayoría de estos pacientes tienen **síndrome de hipoventilación central congénita (SHCC)** por mutaciones de PHOX2B (v. pág. 314), que codifica un factor de transcripción necesario para el desarrollo del sistema nervioso autónomo y otras neuronas, incluyendo un conjunto de neuronas del NRT (v. pág. 714). Se puede tratar a estos pacientes aplicando ventilación mecánica durante el sueño; pueden mantener una ventilación normal por sí solos mientras están despiertos.

Sueño El sueño, o incluso cerrar los ojos, tiene efectos intensos sobre el patrón respiratorio y la sensibilidad al CO_2. Durante el sueño en la fase lenta o no REM (NREM) aumenta la regularidad de la respiración eupneica; además, disminuye la sensibilidad del aparato respiratorio al CO_2 en comparación con la vigilia y la actividad de salida hacia los músculos de la faringe se reduce. Durante el sueño de movimientos oculares rápidos (REM), el patrón de la respiración se vuelve muy irregular, en ocasiones sin un ritmo discernible, y la sensibilidad del aparato respiratorio al CO_2 disminuye aún más. Por tanto, la P_{CO_2} suele aumentar durante el sueño NREM y todavía más durante el sueño REM. Los **barbituratos** a dosis bajas reducen los estímulos hacia el aparato respiratorio y, si se superponen al sueño normal, pueden detener totalmente la ventilación.

Apnea del sueño El conjunto de trastornos en los que la ventilación se interrumpe durante las fases más profundas del sueño, particularmente durante el sueño REM, se conoce como apnea del sueño. Algunos casos de apnea del sueño se relacionan con la maldición de Ondina y se deben a ausencia de impulso central, **apnea del sueño central.** Sin embargo, la mayoría de los casos se deben a colapso de las vías respiratorias durante el sueño, **apnea del sueño obstructiva,** habitualmente en personas obesas. El colapso de las vías respiratorias se debe a una exageración de la disminución normal del tono de las vías respiratorias durante el sueño, superpuesto al problema estructural de la disminución del diámetro de las vías respiratorias debido a la obesidad. Se trata de un trastorno frecuente asociado a ronquido intenso y excesivo, sueño poco reparador y fragmentado, somnolencia diurna y cambios de conducta, y en último término posiblemente dé lugar a hipertensión y arritmias cardíacas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N32-25 Fibras C

Colaboración de George Richerson, Emile Boulpaep y Walter Boron

Una rica red de axones no mielinizados y extremadamente finos, las fibras C, inerva receptores de los alvéolos y las vías respiratorias de conducción. Igual que los REP de adaptación lenta, N32-23 que están inervados por fibras nerviosas *mielinizadas,* los receptores de las fibras C responden a estímulos tanto químicos como mecánicos. Los receptores de las *fibras C alveolares* pasan a estar activos muy pronto (es decir, de 1 a 2 segundos) después de la inyección de determinados productos químicos en la sangre de la aurícula derecha del corazón*, lo que sugiere que los receptores pueden estar muy cerca de los capilares pulmonares; de aquí el nombre de receptores yuxtacapilares o receptores J *(juxtacapillary).* Los receptores J responden «químicamente» a las sustancias inflamatorias liberadas en la pared de las vías respiratorias: histamina, serotonina, bradicinina y prostaglandinas. También responden a estímulos mecánicos, como la congestión pulmonar o vascular.

Los receptores de las fibras C de las *vías respiratorias de conducción* son menos sensibles a la insuflación pulmonar que los alveolares, aunque son más sensibles a los mediadores químicos de la inflamación. La estimulación de los receptores de las fibras C provoca una tríada de respiración rápida y superficial, broncoconstricción y aumento de la secreción de moco hacia las vías respiratorias, fenómenos que pueden ser todos ellos mecanismos de defensa. La broncoconstricción y la respiración rápida y superficial incrementarían la turbulencia (v. fig. 27-12*C*), lo que favorece el depósito de sustancias extrañas en el moco de zonas más altas del árbol bronquial, zona en la que están situadas las células secretoras de moco.

Las fibras nerviosas aferentes de todos los sensores situados en el árbol traqueobronquial y el parénquima pulmonar viajan hasta el bulbo raquídeo por el nervio vago (PC X) a través de fibras mielinizadas o no mielinizadas. Las fibras *mielinizadas* transmiten *rápidamente* impulsos desde los REP y se bloquean fácilmente mediante enfriamiento (~8 a 10 °C). Las fibras nerviosas no mielinizadas (las fibras C que se han descrito más arriba) transmiten *lentamente* impulsos procedentes de los receptores J próximos a los alvéolos, así como de otros receptores de las vías respiratorias de conducción, y conducen impulsos incluso a 4 °C. Esta sensibilidad diferencial a la temperatura es una herramienta útil para estudiar los reflejos respiratorios. Si se desea ver un análisis de los efectos de la mielinización y el diámetro de los axones sobre la velocidad de conducción por los axones se puede ver el pasaje del texto que comienza en la página 302.

*Después de entrar en el ventrículo y ser inyectada en las arterias pulmonares, esta sangre llega rápidamente a los capilares alveolares, muy cerca de donde se piensa que están los receptores de las fibras C alveolares.

N32-26 Compresión externa de los vasos torácicos

Colaboración de George Richerson, Emile Boulpaep y Walter Boron

El ejemplo de un síncope provocado por una tos intensa es un caso especial en el que la compresión externa de los vasos del tórax produce un aumento de su resistencia y, en consecuencia, una disminución del retorno venoso. Debe tenerse en cuenta que no es solamente la vena cava inferior la que tiene una presión bastante baja, sino que *todos* los vasos pulmonares (es decir, arterias, capilares y venas) también tienen una presión baja. Por tanto, todos estos vasos son particularmente susceptibles al colapso por un aumento de la presión circundante.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

neuronas premotoras automáticas que descienden hasta la médula espinal desde los centros respiratorios del bulbo, pero no las voluntarias que proceden de la corteza.

Coordinación con conductas no ventilatorias complejas Una de las tareas del encéfalo es coordinar conductas complejas como bostezar, masticar, deglutir, chupar, defecar, gruñir y vomitar. Durante el bostezo y el vómito, por ejemplo, diversos grupos de neuronas orquestan acciones simultáneas, de las que tan solo algunas afectan al aparato respiratorio. Las neuronas premotoras que se proyectan desde los centros respiratorios bulbares hasta las neuronas motoras respiratorias probablemente sean diferentes de las vías descendentes que participan en estas complejas conductas no ventilatorias.

Modificación por estados afectivos El miedo, el horror, la ira y la pasión se pueden asociar a cambios importantes y muy característicos del patrón respiratorio. Por ejemplo, si un niño corre delante del coche que está conduciendo usted, la aplicación súbita de los frenos casi siempre se acompaña de una inspiración igualmente súbita y rápida, con la boca muy abierta, lo que aumenta el volumen pulmonar casi hasta la capacidad pulmonar total. La tendencia de las mentiras a asociarse a cambios en el patrón respiratorio es la base de una parte de la prueba poligráfica utilizada como detector de mentiras. Las vías descendentes procedentes del sistema límbico (v. pág. 349) del prosencéfalo pueden mediar estos efectos emocionales sobre la respiración.

Equilibrio entre las necesidades contrapuestas de intercambio gaseoso y otras conductas La ventilación, o su falta, está implicada en una amplia variedad de conductas, muchas de las cuales no tienen nada que ver con el intercambio gaseoso alveolar en sí mismo. ¿Cómo puede el encéfalo sopesar la necesidad del intercambio gaseoso alveolar frente a estas demandas contradictorias sobre el aparato respiratorio? Tocar un instrumento de viento es un ejemplo de la situación en la que se deben conciliar las necesidades respiratorias y no respiratorias. Los músicos deben hacer inspiraciones rápidas y profundas seguidas por espiraciones lentas y prolongadas que pueden producir importantes variaciones de la P_{CO_2} alveolar de unas espiraciones a otras. Sin embargo, estas variaciones se equilibran, de manera que los profesionales pueden seguir una partitura musical durante períodos prolongados sin cambios importantes en la ventilación alveolar media.

En otros casos las necesidades contrapuestas no se resuelven con tanta facilidad. En los lactantes, mamar relega la ventilación alveolar a una prioridad menor y aumenta la P_{CO_2}. Las personas que leen en voz alta tienden a aumentar la ventilación alveolar en ~25% y disminuye la P_{CO_2}. Por tanto, durante el habla el impulso químico se ve superado por la conducta voluntaria. Por otro lado, cuando un ejercicio intenso incrementa la necesidad de ventilación alveolar, el SNC permite tan solo breves jadeos para hablar; la capacidad de la conducta voluntaria de superar la homeostasis corporal puede llegar solo hasta aquí.

BIBLIOGRAFÍA

La lista de referencias está disponible en www.StudentConsult.com.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

BIBLIOGRAFÍA

Libros y revisiones

Cherniack NS, Longobardo GS. Abnormalities in respiratory rhythm. In: Cherniack NS, Widdicombe J, editors. Handbook of Physiology, Section 3: The Respiratory System, vol 2. Bethesda, MD: American Physiological Society; 1986. p. 729-49.

Coleridge JCG. Pulmonary reflexes: Neural mechanisms of pulmonary defense. Annu Rev Physiol 1994;56:69-91.

Feldman JL. Neurophysiology of breathing in mammals. In: Bloom FE, editor. Handbook of Physiology, Section 1: The Nervous System, vol 4. Bethesda, MD: American Physiological Society; 1986. p. 463-525.

Loeschcke HH. Central chemosensitivity and the reaction theory. J Physiol 1982;332:1-24.

Peers C, Buckler KJ. Transduction of chemostimuli by the Type I carotid body cell. J Membr Biol 1995;144:1-9.

Richerson GB. Serotonergic neurons as carbon dioxide sensors that maintain pH homeostasis. Nature Rev Neurosci 2004;5:449-61.

Artículos de revista

Fencl V, Miller TB, Pappenheimer JR. Studies on the respiratory response to disturbances of acid-base balance, with deductions concerning the ionic composition of cerebral interstitial fluid. Am J Physiol 1966;210:459-72.

Gray PA, Janczewski WA, Mellen N, et al. Normal breathing requires pre-Bötzinger complex neurokinin-1 receptor-expressing neurons. Nat Neurosci 2001;4(9):1-4.

Pappenheimer JR, Fencl V, Heisey SR, Held D. Role of cerebral fluids in control of respiration as studied in unanesthetized goats. Am J Physiol 1965;208:436-50.

Ptak K, Yamanishi T, Aungst J, et al. Raphé neurons stimulate respiratory circuit activity by multiple mechanisms via endogenously released serotonin and substance P. J Neurosci 2009;29:3720-37.

Schläfke ME, See WR, Loeschcke HH. Ventilatory response to alterations of H^+ ion concentration in small areas of the ventral medullary surface. Resp Physiol 1970;10:198-212.

Wang W, Zaykin AV, Tiwari JK, et al. Acidosis-stimulated neurons of the medullary raphe are serotonergic. J Neurophysiol 2001;85:2224-35.

Williams SEJ, Wootton P, Mason HS, et al. Hemoxygenase-2 is an oxygen sensor for a calcium-sensitive potassium channel. Science 2004;206:2093-7.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

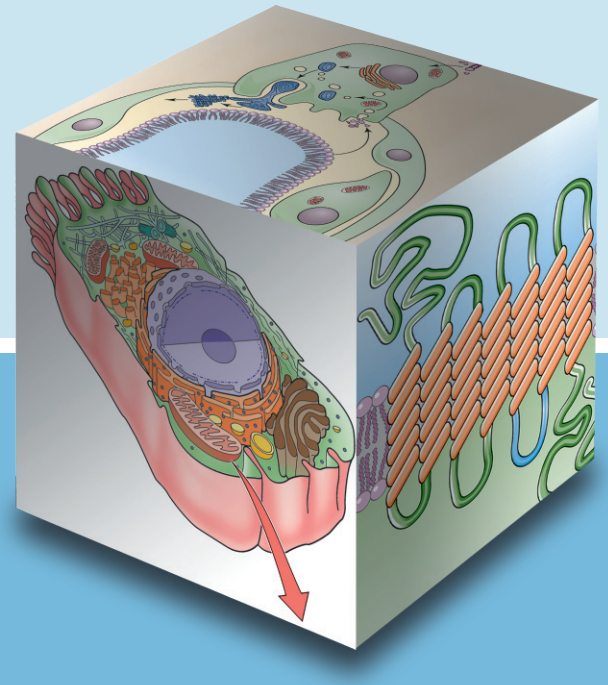
booksmedicos.org

booksmedicos.org

SECCIÓN VI

SISTEMA URINARIO

Capítulo 33 Organización del sistema urinario, pág. 722
Capítulo 34 Filtración glomerular y flujo sanguíneo renal, pág. 739
Capítulo 35 Transporte de sodio y cloro, pág. 754
Capítulo 36 Transporte de urea, glucosa, fosfato, calcio, magnesio y solutos orgánicos, pág. 770
Capítulo 37 Transporte del potasio, pág. 792
Capítulo 38 Concentración y dilución de la orina, pág. 806
Capítulo 39 Transporte de ácidos y bases, pág. 821
Capítulo 40 Integración del balance de las sales y el agua, pág. 836



booksmedicos.org

booksmedicos.org

CAPÍTULO 33

ORGANIZACIÓN DEL SISTEMA URINARIO

Gerhard Giebisch, Erich E. Windhager y Peter S. Aronson

Los riñones desempeñan tres funciones esenciales. En primer lugar, actúan a modo de filtros eliminando productos metabólicos y toxinas de la sangre y excretándolos a través de la orina. En segundo lugar, regulan el estado hídrico del cuerpo, el equilibrio electrolítico y el equilibrio acidobásico. Y en tercer lugar, producen o activan hormonas implicadas en la eritropoyesis, el metabolismo del Ca^{2+} y la regulación de la presión arterial y el flujo sanguíneo.

ANATOMÍA FUNCIONAL DEL RIÑÓN

Empezaremos este capítulo con una visión macroscópica del riñón, pasando después a una visión microscópica de la descripción de la **nefrona,** que es la unidad funcional del riñón y que se repite aproximadamente 1 millón de veces en cada uno de los riñones.

Los riñones son un par de órganos retroperitoneales con elementos vasculares y epiteliales

Los riñones humanos son dos estructuras con forma de alubia situadas por detrás del peritoneo a cada lado de la columna vertebral (fig. 33-1*A*). Se extienden desde la decimosegunda vértebra torácica hasta la tercera lumbar. En conjunto, los dos riñones suponen algo menos del 0,5% del peso corporal total; cada uno pesa entre 125 y 170 gramos en los hombres, mientras que en las mujeres el peso de cada uno oscila entre 115 y 155 gramos.

Cada riñón está recubierto por una cápsula fibrosa apenas distensible (v. fig. 33-1*B*). En el centro de la superficie cóncava, una hendidura en la cápsula, o **hilio**, sirve como puerta de entrada a la arteria y los nervios renales, y como salida para la vena renal, los vasos linfáticos y el uréter. El hilio se abre hacia un espacio poco profundo denominado **seno renal** que está rodeado por completo por parénquima renal, a excepción del punto por donde conecta con el extremo superior del uréter. El seno renal abarca los espacios llenos de orina: la **pelvis renal** propiamente dicha y sus extensiones, los **cálices mayores y menores.** Los vasos sanguíneos y los nervios también discurren por el seno renal. La cápsula renal se refleja en el seno a la altura del hilio de manera que sus capas internas revisten el seno y las externas anclan los vasos sanguíneos y la pelvis renal.

Un corte del riñón (v. fig. 33-1*B*) revela dos capas básicas, la corteza (región externa granular) y la médula (región interna más oscura). La granularidad de la **corteza** se debe a la presencia de glomérulos, penachos microscópicos de capilares y un gran número de estructuras epiteliales sumamente contorneadas en forma de túbulos. La **médula** carece de glomérulos y consta de túbulos dispuestos en paralelo y vasos sanguíneos pequeños.

La médula se subdivide en 8 a 18 **pirámides renales** cónicas cuyas bases miran hacia el borde corticomedular; el vértice de cada pirámide protruye en la pelvis renal. En el vértice de cada pirámide hay una serie de perforaciones prácticamente invisibles al ojo humano, a través de las cuales fluye la orina hacia el interior de los cálices menores del seno renal.

Los riñones tienen un flujo sanguíneo muy alto y capilares glomerulares flanqueados por arteriolas aferentes y eferentes

Aunque los riñones suponen <0,5% del peso corporal total, reciben aproximadamente el 20% del gasto cardíaco. Este flujo sanguíneo tan alto le suministra el plasma sanguíneo necesario para formar un ultrafiltrado en los glomérulos. La circulación renal posee una secuencia singular de elementos vasculares: una arteriola de resistencia alta (la arteriola aferente), seguida de un entramado capilar glomerular de presión alta para la filtración, al que le sigue una segunda arteriola de resistencia alta (la arteriola eferente), seguida de un entramado de capilares de presión baja que rodea a los túbulos renales (capilares peritubulares) y que captan el líquido absorbido por dichos túbulos.

En la figura 33-1*B* y *C* se representan los rasgos principales del sistema vascular renal. Una única **arteria renal** entra en el hilio y se divide en sus ramas anterior y posterior, de las cuales surgen las arterias interlobulares y a continuación las arterias arqueadas o arciformes. Estas se distribuyen por la unión corticomedular desde donde se ramifican en las arterias interlobulares ascendentes o corticales radiales, que entran en la corteza y de las que se originan numerosas **arteriolas aferentes.** Estas a su vez dan lugar a capilares glomerulares que se reunifican para formar las **arteriolas eferentes.** Las arteriolas eferentes constituyen el origen de un denso entramado capilar peritubular para las nefronas en la porción *superficial* de la corteza que aporta oxígeno y nutrientes a los túbulos situados en la corteza. Las arteriolas aferentes y eferentes determinan la presión hidrostática en los capilares glomerulares interpuestos. El tono de ambas arteriolas está bajo el control de una rica inervación simpática, así como de una amplia gama de mediadores químicos.

Ramas sumamente pequeñas de la arteria arqueada, o la porción proximal de la arteria interlobular, son responsables de la vascularización de una subpoblación de glomérulos «yuxtamedulares» situados en o cerca de la unión de la corteza y la médula. Las arteriolas eferentes de estas nefronas descienden hacia las papilas renales para formar vasos con forma de horquilla denominados **vasos rectos,** que proporcionan redes capilares

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

booksmedicos.org

booksmedicos.org

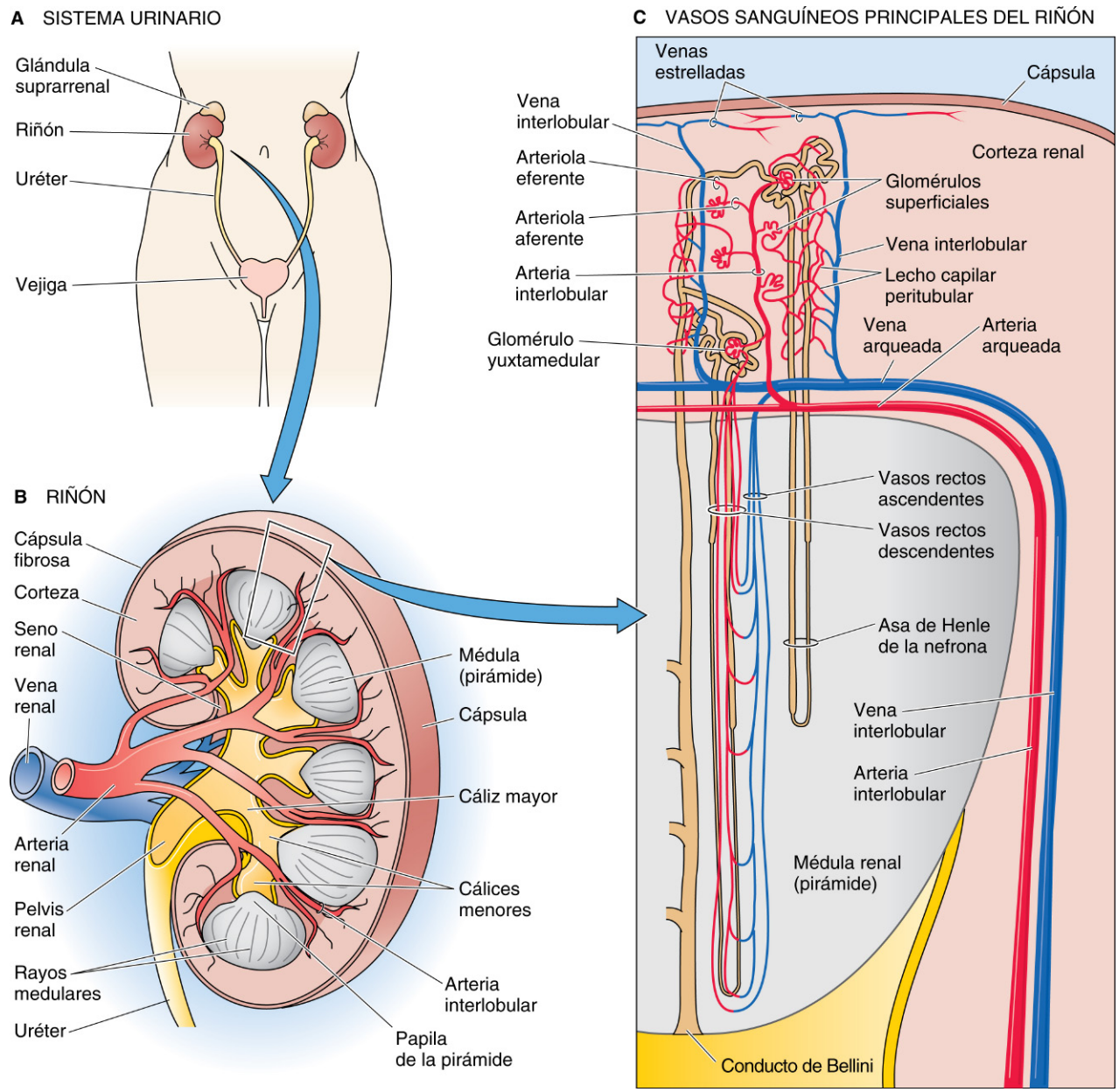


Figura 33-1 Estructura del sistema urinario. **B,** Visión posterior del riñón derecho.

para los túbulos de la médula. Aproximadamente el 90% de la sangre que entra en el riñón perfunde a los glomérulos superficiales y a la corteza; solamente el 10% perfunde a los glomérulos yuxtamedulares y a la médula.

Los **vasos linfáticos,** que drenan el líquido intersticial de la corteza y que pueden contener concentraciones altas de hormonas renales como la eritropoyetina, abandonan el riñón siguiendo el trayecto de las arterias hacia el hilio. Los linfáticos están ausentes en la médula renal, donde de existir tenderían a drenar al líquido intersticial de osmolalidad alta necesario para generar una orina concentrada (v. págs. 809-817).

La nefrona es la unidad funcional del riñón

Cada riñón consta de unas 800.000 a 1.200.000 nefronas. Cada nefrona es una entidad independiente hasta el punto en el que su túbulo colector se fusiona con otro túbulo (fig. 33-2).

La nefrona consta de un glomérulo y un túbulo. El **glomérulo** es un conglomerado de vasos sanguíneos a partir del cual se origina el filtrado plasmático. El **túbulo** es una estructura epitelial que consta de numerosas subdivisiones que convierten el filtrado en orina. Estas dos estructuras, vascular y epitelial, se unen en el extremo ciego del epitelio del túbulo que recibe el nombre de **cápsula de Bowman** o **cápsula glomerular.** Esta cápsula rodea al glomérulo y contiene al **espacio de Bowman** que es contiguo a la luz del túbulo. Aquí es donde el filtrado pasa desde el sistema vascular al sistema tubular.

El resto de la nefrona consta de subdivisiones del túbulo (v. fig. 33-2). Los elementos epiteliales de la nefrona son la cápsula de Bowman, el túbulo proximal, las ramas descendente fina y ascendente fina del asa de Henle, la rama ascendente gruesa del asa de Henle, el túbulo contorneado distal y el túbulo de conexión. El túbulo de conexión N33-1 da lugar más tarde al túbulo colector inicial, al túbulo colector cortical y a los conductos colectores medulares.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

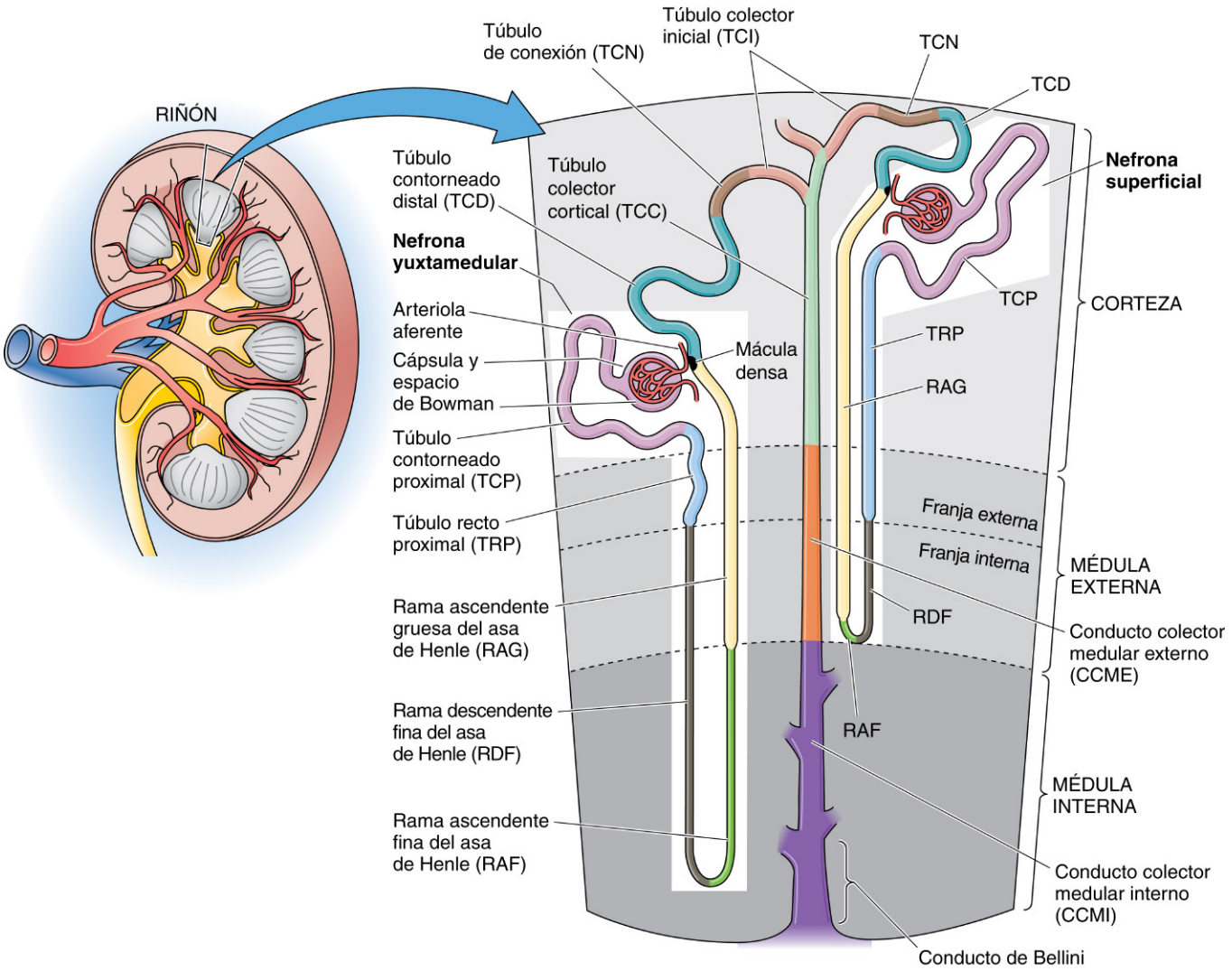


Figura 33-2 Estructura de la nefrona.

Como ya hemos señalado, podemos distinguir dos poblaciones de nefronas en el interior de la corteza renal (v. fig. 33-2). Las **nefronas superficiales** tienen asas cortas que se extienden hasta el límite entre la médula interna y la externa. Las **nefronas yuxtamedulares,** que desempeñan un cometido especial en la producción de orina concentrada, tienen asas largas que se extienden hasta la punta de la médula.

El corpúsculo renal tiene tres componentes: los elementos vasculares, el mesangio y la cápsula y el espacio de Bowman

El **corpúsculo renal,** lugar de formación del filtrado glomerular, consta de un glomérulo, el espacio de Bowman y la cápsula de Bowman.

Figura 33-3 Desarrollo del glomérulo y de la cápsula de Bowman. **G** y **H,** Las cuatro capas principales de la barrera de filtración glomerular. **I,** Modelo de los procesos pediculares de los podocitos y de la membrana de la hendidura. El diagrama muestra la nefrona y otras proteínas del diafragma de la hendidura. Akt, proteína-cinasa B; CD2AP, proteína asociada al CD2; DAG, diacilglicerol; Fyn, una cinasa Src; IP_3, inositol 1,4,5-trisfosfato; IQGAP, secuencia IQ que contiene Proteína activadora de la GTPasa con secuencia IQ; PI3K, fosfatidilinositol 3-cinasa; PLC, fosfolipasa C; Rac, una GTPasa; SYNJ, sinaptojanina; TRPC6, canal catiónico con potencial de receptor transitorio, subfamilia C, miembro 6. (**A-E,** Modificados de Ekblom P: En Seldin DW, Giebisch G: The Kidney, 2nd ed. New York, Raven Press, 1992, pp 475-501; **H** e **I,** modificados de Zenker M, Machuca E, Antignac C: Genetics of nephrotic syndrome: New insights into molecules acting at the glomerular filtration barrier. J Mol Med 87:849-857, 2009.)

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N33-1 Definición de nefrona

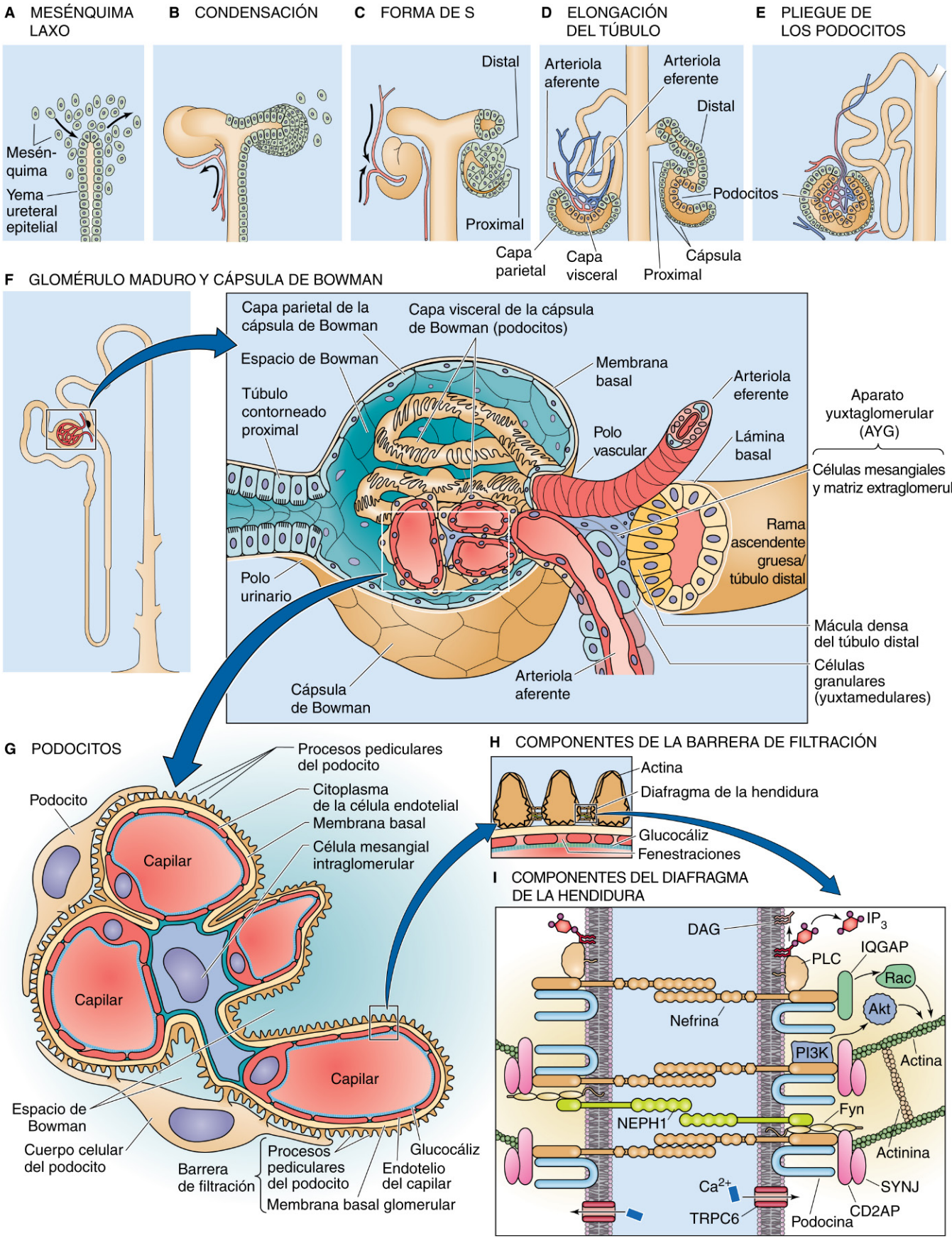
Colaboración de Erich Windhager y Gerhard Giebisch

El túbulo de conexión, el túbulo colector inicial, el túbulo colector cortical y el conducto colector medular derivan embriológicamente de la **yema ureteral.** Como los elementos más proximales derivan embriológicamente del **blastema metanéfrico,** los segmentos que van desde el túbulo de conexión hasta el conducto colector medular eran considerados antiguamente entidades separadas del resto de componentes de la nefrona. En la actualidad, el término *nefrona* suele abarcar *tanto* los segmentos proximales como el sistema del conducto colector.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org



© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Durante el desarrollo del uréter, la interacción entre la yema ureteral a partir de la cual se origina el sistema urinario desde el conducto colector a los uréteres y el mesénquima laxo circundante (fig. 33-3*A*) conduce a la ramificación de la yema ureteral y a la condensación del mesénquima (v. fig. 33-3*B*). Estas células condensadas se diferencian en un epitelio que forma una estructura tubular hueca en forma de S (v. fig. 33-3*C*) que da lugar a los elementos tubulares de la nefrona entre la cápsula de Bowman y el segmento conector. La porción distal de la estructura tubular en forma de S se elonga y se conecta con ramas de la yema ureteral en desarrollo (v. fig. 33-3*D*). Al mismo tiempo, el extremo proximal ciego de este túbulo en forma de S se acopla íntimamente al paquete vascular arterial que se convertirá en los capilares glomerulares. El adelgazamiento del epitelio de un lado del extremo ciego del túbulo en forma de S da lugar a la futura capa parietal de la cápsula de Bowman. Por el contrario, la llamada capa visceral en el lado opuesto aumenta de grosor y se une a los capilares glomerulares (v. fig. 33-3*D*). Estas células epiteliales viscerales se pliegan posteriormente alrededor de los capilares y se convierten en podocitos (v. fig. 33-3*E*).

Los procesos pediculares de los podocitos en el riñón maduro (v. fig. 33-3*F*) recubren los capilares glomerulares. Estos podocitos, que son células epiteliales modificadas, conforman de este modo la capa *visceral* de la cápsula de Bowman. Partiendo del polo vascular, los podocitos se continúan con la capa *parietal* de la cápsula de Bowman. El filtrado glomerular drena en el espacio que queda entre estas dos capas (espacio de Bowman) y fluye hacia el túbulo proximal en el polo urinario del corpúsculo renal.

La **barrera de filtración glomerular** entre la luz capilar glomerular y el espacio de Bowman consta de cuatro elementos con propiedades funcionales diferentes (v. fig. 33-3*G*): 1) un glucocáliz que recubre a la superficie luminal de las células endoteliales; 2) las células endoteliales; 3) la membrana basal glomerular, y 4) los podocitos epiteliales.

El **glucocáliz** consta de glucosaminglucanos (GAG; v. pág. 39) cargados negativamente que pueden tener algún cometido en la prevención de fugas de macromoléculas grandes cargadas negativamente.

Las **células endoteliales** de los capilares glomerulares están rodeadas casi por completo de la membrana basal glomerular y de una capa de procesos pediculares podocitarios (fig. 33-4). La excepción es una pequeña región hacia el centro del glomérulo donde las células endoteliales no tienen ni membrana basal ni podocitos y está en contacto directo con las células mesangiales, que se asemejan al músculo liso. La filtración no se produce en las células mesangiales sino en la porción periférica de la pared capilar, la que está cubierta de membrana basal y podocitos. Las células endoteliales contienen **ventanas o fenestraciones,** que son orificios de 70 nm que no limitan el movimiento de salida de agua y de solutos pequeños, incluyendo a proteínas y otras moléculas grandes, desde la luz del capilar (fig. 33-5). Así pues, las células endoteliales probablemente solo sirvan para limitar la filtración de elementos celulares (p. ej., eritrocitos).

La **membrana basal,** situada entre las células endoteliales y los procesos pediculares de los podocitos (v. fig. 33-3*G*), separa la capa endotelial de la capa epitelial en la totalidad del penacho glomerular. Consta de tres capas (v. fig. 33-3*H*): 1) una capa fina interna *(lámina rara interna);* 2) una capa gruesa *(lámina densa),* y 3) una capa fina externa *(lámina rara externa).* La membrana basal determina en gran medida las características de permeabilidad de la barrera de filtración al restringir el paso de solutos de tamaño intermedio a grande (peso molecular >1 kDa). Como contiene **proteoglucanos de heparán-sulfato (HSPG),** es especialmente restrictiva a los solutos grandes cargados negativamente (v. fig. 34-4*A*).

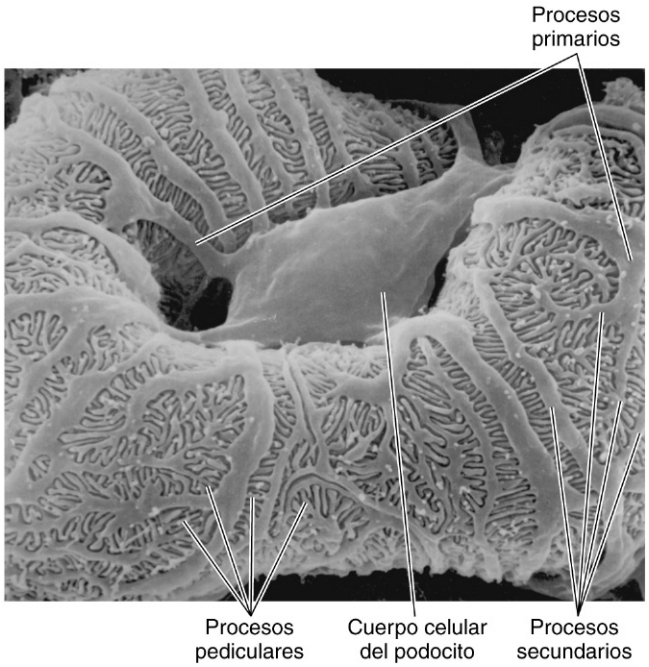


Figura 33-4 Capilar glomerular cubierto de procesos pediculares de los podocitos. Esta micrografía electrónica de barrido muestra una visión del capilar glomerular desde el punto de vista del espacio de Bowman. Las superficies externas de las células endoteliales capilares están cubiertas de una capa de procesos pediculares interdigitados de los podocitos. El cuerpo celular del podocito se une a los procesos pediculares mediante procesos elongados primarios y secundarios.

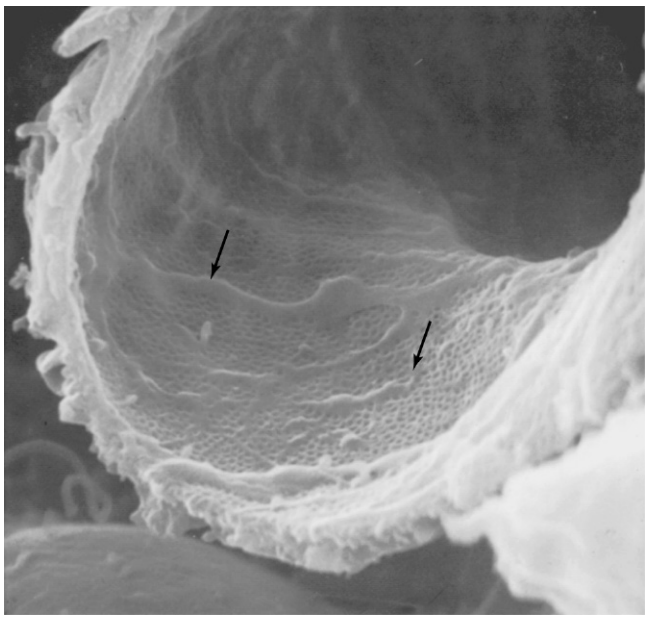


Figura 33-5 Aspecto interno del capilar glomerular mostrando las fenestraciones de las células endoteliales. Esta micrografía electrónica de barrido muestra una visión de la pared del capilar glomerular desde el punto de vista de la luz capilar. Numerosas fenestraciones de unos 70 nm de diámetro perforan las células endoteliales.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Los **podocitos** tienen una serie de procesos pediculares interdigitados que recubren a la membrana basal (v. fig. 33-4). Entre estas interdigitaciones (estructuras con forma de nariz en la fig. 33-3*H*) se sitúan las **hendiduras de filtración** (v. fig. 33-3*H*); las interdigitaciones están conectadas a través de estructuras diafragmáticas finas, o **diafragmas de las hendiduras,** con poros de un tamaño entre 4 y 14 nm. Los cuerpos de los podocitos, las interdigitaciones y los diafragmas de las hendiduras están recubiertos de glucoproteínas con cargas negativas. Estas cargas negativas contribuyen a la restricción de la filtración de los aniones grandes (fig. 34-4*A*). Los dominios extracelulares de las proteínas de membrana integrales **nefrina** y **NEPH1** de podocitos adyacentes interaccionan a modo de cremallera para ayudar a formar el diafragma de la hendidura. La **podocina** y otras proteínas también contribuyen al diafragma de la hendidura (v. fig. 33-3*I*). Las secuencias de fosfotirosina en los dominios intracelulares de algunas de estas proteínas pueden reclutar a otras moléculas implicadas en fenómenos de señalización que controlan la permeabilidad de la hendidura. Defectos genéticos en cualquiera de las diversas proteínas pueden aumentar la permeabilidad de la barrera de filtración, dando lugar a que aparezcan en la orina proteínas grandes (p. ej., albúmina) y provocando lo que se conoce como **síndrome nefrótico.** Por ejemplo, la ausencia genética de nefrina da lugar al llamado síndrome nefrótico congénito de tipo finlandés, caracterizado por una proteinuria grave. N33-2

Un entramado de **células mesangiales** contráctiles, que secretan matriz extracelular, dan consistencia a las asas capilares glomerulares. Este entramado es continuo con las células del músculo liso de las arteriolas aferente y eferente. La matriz también se extiende hasta las células mesangiales «extraglomerulares» (v. fig. 33-3*F*). El **aparato yuxtaglomerular (AYG)** consta de células mesangiales extraglomerulares, la mácula densa y células granulares. La **mácula densa** es un parche de células epiteliales tubulares especializadas en la transición entre la rama ascendente gruesa del asa de Henle y el túbulo distal, y que están en contacto con su propio glomérulo (v. fig. 33-3*F*). Estas células tienen núcleos muy grandes y están muy empaquetadas entre sí, de modo que su aspecto conjunto es el de una placa. Las **células granulares** en la pared de las arteriolas aferentes, llamadas también células yuxtaglomerulares o epitelioides, son células especializadas del músculo liso que producen, almacenan y liberan la enzima renina (v. pág. 841). El AYG forma parte de un complejo mecanismo de retroalimentación que regula el flujo sanguíneo renal y la tasa de filtración (v. págs. 750-751), y también modula indirectamente el balance de Na^+ (v. págs. 841-842) y la presión arterial sistémica (v. págs. 554-555).

Los componentes tubulares de la nefrona son el túbulo proximal, el asa de Henle, el túbulo distal y el conducto colector

En la figura 33-6 se representa la ultraestructura de las células de los diferentes segmentos del túbulo. En la tabla 33-1 se enumeran estos segmentos y sus abreviaturas. N33-3 Basándose en su aspecto al microscopio óptico, el **túbulo proximal** puede dividirse en el túbulo contorneado proximal (TCP; fig. 33-6*A*) y el túbulo recto proximal (TRP; v. fig. 33-6*B*). Sin embargo, basándose en la ultraestructura, el túbulo proximal también puede subdividirse en tres segmentos: S1, S2 y S3. El segmento S1 empieza en el glomérulo y abarca la primera porción del TCP. El segmento S2 empieza en la segunda mitad del TCP y se continúa hasta la primera mitad del TRP. Finalmente, el segmento S3 abarca la mitad distal del TRP y se extiende hasta la médula.

TABLA 33-1 Segmentos tubulares de la nefrona

SEGMENTO TUBULAR	ABREVIATURA
Túbulo contorneado proximal	TCP
Túbulo recto proximal	TRP
Rama descendente fina del asa de Henle	RDF
Rama ascendente fina del asa de Henle	RAF
Rama ascendente gruesa del asa de Henle	RAG
Túbulo contorneado distal	TCD
Túbulo de conexión	TCN
Túbulo colector inicial	TCI
Túbulo colector cortical	TCC
Conducto colector medular externo	CCME
Conducto colector medular interno	CCMI

Tanto la membrana apical (luminal) como la basolateral (peritubular) de las células del túbulo proximal están extensamente amplificadas (es decir, tienen mucha superficie) (v. fig. 33-6*A, B*). La membrana apical posee una serie de invaginaciones que forman un *borde en cepillo* bien desarrollado. Este aumento del área apical se correlaciona con la función primordial de este segmento de la nefrona, que es reabsorber la mayor cantidad posible del líquido filtrado devolviéndolo a la circulación. Un cilio central, que puede desempeñar un papel en la detección del flujo de líquido, sobresale desde el polo apical de las células del túbulo proximal y de la práctica totalidad del resto de tipos celulares del túbulo.

Las *membranas basolaterales* de las células del túbulo proximal adyacente forman numerosas interdigitaciones, lo que permite que muchas mitocondrias establezcan un contacto íntimo con la membrana plasmática. Las interdigitaciones de las membranas laterales también forman un compartimento extracelular extenso limitado por zonas de oclusión (formadas por uniones estrechas) en un extremo y la membrana basal del epitelio en el otro. Las células del túbulo proximal contienen lisosomas, vacuolas endocíticas y un retículo endoplásmico bien desarrollado. También tienen un aparato de Golgi notable (v. pág. 21) que desempeña un papel importante en la síntesis de muchos componentes de la membrana, clasificándolos y dirigiéndolos hacia zonas concretas de la superficie. La complejidad celular disminuye progresivamente desde el segmento S1 al S3, correlacionándose con un descenso gradual de las tasas de reabsorción a lo largo del túbulo. De este modo, las células muestran un borde en cepillo progresivamente menos desarrollado, una menor complejidad de las interdigitaciones celulares laterales, una menor área de la membrana celular basolateral y un menor número de mitocondrias.

En comparación con el segmento S3 del túbulo proximal, las células que revisten la **rama descendente fina (RDF)** y la **rama ascendente fina (RAF)** del asa de Henle son bastante menos complejas (v. fig. 33-6*C, D*), con menos mitocondrias y escasa amplificación de la membrana celular. Las ramas *ascendentes finas* son muy cortas en las nefronas superficiales (v. fig. 33-2). Sin embargo, constituyen una parte importante de las largas asas de las nefronas yuxtamedulares.

Las células epiteliales que revisten la **rama ascendente gruesa** del asa de Henle (RAG), que finaliza en la mácula densa, se caracterizan por tener interdigitaciones pronunciadas y por la existencia de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N33-2 Nefrosis de tipo finlandés

Colaboración de Gerhard Giebisch y Erich Windhager

Una proteína crucial en el diafragma de la hendidura es la **nefrina,** una proteína localizada específicamente en el **diafragma de la hendidura** de los podocitos glomerulares. La nefrina desempeña un cometido esencial en el mantenimiento de la permeabilidad glomerular normal, ya que su ausencia da lugar a una proteinuria grave. De este modo, una enfermedad autosómica humana infrecuente caracterizada por la ausencia de nefrina (nefrosis de tipo finlandés con albuminuria masiva) respalda aún más el papel crucial de las proteínas del diafragma de la hendidura en la definición de la permeabilidad glomerular a las macromoléculas. En la figura 33-3 puede apreciarse una visión de las hendiduras de filtración glomerular e incluye a proteínas del diafragma de la hendidura con una relevancia funcional. Es probable que los cambios en la fosforilación de las proteínas de los podocitos modulen las propiedades de permeabilidad a proteínas de la membrana de la hendidura.

BIBLIOGRAFÍA

Benzing T. Signaling at the slit diaphragm. J Am Soc Nephrol 2004;15:1382-91.

Tryggvason K. Unraveling the mechanisms of glomerular ultrafiltration: Nephrin, a key component of the slit diaphragm. J Am Soc Nephrol 1999;10:2440-5.

N33-3 Segmentos tubulares de la nefrona

Colaboración de Erich Windhager y Gerhard Giebisch

En la figura 33-6 identificamos 11 segmentos diferentes (rotulados de la *A* a la *K*) en la nefrona. A continuación describimos las células que constituyen cada uno de estos segmentos.

A. **Túbulo contorneado proximal (TCP).** La primera porción del TCP consta de células S1 y la última de células S2. Ambas células presentan abundantes microvellosidades y una membrana basolateral plegada hacia dentro en profundidad. También disponen de una gran cantidad de mitocondrias situadas entre los pliegues. Estas complejidades disminuyen desde el segmento S1 al S2.

B. **Túbulo recto proximal (TRP).** La primera porción del TRP consta de células S2 y la última de células S3. La complejidad estructural disminuye desde el segmento S2 al S3.

C. **Rama descendente fina (RDF).** Las células son menos complejas y más planas que las del segmento S3 del túbulo proximal.

D. **Rama ascendente fina (RAF).** Excepto la zona del núcleo, las células son incluso más finas que las de la rama descendente.

E. **Rama ascendente gruesa (RAG).** Las células, que carecen de microvellosidades, son sustancialmente más altas y más complejas que las de las ramas finas.

F. **Túbulo contorneado distal (TCD).** Las células son muy parecidas a las de la RAG.

G. **Túbulo de conexión (TCN).** Este segmento consta de células del túbulo de conexión que secretan calicreína y células intercaladas ricas en mitocondrias.

H. **Túbulo colector inicial (TCI).** El TCI se define como el segmento que queda inmediatamente antes de la primera confluencia de los túbulos. Aproximadamente un tercio de las células de este segmento son células intercaladas y el resto son células principales.

I. **Túbulo colector cortical (TCC).** El TCC se define como el segmento que queda tras la primera confluencia de los túbulos. Las células de este segmento son muy parecidas a las del TCI.

J. **Conducto colector medular externo (CCME).** Las células principales en este segmento de la nefrona muestran una altura celular modesta. El número de células intercaladas disminuye progresivamente a lo largo de la longitud de este segmento.

K. **Conducto colector medular interno (CCMI).** Este segmento consta solamente de células principales. Incluso al inicio del CCMI, las células principales son más altas que las del CCME. Al final del CCMI, las células del conducto colector «papilar» son sumamente altas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

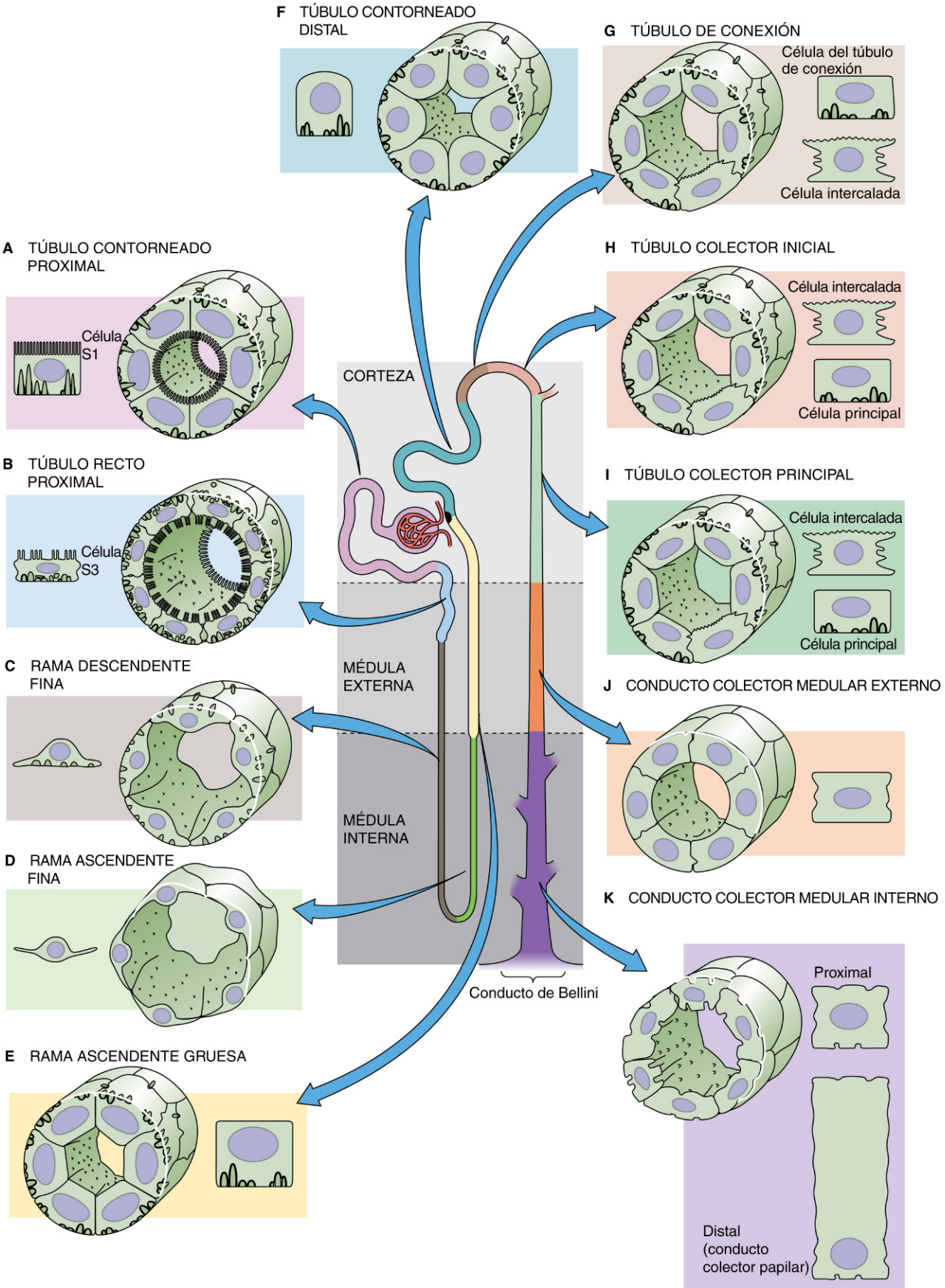


Figura 33-6 Estructura de las células tubulares a lo largo de la nefrona. Los factores de escalas para los cortes transversales del túbulo difieren en los paneles **A** a **K** debido al gran margen de diámetros de los túbulos a lo largo de la nefrona. Sin embargo, cada célula individual pegada a los cortes transversales del túbulo está dibujada a la misma escala.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

numerosas mitocondrias en sus membranas basolaterales extensamente invaginadas (v. fig. 33-6*E*). Esta compleja maquinaria celular se correlaciona con el papel clave que desempeñan estas células para lograr que el intersticio medular sea hiperosmótico.

Hasta finales del siglo xx, los morfólogos definían el **túbulo distal clásico** basándose en su aspecto al microscopio óptico como el segmento de la nefrona que se extiende desde la mácula densa hasta la primera confluencia de dos nefronas en el sistema de conductos colectores. Hoy en día solemos subdividir el túbulo distal clásico en tres segmentos en base a estudios ultraestructurales: el túbulo contorneado distal (empezando en la mácula densa), el túbulo de conexión y el túbulo colector inicial. A lo que clásicamente se denominaba túbulo distal precoz hoy se le conoce fundamentalmente como túbulo contorneado distal, mientras que a lo que se denominaba túbulo distal tardío ahora se le denomina túbulo colector inicial.

El **túbulo contorneado distal (TCD)** empieza en la mácula densa y finaliza en la transición con el túbulo de conexión (v. fig. 33-6*F*). Las células del TCD tienen una estructura similar a la de las células de la rama ascendente gruesa. Sin embargo, los segmentos tubulares siguientes se caracterizan por una heterogeneidad celular significativa.

El **túbulo de conexión (TCN),** que finaliza en la transición con el túbulo colector inicial, consta de dos tipos celulares: células del TCN y células intercaladas. Las células del TCN (v. fig. 33-6*G*) son singulares por el hecho de que producen y liberan **calicreína** renal, una serina-proteasa unida a la membrana apical y que modula a los canales y los transportadores de la membrana apical. Más tarde describiremos las células intercaladas.

Los dos segmentos que siguen al TCN, el **túbulo colector inicial (TCI,** hasta su primera confluencia) y el **túbulo colector cortical** (**TCC,** tras la confluencia), son idénticos. Están compuestos de células intercaladas y principales que muestran diferencias morfológicas y funcionales muy marcadas. Las **células intercaladas,** con una estructura similar a la de las células intercaladas del TCN, constituyen cerca de un tercio del revestimiento de estos segmentos (v. fig. 33-6*H, I*). Se diferencian del resto de células tubulares por la ausencia del cilio central. Una subpoblación de estas células (células A- o α-intercaladas) secretan H^+ y reabsorben K^+, mientras que otras (células B- o β-intercaladas) secretan HCO_3^-. Las **células principales** constituyen casi dos tercios de las células del TCI y del TCC (v. fig. 33-6*H, I*). Las células principales tienen menos mitocondrias que las células intercaladas, invaginaciones de la membrana basolateral menos desarrolladas y un *cilio* central en la membrana apical. Las células principales reabsorben Na^+ y Cl^- y secretan K^+.

El **conducto colector medular** está revestido principalmente de un tipo celular que aumenta en altura hacia la papila (v. fig. 33-6*J, K*). El número de células intercaladas disminuye a partir del conducto colector medular externo. Las células en este segmento continúan el transporte de electrolitos y participan en el transporte de agua y de urea regulado hormonalmente. En el extremo del conducto colector (es decir, en el conducto colector «papilar» o conducto de Bellini) las células son sumamente altas.

La estanqueidad del epitelio tubular aumenta desde el túbulo colector proximal al medular

Los epitelios pueden ser «herméticos (estancos)» o «con fugas» en función de la permeabilidad de sus **uniones estrechas** (v. págs. 136-137). En general, la estanqueidad del epitelio tubular aumenta desde el túbulo proximal al conducto colector. En el *túbulo proximal,* más permeable, los complejos de unión entre las células son poco profundos y en estudios de criofractura solo muestran unas pocas hebras de proteínas de membrana (v. págs. 43-44). Por el contrario, en el *túbulo colector,* relativamente hermético, las uniones estrechas protruyen hacia el espacio intercelular y constan de múltiples hebras de proteínas de membrana. Los segmentos tubulares con uniones estrechas que constan solo de una hebra muestran una resistencia eléctrica baja y una permeabilidad a solutos alta, mientras que los túbulos con varias hebras suelen tener una resistencia eléctrica alta y una permeabilidad baja.

Las **uniones en hendidura** (v. págs. 158-161) proporcionan vías de baja resistencia entre algunas células tubulares vecinas, pero no con todas. Estas uniones se localizan en varias zonas en las membranas celulares laterales. Existen acoplamientos eléctricos entre las células del túbulo proximal, pero no entre células heterogéneas como las que se encuentran en los túbulos de conexión y en los colectores.

ELEMENTOS PRINCIPALES DE LA FUNCIÓN RENAL

La nefrona forma un ultrafiltrado del plasma sanguíneo y posteriormente reabsorbe selectivamente el líquido tubular o secreta solutos a su interior

Las fuerzas de Starling (v. págs. 467-468) gobiernan el flujo del líquido a través de las paredes de los capilares en el **glomérulo,** al igual que en el resto de capilares del cuerpo, dando lugar a una filtración neta. Sin embargo, en el caso de los capilares glomerulares el filtrado no fluye al intersticio sino al espacio de Bowman, contiguo a la luz del túbulo proximal.

La función principal de los túbulos renales es recuperar la mayor parte del líquido y de los solutos filtrados en el glomérulo. Si no se recuperase el líquido, el riñón excretaría la totalidad del volumen del plasma sanguíneo en menos de media hora. La mayor parte de esta recuperación del filtrado glomerular tiene lugar en el **túbulo proximal,** que *reabsorbe* NaCl, $NaHCO_3$, nutrientes filtrados (p. ej., glucosa y aminoácidos), iones divalentes (p. ej., Ca^{2+}, HPO_4^{2-} y SO_4^{2-}) y agua. Finalmente, el túbulo proximal *secreta* NH_4^+ y una variedad de solutos endógenos y exógenos a la luz.

La función principal del **asa de Henle,** la RDF, la RAF y la RAG es participar en la formación de orina concentrada o diluida. El asa lleva a cabo dicha función bombeando NaCl hacia el intersticio de la médula sin un flujo de agua apreciable, haciendo que el intersticio se vuelva hipertónico. Más distalmente, el conducto colector medular explota esta hipertonicidad permitiendo o no que fluya el agua por osmosis hacia el intersticio hipertónico. En el ser humano, solamente el 15% de las nefronas (nefronas yuxtamedulares) tienen asas largas que descienden hasta la punta de la papila. No obstante, esta *subpoblación* de nefronas (v. fig. 33-2) es extremadamente importante para generar gradientes osmóticos en el interior de la papila que permitirán la salida de agua desde la luz de la *población total* de conductos colectores medulares. Como resultado de este movimiento de agua, la osmolalidad de la orina en los conductos colectores puede superar por bastante a la del plasma.

Las células de la RAG secretan la glucoproteína de Tamm-Horsfall (THP), conocida también como uromodulina. N33-4 Los individuos normales excretan entre 30 y 50 mg/día a la orina, lo que junto con la albúmina (<20 mg/día) supone la mayoría de las proteínas presentes normalmente en la orina. La THP se adhiere a ciertas cepas de *Escherichia coli* y parece formar parte de la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N33-4 Proteína de Tamm-Horsfall

Colaboración de Walter Boron

La proteína de Tamm-Horsfall (THP), conocida también como **uromodulina,** es el producto soluble de la escisión de una proteína abundante unida al glucosilfosfatidilinositol (GPI) (v. pág. 13) en la membrana apical de las células de la RAG. La THP es normalmente la proteína más abundante en la orina y puede desempeñar cierto papel en la defensa contra bacterias patógenas en el sistema genitourinario.

BIBLIOGRAFÍA

Serafini-Cessi F, Malagolini N, Cavallone D. Tamm-Horsfall glycoprotein: Biology and clinical relevance. Am J Kidney Dis 2003;42:658-76.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

defensa innata frente a infecciones urinarias. Esta proteína también desempeña un papel en la reducción de la agregación de los cristales de calcio y de este modo impide la formación de cálculos renales. También constituye la matriz de los cilindros urinarios, que son restos cilíndricos en la orina que han adoptado la forma de la luz tubular en la cual se han formado.

El **túbulo distal** clásico y el **sistema de conductos colectores** llevan a cabo un control fino de la excreción de sales y agua. Aunque solo pequeñas fracciones del filtrado glomerular alcanzan a estas nefronas situadas más distalmente, es en estos segmentos tubulares donde diferentes hormonas (p. ej., aldosterona, arginina-vasopresina) ejercen sus efectos principales sobre la excreción de electrolitos y del agua.

El AYG es una región donde la rama ascendente gruesa contacta con su glomérulo

Los elementos del AYG desempeñan dos cometidos importantes. En primer lugar, si aumenta la cantidad de líquido y de NaCl que llega a la **mácula densa** de la nefrona (v. fig. 33-3*F*), disminuirá la filtración glomerular (v. pág. 732) de *dicha nefrona*. En las páginas 750-751 comentaremos este fenómeno de **retroalimentación tubuloglomerular.**

El segundo mecanismo regulador entra en juego durante un descenso de la presión de la arteria renal que nutre a varias arteriolas aferentes. Cuando el barorreceptor (v. pág. 841) en la arteriola aferente percibe una disminución del estiramiento en la pared arteriolar, señala a las células granulares vecinas para que aumenten su liberación de **renina** hacia la circulación general. En las páginas 841-842 comentamos el eje renina-angiotensina-aldosterona, que es importante en el control a largo plazo de la **presión arterial sistémica.**

Las fibras nerviosas simpáticas que llegan al riñón regulan el flujo sanguíneo renal, el filtrado glomerular y la reabsorción tubular

La inervación autónoma a los riñones es enteramente **simpática;** los riñones carecen de fibras nerviosas parasimpáticas. La inervación simpática que llega a los riñones procede del plexo celíaco (v. fig. 14-3) y por lo general sigue a los vasos arteriales hacia el interior del riñón. Las varicosidades de las fibras simpáticas liberan noradrenalina y dopamina hacia el tejido conjuntivo laxo cercano a las células del músculo liso de la vasculatura (es decir, arteria renal y arteriolas aferente y eferente) y cerca de los túbulos proximales. La estimulación simpática a los riñones tiene tres consecuencias importantes. En primer lugar, las catecolaminas provocan vasoconstricción. En segundo lugar, las catecolaminas potencian notablemente la reabsorción de Na^+ por parte de las células del túbulo proximal. En tercer lugar, y como resultado de la densa acumulación de fibras simpáticas cerca de las células granulares del AYG, el incremento de la actividad nerviosa simpática estimula de manera espectacular la secreción de renina.

Los nervios renales constan también de fibras aferentes (es decir, sensoriales). Unas pocas fibras nerviosas mielínicas conducen los impulsos de los barorreceptores y los quimiorreceptores que se originan en el riñón. El aumento de la presión de perfusión estimula a los **barorreceptores** renales en las arterias interlobulares y en las arteriolas aferentes. La isquemia renal y una composición iónica anormal del líquido intersticial estimulan a los **quimiorreceptores** localizados en la pelvis renal. Estos quimiorreceptores pélvicos responden probablemente a cifras extracelulares altas de K^+ y H^+, y pueden desencadenar cambios en el flujo sanguíneo capilar.

Los riñones, como órganos endocrinos, producen renina, 1,25-dihidroxivitamina D, eritropoyetina, prostaglandinas y bradicinina

Aparte de la producción de **renina** por parte de las células granulares del AYG (v. pág. 841), los riñones tienen otras muchas funciones endocrinas. Las células del túbulo proximal convierten la 25-hidroxivitamina D circulante en su metabolito activo, la **1,25-dihidroxivitamina D.** Esta hormona controla el metabolismo del Ca^{2+} y el fósforo actuando sobre el intestino, los riñones y el hueso (v. pág. 1064) y es importante para el desarrollo y el mantenimiento de la estructura ósea.

Una serie de células similares a fibroblastos y localizadas en el intersticio de la corteza y la médula externa secretan **eritropoyetina (EPO)** en respuesta a un descenso de la Po_2 tisular local (v. págs. 431-433). La EPO estimula el desarrollo de eritrocitos actuando sobre los citoblastos hematopoyéticos de la médula ósea. N18-2 El déficit de EPO en la insuficiencia renal crónica conduce a la aparición de una anemia intensa que puede tratarse con EPO recombinante.

El riñón libera **prostaglandinas** y varias **cininas,** sustancias paracrinas que controlan la circulación dentro del riñón. Estas sustancias generalmente son vasodilatadoras y pueden desempeñar un cometido protector cuando se compromete el flujo sanguíneo renal. Las células tubulares también secretan a la luz angiotensina, bradicinina, AMPc y ATP, que podrían modular la función de la nefrona más distalmente.

MEDICIÓN DEL ACLARAMIENTO Y DEL TRANSPORTE RENAL

Existen numerosas pruebas para valorar la función renal. Algunas solamente pueden aplicarse en experimentos en animales. N33-5 Otras son útiles en contextos clínicos y pueden encuadrarse en dos categorías:

1. Técnicas de imagen modernas que proporcionan una visión macroscópica excepcional del flujo sanguíneo, la filtración y la función excretora.
2. Determinaciones del llamado aclaramiento renal de diversas sustancias para valorar la capacidad de los riñones para gestionar los solutos y el agua.

En este apartado nos centraremos en las determinaciones del aclaramiento, en las cuales se compara el ritmo al que los glomérulos filtran una sustancia (agua o soluto) con el ritmo al que los riñones la excretan a la orina. Si medimos la diferencia entre las cantidades filtradas y excretadas de una sustancia determinada podemos calcular la cantidad neta reabsorbida o excretada por los túbulos renales y obtener de este modo una perspectiva de las tres funciones renales básicas: **filtración** glomerular, **reabsorción** tubular y **secreción** tubular. Los métodos de aclaramiento, aunque se utilizan ampliamente, tienen como limitación inherente que solo miden la función *global* de la nefrona. Dicha función es «global» en dos sentidos. En primer lugar, el aclaramiento suma numerosas operaciones de transporte individuales que ocurren secuencialmente a lo largo de la nefrona. En segundo lugar, el aclaramiento suma la diuresis de los 2 millones de nefronas en paralelo. Así pues, el aclaramiento no puede aportar información sobre regiones y mecanismos de transporte concretos. Sin embargo, dicha información sí puede obtenerse a partir de estudios de nefronas individuales,

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N33-5 Preparaciones *in vitro* para estudiar la función renal en los laboratorios experimentales

Colaboración de Gerhard Giebisch y Erich Windhager

Los métodos de aclaramiento tratan la totalidad del riñón como una «caja negra». Así pues, aplicando estos métodos resulta sumamente difícil determinar qué segmentos de la nefrona son responsables de determinados procesos del transporte. También resulta imposible determinar qué nefronas son responsables de la excreción urinaria global. Para aprender cómo funcionan las nefronas y para comprender también en qué medida contribuyen los segmentos individuales de la nefrona a la función global, los fisiólogos renales han diseñado una serie de técnicas invasivas para estudiar la función de las células renales en los laboratorios experimentales.

Micropunción de flujo libre

Con la ayuda del microscopio es posible introducir una micropipeta afilada en los segmentos tubulares en o cerca de la superficie del riñón, o en regiones expuestas de la papila renal. En estos casos es posible recolectar líquido desde segmentos tubulares identificados, tal y como se muestra en la figura 33-9*A* para un túbulo proximal localizado superficialmente. El investigador recolecta el líquido tubular a un ritmo que es equiparable al ritmo del flujo en una nefrona sin alteraciones y analiza a continuación este líquido para el soluto de interés.

Microperfusión estacionaria o de flujo detenido

En la técnica de microperfusión estacionaria o de flujo detenido, el investigador deposita una solución acuosa entre dos columnas de aceite en el interior de la luz del túbulo y extrae periódicamente muestras para su análisis (v. fig. 33-9*B*). Una ventaja de esta técnica es que se puede elegir la composición inicial del líquido depositado en la luz.

Microperfusión continua

La técnica de microperfusión continua es parecida a la técnica estacionaria descrita antes por el hecho de que dos bloqueos de aceite aíslan al líquido de perfusión artificial del líquido que está presente normalmente en el túbulo (v. fig. 33-9*C*). Una diferencia es que se infunde continuamente el líquido mediante una bomba de microperfusión calibrada cuidadosamente y a continuación se recolecta el líquido perfundido en una micropipeta localizada en el extremo distal del segmento tubular perfundido. Además, es posible perfundir el entramado capilar peritubular mediante micropipetas independientes. Esta técnica nos permite evaluar los efectos de los cambios en el medio peritubular sobre el transporte del túbulo. La perfusión simultánea de la luz y de los capilares peritubulares nos permite un control excelente del entorno de las células tubulares, tanto en la superficie apical como en la basolateral.

Perfusión de túbulos aislados

Es posible llevar a cabo una microdisección de un solo segmento de casi cualquier parte de la nefrona y perfundir el túbulo aislado en la plataforma de un microscopio (v. fig. 33-9*D*). La técnica de perfusión de túbulos aislados ofrece dos ventajas sobre la micropunción *in vivo* y las técnicas de microperfusión comentadas antes. En primer lugar, se pueden estudiar túbulos de cualquier segmento de la nefrona, no solo de los segmentos tubulares superficiales. En segundo lugar, es posible aislar los túbulos de las poblaciones de nefronas (yuxtamedulares y superficiales) localizadas en cualquier parte del riñón. Esta consideración es importante por la heterogeneidad que existe entre las nefronas. De este modo, la técnica de perfusión de túbulos aislados es la que permite el mejor control del medio de las células tubulares.

Aparte de las cuatro preparaciones anteriores que nos permiten estudiar un segmento tubular definido de una nefrona aislada, existen otras preparaciones para estudiar los acontecimientos celulares y subcelulares. Esta estrategia más focalizada se logra a expensas de alterar la organización vascular y tubular normal del riñón.

Suspensiones de túbulos o de células aisladas

Las suspensiones de túbulos o de células aisladas tienen la masa de células suficiente como para poder determinar el metabolismo celular en varias condiciones experimentales. Aunque esta estrategia se puede usar también para evaluar el transporte de solutos, una desventaja es que, como las células pierden su polaridad normal, es imposible asignar una función a la membrana apical o a la basolateral.

Células tubulares en cultivo

Un preparado de células tubulares en cultivo aporta la ventaja de preservar la lateralidad de las membranas apical y basolateral. Por otra parte, hay que saber que las células en el cultivo, ya sean cultivos primarios o líneas celulares continuas, pueden adquirir un fenotipo diferente del de las células tubulares *in vivo*.

Vesículas de membrana

Una preparación de vesículas de membrana es una extensión de la técnica de suspensión de células aisladas, pero lleva el aislamiento un paso más allá. Cuando se rompen las células tubulares, los fragmentos de sus membranas plasmáticas adoptan espontáneamente la forma de vesículas de membrana, con volúmenes pequeños y formas irregulares rodeadas completamente por un trozo de la membrana celular, con sus lípidos y proteínas. Es posible purificar las vesículas de membrana en fracciones que consten fundamentalmente de membranas celulares luminales («borde en cepillo») o de membranas celulares basolaterales. Estas vesículas mantienen muchas de las funciones de transporte de las células tubulares *in vivo* y pueden examinarse de manera que nos permitan estudiar sistemas de transporte concretos en las vesículas derivados principalmente de la membrana basolateral frente a la apical (v. fig. 5-12). Hay que tener en cuenta dos temas importantes en este método. En primer lugar, las vesículas pueden mostrar variaciones importantes en su permeabilidad pasiva a través de vías que normalmente no están presentes en las células tubulares *in vivo*. En segundo lugar, muchos de los constituyentes citoplásmicos normales están ausentes en el preparado de la vesícula, de modo que puede que no funcionen con normalidad los mecanismos de transducción de la señal.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

de células tubulares o de membranas celulares. También podemos aplicar el concepto del aclaramiento a otros problemas, como el aclaramiento de la bilis por parte del hígado (v. pág. 963) o el aclaramiento de hormonas de la sangre (v. pág. 1021).

El aclaramiento de un soluto es el volumen virtual de plasma que quedaría totalmente limpio de un soluto en un tiempo concreto

Todos los solutos excretados en la orina proceden a la larga del plasma sanguíneo que irriga a los riñones. De este modo, el ritmo al cual excretan los riñones un soluto hacia la orina es igual al ritmo al cual desaparece el soluto del plasma, siempre y cuando los riñones no produzcan, consuman o almacenen el soluto. Imaginemos que a través de los riñones fluyen 700 ml de plasma sanguíneo en 1 minuto. Este plasma contiene 0,7 litros × 142 mM o unos 100 mmol de Na^+. De este Na^+, los riñones eliminan y excretan hacia la orina una cantidad diminuta de solamente 0,14 mmol. En principio, estos 0,14 mmol de Na^+ podrían haber venido de solo 1 ml de plasma, habiendo eliminado (es decir, aclarado) todos los iones de Na^+ de este volumen. El **aclaramiento** de un soluto se define como el volumen virtual del plasma sanguíneo (por unidad de tiempo) necesario para aportar la cantidad de soluto que aparece en la orina. Así pues, en nuestro ejemplo el aclaramiento de Na^+ era de 1 ml/min, aunque hubiesen fluido 700 ml de plasma a través de los riñones.

Los métodos del aclaramiento renal se basan en el principio del equilibrio de masas y en la anatomía del riñón (fig. 33-7). Para cualquier soluto (X) que el riñón no sintetiza, degrada o acumula, la única ruta de entrada es la arteria renal, y las dos únicas rutas de salida son la vena renal y el uréter. Como la entrada del soluto X es igual a la salida de X,

$$\overbrace{\underbrace{P_{X,a}}_{\frac{mmol}{ml}} \cdot \underbrace{FPR_a}_{\frac{ml}{min}}}^{\text{Entrada arterial de X}} = \overbrace{\left(\underbrace{P_{X,v}}_{\frac{mmol}{ml}} \cdot \underbrace{FPR_v}_{\frac{ml}{min}}\right)}^{\text{Salida venosa de X}} + \overbrace{\left(\underbrace{U_X}_{\frac{mmol}{ml}} \cdot \underbrace{\dot{V}}_{\frac{ml}{min}}\right)}^{\text{Salida de X en la orina}} \qquad \textbf{(33-1)}$$

$P_{X,a}$ y $P_{X,v}$ son las concentraciones plasmáticas de X en la arteria y la vena renal, respectivamente. FPR_a y FPR_v son los ritmos del **flujo plasmático renal (FPR)** en la arteria y la vena renal, respectivamente. U_X es la concentración de X en la orina. $\dot{V}$ es el flujo de orina (la marca diacrítica representa la derivada del volumen en el tiempo). El producto $U_X \cdot \dot{V}$ es la **tasa de excreción urinaria,** es decir, la cantidad de X excretada en la orina por unidad de tiempo.

Para desarrollar el concepto del aclaramiento transformamos la ecuación 33-1 de dos formas, pero ambas basadas en la suposición de que los riñones aclaran toda la cantidad de X del volumen de plasma arterial entrante. En primer lugar, sustituimos FPR_a por el flujo de entrada del volumen virtual (aclaramiento de X [C_X]), que nos proporciona la cantidad de X que aparecerá en la orina. En segundo lugar, asignamos un valor cero a la salida venosa virtual. De este modo, la ecuación 33-1 se convierte en

$$\overbrace{P_{X,a} \cdot C_X}^{\text{Entrada arterial virtual}} = \overbrace{0}^{\text{Salida venosa virtual}} + \overbrace{(U_X \cdot \dot{V})}^{\text{Salida real en la orina}} \qquad \textbf{(33-2)}$$

Resolviendo para el aclaramiento tenemos:

$$C_X = \frac{U_X \cdot \dot{V}}{P_X} \qquad \textbf{(33-3)}$$

Esta es la **ecuación del aclaramiento** clásica que describe el volumen virtual de plasma sanguíneo que quedaría *totalmente aclarado (limpio)* de un soluto en un tiempo concreto (tabla 33-2, sección A). N33-6 Solo necesitamos conocer tres parámetros para calcular el aclaramiento de un soluto X:

1. La concentración de X en la orina (U_X).
2. El volumen de orina formado en un tiempo concreto ($\dot{V}$).
3. La concentración de X en el plasma sanguíneo sistémico (P_X), que es la misma que la $P_{X,a}$ en la ecuación 33-1.

En conjunto, las tres funciones básicas del riñón, filtración glomerular, reabsorción tubular y secreción tubular, determinan el aclaramiento de un soluto. En el caso especial de un soluto X que los riñones eliminen por completo del plasma durante una *única*

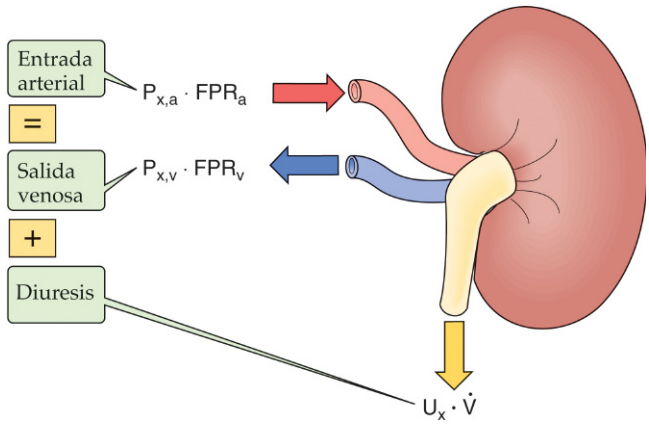


Figura 33-7 Equilibrio de masa de solutos en el riñón.

TABLA 33-2 Aclaramiento renal

A. Aclaramiento de cualquier sustancia X	$C_X = \frac{U_X \cdot \dot{V}}{P_X} = \frac{(\text{mg o mol/ml}) \cdot (\text{ml/min})}{\text{mg o mol/ml}} = \frac{\text{ml}}{\text{min}}$ CX puede variar entre 0, para una sustancia que no aparece en la orina (p. ej., glucosa), y unos 700 ml/min (es decir, FPR total) para una sustancia (p. ej., PAH) que se elimina totalmente de la sangre en una sola pasada por el riñón.
B. El aclaramiento del PAH se aproxima al FPR (cuando la concentración plasmática de PAH es baja)	$C_{PAH} = RPF = \frac{U_{PAH} \cdot \dot{V}}{P_{PAH}}$
C. El aclaramiento de la inulina (In) es igual al TFG	$C_{In} = FG = \frac{U_{In} \cdot \dot{V}}{P_{In}}$

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N33-6 Símbolos de la ecuación del aclaramiento

Colaboración de Erich Windhager, Gerhard Giebisch, Emile Boulpaep y Walter Boron

En la ecuación 33-3 presentamos la ecuación del aclaramiento* como

$$C_X = \frac{U_X \cdot \dot{V}}{P_X} \qquad \textbf{(NE 33-1)}$$

Donde C es el aclaramiento, X es el soluto, U_X es la concentración de X en orina, $\dot{V}$ es el flujo de orina (volumen por unidad de tiempo) y P_X es la concentración de X en el plasma. En la mayoría de los textos clínicos se sustituye el símbolo $\dot{V}$ por V. Nosotros usamos el símbolo $\dot{V}$ para distinguir un *volumen* absoluto de orina del ritmo de *producción* de la orina.

Esta aplicación del símbolo es muy diferente de otras en el texto y de hecho en cualquier otra parte de la disciplina de la fisiología. Un fisiólogo celular escribiría la misma ecuación como:

$$C_X = \frac{[X]_{orina} \cdot \dot{V}}{[X]_{plasma}} \qquad \textbf{(NE 33-2)}$$

De hecho, una de las ventajas de escribir la ecuación del aclaramiento en esta forma no oficial (ecuación NE 33-2) es que se evita la confusión de la P_X con el símbolo estándar para la permeabilidad de X.

*La siguiente regla mnemotécnica se le atribuye a John M. Russell: imagínese que está en Bruselas en un día soleado y se encuentra observando la famosa fuente que representa a un niño orinando en un estanque. La luz del sol (con sus rayos ultravioleta, UV) brilla sobre el chorro de orina («pis»)... en definitiva, «UV sobre P».

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

pasada a través de los riñones ($P_{X,v} = 0$ en la ecuación 33-1), el aclaramiento renal de X es igual al FPR_a en la ecuación 33-1. Como el **paraaminohipurato (PAH)** es un soluto con esa característica, su aclaramiento supone una buena estimación del FPR_a, que podemos simplificar a FPR (v. tabla 33-2, sección B). En las páginas 749-750 comentaremos el FPR.

Para el resto de solutos que *no* se comportan como el PAH, el plasma venoso renal aún contiene algo del soluto X. De esta forma, el volumen virtual aclarado de X en un tiempo concreto es menor que el FPR total. Por tanto, para la mayoría de los solutos el aclaramiento describe un volumen virtual de plasma que quedaría *aclarado por completo* de un soluto, cuando en realidad es un volumen de plasma mucho mayor el que queda *parcialmente aclarado* del soluto.

Podemos usar la estrategia del aclaramiento para calcular otro parámetro renal importante: la tasa de **filtración glomerular (TFG),** que es el volumen del líquido filtrado en la cápsula de Bowman por unidad de tiempo. Imaginemos un soluto que cumple dos criterios. En primer lugar, se filtra libremente (es decir, la concentración de X en el espacio de Bowman es la misma que en el plasma sanguíneo). En segundo lugar, los túbulos no absorben, secretan, sintetizan, degradan o acumulan al soluto X. De este modo, la cantidad de X que aparece en la orina por unidad de tiempo ($U_X \cdot \dot{V}$) es la misma que la cantidad de X que filtra el glomérulo por unidad de tiempo ($P_X \cdot TFG$):

$$\overbrace{P_X \cdot TFG}^{\text{Entrada al espacio de Bowman}} = \overbrace{U_X \cdot \dot{V}}^{\text{Salida a la orina}} \qquad \textbf{(33-4)}$$

La entrada al espacio de Bowman se conoce también como **carga de soluto filtrada** y normalmente se expresa en mmol/min (o mg/min). Reordenando la ecuación 33-4 tenemos

$$TFG = \frac{U_X \cdot \dot{V}}{P_X} \qquad \textbf{(33-5)}$$

La ecuación 33-5 está exactamente en la misma forma que la ecuación del aclaramiento clásica (v. ecuación 33-3). En otras palabras, la TFG es el C_X si X cumple las dos propiedades requeridas. Como se comenta en las páginas 739-741, la **inulina** es uno de estos solutos (v. tabla 33-2, sección C).

La excreción urinaria de un soluto es la suma algebraica de su carga filtrada, de la reabsorción por los túbulos y de la secreción por los túbulos

La homeostasia de los líquidos corporales depende críticamente de la capacidad de los riñones para determinar la cantidad de un soluto concreto que excretarán a la orina. La tasa de excreción renal (E_X) depende de tres factores (fig. 33-8):

1. La tasa de filtración de X (F_X), conocida como **carga filtrada** ($F_X = TFG \cdot P_X$).
2. La tasa de reabsorción de X (R_X) por los túbulos.
3. La tasa de secreción de X (S_X) por los túbulos.

Esta interrelación se expresa cuantitativamente por:

$$\overbrace{E_X}^{\substack{\text{Cantidad } \textit{excretada} \\ \text{por unidad de tiempo}}} = \overbrace{F_X}^{\substack{\text{Cantidad } \textit{filtrada} \\ \text{por unidad de tiempo}}} - \overbrace{R_X}^{\substack{\text{Cantidad } \textit{reabsorbida} \\ \text{por unidad de tiempo}}} + \overbrace{S_X}^{\substack{\text{Cantidad } \textit{secretada} \\ \text{por unidad de tiempo}}} \qquad \textbf{(33-6)}$$

Para algunas sustancias (p. ej., la inulina) no hay ni reabsorción ni secreción. Para la mayoría de las sustancias, *bien* la reabsorción *o* bien la secreción determinan la cantidad presente en la orina final. Sin embargo, para ambas sustancias, *tanto* la reabsorción *como* la secreción determinan la excreción.

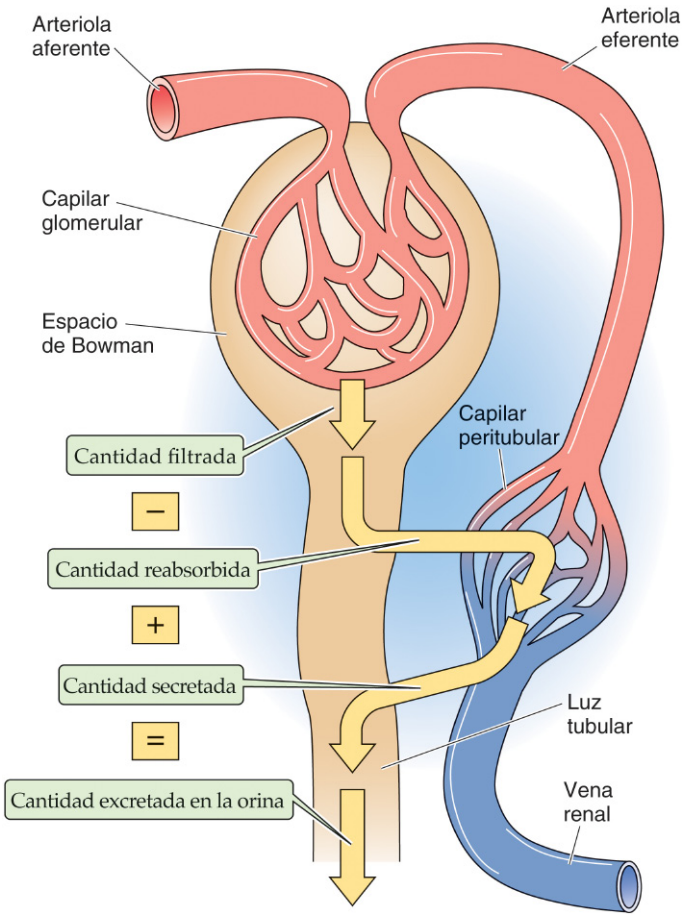


Figura 33-8 Factores que contribuyen a la excreción urinaria neta de una sustancia.

Si un soluto solamente se reabsorbe, *pero no se secreta,* podemos reordenar la ecuación 33-6 para obtener la tasa de **reabsorción:**

$$\overbrace{R_X}^{\substack{\text{Tasa de reabsorción} \\ \text{(mg/min)}}} = \overbrace{TFG \cdot P_X}^{\substack{\text{Carga filtrada} \\ \text{(mg/min)}}} - \overbrace{U_X \cdot \dot{V}}^{\substack{\text{Tasa de excreción} \\ \text{(mg/min)}}} \qquad \textbf{(33-7)}$$

Por el contrario, si un soluto solamente se secreta, *pero no se reabsorbe,* la tasa de **secreción** es:

$$\overbrace{S_X}^{\substack{\text{Tasa de secreción} \\ \text{(mg/min)}}} = \overbrace{U_X \cdot \dot{V}}^{\substack{\text{Tasa de excreción} \\ \text{(mg/min)}}} - \overbrace{TFG \cdot P_X}^{\substack{\text{Tase filtrada} \\ \text{(mg/min)}}} \qquad \textbf{(33-8)}$$

Durante la aplicación de las ecuaciones 33-7 y 33-8 debemos tener en cuenta dos limitaciones importantes. En primer lugar, para calcular la tasa a la cual aparece una sustancia en el filtrado a partir de la carga filtrada del producto $TFG \cdot P_X$, asumimos que P_X es la concentración de X *libremente filtrable.* De hecho, numerosas sustancias (en particular los electrolitos monovalentes, urea, glucosa y aminoácidos) se filtran libremente. Sin embargo, si el soluto (p. ej., Ca^{2+}, fosfato, Mg^{2+} y PAH) se une a una proteína, dejará de filtrarse libremente. Para estos últimos solutos se necesitará medir su unión en el plasma y corregir para esa fracción no filtrable del soluto. En segundo lugar, para poder aplicar la ecuación del equilibrio de

booksmedicos.org

booksmedicos.org

masas (v. ecuación 33-6) el riñón no debe sintetizar, degradar o acumular el soluto. Un ejemplo de un soluto que es sintetizado en los riñones es el amoníaco. Entre los ejemplos de solutos que son degradados por el riñón están la glutamina y el glutamato (que se desaminan para dar lugar a amoníaco), así como otros varios aminoácidos y ácidos monocarboxílicos y dicarboxílicos.

Cuando el riñón *reabsorbe* y *secreta* una sustancia, los datos del aclaramiento no son adecuados para describir la gestión renal. Por ejemplo, si en el túbulo proximal se reabsorbe por completo un soluto que en un segmento más distal se secretará, los datos del aclaramiento por sí solos darían a entender que solo se produjo filtración y reabsorción parcial. No tendríamos ningún motivo para implicar a la secreción. Este tipo de combinaciones complejas de reabsorción y secreción se producen con el K^+, el ácido úrico y la urea.

Otro parámetro de utilidad para calibrar el modo en el que los riñones gestionan el soluto filtrado libremente es la **fracción de excreción (FE),** que es el cociente entre la cantidad excretada en la orina ($U_X \cdot \dot{V}$) y la carga filtrada ($P_X \cdot TFG$):

$$FE_X = \frac{U_X \cdot \dot{V}}{P_X \cdot TFG} \quad \textbf{(33-9)}$$

Según la ecuación 33-3, el término ($U_X \cdot \dot{V}/P_X$) es simplemente el aclaramiento de X (C_X). Por tanto:

$$FE_X = \frac{C_X}{FG} \quad \textbf{(33-10)}$$

Como se comentó en las páginas 739-741, la TFG puede estimarse midiendo el aclaramiento de inulina (C_{In}). De este modo, la EF de un soluto filtrable libremente es la misma que el **cociente de aclaramiento:**

$$FE_X = \frac{C_X}{C_{In}} \quad \textbf{(33-11)}$$

Técnicas microscópicas permiten medir las tasas de filtración, reabsorción y secreción de nefronas aisladas

Resulta sumamente difícil determinar qué segmentos de la nefrona son responsables de determinados procesos de transporte, ya que los métodos de aclaramiento tratan al riñón como una «caja negra» reflejando la actividad de muchas nefronas y segmentos de las nefronas a la vez. También resulta imposible determinar qué nefronas son responsables de la excreción urinaria global. Para aprender cómo funcionan las nefronas individuales y para comprender en qué medida contribuye cada segmento a la función global de la nefrona, los fisiólogos desarrollaron una serie de técnicas cruentas (invasivas) con el fin de estudiar las células renales en los laboratorios experimentales (fig. 33-9). N33-5

Para aplicar el concepto del aclaramiento de un punto concreto de una nefrona se utiliza la estrategia de la micropunción de flujo libre (v. fig. 33-9*A*), midiendo la concentración del soluto de interés en el líquido del túbulo en dicho punto (TF_X), el flujo tubular en el mismo punto (medido como volumen recogido en la pipeta) y la concentración plasmática (P_X). Por analogía con la ecuación del aclaramiento *macroscópico* podemos escribir una ecuación para el aclaramiento de una sola nefrona:

$$C_X = \frac{TF_x \times \text{Flujo tubular}}{P_X} \quad \textbf{(33-12)}$$

Comparada con la ecuación 33-3, aquí la TF_X sustituye a la U_X y el flujo tubular sustituye al $\dot{V}$. Podemos usar esta ecuación básica para calcular la cantidad de líquido que filtra una sola nefrona, así como las cantidades de líquido y de solutos que gestiona un segmento aislado de la nefrona.

TFG de una nefrona aislada Si X en la ecuación 33-12 es un marcador para la TFG (p. ej., inulina o In), podemos calcular la TFG de una nefrona aislada **(TFGNA)** aplicando una ecuación parecida a la de la tabla 33-2, sección C para calcular la TFG:

$$TFGNA = \frac{TF_{In} \times \text{Flujo tubular}}{P_{In}} \quad \textbf{(33-13)}$$

Utilizando los valores numéricos para el riñón de rata mostrados en la figura 33-10 para la parte final del TCP, podemos usar la ecuación 33-13 para calcular la TFGNA:

$$TFGNA = \frac{(3\,mg/ml) \times (10\,nl/min)}{(1\,mg/ml)} = 30\,nl/min \quad \textbf{(33-14)}$$

Gestión del agua en los segmentos tubulares de una nefrona aislada Podemos usar la misma información que la usada para calcular la TFGNA con el fin de obtener la reabsorción de agua entre el glomérulo y el punto de micropunción. La fracción de agua filtrada que llega al punto de micropunción (fracción de agua filtrada restante) es:

$$\text{Fracción de agua filtrada restante} = \frac{\text{Flujo tubular}}{TFGNA} \quad \textbf{(33-15)}$$

Sustituyendo la expresión para la TFGNA (v. ecuación 33-13) en la ecuación 33-15 tendremos:

$$\text{Fracción de agua filtrada restante} = \frac{\text{Flujo tubular}}{(TF_{In} \times \text{Flujo tubular})/P_{In}} = \frac{P_{In}}{TF_{In}} \quad \textbf{(33-16)}$$

De este modo, para conocer la *fracción* de agua filtrada restante en el lugar de recolección no necesitamos saber la tasa de recolección, sino solo las concentraciones de inulina en el plasma sanguíneo y en el lugar de la recolección. En el ejemplo de la figura 33-10, en el cual el túbulo reabsorbía dos tercios del líquido, la fracción de agua filtrada restante en el lugar de la muestra es (1 mg/ml)/(3 mg/ml) o 0,33.

La **fracción de agua filtrada reabsorbida** es 1 menos la fracción de agua filtrada restante:

$$\text{Fracción de agua filtrada reabsorbida} = 1 - \frac{P_{In}}{TF_{In}} \quad \textbf{(33-17)}$$

En nuestro ejemplo, la fracción de agua filtrada reabsorbida es 1−0,33 o ~0,67.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

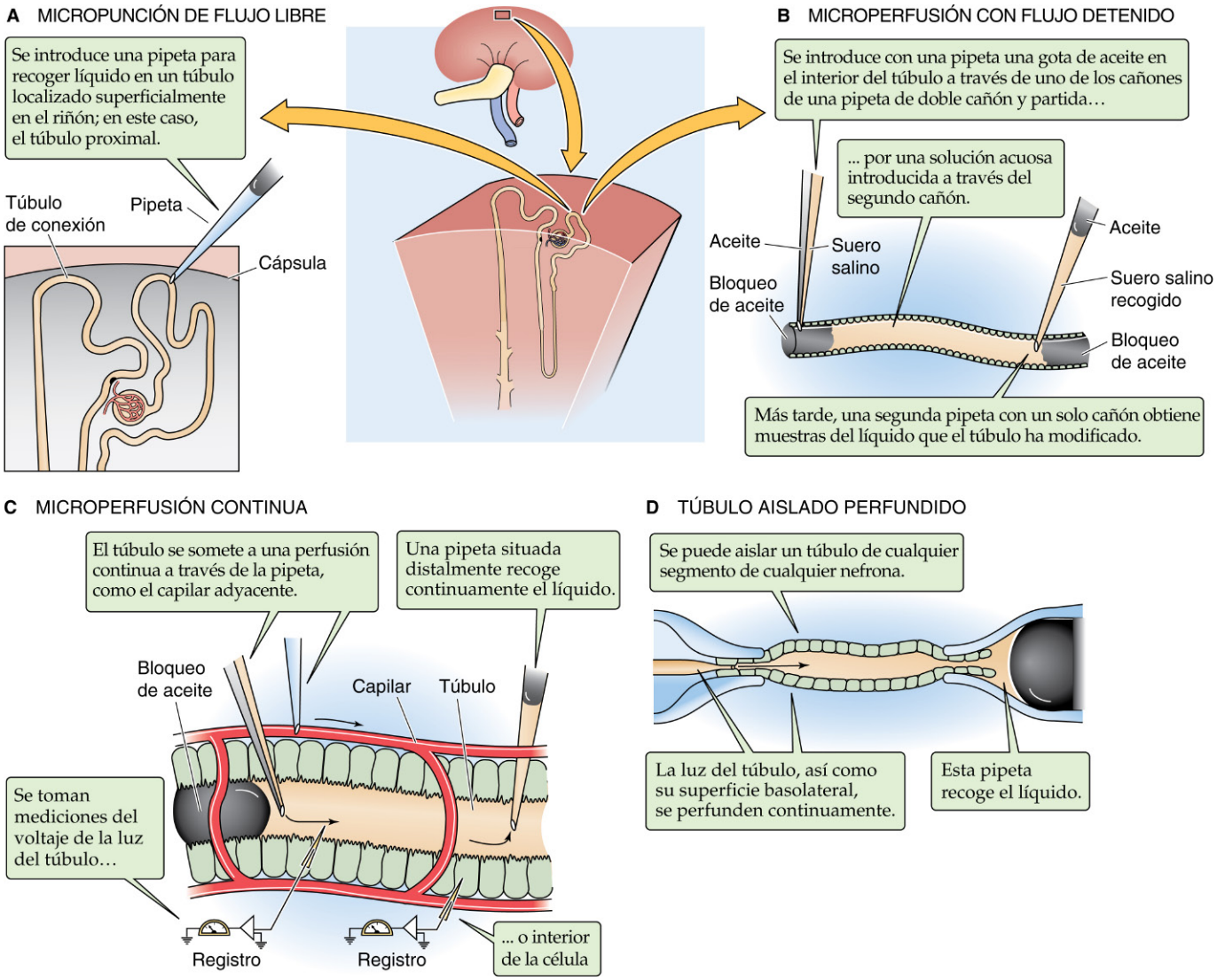


Figura 33-9 Métodos para estudiar la función renal en los laboratorios experimentales.

Gestión de los solutos por parte de los segmentos tubulares en una nefrona aislada Podemos usar los mismos conceptos del aclaramiento en una nefrona aislada para cuantificar la reabsorción o la secreción de cualquier *soluto* a lo largo del túbulo. El primer paso es calcular la fracción del soluto filtrado restante en el lugar de punción. Este parámetro, que es la **fracción aportada del soluto,** es el cociente de la cantidad del soluto que aparece en el lugar de la micropunción con respecto a la cantidad de soluto filtrado en el glomérulo (es decir, la **carga filtrada en una nefrona aislada**):

$$\text{Fracción aportada de soluto} = \frac{\text{Flujo de soluto al lugar de la micropunción}}{\text{Carga filtrada en una nefrona aislada}} \quad \textbf{(33-18)}$$

El numerador es el producto del flujo tubular por la concentración del soluto en el túbulo (TF_X) y el denominador es el producto del TFGNA por la concentración de soluto plasmática (P_X):

$$\text{Fracción aportada de soluto} = \frac{\text{Flujo tubular} \times TF_X}{\text{TFGNA} \times P_X} \quad \textbf{(33-19)}$$

En las ecuaciones 33-15 y 33-16 vimos que el cociente (flujo tubular/TFGNA) es (P_{In}/TF_{In}). Realizando esta sustitución en la ecuación 33-19 obtenemos la expresión alternativa para la fracción de excreción del soluto:

$$\text{Fracción aportada de soluto} = \frac{TF_X / P_X}{TF_{In} / P_{In}} \quad \textbf{(33-20)}$$

La ventaja de la ecuación 33-20 sobre la ecuación 33-19 es que no se necesitan determinaciones del flujo tubular.

La ecuación 33-20 es importante para comprender el transporte de un soluto a lo largo de la nefrona. Si el $(TF_X/P_X)/(TF_{In}/P_{In})$ es >1 se habrá producido **secreción.** Observando simplemente que la *concentración* del soluto en el túbulo aumenta a lo largo de toda la longitud de la nefrona no significa necesariamente que el túbulo

booksmedicos.org

booksmedicos.org

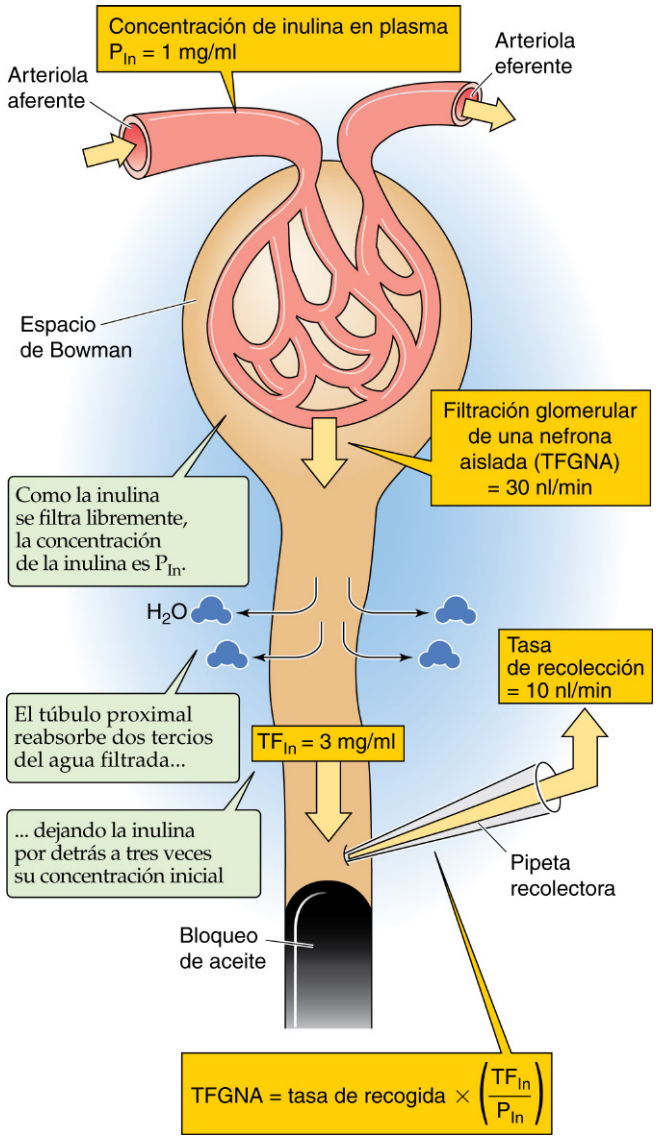


Figura 33-10 Medición del TFGNA. Los datos son de una rata.

haya secretado el soluto; la concentración también aumentará si se hubiera reabsorbido agua. Solo podemos concluir que se ha producido secreción si el cociente de la concentración del soluto en el líquido del túbulo respecto a su concentración en el filtrado es mayor que el cociente correspondiente de la inulina. Si $(TF_X/P_X)/(TF_{In}/P_{In})$ es <1, se habrá producido **reabsorción.**

En lugar de referirnos a la fracción del soluto excretada (es decir, restante) hasta el punto del lugar de la micropunción, podemos referirnos también a la **fracción reabsorbida del soluto** en el lugar de punción. Por analogía con la ecuación 33-17 para el agua, este parámetro para un soluto es sencillamente 1 menos la fracción excretada del soluto:

$$\text{Fracción reabsorbida de soluto} = 1 - \frac{TF_X / P_X}{TF_{In} / P_{In}} \qquad \textbf{(33-21)}$$

Así pues, aplicando los principios del aclaramiento y del equilibrio de masas a una nefrona aislada, podemos calcular el TFGNA y la fracción reabsorbida del agua y de los solutos en el punto de micropunción.

URÉTERES Y VEJIGA

Como se comenta en los capítulos 44 y 45, el epitelio del sistema gastrointestinal (GI) continúa modificando el contenido del aparato GI hasta el momento en el que su contenido abandona finalmente el cuerpo. La situación es muy diferente en el sistema urinario de los mamíferos. En el momento en el que el líquido abandona la porción más distal del conducto colector tiene la composición de la orina final. De este modo, la pelvis renal, los uréteres, la vejiga y la uretra no modifican sustancialmente el volumen ni la composición de la orina.

Los uréteres propulsan la orina desde la pelvis renal hasta la vejiga mediante ondas peristálticas a lo largo de un sincitio de células de músculo liso

Los **uréteres** sirven como conductos de paso para la orina desde la pelvis renal a la vejiga urinaria (v. fig. 33-1*A*). Cada uréter, localizado en el retroperitoneo, pasa sobre la arteria y la vena ilíaca común del mismo lado del cuerpo y discurre a través de la pelvis. Los uréteres entran en la porción posteroinferior de la vejiga **(unión ureterovesical),** discurren oblicuamente a través de su pared muscular y se abren en la luz de la vejiga 1-2 cm por encima y laterales al orificio de la uretra (fig. 33-11*A*). Los dos orificios ureterales, conectados por una cresta de tejido, y el orificio uretral forman los vértices de un triángulo **(trígono vesical).** Una válvula de membrana mucosa con forma de lengüeta recubre cada orificio ureteral. Esta válvula anatómica, junto con el efecto seudovalvular fisiológico creado por el trayecto oblicuo del uréter a través de la pared vesical, impiden el reflujo de la orina hacia los uréteres durante la contracción de la vejiga.

La luz de cada uréter está revestida de **epitelio de transición,** que está por encima de una capa submucosa de tejido conjuntivo, así como una capa longitudinal interna y una capa circular externa de músculo liso. El **músculo liso ureteral** funciona como un sincitio y por tanto es un ejemplo del músculo liso unitario (v. págs. 243-244). Las uniones en hendidura (v. págs. 258-259) conducen actividad eléctrica desde una célula a la siguiente a una velocidad de 2 a 6 cm/s. Estímulos químicos o mecánicos (p. ej., estiramiento) o una despolarización de membrana supraumbral pueden desencadenar un **potencial de acción** (v. fig. 33-11*B*) de tipo meseta (v. pág. 244).

La **contracción** del músculo liso ureteral es parecida a la de otros músculos lisos (v. págs. 247-248) en la cual el complejo Ca^{2+}-calmodulina activa la cinasa de la cadena ligera de la miosina (MLCK). La proteína cinasa dependiente del AMPc (proteína-cinasa A, o PKA) puede fosforilar a la MLCK, reduciendo su afinidad por el complejo Ca^{2+}-calmodulina y alterando la fosforilación de las cadenas ligeras de la miosina. Este mecanismo puede ser responsable, al menos en parte, del efecto relajante del AMPc sobre el músculo liso.

Las **ondas peristálticas** ureterales se originan a partir de **marcapasos** eléctricos en la porción proximal de la pelvis renal. Estas ondas propulsan la orina a lo largo de los uréteres y hacia la vejiga en una serie de ráfagas con frecuencias de 2 a 6 por minuto. La presión hidrostática intraureteral oscila entre 0 y 5 cmH_2O basalmente, pero aumenta hasta 20 a 80 cmH_2O durante las ondas peristálticas. El bloqueo del flujo de salida ureteral, como sucede por ejemplo con un cálculo renal, provoca la dilatación del uréter y hace que aumente la presión hidrostática hasta los 70 a 80 cmH_2O a lo largo de un período de 1 a 3 horas. Esta presión se transmite retrógradamente hasta las nefronas creando un estado de flujo retenido en el cual se detiene prácticamente el filtrado glomerular.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

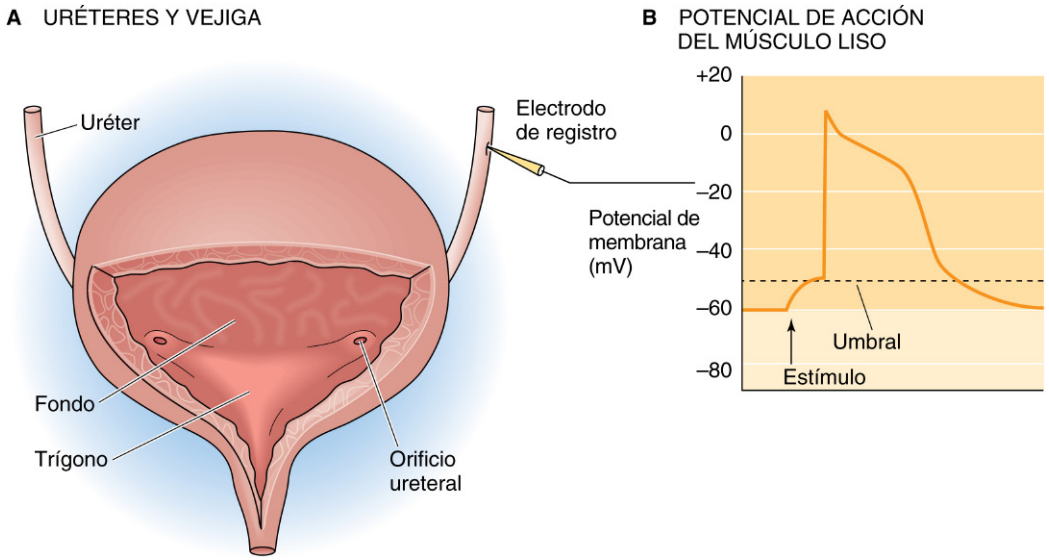


Figura 33-11 **A,** Anatomía de los uréteres y la vejiga. **B,** Las células del músculo liso ureteral tienen por lo general un potencial de membrana en reposo de unos −60 mV, determinado principalmente por una alta permeabilidad de membrana al K^+. Los canales de Na^+ aceleran la pendiente de subida del potencial de acción, aunque los canales de Ca^{2+} son los principales responsables del potencial de acción.

En el transcurso de horas a días, esta situación puede evolucionar y dar lugar a una **hidronefrosis,** o dilatación de la pelvis y los cálices renales. El paciente se quejará de un dolor intenso (cólico renal) debido a la distensión de las estructuras implicadas. Si no se elimina la obstrucción, puede producirse una disfunción renal marcada e incluso una insuficiencia renal aguda. Cuando la obstrucción persiste, la presión en el interior del uréter disminuye hasta un valor ligeramente por encima del normal de base. Aunque el paciente no es capaz de generar orina (anuria), la filtración glomerular continúa, si bien a un ritmo notablemente menor, reflejando un equilibrio entre la filtración y la reabsorción de líquido por parte de los túbulos.

Aunque el peristaltismo ureteral puede producirse sin inervación, el sistema nervioso autónomo es capaz de modularlo. Al igual que en otros músculos lisos sincitiales, el control autónomo de los uréteres ocurre mediante la liberación difusa de transmisores desde múltiples varicosidades de los axones posganglionares que discurren por encima de la célula del músculo liso. Las aferencias *simpáticas* (a través de los plexos aórtico, hipogástrico y ováricos o espermáticos) modulan la contractilidad ureteral, ya que la noradrenalina actúa a través de receptores α-adrenérgicos excitadores y receptores β-adrenérgicos inhibidores. Las aferencias *parasimpáticas* potencian la contractilidad ureteral a través de la acetilcolina, estimulando directamente a receptores colinérgicos muscarínicos (v. pág. 341) o haciendo que las fibras simpáticas posganglionares liberen noradrenalina, la cual estimula a continuación a los receptores α-adrenérgicos. Algunas fibras autónomas que inervan los uréteres son **fibras dolorosas** aferentes. De hecho, el dolor del cólico renal asociado a las contracciones peristálticas violentas proximales al lugar de una obstrucción es uno de los dolores más intensos que se observan en la práctica clínica.

La vejiga urinaria y sus esfínteres están inervados por fibras simpáticas, parasimpáticas y somáticas

La vejiga urinaria consta de una porción principal (cuerpo) que recoge la orina y una extensión en forma de embudo (cuello) que conecta con la uretra (v. fig. 33-11*A*). La luz de la vejiga está revestida de epitelio de transición. Tres capas de músculo liso poco definidas forman el grueso de la pared vesical, el denominado **músculo detrusor.** En el vértice inferior del trígono, la luz de la vejiga se abre hacia la uretra posterior (es decir, la porción distal del cuello vesical), que se extiende a lo largo de 2 a 3 cm. La pared de la uretra posterior contiene fibras musculares *lisas* del músculo detrusor intercaladas con tejido elástico formando en conjunto el **esfínter interno** (tabla 33-3). Inmediatamente después está el **esfínter externo,** compuesto principalmente de fibras de músculo *estriadas* de contracción lenta y voluntaria.

El músculo liso vesical en los seres humanos parece que carece de uniones en hendidura, lo que indicaría la ausencia de acoplamientos electrotónicos entre las células. De este modo, el músculo liso vesical probablemente sea «multiunitario» (v. pág. 243), con un cociente 1:1 entre las terminaciones nerviosas y las células del músculo liso. La contracción del músculo liso vesical es la típica de la de otras células del músculo liso.

La vejiga y los esfínteres reciben inervación simpática y parasimpática (autónoma) e inervación somática (voluntaria) (fig. 33-12). La **inervación simpática** de la vejiga y el esfínter interno se origina en neuronas de la columna celular intermediolateral desde el décimo segmento raquídeo torácico al segundo lumbar (v. págs. 335-339). Las fibras preganglionares pasan a continuación a través de nervios esplácnicos lumbares hasta el plexo hipogástrico superior, desde donde surgen los nervios hipogástricos izquierdo y derecho. Estos nervios dan lugar al plexo hipogástrico inferior/pélvico, donde las fibras simpáticas preganglionares establecen sinapsis con fibras posganglionares. Las fibras posganglionares continúan hasta la pared vesical a través de la porción distal del nervio hipogástrico. Esta porción distal contiene también axones *parasimpáticos* preganglionares que se comentan en el párrafo siguiente.

La **inervación parasimpática** de la vejiga se origina a partir de la columna celular intermediolateral entre los segmentos S2 a S4 de la médula espinal sacra (v. pág. 338). Las fibras *parasimpáticas* que se aproximan a la vejiga a través del nervio esplácnico pélvico aún son preganglionares. Establecen sinapsis con neuronas posganglionares en el cuerpo y el cuello de la vejiga urinaria.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

TABLA 33-3 Esfínteres uretrales

	ESFÍNTER INTERNO	ESFÍNTER EXTERNO
Tipo de músculo	Liso	Esquelético
Nervio que alcanza la estructura	Hipogástrico	Pudendo
Naturaleza de la inervación	Autónoma	Somática

La **inervación somática** se origina a partir de motoneuronas que surgen de los segmentos S2 a S4. Estas motoneuronas inervan y controlan el músculo esquelético voluntario del esfínter externo a través del nervio pudendo (v. fig. 33-12).

El llenado de la vejiga activa receptores de estiramiento que inician el reflejo miccional, un reflejo medular bajo el control de centros superiores del sistema nervioso

El **tono** vesical está definido por la relación entre el volumen de la vejiga y la presión interna (intravesical). Es posible medir la relación entre volumen y presión introduciendo en primer lugar un catéter a través de la uretra y vaciando la vejiga, registrando a continuación la presión mientras se llena la vejiga con incrementos de agua de 50 ml. El registro de la relación entre el volumen y la presión constituye un **cistometrograma** (fig. 33-13, curva azul). Un volumen vesical creciente desde 0 a 50 ml produce un incremento de la presión con una pendiente moderada. Incrementos de volumen adicionales de hasta 300 ml ya casi no generan aumentos de la

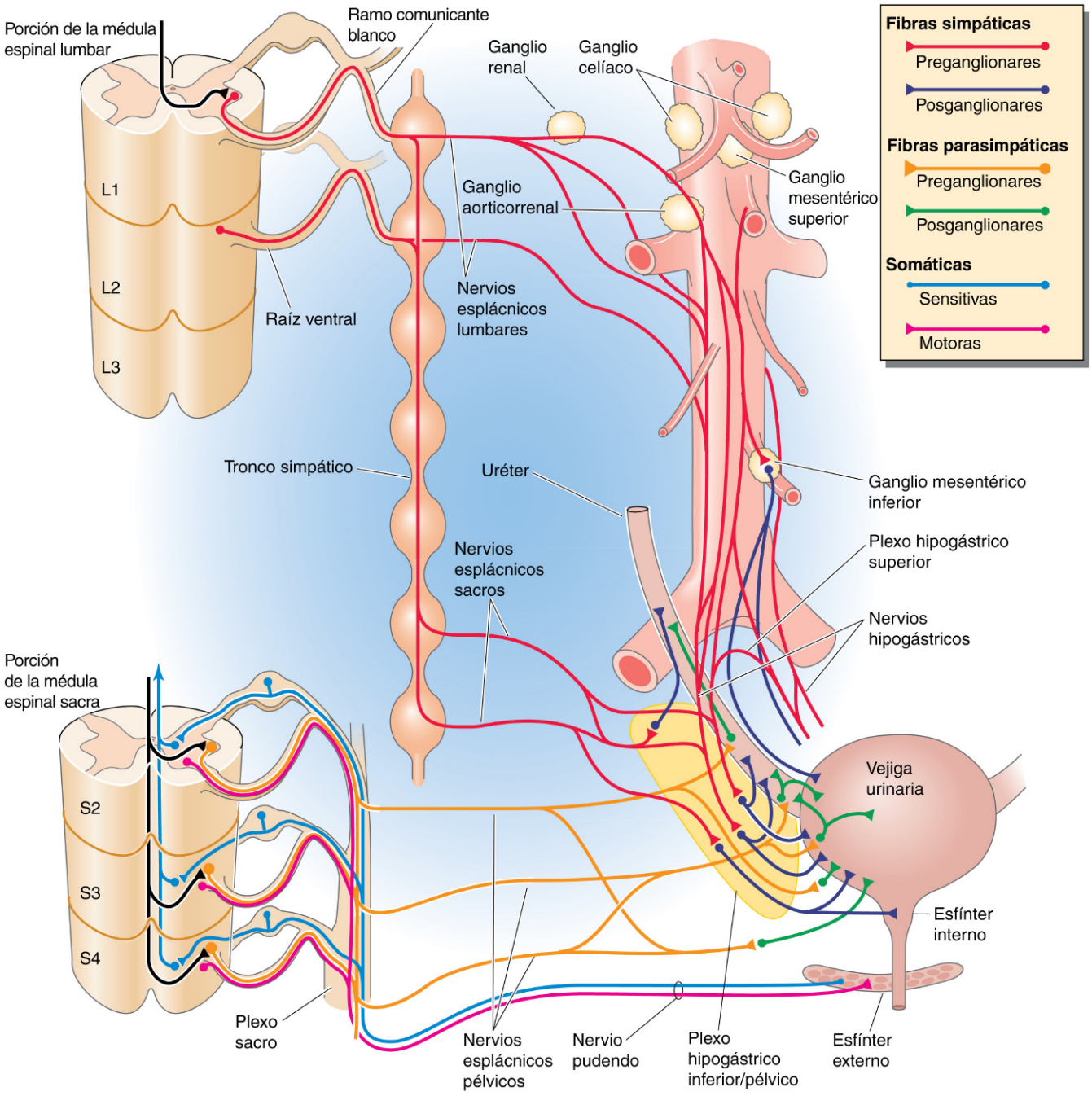


Figura 33-12 Inervación autónoma y somática de la vejiga.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

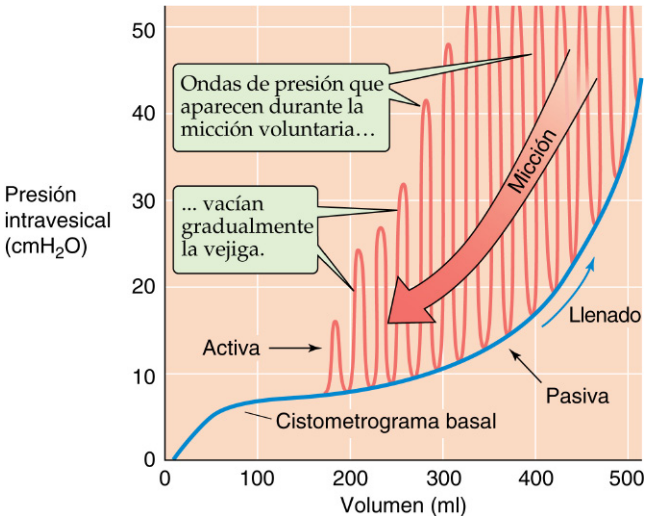


Figura 33-13 Cistometrograma.

presión; esta alta distensibilidad refleja la relajación del músculo liso vesical. A volúmenes >400 ml, los incrementos adicionales en el volumen generan incrementos notables de la presión pasiva. El tono vesical, hasta el punto en el que se desencadena el reflejo miccional, es independiente de la inervación vesical extrínseca.

Los centros cortical y suprapontino en el cerebro normalmente inhiben el reflejo de la micción, el cual está coordinado por el **centro miccional pontino (CMP).** Este CMP controla el músculo detrusor vesical y a los esfínteres urinarios. Durante la **fase de almacenamiento,** los receptores de estiramiento en la vejiga envían señales aferentes al cerebro a través de los nervios esplácnicos pélvicos. Se empieza a percibir la necesidad de orinar y vaciar la vejiga cuando esta tiene un volumen aproximado de 150 ml, y se percibe una plenitud con un volumen de 400 a 500 ml. No obstante, hasta que se presenta una oportunidad socialmente aceptable para orinar, los impulsos eferentes procedentes del cerebro, en un reflejo aprendido, inhiben a las neuronas parasimpáticas presinápticas en la médula espinal sacra que de otro modo estimularían al músculo detrusor. La contracción voluntaria del esfínter urinario externo probablemente también contribuya al almacenamiento.

La **fase de vaciamiento o micción** comienza con una relajación voluntaria del esfínter urinario externo, seguida de la relajación del esfínter interno. Cuando una cantidad pequeña de orina llega a la uretra proximal (posterior), las aferencias le señalan a la corteza que la micción es inminente. El reflejo miccional continúa ahora a medida que los centros pontinos dejan de inhibir a las neuronas preganglionares parasimpáticas que inervan al músculo detrusor. Como resultado, la vejiga se contrae y expulsa la orina. Una vez que ha comenzado el reflejo miccional, las contracciones vesicales iniciales dan lugar a oleadas adicionales de impulsos sensoriales procedentes de los receptores de estiramiento, estableciéndose de este modo un proceso de autorregeneración (v. fig. 33-13, espigas rojas desplazándose hacia la izquierda). Al mismo tiempo, los centros corticales inhiben los músculos del esfínter externo. La micción voluntaria supone también la contracción de los músculos abdominales, que elevan aún más la presión vesical y contribuyen de este modo a la micción y al vaciamiento de la vejiga por completo.

CUADRO 33-1 Fisiopatología de la micción

Determinadas lesiones en el sistema nervioso pueden condicionar una disfunción vesical cuyas características dependerán del lugar de la lesión nerviosa. Pueden distinguirse tres clases de lesiones principales:

1. **Lesiones aferentes y eferentes combinadas.** La sección de los nervios eferentes y aferentes provoca inicialmente que la vejiga se distienda y se vuelva flácida. En el estado crónico de la denominada vejiga descentralizada, numerosas contracciones pequeñas de los músculos vesicales progresivamente hipertrofiados reemplazan a los acontecimientos coordinados de la micción. Aunque pueden expulsarse cantidades pequeñas de orina, tras la micción queda en la vejiga cierto volumen residual.
2. **Lesiones aferentes.** Cuando únicamente se interrumpen las raíces dorsales sacras (fibras sensitivas), se abolen por completo las contracciones reflejas de la vejiga en respuesta a la estimulación de los receptores de estiramiento. Es bastante frecuente que la vejiga se distienda, que la pared se adelgace y que disminuya el tono vesical. Sin embargo, se mantienen algunas contracciones residuales, dada la respuesta contráctil intrínseca del músculo liso al estiramiento. Como norma, tras la micción se observa un volumen de orina residual.
3. **Lesiones medulares.** Los efectos de la sección medular transversal (p. ej., en los pacientes parapléjicos) consisten en un estado inicial de **shock medular** en el cual la vejiga se llena en exceso y muestra una micción esporádica («incontinencia de sobreflujo»). Con el tiempo se restablece el reflejo miccional, pero sin control voluntario. A menudo está disminuida la capacidad de la vejiga y la hiperactividad refleja puede dar lugar a un estado llamado *vejiga neurógena espástica.* De nuevo, la vejiga no puede vaciarse por completo, de manera que se aprecia una cantidad significativa de orina residual. Son frecuentes las infecciones urinarias, ya que el volumen de orina residual en la vejiga sirve de incubadora para las bacterias. Además, durante el período de «incontinencia de sobreflujo» y antes de que se restablezca el reflejo miccional suele ser preciso sondar a estos pacientes, lo cual les predispone aún más a padecer infecciones urinarias.

El reflejo vesical básico que acabamos de comentar, aunque inherentemente es un reflejo autónomo de la médula espinal, puede verse facilitado o inhibido por centros superiores en el sistema nervioso central que fijan el nivel al cual se produce el umbral para la micción.

La práctica totalidad del sistema urinario permanece estéril gracias a que la orina fluye continuamente desde los riñones hasta la vejiga, a la función de los diferentes esfínteres y al vaciamiento casi por completo de la vejiga durante la micción (cuadro 33-1).

BIBLIOGRAFÍA

La lista de referencias está disponible en www.StudentConsult.com.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

BIBLIOGRAFÍA

Libros y revisiones

Alpern RJ, Caplan MJ, Moe OW, editors. Seldin and Giebisch's The Kidney: Physiology and Pathophysiology. 5th ed. Philadelphia: Academic Press; 2013.

Calvet JP. New insights into ciliary function: Kidney cysts and photoreceptors. Proc Natl Acad Sci U S A 2003;100:5583-5.

Ekblom P. Renal development. In: Seldin DW, Giebisch G, editors. The Kidney: Physiology and Pathophysiology. 2nd ed. New York: Raven Press; 1992.

Greka A, Mundel P. Cell biology and pathology of podocytes. Annu Rev Physiol 2012;74:299-323.

Kriz W, Bankir L. A standard nomenclature for structures of the kidney. Kidney Int 1988;33:1-7.

Moss NG, Colindres RE, Gottschalk CW. Neural control of renal function. In: Windhager EE, editor. Handbook of Physiology, Section 8: Renal Physiology, vol 1. New York: Oxford University Press (for American Physiological Society); 1992. p. 1061-128.

Schuster V, Seldin DW. Renal clearance. In: Seldin DW, Giebisch G, editors. The Kidney: Physiology and Pathophysiology. 2nd ed. New York: Raven Press; 1992. p. 943-78.

Smith H. The Kidney: Structure and Function in Health and Disease. New York: Oxford University Press; 1951.

Tisher CC, Madsen KM. Anatomy of the kidney. In: Brenner BM, Rector Jr FC, editors. The Kidney. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1992. p. 3-75.

Tryggvason K. Unraveling the mechanisms of glomerular ultrafiltration: Nephrin, a key component of the slit diaphragm. J Am Soc Nephrol 1999;10:2440-5.

Weiss RW. Physiology and pharmacology of the renal pelvis and ureter. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, et al, editors. Campbell's Urology. 10th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2011. p. 1755-85.

Artículos de revista

Maxwell PH, Osmond MK, Pugh CW, et al. Identification of the renal erythropoietin-producing cells using transgenic mice. Kidney Int 1993;44:1149-62.

Shannon JA. The excretion of inulin by the dog. Am J Physiol 1935;112:405-13.

Smith HW, Finklestein N, Aliminosa L, et al. The renal clearances of substituted hippuric acid derivatives and other aromatic acids in dog and man. J Clin Invest 1945;24:388-404.

Tamm I, Horsfall Jr FL. A mucoprotein derived from human urine which reacts with influenza, mumps, and Newcastle disease viruses. J Exp Med 1952;95:71-97.

Walker AM, Bott PA, Oliver J, MacDowell MC. The collection and analysis of fluid from single nephrons of the mammalian kidney. Am J Physiol 1941;134:580-95.

Wearn JT, Richards AN. Observations on the composition of glomerular urine, with particular reference to the problem of reabsorption in the renal tubules. Am J Physiol 1924;71:209-27.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CAPÍTULO 34

FILTRACIÓN GLOMERULAR Y FLUJO SANGUÍNEO RENAL

Gerhard Giebisch, Erich E. Windhager y Peter S. Aronson

FILTRACIÓN GLOMERULAR

Una tasa de filtración glomerular alta es esencial para mantener valores extracelulares estables y óptimos de solutos y agua

Desde un punto de vista cualitativo, la filtración del plasma sanguíneo por parte de los glomérulos renales es lo mismo que la filtración del plasma sanguíneo a través de los capilares en otros lechos vasculares (v. págs. 467-468). La ultrafiltración glomerular da lugar a la formación de un líquido, el **filtrado glomerular,** con concentraciones de solutos que son parecidas a las del agua plasmática. Sin embargo, las proteínas, otros compuestos con un peso molecular alto y los solutos unidos a proteínas están en concentraciones bajas. El filtrado glomerular, al igual que los filtrados a través de otros capilares corporales, está libre de elementos formes, como eritrocitos y leucocitos.

Desde un punto de vista cuantitativo, la tasa de filtración que se produce en los glomérulos supera con mucho la que tiene lugar en el resto de capilares de la circulación combinados, ya que las fuerzas de Starling son mayores (v. págs. 467-468) y la permeabilidad capilar es más alta. Los riñones, comparados con otros órganos, reciben una cantidad extraordinariamente grande de flujo sanguíneo normalizado respecto a la masa del órgano y filtran una fracción inusualmente alta de dicho flujo sanguíneo. En condiciones normales, la **tasa de filtración glomerular** (**TFG;** v. pág. 732) de los dos riñones es de 125 ml/min o 180 l/día. Esta tasa elevada de filtrado es necesaria para exponer con frecuencia (>10 veces al día) la totalidad del líquido extracelular (LEC) al escrutinio del epitelio del túbulo renal. Si no hubiera este recambio tan alto del LEC, solo se «aclararían» volúmenes pequeños de sangre por unidad de tiempo (v. pág. 731) de ciertos solutos y del agua. Este aclaramiento bajo tendría dos consecuencias nocivas para la excreción renal de los solutos que los túbulos renales *no pueden secretar.*

En primer lugar, en el caso de un aumento brusco del nivel plasmático de un material tóxico originado a partir del metabolismo o procedente de la ingesta de líquido o de alimentos, se retrasaría la excreción de dicha sustancia. Un flujo sanguíneo alto y una TFG elevada les permite a los riñones eliminar rápidamente materiales nocivos mediante filtración.

Una segunda consecuencia de un aclaramiento bajo sería que los valores plasmáticos en estado estacionario serían muy altos en el caso de los productos de desecho que dependan de la filtración para su excreción. En el ejemplo siguiente de Robert Pitts, uno de los personajes más importantes de la fisiología renal, se muestra la importancia de este concepto. Consideremos a dos individuos que consumen una dieta con 70 g/día de proteínas, uno con una función renal normal (TFG de 180 l/día) y el otro con una reducción notoria de esta (TFG de 18 l/día). Cada individuo produce 12 g/día de nitrógeno en forma de urea (nitrógeno ureico) derivada de las proteínas de la dieta que debe excretar por la orina. Sin embargo, estos dos individuos logran un equilibrio de urea con cifras en sangre muy diferentes. Adoptemos la suposición simplificada de que los túbulos ni absorben ni secretan urea, de modo que la urea *solamente* puede excretarse y que *toda* la urea filtrada se excreta. El individuo normal puede excretar 12 g/día de nitrógeno ureico de 180 litros del plasma con una [nitrógeno ureico en sangre] de 12 g/180 l, o 6,7 mg/dl. En el paciente con nefropatía terminal, cuya TFG puede ser solamente del 10% de la normal, para excretar 12 g/día de nitrógeno ureico se necesita que cada uno de los 18 litros del plasma filtrado tenga un valor de nitrógeno ureico que sea 10 veces mayor, es decir, 67 mg/dl. De este modo, excretando la misma cantidad de nitrógeno ureico para mantener el estado estacionario, se necesitará una concentración de nitrógeno ureico en el plasma mucho mayor en el paciente con NPT que en el paciente con una función renal normal.

El aclaramiento de inulina es una medida de la TFG

El **marcador glomerular** ideal para medir la TFG sería una sustancia X que tuviera la misma concentración en el filtrado glomerular y en el plasma, y que no se reabsorbiese, secretase, sintetizase, degradase o acumulase en los túbulos (tabla 34-1). En la ecuación 33-4 vimos que:

$$\overbrace{\underbrace{P_X}_{\frac{mg}{ml}} \cdot \underbrace{FG}_{\frac{ml}{min}}}^{\text{Entrada al espacio de Bowman}} = \overbrace{\underbrace{U_X}_{\frac{mg}{ml}} \cdot \underbrace{\dot{V}}_{\frac{ml}{min}}}^{\text{Salida a la orina}} \qquad \textbf{(34-1)}$$

donde P_X es la concentración del soluto en el plasma, TFG es la suma del flujo de volumen del filtrado desde el plasma hacia todos los espacios de Bowman, U_X es la concentración en orina del soluto y $\dot{V}$ es el flujo de orina. Reordenando esta ecuación tenemos:

$$FG = \frac{U_X \times \dot{V}}{P_X} \qquad \textbf{(34-2)}$$

$$\frac{ml}{min} = \frac{(mg/ml) \times (ml/min)}{(mg/ml)}$$

Obsérvese que la ecuación 34-2 tiene la misma forma que la ecuación del aclaramiento (v. ecuación 33-3) y es idéntica a la

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

booksmedicos.org

booksmedicos.org

ecuación 33-5. Así pues, el aclaramiento plasmático de un marcador glomerular es la TFG. N34-1

La **inulina** es un polímero exógeno de fructosa parecido al almidón que se extrae de la alcachofa de Jerusalén y que tiene un peso molecular de 5.000 Da. Se filtra libremente en el glomérulo, pero no se reabsorbe ni se secreta por los túbulos renales (fig. 34-1*A*). La inulina también cumple los requisitos adicionales enumerados en la tabla 34-1 para un marcador glomerular ideal.

Asumiendo que la TFG no cambia, tres pruebas demuestran que el aclaramiento de la inulina es un marcador adecuado de la TFG. En primer lugar, como se muestra en la figura 34-1*B*, la tasa de excreción de la inulina ($U_{In} \cdot \dot{V}$) es directamente proporcional a la concentración de inulina en plasma (P_{In}), tal y como se infiere de la ecuación 34-2. La pendiente en la figura 34-1*B* es el aclaramiento de la inulina. En segundo lugar, el aclaramiento de la inulina es independiente de la concentración plasmática de inulina (v. fig. 34-1*C*). Esta conclusión ya quedaba implícita en la figura 34-1*B*, en la cual no varía la pendiente (es decir, el aclaramiento de inulina) con la P_{In}. En tercer lugar, el aclaramiento de inulina es independiente del flujo de orina (v. fig. 34-1*D*). Para una P_{In} concreta, la cantidad total de inulina en la orina no se modifica después de que los corpúsculos renales hayan filtrado la inulina. De este modo, la dilución de este marcador glomerular en una gran cantidad de orina o su concentración en un volumen pequeño no modificará la cantidad total de inulina excretada ($U_{In} \cdot \dot{V}$). Si el flujo de orina es alto, la concentración de inulina en orina será proporcionalmente baja, y viceversa. Como el producto ($U_{In} \cdot \dot{V}$) es fijo, el cociente ($U_{In} \cdot \dot{V}$)P_{In} también lo es.

Dos líneas de evidencia aportan una prueba directa de que el aclaramiento de inulina representa la TFG. En primer lugar, Richards y colaboradores demostraron en 1941, al recolectar el filtrado de un solo glomérulo, que la concentración de inulina en el espacio de Bowman del riñón de mamíferos es la misma que en el plasma. De este modo, la inulina se filtra libremente. En segundo lugar, al perfundir túbulos aislados con cantidades conocidas de

TABLA 34-1 Criterios para el uso de una sustancia para medir la TFG

1. La sustancia debe filtrarse libremente en los glomérulos.
2. La sustancia no debe reabsorberse ni secretarse por los túbulos renales.
3. La sustancia no debe sintetizarse, degradarse o acumularse en los riñones.
4. La sustancia debe ser fisiológicamente inerte (atóxica y sin efectos sobre la función renal).

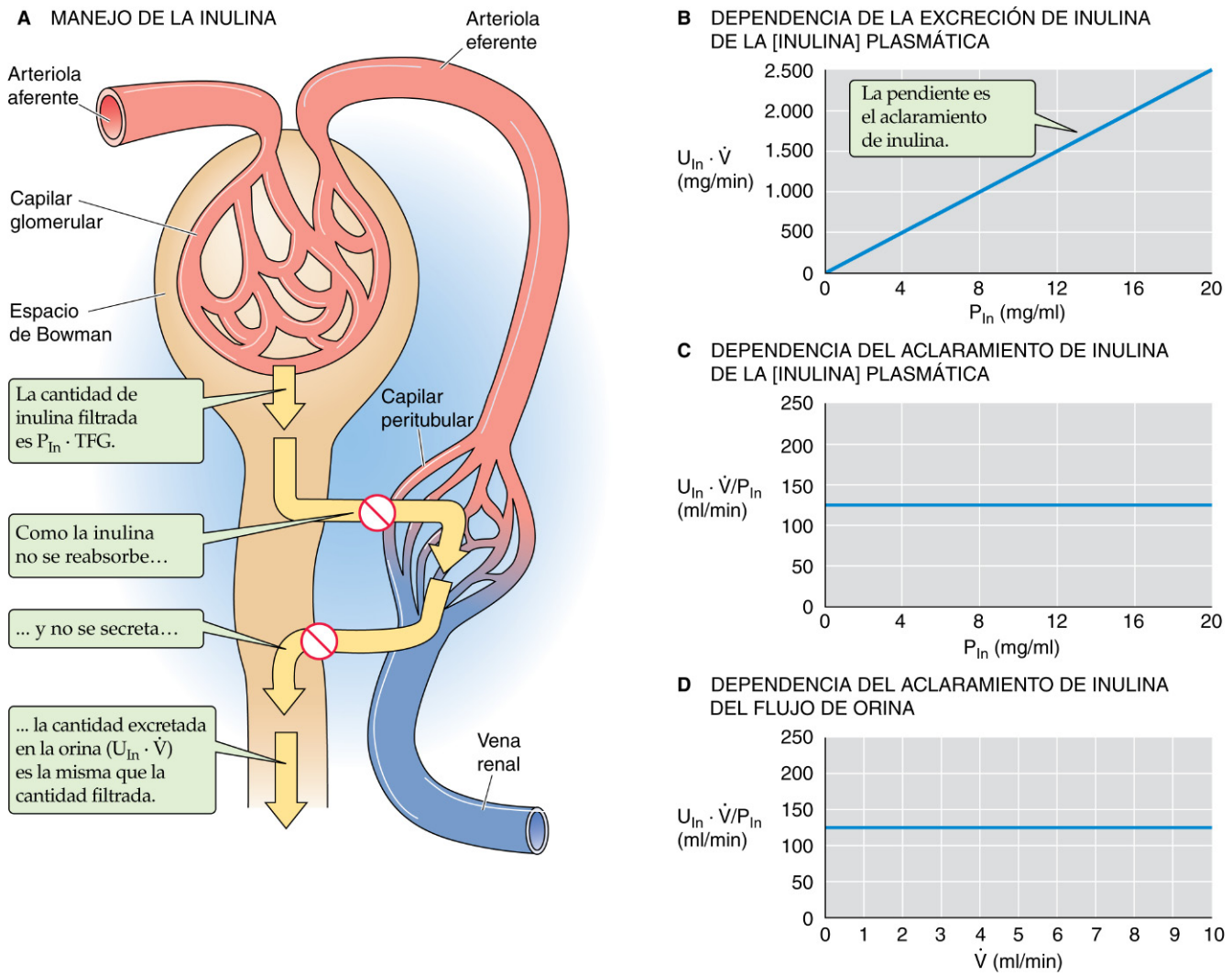


Figura 34-1 Aclaramiento de la inulina.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N34-1 Unidades del aclaramiento

Colaboración de Erich Windhager y Gerhard Giebisch

Los valores del aclaramiento se expresan normalmente en mililitros de plasma **total** por minuto, aunque el plasma consta de un 93% de «agua» y un 7% de proteínas, y solamente es el «agua plasmática», es decir, la solución plasmática libre de proteínas que incluye a todos los solutos lo bastante pequeños como para sufrir filtración, la que sufrirá la filtración glomerular. Como ya se señaló en el capítulo 5 (v. tabla 5-2), las concentraciones de los solutos plasmáticos pueden expresarse en milimoles por litro de plasma total, o en milimoles por litro de plasma libre de proteínas (es decir, agua plasmática). Por costumbre, los laboratorios clínicos expresan los valores en milimoles (o miligramos) por decilitro de **plasma,** no de **agua plasmática.** Cuando decimos que la TFG es de 125 ml/min, pretendemos decir que cada minuto los riñones filtran todos los iones y los solutos pequeños contenidos en 125 ml de *plasma*. Sin embargo, como la sangre capilar glomerular retiene las proteínas, solamente aparecen en la cápsula de Bowman 0,93 × 125 ml = 116 ml de **agua plasmática.** No obstante, la TFG se define en términos de **volumen de plasma sanguíneo** filtrado por minuto en lugar de **volumen de solución plasmática libre de proteínas** que en realidad llega al espacio de Bowman (es decir, el filtrado).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

inulina marcada, Marsh y Frasier demostraron que los túbulos renales no secretan ni reabsorben inulina.

Aunque el aclaramiento de inulina es el método más fiable para medir la TFG, no resulta útil en la práctica clínica. La inulina debe administrarse por vía intravenosa para alcanzar valores plasmáticos razonablemente constantes. Otro escollo es que los análisis químicos para determinar los valores de inulina en plasma y orina son lo suficientemente exigentes como para que su aplicación de rutina no sea el método más idóneo en un laboratorio clínico.

El valor normal para la TFG en un hombre de 70 kg es de unos 125 ml/min. Los estudios de población demuestran que la TFG es proporcional al área de superficie corporal. Como esta área para un hombre normal de 70 kg es de 1,73 m^2, la TFG normal en los hombres suele expresarse como 125 ml/min por 1,73 m^2 del área de superficie corporal. En las mujeres esta cifra es de 110 ml/min por 1,73 m^2. La edad es una segunda variable. La TFG es muy baja en el recién nacido debido al desarrollo incompleto de unidades glomerulares funcionantes. A partir de los 2 años de edad, la TFG se normaliza para el área de superficie corporal y disminuye gradualmente con la edad como consecuencia de la pérdida progresiva de nefronas funcionantes.

El aclaramiento de creatinina es un índice clínico útil de la TFG

Como la inulina no es un marcador conveniente para las pruebas clínicas de rutina, los nefrólogos utilizan otros compuestos que tienen aclaramientos similares a los de la inulina. El compuesto utilizado con más frecuencia en estudios humanos es el ^{125}I-iotalamato. Sin embargo, incluso el ^{125}I-iotalamato debe infundirse por vía intravenosa y normalmente solo se utiliza en estudios experimentales clínicos, más que en la práctica clínica.

Los problemas de la infusión intravenosa de un marcador para la TFG pueden evitarse por completo usando una sustancia *endógena* con propiedades parecidas a las de la inulina. La **creatinina** es una de esas sustancias y normalmente se utiliza el **aclaramiento de creatinina (C_{Cr})** para calcular la TFG en el ser humano. Los túbulos secretan creatinina hasta cierto grado, lo que provocaría una sobreestimación del 20% de la TFG en el ser humano. Además, cuando la TFG disminuye hasta valores muy bajos en la insuficiencia renal crónica, la sobreestimación de la TFG por el C_{Cr} se vuelve más apreciable. En la práctica clínica, la determinación del C_{Cr} es un medio sencillo y fiable para valorar la TFG y dicha determinación evita la necesidad de inyectar sustancias al paciente. Simplemente se obtienen muestras de sangre venosa y orina en las que se analiza la concentración de creatinina con un cálculo simple (v. ecuación 34-3 más adelante). Aunque el C_{Cr} puede sobreestimar el valor absoluto de la TFG, es extremadamente útil valorar los cambios del C_{Cr} con el fin de monitorizar los cambios relativos de la TFG en los pacientes.

La fuente de creatinina plasmática es el metabolismo normal de la **creatina fosfato** del músculo. Este metabolito genera creatinina a un ritmo de 20 a 25 mg/kg de peso corporal al día (es decir, 1,5 g/día en un hombre de 70 kg). En las mujeres este valor oscila entre 15 y 20 mg/kg peso corporal al día (es decir, 1,2 g/día en una mujer de 70 kg) debido a que su masa muscular es menor. En estado estacionario, el ritmo de excreción urinaria de creatinina iguala este ritmo de producción metabólica. Como la producción metabólica de creatinina depende en gran medida de la masa muscular, la excreción diaria de creatinina depende mucho del sexo, pero también de la edad, ya que los pacientes de edad más avanzada suelen tener menos masa muscular. Para determinar el C_{Cr}, el paciente recoge normalmente la orina a lo largo de un período de 24 horas y la muestra del plasma se obtiene mediante venopunción a una hora

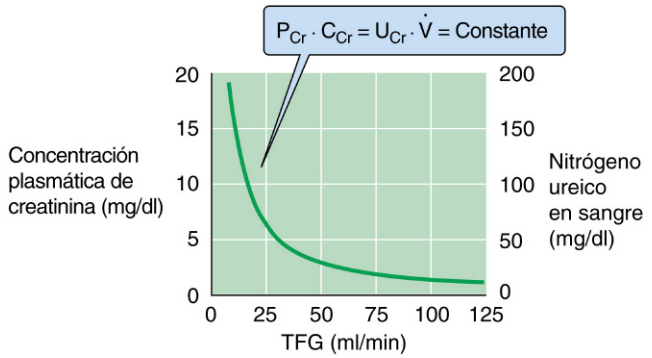


Figura 34-2 Dependencia de la TFG de la creatinina plasmática y del nitrógeno ureico. En el estado estacionario, la cantidad de creatinina que aparece en la orina al día ($U_{Cr} \cdot \dot{V}$) es igual a la tasa de producción. Como toda la creatinina filtrada ($P_{Cr} \cdot C_{Cr}$) aparece en la orina, el producto ($P_{Cr} \cdot C_{Cr}$) es igual a ($U_{Cr} \cdot \dot{V}$), que es constante. De este modo, la P_{Cr} debe aumentar a medida que disminuye el C_{Cr} (es decir, la TFG) y viceversa. Si asumimos que el riñón maneja la urea de la misma forma que la inulina, entonces una gráfica de nitrógeno ureico en sangre frente a la TFG tendrá la misma forma que la gráfica de la concentración de creatinina frente a la TFG.

concreta del día basándose en la suposición de que la producción y la excreción de creatinina están en estado estacionario.

Frecuentemente, los médicos llevan a cabo una simplificación adicional usando la **concentración plasmática endógena de creatinina (P_{Cr})**, que normalmente es de 1 mg/dl, como índice de la TFG instantánea. Esta prueba se basa en la relación inversa entre la P_{Cr} y el C_{Cr}:

$$C_{Cr} = \frac{U_{Cr} \cdot \dot{V}}{P_{Cr}} \approx \text{TFG} \qquad \textbf{(34-3)}$$

En estado estacionario, cuando la producción metabólica en el músculo es igual a la tasa de excreción urinaria ($U_{Cr} \cdot \dot{V}$) de creatinina y ambas se mantienen bastante constantes, esta ecuación predice que una gráfica de la P_{Cr} frente al C_{Cr} (es decir, P_{Cr} frente a TFG) es una hipérbole rectangular (fig. 34-2). Por ejemplo, la concentración plasmática de creatinina será de 1 mg/dl en una persona sana cuya TFG sea de 100 ml/min. El producto de la TFG (100 ml/min) y la P_{Cr} (1 mg/dl) será por tanto de 1 mg/min, que es la tasa tanto de producción como de excreción de creatinina. Si la TFG disminuyese bruscamente a 50 ml/min (fig. 34-3, parte superior), los riñones filtrarían y excretarían inicialmente menos creatinina (v. fig. 34-3, parte intermedia), aunque la tasa de producción permanezca invariable. Como resultado, la concentración plasmática de creatinina aumentará hasta un estado de equilibrio nuevo que se alcanzará a una P_{Cr} de 2 mg/dl (v. fig. 34-3, parte inferior). En este punto, el producto de la TFG reducida (50 ml/min) y la P_{Cr} elevada (2 mg/dl) será de nuevo igual a 1 mg/min, que es la tasa de producción endógena de creatinina. Del mismo modo, si la TFG disminuyese a una cuarta parte de lo normal, la P_{Cr} debería aumentar hasta 4 mg/dl. Este concepto se refleja en la hipérbole rectangular derecha de la figura 34-2. N34-2

El tamaño molecular y la carga eléctrica determinan la capacidad de filtración de los solutos a través de la barrera de filtración glomerular

La barrera de filtración glomerular consta de cuatro elementos (v. pág. 726): 1) el glucocáliz que recubre las células endoteliales; 2) las células endoteliales; 3) la membrana basal glomerular, y 4) los podocitos epiteliales. Las capas 1, 3 y 4 están recubiertas de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N34-2 Cálculo de la filtración glomerular estimada

Colaboración de Gerhard Giebisch, Peter Aronson, Walter Boron y Emile Boulpaep

Los médicos pueden usar la **concentración plasmática de creatinina (P_{Cr})** para calcular el C_{Cr}, es decir, la TFG **estimada (TFGe),** sin necesidad de recolectar orina. Los investigadores han formulado ecuaciones empíricas para calcular la TFGe basándose en los datos del paciente, incluyendo no solo la P_{Cr}, sino también parámetros como la edad, el peso, el sexo y la raza. Usando estas ecuaciones vemos que la excreción diaria de creatinina depende de la masa muscular, la cual depende a su vez de la edad, el peso, el sexo y la raza. Un ejemplo es la ecuación del **Estudio de modificación de la dieta en la nefropatía (*Modification of Diet in Renal Disease Study,* MDRD):**

$$\underbrace{\text{TFGe}}_{\text{ml/(min·1,73 m}^2\text{)}} = 175\,\underbrace{(P_{Cr})^{-1,154}}_{\text{mg/dl}} \cdot \underbrace{(\text{Edad})^{-0,203}}_{\text{Años}} \cdot (0,742\,[\textit{si mujer}]) \cdot (1,212\,[\textit{si afroamericano}]) \qquad \textbf{(NE 34-1)}$$

Así pues, el cálculo del **MDRD** tiene en cuenta la P_{Cr}, la edad, el sexo, y en Estados Unidos, si la persona es afroamericana o no. Como el MDRD se normaliza para el área de superficie corporal, no incluye el peso corporal.

Una mejora de la ecuación del MDRD fue el calculador para la TFGe del **Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration** (CKD-EPI, colaboración para la epidemiología de la enfermedad renal crónica) (http://www.qxmd.com/calculate-online/nephrology/ckd-epi-egfr):

$$\underbrace{\text{TFGe}}_{\text{ml/(min·1,73 m}^2\text{)}} = 141 \cdot \left[\text{menor de}\left(\frac{P_{Cr}}{k}\right) \text{o } 1\right]^{a} \cdot \left[\text{mayor de}\left(\frac{P_{Cr}}{k}\right) \text{o } 1\right]^{-1,209} \cdot (0,933)^{\text{Edad}} \cdot (1,018\,[\textit{si mujer}]) \cdot (1,159\,[\textit{si afroamericano}]) \qquad \textbf{(NE 34-2)}$$

En este caso, *k* es 0,7 para las mujeres y 0,9 para los hombres, y *a* es −0,329 para las mujeres y −0,411 para los hombres. En el primer término entre corchetes tomamos el *menor* de los cocientes de (P_{Cr}/k) o 1, mientras que en el segundo término entre corchetes tomamos el *mayor* de los cocientes de (P_{Cr}/k) o 1. Al igual que el cálculo del MDRD, la TFGe del CKD-EPI se normaliza para el área de superficie corporal (es decir, no incluye el peso corporal).

El calculador Cockcroft-Gault para la TFGe,

$$\underbrace{\text{TFGe}}_{\text{ml/min}} = \frac{140(\text{Edad}) \cdot \overbrace{(\text{Peso})}^{\text{kg}} \cdot (0,85[\textit{si mujer}])}{72\,\underbrace{(P_{Cr})}_{\text{mg/dl}}} \qquad \textbf{(NE 34-3)}$$

Tiene en cuenta la P_{Cr}, el peso (idealmente la masa magra corporal), el sexo y la edad. Por ejemplo, para un hombre de 22 años y 60 kg de peso, el calculador Cockcroft-Gault

$$\underbrace{\text{TFGe}}_{\text{ml/min}} = \frac{140(22) \cdot \overbrace{(60\text{ kg})}^{\text{kg}} \cdot (1\,[\textit{si hombre}])}{72\,\underbrace{(1,0)}_{\text{mg/dl}}} = 122\text{ ml / min} = 175\text{ l / día} \qquad \textbf{(NE 34-4)}$$

nos da una TFGe de 122 ml/min.

La National Kidney Foundation (NKF) recomienda que se calcule la TFGe con cada determinación de la P_{Cr}.

BIBLIOGRAFÍA

Cockcroft D, Gault MD. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron 1976;16:31-41.

Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. for the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI): A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann Intern Med 2009;150:604-12.

National Kidney Disease Education Program: GFR calculators. Última actualización el 25 de abril de 2012. http://nkdep.nih.gov/lab-evaluation/gfr-calculators.shtml.

National Kidney Disease Education Program: GFR MDRD calculator for adults (conventional units). Última actualización el 1 de marzo de 2012. http://www.niddk.nih.gov/health-information/health-communication-programs/nkdep/lab-evaluation/gfr-calculators/Pages/gfr-calculators.aspx. Consultada en octubre de 2015.

National Kidney Foundation: Calculators for health care professionals. http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/gfr_calculator. Consultada en octubre de 2015

QxMD: CKD-EPI eGFR. http://www.qxmd.com/calculate-online/nephrology/ckd-epi-egfr. Consultada en octubre de 2015.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

las cargas negativas de los proteoglucanos aniónicos. Determinadas mutaciones génicas que causan una excreción urinaria excesiva de albúmina (síndrome nefrótico; v. pág. 727) afectan por lo general a las proteínas del diafragma de la hendidura, lo que sugiere que las uniones entre podocitos adyacentes constituyen la barrera predominante a la filtración de las macromoléculas.

En la tabla 34-2 se resume la selectividad de la barrera glomerular para diferentes solutos calculada mediante el cociente de la concentración del soluto en el ultrafiltrado y en el plasma (UF_X/P_X). El cociente UF_X/P_X, conocido también como **coeficiente de cribado** para el soluto X, depende del peso molecular y del radio molecular efectivo. Los investigadores han usado dos estrategias para calcular el UF_X/P_X. La primera, que es válida para todos los solutos, es la técnica de **micropunción** (v. fig. 33-9*A*). La obtención de muestras de líquido del espacio de Bowman nos permite medir directamente la UF_X y a partir de ella podemos calcular el cociente UF_X/P_X. La segunda técnica, que solamente es válida para solutos que el riñón ni absorbe ni secreta, consiste en calcular el **cociente de aclaramiento** (v. pág. 733), N34-3 que es el cociente de los aclaramientos de X (C_X) y de la inulina (C_{In}).

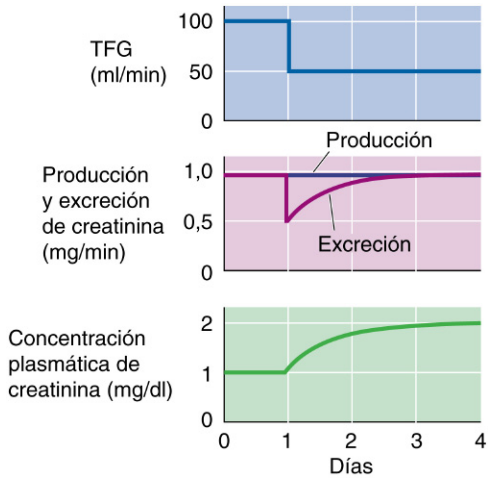


Figura 34-3 Efecto del descenso brusco de la TFG sobre la concentración plasmática de creatinina.

La inspección de la tabla 34-2 muestra que las sustancias de **peso molecular** bajo (<5.500 Da) y de **radio molecular efectivo** pequeño (p. ej., agua, urea, glucosa e inulina) aparecen en el filtrado en la misma concentración que en el plasma ($UF_X/P_X \approx 1$). En estos casos no se produce ningún cribado del contenido del líquido que se desplaza a través de los «poros» glomerulares, de manera que el agua que se mueve a través de las hendiduras de filtración mediante convección arrastra con ella a los solutos. N34-4 Como resultado, la concentración del soluto en el filtrado es la misma que en el plasma. La situación es diferente para las sustancias con un peso molecular que es mayor de 14 kDa, como la lisozima. Cuanto más grande sea la molécula, más restringido será su paso.

Aparte del peso molecular y el radio, la **carga eléctrica** también ejerce una contribución importante a la permeabilidad selectiva de la barrera glomerular. La figura 34-4*A* es una representación gráfica del cociente de aclaramiento para moléculas de dextrano sin carga, con carga positiva y con carga negativa de tamaños moleculares variables. Podemos extraer dos conclusiones a partir de estos datos. La primera es que los dextranos *neutros* con un radio molecular efectivo <2 nm pasan fácilmente a través de la barrera glomerular.

TABLA 34-2 Selectividad de la permeabilidad de la barrera glomerular

SUSTANCIA	PESO MOLECULAR (Da)	RADIO MOLECULAR EFECTIVO* (nm)	CONCENTRACIÓN RELATIVA EN EL FILTRADO (UF_X/P_X)
Na^+	23	0,10	1,0
K^+	39	0,14	1,0
Cl^-	35	0,18	1,0
H_2O	18	0,15	1,0
Urea	60	0,16	1,0
Glucosa	180	0,33	1,0
Sacarosa	342	0,44	1,0
Polietilenglicol	1.000	0,70	1,0
Inulina	5.200	1,48	0,98
Lisozima	14.600	1,90	0,8
Mioglobina	16.900	1,88	0,75
Lactoglobulina	36.000	2,16	0,4
Albúmina del huevo	43.500	2,80	0,22
Proteína de Bence Jones	44.000	2,77	0,09
Hemoglobina	68.000	3,25	0,03
Albúmina sérica	69.000	3,55	<0,01

*El radio molecular efectivo es el radio de Einstein-Stokes, que es el radio de una esfera que difunde al mismo ritmo que la sustancia de estudio.
Datos de Pitts RF: Physiology of the Kidney and Body Fluids, 3rd ed. Chicago, Year Book Medical Publishers, 1974.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N34-3 Cociente de aclaramiento

Colaboración de Erich Windhager y Gerhard Giebisch

El cociente o tasa de aclaramiento es el cociente de los aclaramientos de X (C_X) y de la inulina (C_{In}):

$$\frac{C_X}{C_{In}} = \frac{(U_X \times \dot{V})/P_X}{(U_{In} \cdot \dot{V})/P_{In}} = \frac{U_X/P_X}{U_{In}/P_{In}} \qquad \textbf{(NE 34-5)}$$

Los símbolos U, $\dot{V}$ y P tienen los mismos significados que en el capítulo 33: a saber, U es la concentración de la orina, $\dot{V}$ es el flujo de orina, P_X es la concentración plasmática del soluto X y P_{In} es la concentración plasmática de la inulina. Podemos reagrupar los términos en el cociente del extremo derecho para generar la expresión siguiente:

$$\frac{C_X}{C_{In}} = \frac{U_X/(U_{In}/P_{In})}{P_X} \qquad \textbf{(NE 34-6)}$$

Ahora demostraremos que si los túbulos no transportan ni el soluto X ni la inulina, el numerador $U_X/(U_{In}/P_{In})$ es de hecho la concentración de X en la cápsula de Bowman, UF_X, donde el símbolo UF significa ultrafiltrado. Entre la cápsula de Bowman y la orina final, la reabsorción de agua por los túbulos debería haber concentrado en la misma medida tanto la inulina como el soluto X, de modo que no se secretase ni se absorbiese inulina ni el soluto X. La magnitud en la que se ha concentrado la orina es sencillamente U_{In}/P_{In}. Por tanto, si conocemos la concentración de X en la orina, dividimos sencillamente U_X por U_{In}/P_{In} para obtener la concentración de X en la cápsula de Bowman:

$$U_X/(U_{In}/P_{In}) = UF_X \qquad \textbf{(NE 34-7)}$$

Por tanto, en la ecuación NE 34-6 podemos sustituir el término $U_X/(U_{In}/P_{In})$ por UF_X:

$$\frac{C_X}{C_{In}} = \frac{UF_X}{P_X} \qquad \textbf{(NE 34-8)}$$

De este modo, el cociente UF_X/P_X es el mismo que el **cociente de aclaramiento,** que es el valor en la columna más hacia la derecha de la tabla 34-2. El cociente de aclaramiento es un índice del coeficiente de cribado (UF_X/P_X) de la barrera de filtración glomerular para el soluto X.

N34-4 Filtración de solutos a través de poros llenos de agua

Colaboración de Erich Windhager y Gerhard Giebisch

La filtración de solutos a través de la barrera capilar glomerular puede ejemplificarse como el movimiento de moléculas a través de poros llenos de agua. El flujo de un soluto X (J_X) a través de dichos poros glomerulares, es decir, el ritmo al cual el soluto X atraviesa un área unitaria de la barrera, es la suma del flujo de convección y de difusión:

$$\begin{array}{lcl} \text{Flujo total} & = & \text{Flujo de convección} + \text{Flujo de difusión} \\ J_X & = & J_V[X]_p(1-\sigma_x) + (\text{Permeabilidad de X}) \times (P_X - UF_X) \end{array}$$

(NE 34-9)

En esta ecuación, J_V es el flujo del *volumen de líquido* a través de la barrera, el cual es proporcional a la TFG. P_X y UF_X son las concentraciones del soluto en el plasma y el filtrado, respectivamente*. σ_X es el coeficiente de reflexión para X (v. pág. 468). El **coeficiente de reflexión** es una medida de la eficiencia con la que la barrera restringe o «refleja» el movimiento del soluto X a medida que el agua se desplaza a través de la barrera mediante un flujo de convección. σ_X varía entre cero (cuando el movimiento de convección de X no tiene restricciones) y la unidad (cuando el soluto no puede pasar en absoluto a través del poro junto con el agua). Utilizamos aquí el término «permeabilidad» con el mismo sentido que «coeficiente de permeabilidad» en la página 108 y en N5-6.

Como vimos en la página 742 y en la tabla 34-2, el cociente filtrado/filtrando (UF_X/P_X), conocido también como coeficiente de cribado, es la unidad para los solutos pequeños como urea, glucosa, sacarosa e inulina. Para estos solutos, la filtración no da lugar al desarrollo de un gradiente de concentración a través de la barrera glomerular. En otras palabras, ($P_X - UF_X$) es cero. De este modo, desaparece el flujo de difusión en la ecuación NE 34-9 y todo el movimiento de las moléculas pequeñas debe producirse mediante convección.

En el caso de las moléculas más grandes, *tanto* el término convección como difusión de la ecuación NE 34-9 contribuyen al flujo del soluto X. A una TFG normal, cualquier restricción al movimiento de X (es decir, $\sigma_X > 0$) hará que la concentración de X sea menor en el filtrado que en el plasma ($UF_X < P_X$). Como resultado, hay un gradiente de concentración a favor de la difusión de X desde el plasma hacia el espacio de Bowman, tal y como se describe en la ecuación NE 34-9. Dos factores favorecerán la contribución relativa del componente de difusión. En primer lugar, cuanto mayor sea la restricción de la barrera al soluto, menor será la concentración de X en el filtrado y, por tanto, mayor será la fuerza impulsora para la difusión. En segundo lugar, cuanto mayor sea la TFG, mayor será el flujo de agua hacia el espacio de Bowman, mayor será la concentración de X remanente en el capilar y, por tanto, mayor será la fuerza impulsora para la difusión de X.

En el caso de las moléculas con restricción parcial, cuanto mayor sea la TFG, menor será el cociente filtrado/filtrando. En el caso extremo de que la TFG disminuya hasta cero, el cociente filtrado/filtrando se aproximará a la unidad, ya que incluso las moléculas relativamente grandes llegarán a la larga al equilibrio de difusión. Por otra parte, si la TFG aumenta hasta cifras muy altas, predomina el flujo de convección del agua que transporta concentraciones bajas de solutos con restricción parcial y disminuye el cociente de concentración del filtrado/filtrando. Como la TFG está influida por factores hemodinámicos, como la presión arterial (v. págs. 745-750), deben controlarse cuidadosamente estos factores y, por tanto, la TFG, cuando se intentan usar los cocientes de aclaramiento de las macromoléculas para caracterizar la permeabilidad glomerular.

*¡Atención! No confundir la P_x, o permeabilidad de X, con la concentración de X en el plasma sanguíneo, que viene expresada por una P_X sin cursiva, tal y como se comenta en N33-6.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

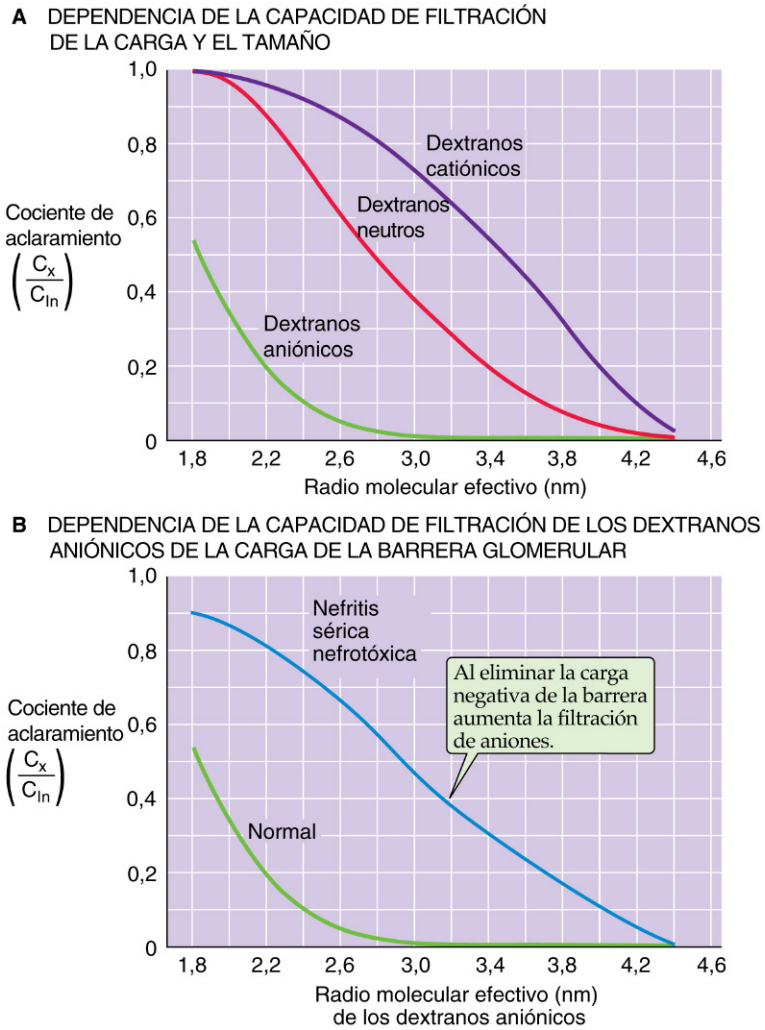


Figura 34-4 Cociente de aclaramiento de dextranos. (Datos de Bohrer MP, Baylis C, Humes HD, et al: Permselectivity of the glomerular capillary wall: Facilitated filtration of circulating polycations. J Clin Invest 61:72–78, 1978.)

Para los dextranos con un radio mayor, el cociente de aclaramiento disminuye al aumentar el tamaño molecular, de modo que el paso cesa cuando el radio supera los 4,2 nm. La segunda es que los dextranos *aniónicos* (p. ej., dextranos sulfatos) tienen restringida la filtración, mientras que los dextranos *catiónicos* (p. ej., dietilaminoetil dextranos) pasan más fácilmente al filtrado. En el caso de los dextranos cargados negativamente, la relación entre la carga y la capacidad de filtración se caracteriza por un desplazamiento hacia la izquierda de la curva que relaciona el tamaño molecular con el cociente de aclaramiento, mientras que lo contrario sucede para los dextranos cargados positivamente.

Los resultados que acabamos de describir sugieren que la barrera de filtración glomerular tiene una carga negativa neta que restringe el movimiento de los aniones, pero facilita el movimiento de los cationes. En algunos modelos experimentales de glomerulonefritis en los que la barrera glomerular pierde su carga negativa, está aumentada la permeabilidad de la barrera a las macromoléculas cargadas negativamente. La figura 34-4*B* compara los cocientes de aclaramiento del dextrano sulfato en ratas normales y en ratas con nefritis sérica nefrotóxica. Los cocientes de aclaramiento del dextrano sulfato son uniformemente mayores en los animales con nefritis. La interpretación es que el proceso patológico destruye las cargas negativas en la barrera de filtración y acelera el paso de los dextranos cargados negativamente. La curva roja de la figura 34-4*A* muestra que un dextrano neutro con el mismo radio efectivo que la albúmina (es decir, 3,5 nm) tendría un cociente de aclaramiento de 0,1, lo que permitiría una filtración y una excreción sustanciales. Sin embargo, como la albúmina tiene una carga muy negativa, su cociente de aclaramiento es prácticamente cero, parecido al de los dextranos aniónicos (v. fig. 34-4*A*, curva verde) y no se filtra. Las enfermedades glomerulares que causan la pérdida de la carga negativa en la barrera glomerular dan lugar al desarrollo de albuminuria. Las enfermedades glomerulares que generan tasas de filtración de la albúmina altas pueden dar lugar a una concentración plasmática de la albúmina baja y al desarrollo de edema (v. cuadro 20-1), una situación clínica conocida como **síndrome nefrótico.** N34-5

La presión hidrostática en los capilares glomerulares favorece la ultrafiltración glomerular, mientras que la presión oncótica en los capilares y la presión hidrostática en el espacio de Bowman se oponen a ella

Al igual que sucede para la filtración en otros lechos capilares (v. págs. 467-468), la ultrafiltración glomerular depende del producto del coeficiente de ultrafiltración (K_f) y de las fuerzas de Starling netas.

$$TFG = K_f \cdot \underbrace{[(P_{GC} - P_{BS}) - (\pi_{GC} - \pi_{BS})]}_{P_{UF}} \quad \textbf{(34-4)}$$

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N34-5 Efectos de la forma molecular sobre la selectividad de la permeabilidad

Colaboración de Gerhard Giebisch y Erich Windhager

Aparte del tamaño molecular (es decir, el radio molecular efectivo) y de la carga eléctrica, la forma de las macromoléculas también puede afectar a la selectividad de la permeabilidad de la barrera glomerular. De este modo, dos moléculas pueden difundir al mismo ritmo y tener por tanto los mismos **radios moleculares efectivos,** pero con formas diferentes. Las moléculas rígidas o globulares tienen cocientes de aclaramiento menores (es decir, coeficientes de cribado) que las moléculas de un tamaño similar (p. ej., dextranos), pero sumamente deformables.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

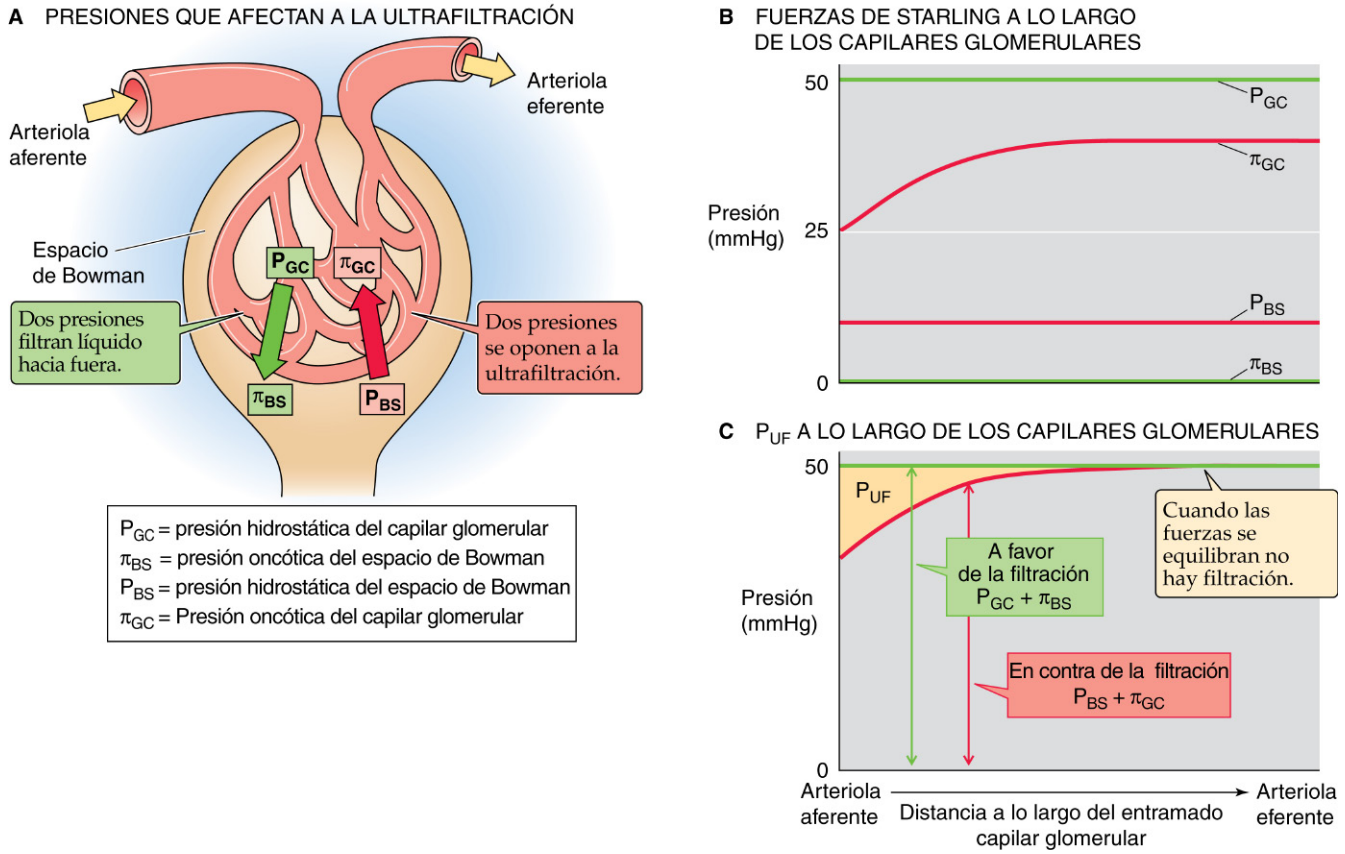


Figura 34-5 Ultrafiltración glomerular. En **B,** la presión oncótica del capilar glomerular (π_{GC}), que parte desde el valor de la sangre arterial normal, aumenta a medida que la ultrafiltración elimina líquido del capilar. En **C,** la P_{UF} es la presión impulsora neta que favorece la ultrafiltración. N34-9

La figura 34-5*A* proporciona una visión esquemática de las fuerzas impulsoras que influyen en la ultrafiltración. La **presión hidrostática en el capilar glomerular (P_{GC})** favorece la ultrafiltración. La **presión hidrostática en el espacio de Bowman (P_{BS})** se opone a la ultrafiltración. La **presión oncótica en el capilar glomerular (π_{GC})** se opone a la ultrafiltración. La **presión oncótica en el filtrado del espacio de Bowman (π_{BS})** favorece la ultrafiltración. Así pues, dos fuerzas favorecen la filtración (P_{GC} y π_{BS}) y dos se oponen a ella (P_{BS} y π_{GC}).

La **presión neta de ultrafiltración (P_{UF})** en cualquier punto a lo largo de los capilares glomerulares es la diferencia entre la diferencia de presión hidrostática y la diferencia de presión oncótica entre el capilar y el espacio de Bowman. De este modo, la TFG es proporcional a la **presión hidrostática neta ($P_{GC} - P_{BS}$)** menos la **presión oncótica neta ($\pi_{GC} - \pi_{BS}$).**

En lo que se refiere a la diferencia de presión hidrostática, la disposición peculiar con la que las arteriolas aferente y eferente flanquean al capilar glomerular mantiene el primer término, P_{GC}, en unos 50 mmHg (v. fig. 34-5*B*), un valor que es el doble de alto que en la mayoría del resto de capilares (v. págs. 467-468). Además, las determinaciones directas de la presión en roedores demuestran que la P_{GC} disminuye poco entre los extremos aferente y eferente de los capilares glomerulares. El segundo término de la presión hidrostática, P_{BS}, es de unos 10 mmHg y no varía a lo largo del capilar.

En lo que se refiere a las presiones oncóticas, el primer término, π_{BS}, es muy pequeño (v. fig. 34-5*B*). El segundo término, π_{GC}, parte de los 25 mmHg al principio del capilar. Como consecuencia de la producción continua de filtrado glomerular libre de proteínas y de la concentración resultante de proteínas plasmáticas, la presión oncótica del líquido que queda en el capilar glomerular aumenta de manera progresiva a lo largo del capilar.

La figura 34-5*C* compara las dos presiones que *favorecen* la ultrafiltración ($P_{GC} + \pi_{BS}$) con las dos presiones que se *oponen* a ella ($P_{BS} + \pi_{GC}$) y demuestra cómo varían a lo largo del capilar glomerular. El rápido incremento en la presión oncótica de la sangre capilar (π_{GC}) es el motivo principal por el que las fuerzas que favorecen o que se oponen a la filtración se equilibran entre sí en un punto situado a cierta distancia antes del extremo del capilar glomerular. Más allá de este punto, la P_{UF} es cero y se dice que el sistema está en **equilibrio de filtración** (es decir, sin filtración).

Obsérvese que el K_f en la ecuación 34-4 es el producto de la conductividad hidráulica del capilar (L_p) por el área de superficie efectiva disponible para la filtración (S_f), tal y como se define en la tabla 20-4. Se suele usar el K_f ya que resulta experimentalmente difícil asignar valores a la L_p o a la S_f. El valor del K_f de la barrera de filtración glomerular excede por mucho más de un orden de magnitud al del K_f del resto de lechos capilares sistémicos combinados. Esta diferencia en los valores del K_f es responsable de la enorme diferencia en la filtración, de unos 180 l/día en los riñones (que reciben aproximadamente el 20% del gasto cardíaco), comparado con los 20 l/día (v. págs. 475-476) en los extremos *arteriolares* combinados de los lechos capilares en el resto del cuerpo (que reciben el 80% restante).

Cambios en el área de la superficie capilar glomerular secundarios a cambios en la contractilidad de las células mesangiales (v. pág. 727) pueden causar cambios sustanciales en el componente S_f del K_f. Estas células responden a hormonas sistémicas extrarrenales como la angiotensina II (ANG II), la arginina-vasopresina (AVP) y la hormona paratiroidea. Las células mesangiales también

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N34-9 Fuerzas de Starling a lo largo del capilar glomerular

Colaboración de Walter Boron

La curva de la π_{GC} en la figura 34-5*B* es el resultado de la simulación informática en la que se basa la ecuación 34-4 (mostrada aquí como ecuación NE 34-10):

$$TFG = K_f \cdot \underbrace{[(P_{GC} - P_{BS}) - (\pi_{GC} - \pi_{BS})]}_{P_{UF}} \quad \textbf{(NE 34-10)}$$

Del texto recordamos que, por definición, la FF está relacionada con la **TFG** y el **FPR** mediante la ecuación 34-6 (mostrada aquí como ecuación NE 34-11):

$$FF = \frac{FG}{FPR} \quad \textbf{(NE 34-11)}$$

Así pues,

$$FF \cdot FPR = TFG = K_f \cdot \underbrace{[(P_{GC} - P_{BS}) - (\pi_{GC} - \pi_{BS})]}_{P_{UF}}$$

$$FF = \frac{K_f}{FPR} \cdot \underbrace{[(P_{GC} - P_{BS}) - (\pi_{GC} - \pi_{BS})]}_{P_{UF}} \quad \textbf{(NE 34-12)}$$

$$FF = K_f^* \cdot \underbrace{[(P_{GC} - P_{BS}) - (\pi_{GC} - \pi_{BS})]}_{P_{UF}}$$

Obsérvese que K_f^* es meramente K_f/FPR.

La ecuación NE 34-10 se presenta en los libros de texto, incluido el nuestro, como si se aplicase a la **TFG macroscópica** (p. ej., 125 ml/min) que producen ambos riñones conjuntamente mediante la actuación de la totalidad de los 2.000.000 de sus glomérulos. En realidad, la ecuación NE 34-10 solo se aplica a la **TFG microscópica,** es decir, a una tasa de filtración en un punto en concreto a lo largo del capilar glomerular de un glomérulo particular*. Los motivos son que: 1) la π_{GC} y por tanto la P_{UF} cambian continuamente a lo largo del capilar glomerular, y 2) que el K_f y el perfil de la π_{GC} no son idénticos para todos los glomérulos. De este modo, la ecuación NE 34-10 realmente sólo es válida en un punto en concreto a lo largo de un capilar glomerular particular, donde π_{GC} tiene un valor concreto†. Lo mismo podría aplicarse para la ecuación NE 34-12. Para aclarar este punto, definiremos la **fracción de filtración microscópica (ff)** y su correspondiente K_f^*, relevante para un segmento pequeño de un capilar glomerular en concreto. A medida que avancemos distalmente por el capilar:

$$ff = k_f^* \cdot \underbrace{[(P_{GC} - P_{BS}) - (\pi_{GC} - \pi_{BS})]}_{P_{UF}} \quad \textbf{(NE 34-13)}$$

Aplicaremos a continuación la ecuación NE 34-13 en múltiples puntos a lo largo de un capilar teórico, dividiendo arbitrariamente el capilar en 100 segmentos idénticos. Para el primero de estos 100 segmentos, asumimos que todos los términos que determinan la P_{UF} tienen los valores mostrados en la figura 34-5*A* a la distancia (x) = 0:

P_{GC} = 50 mmHg
π_{GC} = 25 mmHg
P_{BS} = 10 mmHg
π_{BS} = 0 mmHg

Así pues, a x = 0, las presiones que favorecen la filtración son (P_{GC} + π_{BS}) = 50 mmHg (curva verde en la fig. 34-5*C*), mientras que las presiones que se oponen a la filtración son (P_{BS} + π_{GC}) = 35 mmHg (curva roja en fig. 34-5*C*). La **presión de ultrafiltración neta (P_{UF})** en el tiempo = 0 es por tanto 50 − 35 = 15 mmHg (distancia vertical entre las curvas verde y roja, de color oro en la fig. 34-5*C*).

A continuación aplicamos la ecuación NE 34-13, multiplicando esta $(P_{UF})_{Distancia=0}$ por un valor preasignado para K_f^*. Recuérdese que este valor de K_f^* se ha obtenido no solo del coeficiente de filtración microscópica *per se,* sino también del FPR microscópico, y se expresa en $(mmHg)^{-1}$. De este modo, el producto de K_f^* y P_{UF} en nuestro modelo es la fracción del volumen del LEC inicial (dentro del capilar glomerular) perdido en el primero de los 100 segmentos del capilar, es decir, la ff. Más adelante veremos que para un FPR formal, K_f^* tiene un valor de 0,0001765 $(mmHg)^{-1}$. Así pues, la fracción del LEC perdida desde el capilar en el primer 1% del capilar es:

$$\text{ff en los 100 primeros segmentos} = \frac{0{,}0001765}{\text{mmHg}} \cdot \underbrace{15\ \text{mmHg}}_{P_{UF}} = 0{,}265\% \quad \textbf{(NE 34-14)}$$

Es decir, cerca del 0,265% del LEC originariamente en el capilar se pierde (es decir, se filtra) en el primer 1% del capilar glomerular. Dicho de otra forma, una vez que la sangre ha pasado por la marca del 1%, el volumen del LEC que queda en el capilar glomerular sería solamente de 100% − 0,265% = 99,735% del principio.

Como la masa de proteínas en el LEC sanguíneo es fija (asumimos que no se filtran proteínas), π_{GC} debe aumentar por la fracción con la que disminuye el LEC. En nuestro ejemplo, al final del primer 1% de la distancia, π_{GC} sería (25 mmHg)/0,99735 ≅ 25,0664 mmHg. Posteriormente usaremos este nuevo valor de la π_{GC} para el cálculo de la segunda repetición (es decir, para el segundo incremento del 1%) y así sucesivamente hasta un total de 100 repeticiones; es decir, para la totalidad del 100% de la distancia. Al final de las 100 repeticiones podemos sumar los 100 valores de la ff microscópica para llegar a la FF macroscópica.

Es más difícil asignar el valor para K_f^*. Lo hacemos del siguiente modo. En primer lugar definimos el valor de la **TFG estándar** (que asumimos como 125 ml/min) y un valor de **FPR estándar** (600 ml/min). A continuación suponemos un valor provisional para el K_f^* estándar, lo introducimos en la ecuación de arriba, realizamos las 100 repeticiones y a continuación sumamos los 100 valores de ff para llegar al valor de FF macroscópica. A partir de este valor de la FF y del FPR calculamos la TFG usando la ecuación NE 34-11. Si este valor estándar provisional de K_f^* no produce la TFG deseada de 125 ml/min, realizamos otra suposición y repetimos el proceso hasta que llegamos finalmente al valor de **K_f^* estándar.** En nuestro caso, este valor de K_f^* estándar es 0,0001765 $(mmHg)^{-1}$. Obsérvese que este valor incluye al FPR estándar de 600 ml/min.

La curva de la π_{GC} en la figura 34-5*B* está hecha asumiendo un FPR «bajo» de 70,6 ml/min, frente al FPR estándar de 600 ml/min. El cociente de estos dos valores es 600/70,6 ≅ 8,5 … y en nuestro modelo incorporamos este FPR bajo multiplicando nuestro K_f^* estándar por un factor aproximado de 8,5, desde 0,0001765 $(mmHg)^{-1}$ a 0.0015 $(mmHg)^{-1}$.

Obsérvese que, como la π_{GC} aumenta exponencialmente desde su valor inicial de 25 mmHg a un valor asintótico de 40 mmHg, la P_{UF} disminuye exponencialmente desde un valor máximo de 15 mmHg hasta cero, como se demuestra por la distancia vertical entre las curvas verde y roja (área dorada) de la figura 34-5*C*.

Véase también N34-11.

*Este principio también se aplica a la versión de la ley de Fick que usamos para describir la difusión de los gases desde el aire alveolar a la sangre o viceversa. Véase la ecuación 30-4, que es la versión simplificada de la ecuación (análoga a la ecuación N34-10 de arriba) y la ecuación 30-9 más precisa.

†Como en el texto, estamos asumiendo que los valores del resto de parámetros son fijos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

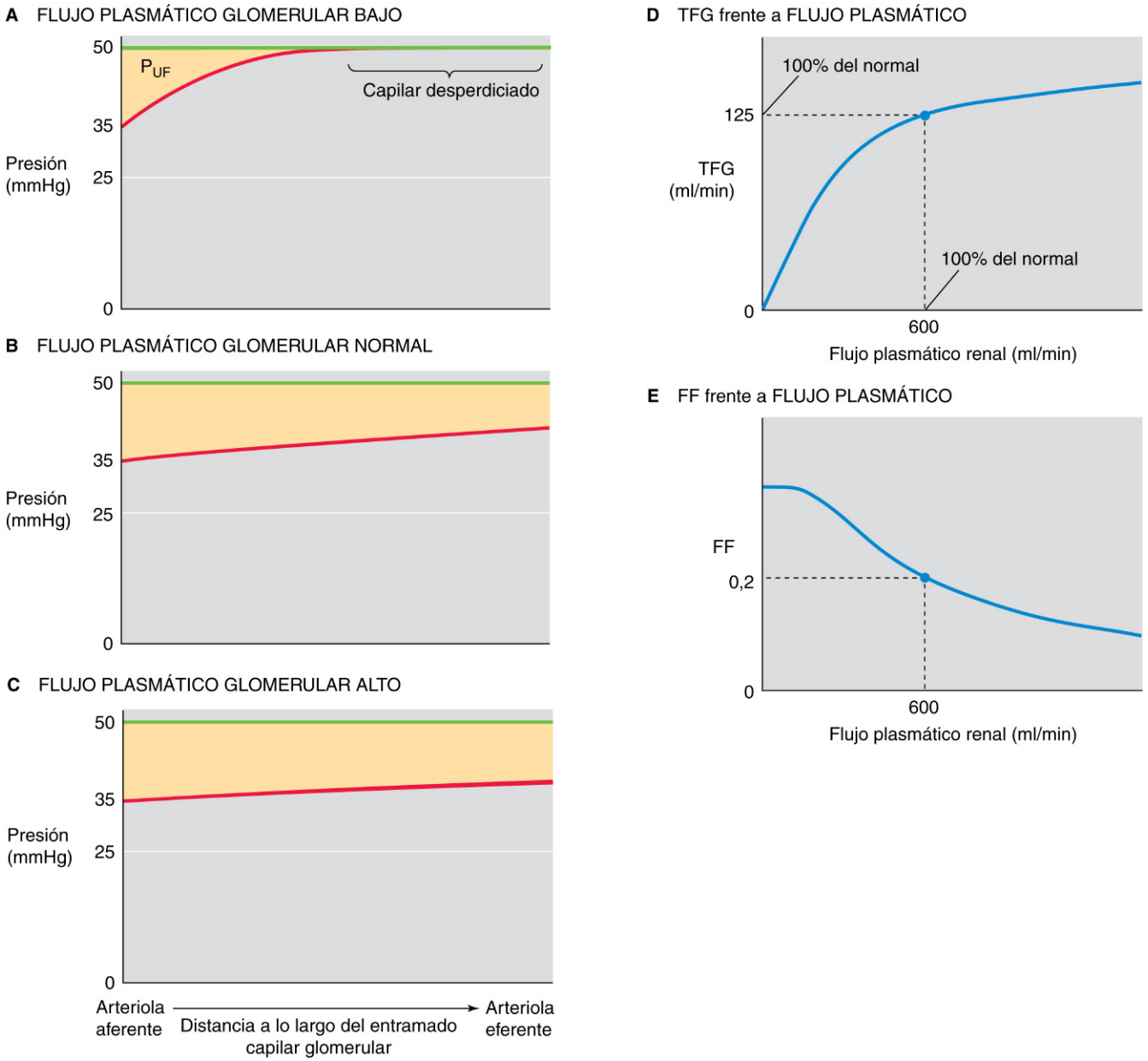


Figura 34-6 Dependencia de la TFG del flujo plasmático. N34-10

producen varias sustancias tensioactivas, como prostaglandinas y ANG II.

FLUJO SANGUÍNEO RENAL

El **flujo sanguíneo renal (FSR)** es aproximadamente de 1 l/min del total de 5 l/min del gasto cardíaco total. Si se normaliza en función del peso, este flujo sanguíneo supone unos 350 ml/min por cada 100 gramos de tejido, lo cual es unas 7 veces mayor que el flujo sanguíneo normalizado para el cerebro (v. pág. 558). **El flujo *plasmático* renal (FPR)** es:

$$FPR = (1 - Hto) \cdot FSR \qquad \textbf{(34-5)}$$

Para un hematocrito (Hto) de 0,40 (v. pág. 102), el FPR «normal» es de unos 600 ml/min.

El aumento del flujo plasmático glomerular da lugar a un aumento de la TFG

Con un flujo plasmático glomerular bajo, se llega al **equilibrio de filtración** a mitad de camino en el trayecto del capilar (fig. 34-6*A*). Con flujos plasmáticos mayores (es decir, normales para los seres humanos), el perfil de las presiones netas de ultrafiltración (P_{UF}) a lo largo del capilar glomerular se desplaza considerablemente hacia la derecha (v. fig. 34-6*B*), de manera que el punto de equilibrio se alcanzaría en un punto situado más allá del extremo del capilar. La incapacidad para alcanzar el equilibrio (**desequilibrio de filtración**) ocurre porque el aumento de aporte del plasma al capilar sobrepasa la capacidad del aparato de filtración para eliminar el líquido y aumentar por tanto la presión oncótica. Como resultado, la π_{GC} aumenta más lentamente a lo largo de la longitud del capilar.

El punto del equilibrio de filtración se desplaza distalmente (es decir, hacia la arteriola eferente) a medida que el flujo sanguíneo

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N34-10 Dependencia de la filtración glomerular y la fracción de filtración del flujo plasmático renal

Colaboración de Walter Boron

N34-9 describía nuestro modelo informático para generar gráficas de π_{GC} frente a la distancia a lo largo del capilar glomerular. Las curvas de la figura 34-6*A* son las mismas que las de la figura 34-5*C* y reflejan un **FPR** *bajo* de 70,6 ml/min. Para esta condición de FPR bajo, calculamos la curva de la π_{GC} usando un K_f^* de 0,0015 $(mmHg)^{-1}$. (Recordar de **N34-9** que K_f^* es la encarnación de la K_f microscópica y del FPR.) Como se describía en **N34-9**, sumando las filtraciones individuales a lo largo de los capilares conseguimos la **FF,** que en este caso es del 37,5%. Este es un punto cerca del extremo izquierdo de la curva en la figura 34-6*E*. Multiplicando el FPR por la FF logramos la **TFG** macroscópica, que es 26,47 ml/min, un valor bastante bajo. Este es un punto cerca del extremo izquierdo de la curva en la figura 34-6*D*.

Las curvas en la figura 34-6*B* representan un FPR *normal* de 600 ml/min. Para este FPR normal, calculamos la curva de la π_{GC} usando un K_f^* de 0,0001765 $(mmHg)^{-1}$. Sumando las filtraciones individuales a lo largo del capilar obtenemos una FF que en este caso es del 20,8%. Este es el punto marcado en la curva en la figura 34-6*E*. Multiplicando el FPR por la FF obtenemos la TFG macroscópica, que es el valor normal de 125 ml/min. Este es el punto marcado en la curva en la figura 34-6*D*.

Las curvas que aparecen en la figura 34-6*C* representan un FPR *alto* de 1.200 ml/min. Para este FPR alto calculamos la curva de la π_{GC} usando un K_f^* de 0,00008825 $(mmHg)^{-1}$, es decir, la mitad del valor en el ejemplo «normal». Sumando las filtraciones individuales a lo largo del capilar obtenemos la FF, que en este caso es del 11,9%. Este es un punto hacia el extremo de la derecha en la curva de la figura 34-6*E*. Multiplicando el FPR por la FF obtenemos la TFG macroscópica, que es el valor elevado de 142,6 ml/min. Este es un punto hacia el extremo derecho de la curva en la figura 34-6*D*.

Aplicando la estrategia señalada en **N34-9** generamos las curvas de la π_{GC} y, por tanto, los valores de la FF y de la TFG para una gama amplia de valores de FPR. Las gráficas de la figura 34-6*D* y *E* son los resultados de dichas simulaciones.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

glomerular aumenta desde valores bajos (v. fig. 34-6*A*) hasta normales (v. fig. 34-6*B*). Este desplazamiento tiene dos consecuencias importantes: en primer lugar, a medida que se progresa a lo largo del capilar, la P_{UF} (y por tanto la filtración) sigue siendo mayor cuando el flujo sanguíneo es más alto. La segunda es que una mayor cantidad de capilar glomerular se ve expuesto a la fuerza impulsora neta para la filtración, con lo que aumenta el área de superficie para la filtración. De este modo, el extremo del capilar que está «desaprovechado» a flujos plasmáticos bajos, en realidad está «en reserva» para contribuir cuando el flujo sanguíneo sea mayor.

Un incremento adicional en el flujo plasmático desplaza aún más el perfil de la π_{GC}, de modo que la P_{UF} es incluso mayor en cada punto a lo largo del capilar (v. fig. 34-6*C*). La FG de nefronas aisladas (TFGNA) es la suma de las filtraciones individuales a lo largo del capilar. De este modo, la TFGNA es proporcional al área amarilla que representa el producto de la P_{UF} y de la superficie efectiva (es decir, no desaprovechada) a lo largo del capilar. Como las áreas amarillas aumentan progresivamente desde la figura 34-6*A* a la figura 34-6*C,* la TFGNA aumenta con el flujo plasmático glomerular. Sin embargo, este incremento no es lineal. Si se compara con la situación normal, la TFG sumada para ambos riñones solo aumenta de forma moderada con un FPR *creciente,* pero disminuye notablemente al *disminuir* el FPR (v. fig. 34-6*D*). De hecho, las condiciones clínicas que causan un descenso agudo de la perfusión renal dan lugar a una disminución brusca de la TFG.

La relación entre la TFG y el FPR también define un parámetro conocido como **fracción de filtración (FF),** que es el volumen del filtrado que se forma a partir de un volumen concreto de plasma que entra en los glomérulos:

$$FF = \frac{TFG}{FPR} \qquad \textbf{(34-6)}$$

Como la TFG normal es de unos 125 ml/min y el FPR normal es de unos 600 ml/min, la FF es aproximadamente de 0,2. Como la TFG se satura a valores altos de FPR, la FF es mayor con flujos plasmáticos bajos que con flujos plasmáticos altos.

La dependencia de la TFG del FPR es análoga a la dependencia del transporte alveolar del O_2 y el CO_2 del flujo sanguíneo pulmonar (v. págs. 671-673).

Las resistencias arteriolares aferente y eferente controlan el flujo plasmático glomerular y la TFG

La microvasculatura renal tiene dos características singulares. En primer lugar, este lecho vascular tiene dos sitios de control para la resistencia, las arteriolas aferente y eferente. En segundo lugar, posee dos lechos capilares en serie, los capilares glomerulares y los peritubulares. Como consecuencia de esta arquitectura peculiar, existe un descenso significativo de la presión a lo largo de las dos arterias (fig. 34-7), la presión capilar glomerular es relativamente alta de principio a fin y la presión capilar peritubular es relativamente baja. La constricción o relajación selectiva de las arteriolas aferente y eferente permite un control muy preciso de la presión hidrostática en el capilar glomerular y, de este modo, de la filtración glomerular.

En la figura 34-8*A* mostramos un ejemplo idealizado en el que cambia recíprocamente la resistencia de la arteriola aferente y eferente, manteniéndose constante la resistencia arteriolar total, y por tanto el flujo plasmático glomerular. Comparado con una situación inicial en la que las resistencias de las arteriolas aferente y eferente

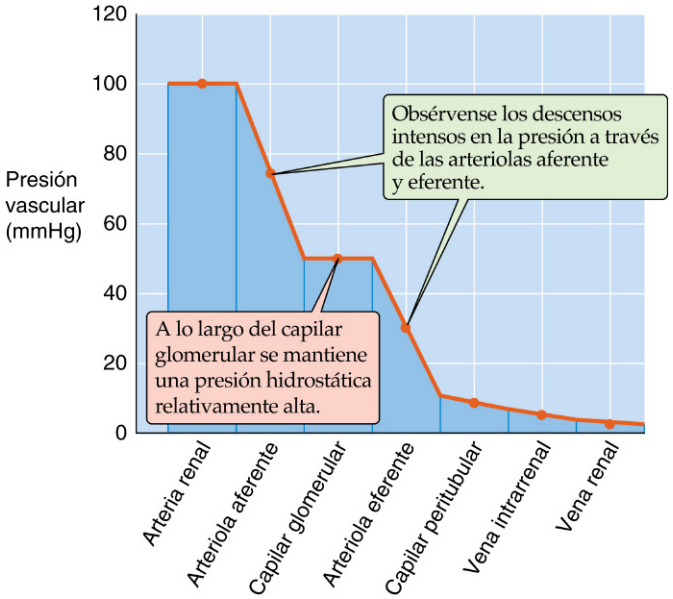


Figura 34-7 Perfil de la presión a lo largo de la vasculatura renal.

son las mismas (v. fig. 34-8*A,* panel superior), la constricción de la arteriola *aferente* mientras se relaja la eferente disminuye la P_{GC} (v. fig. 34-8*A,* panel intermedio). Por el contrario, la constricción de la arteriola *eferente* mientras se relaja la aferente eleva la P_{GC} (v. fig. 34-8*A,* panel inferior). A partir de estas respuestas ideales de la P_{GC} podríamos predecir que un incremento en la resistencia arteriolar aferente disminuiría la TFG y que un incremento en la resistencia arteriolar eferente debería tener el efecto contrario. Sin embargo, los cambios fisiológicos en la resistencia arteriolar aferente y eferente no suelen mantener constante la resistencia arteriolar total. Los cambios en la resistencia arteriolar suelen dar lugar a cambios en el flujo plasmático glomerular que, como ya hemos visto, pueden influir en la TFG con independencia de la presión capilar glomerular.

La figura 34-8*B* y *C* muestra los efectos algo más realistas sobre el FPR y la TFG a medida que variamos la resistencia de una *sola* arteriola. La presión capilar y el FPR disminuyen al aumentar selectivamente la resistencia de la arteriola *aferente* (v. fig. 34-8*B*), lo que da lugar a un declive monotónico de la TFG. Por el contrario, un incremento selectivo de la resistencia de la arteriola *eferente* (v. fig. 34-8*C*) provoca un aumento pronunciado de la presión capilar glomerular, pero un descenso del FPR. Como resultado, en un amplio rango de resistencias, la TFG aumenta con la resistencia eferente ya que domina el aumento de la P_{GC}. Sin embargo, con resistencias más altas la TFG empieza a disminuir porque domina el efecto de la disminución del FPR. Estos efectos opuestos sobre la presión capilar glomerular y el FPR son responsables del efecto bifásico de la resistencia eferente sobre la TFG.

Los ejemplos en la figura 34-8*B* y *C,* en los que solo está aumentada la resistencia aferente o la eferente, todavía son algo artificiales. Durante la estimulación simpática o en respuesta a la ANG II aumentan tanto la resistencia aferente como la eferente, y por tanto disminuye el FPR. Los efectos normalmente contrarios del aumento de la resistencia aferente (v. fig. 34-8*B*) o la eferente (v. fig. 34-8*C*) sobre la TFG, explican por qué la combinación de las dos mantiene bastante constante la TFG a pesar del declive del FPR.

En ciertas situaciones clínicas dominan los cambios en la resistencia de la arteriola aferente o de la eferente. Un ejemplo llamativo

booksmedicos.org

booksmedicos.org

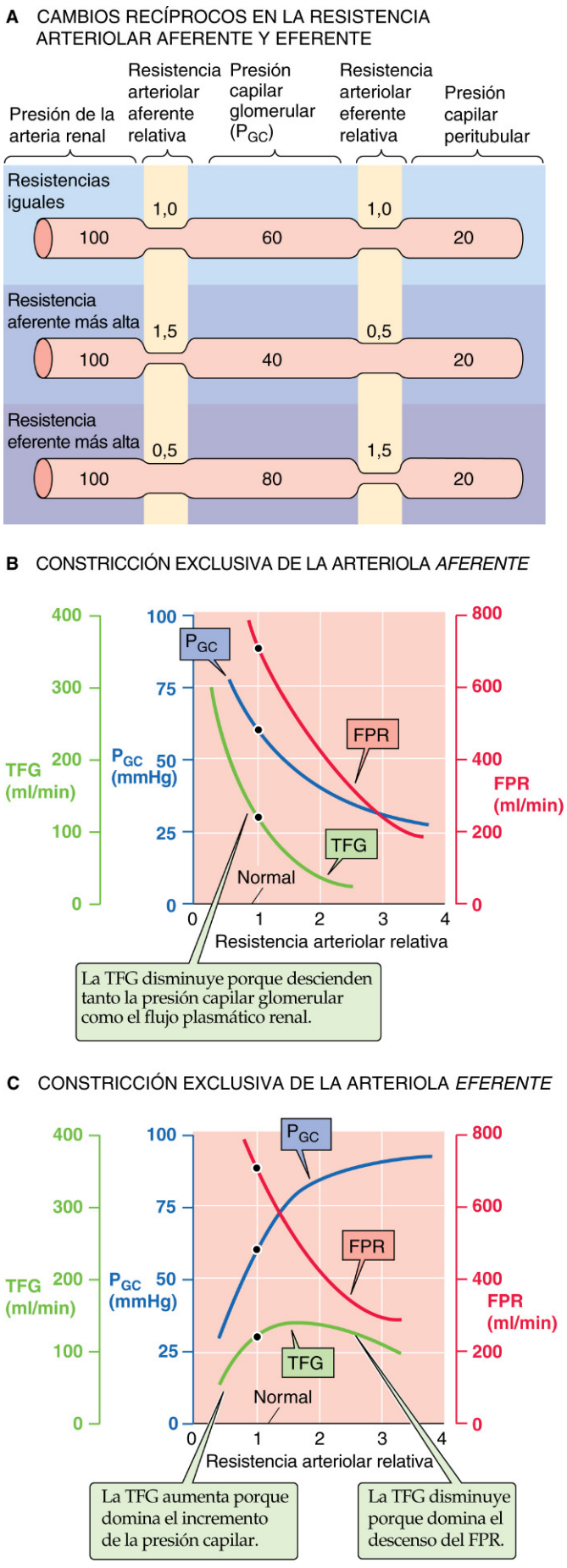


Figura 34-8 Papel de la resistencia de la arteriola aferente y eferente sobre la presión y los flujos. En **A,** la suma de las resistencias arteriolares aferente y eferente es siempre 2, mientras que en **B** y en **C** la resistencia total cambia.

es el descenso en la resistencia *arteriolar aferente* y el gran aumento en el FPR, que se produce con la pérdida de tejido renal, como sucede tras una nefrectomía en un donante renal. Como resultado, casi se duplica la TFG en el **riñón que queda** (v. fig. 34-8*B*). Otro ejemplo es una situación que se produce en los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, que presentan cierta tendencia a una hipoperfusión renal y, por motivos aún no del todo comprendidos, a un aumento notable de las concentraciones de prostaglandinas vasodilatadoras (PGE_2 y PGI_2). La TFG depende en gran medida en dichos pacientes de la dilatación de la arteriola aferente mediada por prostaglandinas. De hecho, el bloqueo de la síntesis de prostaglandinas con antiinflamatorios no esteroideos (AINE; v. pág. 64) suele dar lugar a una disminución aguda de la TFG en estos pacientes.

Un ejemplo de un efecto *arteriolar eferente* ocurre en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva asociada a hipoperfusión renal. La TFG en estos pacientes depende en gran medida de la constricción arteriolar eferente secundaria al aumento de los valores de angiotensina endógena. La administración a estos individuos de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) suele dar lugar a un descenso brusco de la TFG. Si imaginásemos que el pico de la curva de la TFG en la figura 34-8*C* representa al paciente antes del tratamiento, entonces la disminución de la resistencia de la arteriola eferente causaría de hecho una disminución de la TFG.

Los capilares peritubulares aportan nutrientes a los túbulos y recuperan el líquido reabsorbido

Los capilares peritubulares se originan a partir de las arteriolas eferentes de los glomérulos superficiales y yuxtamedulares (v. fig. 33-1*C*). Los capilares de los glomérulos superficiales forman un entramado denso en la corteza, mientras que los de los glomérulos yuxtamedulares siguen a los túbulos con una dirección descendente hacia la médula, donde pasan a conocerse como vasos rectos (v. págs. 722-723). Los capilares peritubulares cumplen dos funciones principales. En primer lugar, aportan oxígeno y nutrientes a las células epiteliales. En segundo lugar, son responsables de captar líquido y solutos del espacio intersticial que han reabsorbido los túbulos renales.

Las fuerzas de Starling que gobiernan la filtración en otros lechos capilares también se aplican aquí (fig. 34-9*A*). Sin embargo, el patrón en los capilares peritubulares es peculiar. En los capilares sistémicos «estándar», las fuerzas de Starling favorecen la filtración en el extremo arteriolar y la absorción en el extremo venular (v. págs. 471-472). Los capilares glomerulares se parecen a la porción inicial de estos capilares estándar: las fuerzas de Starling siempre favorecen la filtración (v. fig. 34-9*B*, área amarilla). Los capilares peritubulares son como la porción tardía de los capilares estándar: las fuerzas de Starling siempre favorecen la absorción (v. fig. 34-9*C*, área marrón).

Lo que determina la peculiaridad de los capilares peritubulares es que los capilares glomerulares y la arteriola eferente los preceden. La filtración glomerular concentra las proteínas plasmáticas y de este modo eleva la presión oncótica de la sangre que entra en el entramado capilar peritubular (π_{PC}) hasta unos 35 mmHg. Además, la resistencia de la arteriola eferente disminuye la presión

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

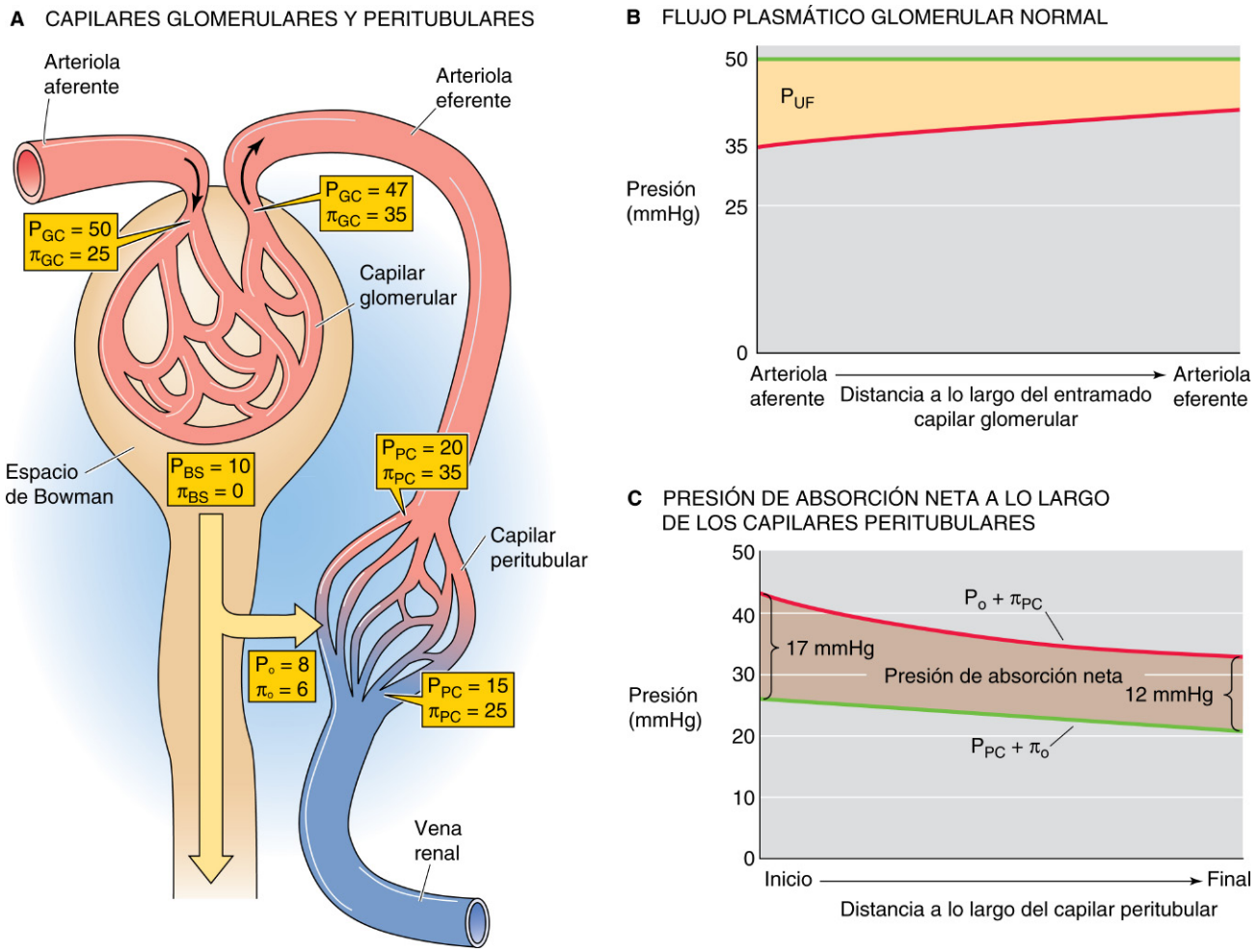


Figura 34-9 Fuerzas de Starling a lo largo de los capilares *peritubulares*. N34-11

hidrostática intravascular (P_{PC}) hasta los 20 mmHg (v. fig. 34-9*A*). La presión oncótica intersticial (π_o) oscila entre 4 y 8 mmHg y la presión hidrostática intersticial (P_o) es probablemente de 6 a 10 mmHg. El efecto neto es una presión de absorción neta grande al inicio del capilar peritubular. La π_{PC} disminuye modestamente a lo largo del capilar peritubular debido a la reabsorción de líquido pobre en proteínas desde el intersticio al capilar, y es probable que también disminuya modestamente la presión hidrostática. Aun así, las fuerzas de Starling siguen favoreciendo de forma sólida la absorción a lo largo de toda la longitud del capilar peritubular, con la presión neta disminuyendo desde los 17 mmHg en el extremo arteriolar hasta los 12 mmHg en el extremo venular (v. fig. 34-9*C*).

La fuerza de absorción neta al inicio de los capilares peritubulares depende de cambios en las resistencias arteriolares proximales y de la FF. Por ejemplo, la expansión del volumen del LEC (fig. 34-10) inhibe el sistema renina-angiotensina (v. págs. 841-842), dando lugar e un descenso relativamente mayor en la resistencia arteriolar eferente que en la aferente, con lo que aumenta la P_{PC}. La disminución en la resistencia arteriolar total provoca un aumento del FPR que es mayor que el incremento de la TFG, ocasionando por tanto una disminución de la FF. De este modo, se conserva más líquido en el interior del capilar glomerular y la sangre que entra en los capilares glomerulares tiene una presión oncótica que no es tan alta como debería ser (es decir, $\pi_{PC} < 35$ mmHg). La

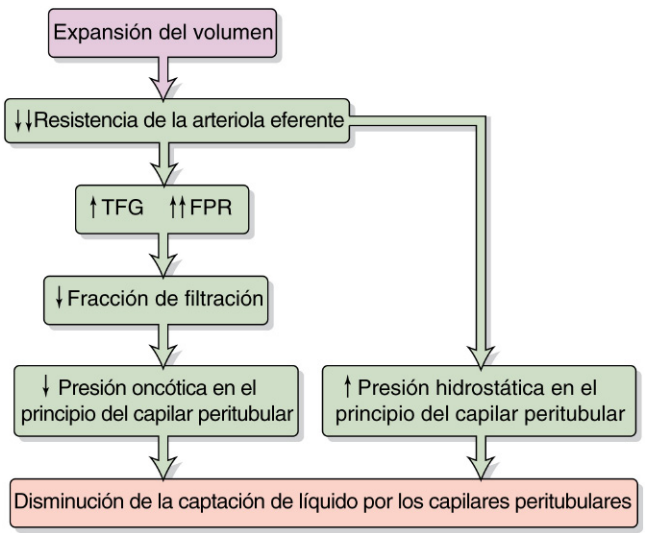


Figura 34-10 Efecto de la expansión del volumen sobre la captación de líquido por los capilares peritubulares.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N34-11 Comparación de las fuerzas de Starling a lo largo de los capilares glomerulares y peritubulares

Colaboración de Walter Boron

La figura 34-9*B* muestra la misma pareja de curvas que la figura 34-6*B*. Estas curvas representan un **FPR** *normal* de 600 ml/min. N34-10

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

disminución en la resistencia arteriolar eferente eleva también la P_{PC} (p. ej., $P_{PC} > 20$ mmHg). Como la π_{PC} es baja y la P_{PC} es alta, los capilares peritubulares captan menos líquido intersticial (v. págs. 763-765). N34-6 Durante la contracción del volumen y en la insuficiencia cardíaca crónica ocurre lo contrario.

Los capilares linfáticos están sobre todo en la corteza junto a los vasos sanguíneos. Proporcionan una ruta importante para eliminar proteínas desde el líquido intersticial. Las proteínas se fugan continuamente desde los capilares peritubulares hacia el líquido intersticial. El flujo linfático renal total es pequeño y representa <1% del FPR.

El flujo sanguíneo en la corteza renal supera al de la médula renal

Las determinaciones del flujo sanguíneo regional en el riñón demuestran que cerca del 90% de la sangre que abandona los glomérulos en las arteriolas eferentes perfunde el tejido cortical. El 10% restante perfunde la médula renal y solo un 1-2% alcanza la papila. El flujo sanguíneo relativamente bajo a través de la médula debido a la elevada resistencia de los vasos rectos largos es importante para minimizar el lavado del intersticio medular hipertónico y producir de este modo una orina concentrada (v. págs. 813-815).

El aclaramiento de paraaminohipurato es una medida del FPR

Como ya comentamos en el capítulo 33, la única ruta de entrada al riñón para cualquier soluto (X) que el riñón no metaboliza ni sintetiza es la arteria renal, mientras que las dos únicas vías de salida son la vena renal y el uréter (v. fig. 33-7):

$$\overbrace{\underbrace{P_{X,a}}_{\frac{mmol}{ml}} \cdot \underbrace{FPR_a}_{\frac{ml}{min}}}^{\text{Entrada arterial de X}} = \overbrace{\left(\underbrace{P_{X,v}}_{\frac{mmol}{ml}} \cdot \underbrace{FPR_v}_{\frac{ml}{min}}\right)}^{\text{Salida venosa de X}} + \overbrace{\left(\underbrace{U_X}_{\frac{mmol}{ml}} \cdot \underbrace{\dot{V}}_{\frac{ml}{min}}\right)}^{\text{Salida de X en la orina}} \quad \textbf{(34-7)}$$

La ecuación anterior (un replanteamiento de la ecuación 33-1) es una aplicación del principio de Fick utilizado para realizar mediciones del flujo sanguíneo regional (v. pág. 423). Para calcular el FPR arterial (FPR_a), o simplificando el FPR, en principio podríamos usar el aclaramiento de *cualquier sustancia* que el riñón excretase de manera cuantificable a la orina, siempre que resultase práctico obtener muestras de plasma arterial sistémico, plasma venoso renal y orina. El problema, por descontado, es obtener muestras de sangre de la vena renal.

No obstante, podemos soslayar la necesidad de obtener muestras de la vena renal si optamos por una sustancia que los riñones eliminen con la suficiente eficiencia como para que no quede casi *nada* en la vena renal. Dicha sustancia es el **paraaminohipurato (PAH)** (v. págs. 731-732). Como el PAH es un ácido orgánico que normalmente no está presente en el cuerpo humano, debe administrarse mediante infusión intravenosa continua. Parte del PAH se une a proteínas plasmáticas, pero una fracción significativa se mantiene disuelta libremente en el plasma y por tanto se filtra hacia el espacio de Bowman. Sin embargo, el riñón solamente filtra el 20% del FPR (es decir, FF = 0,2) y una fracción importante del PAH permanece en el plasma que sale de las arteriolas eferentes. El PAH difunde fuera del entramado capilar peritubular y alcanza la superficie basolateral de las células del túbulo proximal. Estas células tienen una capacidad elevada para secretar PAH desde la sangre hacia la luz tubular en contra de gradientes de concentración. Este sistema secretor de PAH (v. págs. 779-781) es tan eficiente que casi nada del PAH (aproximadamente un 10%) permanecerá en la sangre venosa renal, siempre y cuando no se sature al haber infundido demasiado PAH. Por tanto, podemos asumir que todo el PAH presentado al riñón aparecerá en la orina:

$$\text{PAH excretado} = \text{PAH filtrado en el glomérulo} + \text{PAH secretado en la orina por los túbulos} \quad \textbf{(34-8)}$$

En el ejemplo de la figura 34-11, la concentración de PAH filtrable en el plasma sanguíneo arterial (P_{PAH}) es de 10 mg/dl, o 0,1 mg/ml. Si el FPR es de 600 ml/min, entonces la carga arterial de PAH al riñón es de 60 mg/min. De esta cantidad, 12 mg/min aparecen en el filtrado glomerular. Si los túbulos secretasen los 48 mg/min restantes, entonces la totalidad de los 60 mg/min de PAH presentados al riñón aparecerán en la orina. Es decir, en el ejemplo idealizado de la figura 34-11, durante una sola pasada de sangre los riñones aclararán el 100% del PAH que se les presente. En la práctica, los riñones solo excretan aproximadamente el 90% de la carga arterial de PAH, siempre y cuando la P_{PAH} no supere los 12 mg/dl. La excreción del 90% de la carga arterial de PAH en lugar del 100% refleja el 10% del FSR que perfunde la médula, donde los túbulos no secretan PAH.

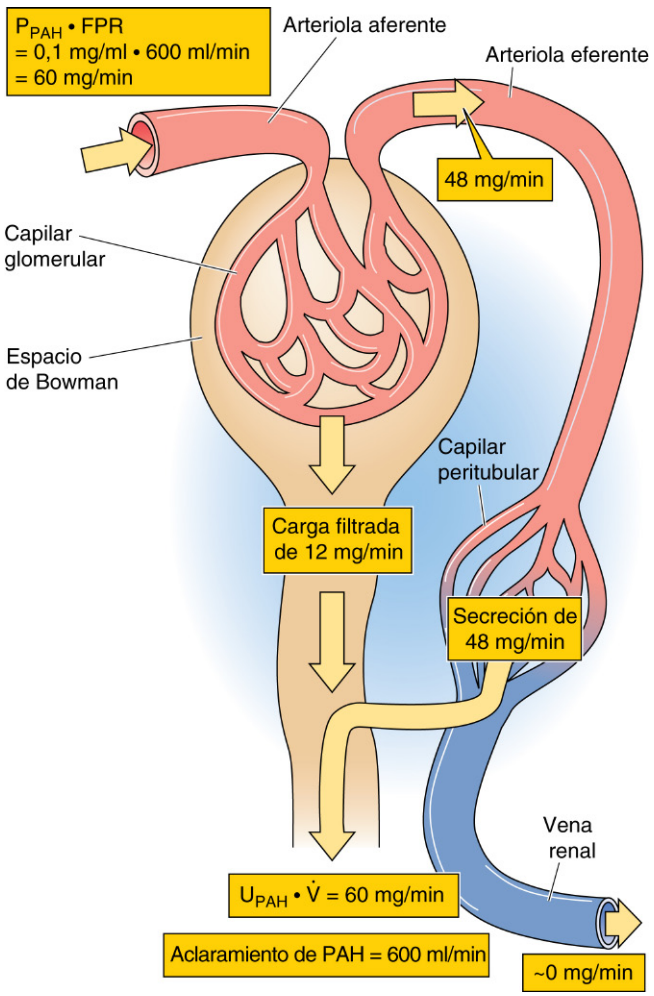


Figura 34-11 Manejo renal del PAH.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N34-6 Efectos de los cambios hemodinámicos sobre la reabsorción de líquidos por parte de los capilares peritubulares

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

El párrafo en el texto analiza un ejemplo en el que la expansión del volumen del LEC inhibe el sistema renina-angiotensina produciendo cambios hemodinámicos, es decir, descensos en la resistencia arteriolar *aferente* y *eferente,* pero más de la última. De este modo, el aumento relativo de la TFG es menor que el aumento relativo del FPR, de modo que disminuye la FF. El análisis del texto se centra en las fuerzas *en el interior* de los capilares peritubulares: P_{PC} y π_{PC}. Sin embargo, los cambios hemodinámicos en nuestro ejemplo también dan lugar a cambios en las fuerzas *fuera* de los capilares peritubulares. Estos cambios en las fuerzas intersticiales reducen la absorción de líquidos desde la luz tubular al intersticio desde el túbulo proximal. En este ejemplo un aumento del volumen del LEC da lugar a cambios en la hemodinámica renal con el consiguiente incremento en la TFG y a un descenso en la reabsorción de líquido desde el túbulo proximal hasta los capilares peritubulares. El resultado es un aumento adecuado en la excreción de líquido hacia la orina.

En la página 763 comentamos con más detalle los efectos de los cambios hemodinámicos sobre el transporte de Na^+ y líquidos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Siempre y cuando no infundamos demasiado PAH, es decir, siempre y cuando no quede prácticamente nada de PAH en la sangre venosa renal, la ecuación 34-7 se reduce a la ecuación para el aclaramiento del PAH que se mostró en la tabla 33-2*B*:

$$C_{PAH} = FPR = \frac{U_{PAH} \cdot \dot{V}}{P_{PAH}} \quad \textbf{(34-9)}$$

Si aplicamos esta ecuación al ejemplo de la figura 34-11,

$$C_{PAH} = FPR = \frac{60\ mg/min}{10\ mg/dl} = \frac{60\ mg/min}{0{,}1\ mg/ml} = 600\ ml/min \quad \textbf{(34-10)}$$

Para calcular el FPR necesitamos recolectar una muestra de orina para obtener el producto ($U_{PAH} \cdot \dot{V}$) y una muestra de sangre para obtener la P_{PAH}. Sin embargo, la muestra de sangre no necesita ser arterial. Por ejemplo, se puede obtener sangre venosa del brazo, ya que el músculo esquelético extrae cantidades despreciables de PAH.

CONTROL DEL FLUJO SANGUÍNEO RENAL Y DE LA FILTRACIÓN GLOMERULAR

La autorregulación mantiene el FSR y la TFG relativamente constantes

Un rasgo importante de la circulación renal es su notable capacidad para mantener el FSR y la TFG dentro de márgenes estrechos, aunque la presión arterial media puede oscilar entre 80 y 170 mmHg (fig. 34-12, paneles intermedio e inferior). La estabilidad del flujo sanguíneo, conocida como **autorregulación** (v. pág. 481), también es una propiedad importante de los lechos vasculares que aportan sangre a otros órganos vitales, como el cerebro y el corazón. La perfusión a estos tres órganos debe preservarse en situaciones de urgencia, como el shock hipotensivo. La autorregulación del flujo sanguíneo renal es independiente de la influencia de los nervios renales y de las hormonas circulantes, y persiste incluso cuando se perfunden riñones aislados con soluciones libres de eritrocitos. La autorregulación del FSR, y por tanto la autorregulación de la TFG que depende del anterior (v. fig. 34-6*D*), estabiliza la carga filtrada de solutos que alcanza los túbulos a lo largo de un margen amplio de presiones arteriales. La autorregulación del FSR también protege a los frágiles capilares glomerulares frente a los incrementos en la presión de perfusión que podrían dar lugar a daños estructurales.

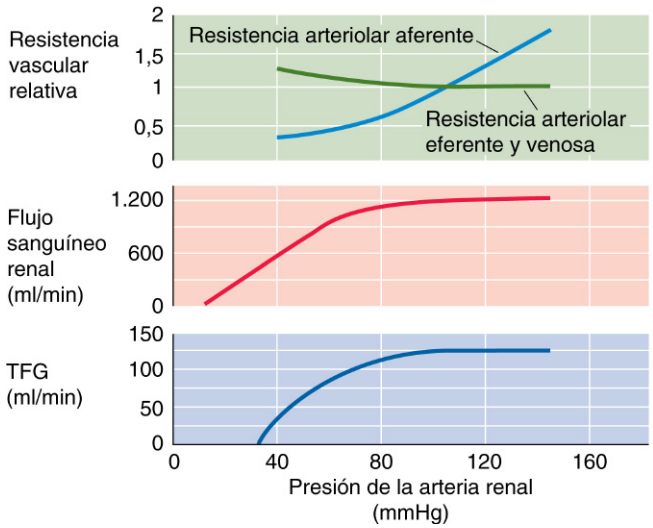


Figura 34-12 Autorregulación del FSR y de la TFG. (Datos del FSR de Arendshorst WJ, Finn WF, Gottschalk CW: Autoregulation of renal blood flow in the rat kidney. Am J Physiol 228:127–133, 1975.)

El riñón autorregula el FSR en respuesta a una elevación de la presión arterial renal con un incremento proporcional en la resistencia de las arteriolas aferentes. La autorregulación entra en juego durante los cambios en la presión arterial que ocurren, por ejemplo, con los cambios de postura, el ejercicio de leve a moderado y durante el sueño. La respuesta autorreguladora se produce en la *arteriola aferente* y es ahí donde aumenta la resistencia al flujo cuando aumenta la presión de perfusión (v. fig. 34-12, panel superior). Por el contrario, la resistencia en la arteriola *eferente,* las resistencias capilares glomerulares y peritubulares, y la resistencia venosa cambian muy poco en el rango de presiones arteriales renales normales o altas. Sin embargo, en el rango de presiones de perfusión renales *bajas,* como en la insuficiencia cardíaca congestiva, la resistencia de la arteriola eferente aumenta, con lo que se minimiza la disminución de la TFG.

La autorregulación renal se fundamenta en dos mecanismos de la misma relevancia: una respuesta miógena del músculo liso de las arteriolas aferentes y un mecanismo de retroalimentación tubuloglomerular.

Respuesta miógena Las arteriolas aferentes tienen una capacidad inherente para responder a cambios en el perímetro del vaso mediante contracción o relajación, en lo que se conoce como respuesta miógena (v. pág. 481). El mecanismo de la contracción es la apertura de canales catiónicos no selectivos activados por estiramiento en el músculo liso vascular. La despolarización resultante da lugar a un flujo de entrada de Ca^{2+} que estimula la contracción (v. pág. 477).

Retroalimentación tubuloglomerular El aparato yuxtaglomerular (AYG; v. pág. 727) actúa como mediador de la retroalimentación tubuloglomerular (RTG). **N40-3** Las células de la mácula densa en la rama ascendente gruesa detectan un aumento de la TFG, y siguiendo una retroalimentación clásica, responden con una contracción de la arteriola aferente, un descenso de la P_{GC} y del FPR, y por tanto de la TFG.

Las pruebas experimentales sobre la existencia de un mecanismo de RTG se basan en las determinaciones de la TFGNA. En una se introduce un bloque de cera en la luz del túbulo proximal para bloquear el flujo luminal (fig. 34-13*A*). Proximalmente al bloque de cera, con una pipeta se recoge el líquido necesario para calcular la TFGNA (v. ecuación 33-13). Distalmente al bloque de cera, otra pipeta perfunde el túbulo proximal con soluciones conocidas y a flujos concretos. La observación clave es que existe una relación inversa entre el ritmo de perfusión (es decir, el aporte de líquido a la mácula densa) y la TFGNA (v. fig. 34-13*B*).

El mecanismo de la RTG parece ser el siguiente:

1. Un aumento en la presión arterial da lugar a incrementos en la presión capilar glomerular, el FPR y la TFG.
2. El aumento de la TFG conduce a un mayor aporte de Na^+, Cl^- y líquido al túbulo proximal, y a la larga, a las células de la mácula densa del AYG.
3. Las células de la mácula densa no perciben el flujo propiamente dicho, sino la $[Na^+]$ o la $[Cl^-]$ luminales más altas derivadas del

booksmedicos.org

booksmedicos.org

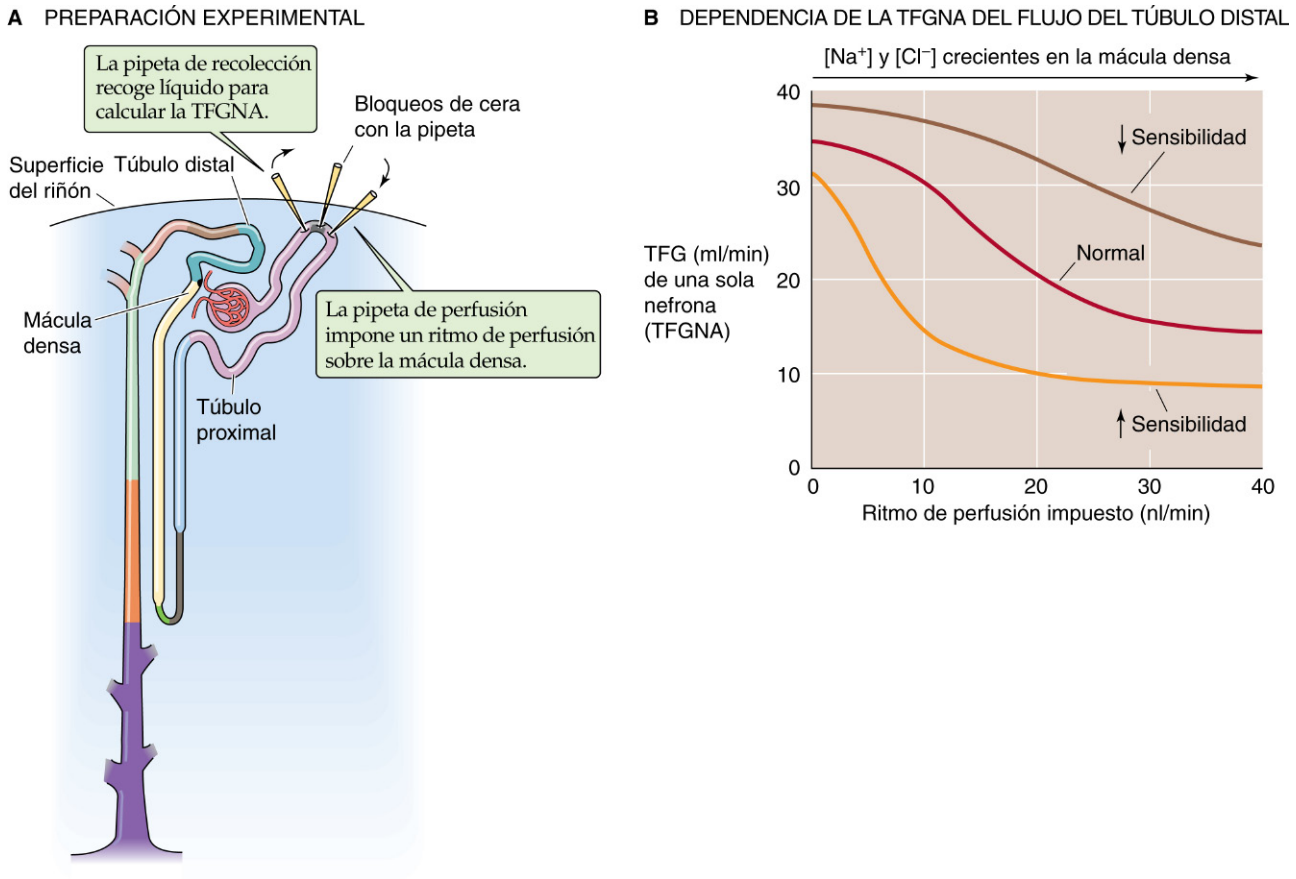


Figura 34-13 Retroalimentación tubuloglomerular. (**B,** Modificado de Navar LG: Regulation of renal hemodynamics. Adv Physiol Educ 20:S221–S235, 1998.)

flujo alto. Estos incrementos en la $[Na^+]$ y la $[Cl^-]$ luminales se traducen a través de un cotransportador de Na/K/Cl apical (v. pág. 122) de la célula de la mácula densa en incrementos paralelos de las $[Na^+]$ y $[Cl^-]$ intracelulares. De hecho, al bloquear el cotransportador de Na/K/Cl con furosemida (v. pág. 757) no solo se bloquea la captación de Na^+ y Cl^- hacia las células de la mácula densa, sino que también se interrumpe la RTG.

4. El aumento de la $[Cl^-]_i$, junto con un canal de Cl^- basolateral, dan lugar a despolarización.
5. La despolarización activa un canal catiónico basolateral no selectivo que permite que el Ca^{2+} entre en la célula de la mácula densa.
6. El aumento de la $[Ca^{2+}]_i$ hace que la célula de la mácula densa libere sustancias paracrinas, y en particular adenosina y ATP, que se degrada a adenosina.
7. La adenosina desencadena la contracción de células del músculo liso vascular cercanas al unirse a receptores A_1 de la adenosina en las células del músculo liso (v. tabla 20-8).
8. El aumento de la resistencia arteriolar aferente disminuye la TFG, contrarrestando el incremento inicial de la TFG.

Varios factores modulan la sensibilidad del mecanismo de la RTG (v. fig. 34-13*B*). De hecho, los investigadores han sugerido que varios de estos factores pueden ser señales fisiológicas procedentes de células de la mácula densa o moduladores de estas señales (tabla 34-3).

TABLA 34-3 Modulación de la retroalimentación tubuloglomerular (RTG)

Factores que aumentan la sensibilidad de la RTG
Contracción de volumen
Adenosina
PGE_2
Tromboxano
Ácido hidroxieicosatetraenoico (HETE)
ANG II
Factores que disminuyen la sensibilidad de la RTG
Expansión de volumen
ANP
NO
AMPc
PGI_2
Dieta rica en proteínas

La expansión del volumen y una dieta rica en proteínas aumentan la TFG al disminuir la RTG

La **sensibilidad** de la RTG se define como el cambio en la TFGNA para un cambio concreto en el ritmo de perfusión del asa de Henle. Es decir, la sensibilidad es el valor absoluto de la pendiente de las curvas de la figura 34-13*B*. El **punto de ajuste** del sistema de retroalimentación se define como el ritmo de perfusión del asa al cual disminuye la TFGNA un 50%.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Tanto la sensibilidad intrínseca del mecanismo de la mácula densa como el punto de ajuste para los cambios en el flujo son sensibles a los cambios en el volumen del LEC. La expansión del LEC disminuye la sensibilidad (es decir, la pendiente) global del bucle de retroalimentación. Por el contrario, la contracción del volumen aumenta la sensibilidad de la RTG, ayudando de este modo a conservar líquido al reducir la TFG. Muchos de estos efectos pueden estar mediados por la ANG II, que es un cofactor necesario para las respuestas de la RTG.

También tiene relevancia clínica el hecho de que una **dieta rica en proteínas** aumenta la TFG y el FPR al reducir indirectamente la sensibilidad del mecanismo de RTG. Una dieta rica en proteínas potencia de algún modo la reabsorción de NaCl proximal a la mácula densa, de modo que disminuye la [NaCl] luminal en la mácula densa. Como consecuencia, el flujo en el asa de Henle (y por tanto la TFG) debe ser mayor para elevar la [NaCl] hasta un valor concreto en la mácula densa. Por tanto, una dieta rica en proteínas puede disminuir la RTG, aumentando la presión capilar glomerular. Esta secuencia de acontecimientos puede dar lugar a un daño glomerular progresivo, particularmente en presencia de una nefropatía intrínseca.

Cuatro factores que modulan el FSR y la TFG desempeñan papeles cruciales en la regulación del volumen circulante efectivo

Los cambios en el volumen circulante (v. págs. 554-555) desencadenan respuestas en cuatro vías efectoras paralelas que en última instancia modulan o la hemodinámica renal o la reabsorción renal de Na^+. Estas cuatro vías efectoras son: 1) el eje renina-angiotensina-aldosterona; 2) el sistema nervioso simpático; 3) la AVP, y 4) el péptido natriurético auricular (ANP). Partiendo de la página 836, comentamos el control integrado del volumen circulante efectivo. Aquí nos centraremos en las acciones directas de las cuatro vías efectoras sobre la hemodinámica renal.

Eje renina-angiotensina-aldosterona En términos de efectos hemodinámicos renales, la parte más importante del eje renina-angiotensina-aldosterona es su elemento intermedio, es decir, la hormona peptídica ANG II (v. págs. 841-842). La ANG II ejerce numerosas acciones sobre la hemodinámica renal (tabla 34-4). El efecto neto de la ANG II sobre el flujo sanguíneo y la TFG depende de numerosos factores. En condiciones normales, el efecto de la ANG II es principalmente mediar la constricción de la arteriola *eferente,* lo que tiende a mantener la TFG cuando disminuye la perfusión renal. Las prostaglandinas contrarrestan cualquier tendencia de la ANG II por constreñir la arteriola *aferente.* De hecho, la inhibición de la producción de prostaglandinas mediante la administración de AINE desenmascara la constricción de la arteriola aferente, dando lugar a una disminución de la TFG.

Nervios simpáticos El tono simpático al riñón puede aumentar como parte de una respuesta general, tal y como sucede con el dolor, el estrés, los traumatismos, la hemorragia o el ejercicio, o como parte de una respuesta renal más selectiva ante una disminución del volumen circulante efectivo (v. págs. 842-843). En los dos casos, los terminales nerviosos simpáticos liberan **noradrenalina** al espacio intersticial. Con niveles de estimulación nerviosa relativamente altos aumentan tanto la resistencia arteriolar aferente como la eferente, y por tanto normalmente disminuye el FSR y la TFG. La observación de que el FSR puede disminuir más que la TFG concuerda con la constricción preferencial de la arteriola *eferente.* Sin embargo, con una estimulación nerviosa máxima predomina la vasoconstricción aferente, lo que da lugar a reducciones drásticas tanto del FSR como de la TFG.

Además, la estimulación simpática activa las células granulares para que aumenten su liberación de renina (v. pág. 841), elevando los valores de ANG II, la cual actuará como ya hemos comentado. Finalmente, la activación simpática, incluso a valores demasiado bajos como para disminuir el FSR y la TFG, estimula la reabsorción de Na^+ en los túbulos proximales (v. págs. 766-768).

Arginina-vasopresina La neurohipófisis libera AVP, conocida también como hormona antidiurética (v. pág. 843) en respuesta a aumentos en la presión osmótica del LEC. Aunque el principal efecto de este polipéptido es aumentar la absorción de agua en el conducto colector, también aumenta la resistencia vascular. A pesar de las fluctuaciones fisiológicas de los valores de AVP circulantes, el FSR total y la TFG permanecen prácticamente constantes. No obstante, la AVP puede disminuir el flujo sanguíneo a la *médula* renal, minimizando de este modo el lavado de la médula hipertónica; esta hipertonicidad resulta esencial para formar una orina concentrada.

Los efectos vasculares generalizados de la AVP son más notorios en los anfibios, los reptiles y las aves que en los mamíferos. Los descensos intensos del volumen circulante efectivo (p. ej., en el shock) en los seres humanos generan una liberación masiva de AVP a través de estímulos no osmóticos (v. pág. 586). Solamente en estas circunstancias, la AVP produce una vasoconstricción sistémica que contribuye al mantenimiento de la presión arterial sistémica (v. pág. 553).

TABLA 34-4 Acciones hemodinámicas de la ANG II sobre el riñón

LUGAR	ACCIÓN	PROPIEDADES
Arteria renal y arteriola aferente	Constricción	Flujo de entrada de Ca^{2+} a través de canales voltaje-dependientes Las prostaglandinas pueden contrarrestar la constricción durante la contracción del volumen o con un volumen circulante efectivo bajo
Arteriola eferente	Constricción	Puede depender de la movilización del Ca^{2+} desde los depósitos internos Insensible a los antagonistas de los canales del Ca^{2+}
Células mesangiales	Contracción con reducción del K_f	Flujo de entrada de Ca^{2+} Movilización de Ca^{2+} desde los depósitos internos
Mecanismo de la RTG	Sensibilidad aumentada	Sensibilidad aumentada de la arteriola aferente a la señal desde la mácula densa
Flujo sanguíneo medular	Reducción	Puede ser independiente de los cambios en el flujo sanguíneo cortical

Modificada de Arendshorst WJ, Navar LG: En Schrier RW, Gottschalk CW (eds): Diseases of the Kidney, vol 1, 5th ed. Boston, Little, Brown, 1993, pp 65–117.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Péptido natriurético auricular Los miocitos auriculares liberan ANP en respuesta al aumento de la presión auricular y por tanto del volumen circulante efectivo (v. pág. 843). El ANP vasodilata notablemente las arteriolas aferente y eferente, incrementando de este modo el flujo sanguíneo cortical y medular y reduciendo la sensibilidad del mecanismo de la RTG (v. tabla 34-3). El efecto neto es un aumento en el FPR y en la TFG. El ANP también afecta indirectamente a la hemodinámica al inhibir la secreción de renina (disminuyendo por tanto los valores de ANG II).

Incluso sin disminuir la TFG, niveles de ANP bajos pueden ser natriuréticos al inhibir la reabsorción de Na^+ por los túbulos. En primer lugar, el ANP inhibe la secreción de aldosterona desde la glándula suprarrenal (y reduce por tanto la reabsorción de Na^+; v. págs. 765-766). En segundo lugar, el ANP actúa *directamente* para inhibir la reabsorción de Na^+ por el conducto colector medular interno (v. pág. 768). A niveles más altos, el ANP disminuye la presión arterial sistémica y aumenta la permeabilidad capilar. El ANP desempeña cierto papel en la respuesta diurética a la redistribución del LEC y del volumen plasmático hacia el tórax que se produce durante los vuelos espaciales o la inmersión bajo el agua (v. pág. 1233).

El FSR y la TFG están modulados por otras sustancias vasoactivas

Muchas sustancias vasoactivas, cuando se infunden sistémicamente o bien cuando se aplican localmente a la vasculatura renal, modulan el FSR y la TFG. A pesar de que se ha investigado a fondo sobre estas acciones hemodinámicas, aún no está claro el papel preciso de cada sustancia vasoactiva concreta en respuesta a estímulos fisiológicos y fisiopatológicos debido a las tres observaciones siguientes: 1) a menudo se liberan simultáneamente varias sustancias con acciones opuestas; 2) el bloqueo de un mensajero vasoactivo concreto puede tener muy poco efecto sobre la hemodinámica renal, y 3) una sola sustancia vasoactiva puede ejercer acciones diferentes, o incluso opuestas, a concentraciones bajas o altas. No obstante, las sustancias renales y extrarrenales pueden colaborar para proporcionar una respuesta completa y adecuada desde el punto de vista fisiológico ante una amplia gama de desafíos. N34-7

Adrenalina La adrenalina liberada desde las células cromafines de la médula suprarrenal (v. pág. 1030) ejerce una serie de efectos sobre el riñón que dependen de la dosis y que son similares a los de la noradrenalina (v. pág. 752). N34-8

Dopamina Hay fibras nerviosas dopaminérgicas que finalizan en el riñón y existen receptores para la dopamina en los vasos sanguíneos renales. Además, las células del túbulo proximal pueden producir dopamina y expresar receptores para ella. Los efectos renales de la dopamina, como vasodilatación e inhibición de la reabsorción de Na^+ por parte de los túbulos, son opuestos a los efectos de la adrenalina y la noradrenalina.

Endotelinas Las endotelinas son péptidos con una acción vasoconstrictora intensa (v. pág. 480), pero una semivida muy corta. Las acciones hemodinámicas de las endotelinas se limitan a efectos locales, ya que poca cantidad de estas hormonas escapa a la circulación general. En el riñón, varias sustancias como la ANG II, la adrenalina, dosis mayores de AVP, trombinas y la tensión de cizallamiento desencadenan la liberación de endotelinas desde el endotelio de los vasos corticales renales y las células mesangiales. Las endotelinas actúan localmente para constreñir los músculos lisos de los vasos renales y por tanto lo más probable es que sean un elemento del complejo entramado de mensajeros locales entre el endotelio y el músculo liso. Al administrarse por vía sistémica, las endotelinas constriñen las arteriolas aferente y eferente y disminuyen el coeficiente de ultrafiltración (K_f). El resultado es una disminución brusca del FSR y de la TFG.

Prostaglandinas Las células del músculo liso vascular renal, las células endoteliales, las células mesangiales y las células tubulares e intersticiales de la médula renal son importantes para la síntesis, a partir del ácido araquidónico a través de la vía de la ciclooxigenasa, de prostaglandinas que actúan localmente (v. págs. 62-64). Los efectos de las prostaglandinas son complejos y dependen de la vasoconstricción basal ejercida por la ANG II. De hecho, parece que las prostaglandinas ejercen un papel protector y son relevantes en situaciones en las que está amenazada la integridad de la circulación renal. En concreto, los efectos intrarrenales de las prostaglandinas impiden una vasoconstricción excesiva, especialmente durante un aumento de la estimulación simpática o durante la activación del sistema renina-angiotensina. La síntesis acelerada de prostaglandinas y su liberación son responsables del mantenimiento de un flujo sanguíneo y una TFG bastante constantes en condiciones que cursan con niveles de ANG II altos (p. ej., durante la cirugía, tras una pérdida de sangre o en el transcurso de un agotamiento de sal).

Leucotrienos Las células del músculo liso vascular y los glomérulos, y probablemente los leucocitos y las plaquetas, sintetizan diversos leucotrienos en respuesta a la inflamación a partir del ácido araquidónico a través de la vía de la lipooxigenasa (v. págs. 64-65). Estas sustancias vasoactivas de acción local son vasoconstrictores potentes y su infusión disminuye el FSR y la TFG.

Óxido nítrico Las células endoteliales del riñón utilizan la sintetasa del óxido nítrico (NOS) para generar óxido nítrico (NO; v. pág. 66) a partir de la L-arginina. El NO posee un efecto relajante intenso sobre el músculo liso, y en condiciones fisiológicas sin estrés, produce una vasodilatación renal significativa. El NO probablemente supone una defensa contra los efectos vasoconstrictores excesivos de sustancias como la ANG II y la adrenalina. La inyección de inhibidores de la NOS en la circulación sistémica constriñe las arteriolas aferente y eferente, aumenta la resistencia vascular renal y produce una disminución sustancial del FSR y de la TFG. Además, los inhibidores de la NOS disminuyen la vasodilatación desencadenada por ritmos bajos de aporte de líquido a la mácula densa como parte del mecanismo de RTG.

BIBLIOGRAFÍA

La lista de referencias está disponible en www.StudentConsult.com.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N34-7 Sustancias que modifican la hemodinámica renal

Colaboración de Gerhard Giebisch y Erich Windhager

Efectos de diferentes sustancias vasoactivas sobre el FSR, la TFG y el coeficiente de filtración glomerular (K_f)

Sustancia	FSR	TFG	K_f
Catecolaminas			
Noradrenalina	↓	NC, ↓	↓
Adrenalina	↓	NC, ↓	↓
Dopamina	↑	↓	
Péptidos			
AVP	NC o ↓	NC	↓
Hormona paratiroidea	NC	NC o ↓	↓
ANP	NC o ↑	NC o ↑	NC o ↑
ANG II	↓	NC o ↓	↓
Bradicinina	↑	NC	NC o ↓
Glucagón	↑	↑	NA
Endotelina	↓	↓	↓
Metabolitos del ácido araquidónico			
PGE_2, PGI_2	↑	NC o ↑	NC o ↓
Tromboxano A_2	↓	↓	↓
Leucotrienos C_4, D_4	↓	↓	↓
Ácido 20-hidroxieicosatetraenoico (20-HETE)	↓	↓	NC
Otros			
ATP	↓	↓	NC
Adenosina	↓ luego ↑	↓	NC
Histamina	↑	NC	↓
Factor activador de plaquetas	↓	↓	↓
Acetilcolina	↑	NC	NC o ↓
NO	↑	NC o ↑	↑

NC, no cambios.

N34-8 Efectos de la adrenalina sobre la hemodinámica renal

Colaboración de Gerhard Giebisch y Erich Windhager

La adrenalina aumenta la resistencia vascular renal. La TFG puede mantenerse con concentraciones bajas de adrenalina a pesar de la reducción significativa del FSR, de forma parecida a los efectos de una estimulación nerviosa simpática moderada (v. pág. 752). Este efecto supone una vasoconstricción *eferente* preferencial. A dosis mayores, la adrenalina disminuye la TFG y el FSR de forma parecida a los efectos de una estimulación nerviosa simpática intensa.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

BIBLIOGRAFÍA

Libros y revisiones

Brenner BM, Hostetter TH, Humes HD. Glomerular permselectivity: Barrier function based on discrimination of molecular size and charge. Am J Physiol 1978;234:F455-60.

Komlosi P, Fintha A, Bell PD. Renal cell-to-cell communication via extracellular ATP. Physiology 2005;20:86-90.

Maddox DA, Brenner BM. Glomerular ultrafiltration. In: Brenner BM, editor. The Kidney. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2000. p. 319-74.

Navar LG, Inscho WE, Majid DSA, et al. Paracrine regulation of the renal microcirculation. Physiol Rev 1996;76:425-537.

Pallone TL, Zhang Z, Rhinehart K. Physiology of the renal medullary microcirculation. Am J Physiol Renal Physiol 2003;284:253-F266.

Schnermann J. The juxtaglomerular apparatus: From anatomical peculiarity to physiological relevance. J Am Soc Nephrol 2003;14: 1681-94.

Schnermann J, Briggs JP. Tubuloglomerular feedback: Mechanistic insights from gene-manipulated mice. Kidney Int 2008;74:418-26.

Schnermann J, Traynor T, Yang T, et al. Tubuloglomerular feedback: New concepts and developments. Kidney Int 1998;54:S40-5.

Seldin DW, Giebisch G, editors. The Kidney: Physiology and Pathophysiology. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000.

Stockand JD, Sansom SC. Glomerular mesangial cells: Electrophysiology and regulation of contraction. Physiol Rev 1998;78:723-44.

Artículos de revista

Arendshorst WJ, Finn WF, Gottschalk CW. Autoregulation of renal blood flow in the rat kidney. Am J Physiol 1975;228:127-33.

Brenner BM, Troy JL, Daugharty TM, et al. Dynamics of glomerular ultrafiltration in the rat. II. Plasma flow dependence of GFR. Am J Physiol 1972;223:1184-90.

Lapointe J-Y, Laamarti A, Bell PD. Ionic transport in macula densa cells. Kidney Int 1998;54:S58-64.

Robertson CR, Deen WM, Troy JL, Brenner BM. Dynamics of glomerular ultrafiltration in the rat. III. Hemodynamics and autoregulation. Am J Physiol 1972;223:1191-200.

Tucker BJ, Blantz RC. An analysis of the determinants of nephron filtration rate. Am J Physiol 1977;232:F477-83.

Wilcox CS, Welch WJ, Murad F, et al. Nitric oxide synthase in macula densa regulates glomerular capillary pressure. Proc Natl Acad Sci U S A 1992;89:11993-7.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CAPÍTULO 35

TRANSPORTE DE SODIO Y CLORO

Gerhard Giebisch, Erich E. Windhager y Peter S. Aronson

Los riñones ayudan a mantener el volumen del **líquido extracelular (LEC)** regulando la cantidad de Na^+ en la orina. Las sales de sodio (predominantemente NaCl) son los contribuyentes más importantes a la osmolalidad del LEC; de este modo, donde va el Na^+, le sigue el agua. En este capítulo nos centraremos en cómo mantienen los riñones el volumen del LEC regulando la excreción de Na^+ y de su anión más prevalente, el Cl^-.

La excreción urinaria diaria normal de Na^+ es solamente una fracción diminuta del Na^+ total filtrado por los riñones (fig. 35-1). La carga de Na^+ filtrada es el producto de la TFG (TFG, ~180 l/día) y de la concentración plasmática de Na^+ de unos 142 mM (despreciando la pequeña diferencia de la $[Na^+]$ en el agua plasmática libre de proteínas; v. tabla 5-2), o unos 25.500 mmol/día. Esta cantidad equivale al Na^+ presente en 1,5 kg de sal de mesa, más de nueve veces la cantidad total de Na^+ presente en los líquidos corporales. En las personas que consumen una dieta occidental típica con unos 120 mmol de Na^+, los riñones reabsorben cerca del 99,6% del Na^+ filtrado en el momento en el que el líquido tubular alcanza la pelvis renal. Por tanto, incluso pequeñas variaciones en la tasa de la fracción reabsorbida pueden conducir a cambios en la cantidad corporal total de Na^+ que alteren notablemente el volumen del LEC y, por tanto, el peso corporal y la presión arterial. De este modo, no es sorprendente que cada segmento de la nefrona realice su propia y exclusiva contribución a la homeostasia del Na^+.

TRANSPORTE DEL Na^+ Y EL Cl^- EN LOS DIFERENTES SEGMENTOS DE LA NEFRONA

La reabsorción de Na^+ y Cl^- disminuye desde los túbulos proximales hacia las asas de Henle, los túbulos distales clásicos y los túbulos y conductos colectores

La figura 35-2 resume la distribución segmentaria de la reabsorción del Na^+ a lo largo de la nefrona. El **túbulo proximal** reabsorbe la fracción más grande del Na^+ filtrado (~67%). Como la $[Na^+]$ en el *líquido tubular* (o TF_{Na}; v. pág. 733) sigue siendo prácticamente la misma que en el *plasma* (es decir, $TF_{Na}/P_{Na} = 1,0$) a lo largo de toda la longitud del túbulo proximal, la $[Na^+]$ en el líquido *reabsorbido* es prácticamente la misma que en el plasma. Como las sales de Na^+ son los solutos osmóticamente activos dominantes en el filtrado, la reabsorción debe ser un proceso prácticamente isoosmótico. N35-1

El **asa de Henle** reabsorbe una fracción menor, pero significativa del Na^+ filtrado (~25%). Como la permeabilidad al agua en la **rama ascendente gruesa (RAG)** es baja, este segmento de la nefrona reabsorbe Na^+ más rápido que el agua, de modo que la $[Na^+]$ en el líquido que alcanza el túbulo contorneado distal ha disminuido sustancialmente ($TF_{Na}/P_{Na} \cong 0,45$).

El **túbulo distal clásico** (v. pág. 729) y los **conductos colectores** reabsorben fracciones menores del Na^+ filtrado y del agua que los segmentos más proximales. Los segmentos entre el **túbulo contorneado distal (TCD)** y el **túbulo colector cortical (TCC)** inclusive reabsorben aproximadamente un 5% de la carga de Na^+ filtrada en condiciones normales. Finalmente, el conducto colector medular reabsorbe el 3% de la carga de Na^+ filtrada. Aunque la nefrona distal reabsorbe solamente cantidades pequeñas de Na^+, puede establecer un gradiente de concentración transepitelial notorio y puede responder a varias hormonas, como los mineralocorticoides y la arginina-vasopresina (AVP).

Como se comenta en las páginas 763-769, la mayor parte de los segmentos de la nefrona reabsorben cantidades mayores de Na^+ cuando aumenta el aporte por un incremento en la carga filtrada o por una inhibición de la reabsorción proximal de Na^+.

El túbulo reabsorbe el Na^+ a través de una vía transcelular y otra paracelular

El túbulo puede reabsorber Na^+ y Cl^- a través de una vía transcelular y otra paracelular (fig. 35-3*A*). En la **vía transcelular,** el Na^+ y el Cl^- atraviesan secuencialmente las membranas apical y basolateral antes de entrar a la sangre. En la **vía paracelular,** estos iones se mueven por completo a través de una ruta extracelular a través de uniones estrechas entre las células. Las tasas de transporte en la vía transcelular dependen de gradientes electroquímicos, de canales iónicos y de transportadores en las membranas apical y basolateral. Sin embargo, en la vía paracelular los movimientos iónicos están gobernados por las fuerzas impulsoras electroquímicas transepiteliales y por las propiedades de la permeabilidad de las uniones estrechas.

Reabsorción transcelular de Na^+ El mecanismo básico de la reabsorción transcelular de Na^+ es parecido en todos los segmentos de la nefrona y es una variación del modelo clásico de dos membranas del transporte epitelial (v. págs. 137-138). El *primer paso* es la entrada pasiva de Na^+ en la célula a través de la **membrana**

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N35-1 El líquido reabsorbido desde el túbulo proximal es ligeramente hiperosmótico

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

Los investigadores han comprobado que la luz del túbulo proximal se vuelve ligeramente *hipo*osmolar a medida que va produciéndose la reabsorción de sal y agua. Como el ultrafiltrado en el espacio de Bowman es verdaderamente *isoosm*ótico con el plasma sanguíneo, lo reabsorbido (es decir, el líquido que ha reabsorbido el túbulo) debe ser ligeramente *hiper*osmolar. Una vez que el túbulo ha reabsorbido una solución ligeramente hiperosmolar, ha establecido un gradiente osmótico a lo largo del cual puede fluir el agua por osmosis. La permeabilidad osmótica al agua (P_f) del túbulo proximal es tan alta, debido a la expresión sumamente elevada del canal de agua AQP1 en la membrana apical y en la basolateral, que el movimiento del H_2O prácticamente sigue el ritmo en un sentido osmótico, por así decirlo, acompasando el movimiento de los solutos. Una forma matemática de expresar este hecho es que el cociente del flujo de reabsorción del NaCl (J_{NaCl}) con respecto al volumen reabsorbido o flujo de H_2O (J_V) es casi el mismo que la osmolalidad en el lumen:

$$\frac{J_{NaCl}}{J_V} = \text{Osmolalidad de líquido absorbido} \cong \text{Osmolalidad de la luz} \quad \textbf{(NE 35-1)}$$

La permeabilidad al agua del túbulo proximal en los ratones que carecen de AQP1 es tan baja que la difusión de H_2O ya no puede mantener el ritmo con la reabsorción activa del NaCl, el $NaHCO_3$ y otros solutos. Como resultado, el líquido reabsorbido puede volverse marcadamente hiperosmolar y el líquido que queda detrás se vuelve marcadamente hipoosmolar. Esta situación recuerda a la de la RAG, al que a veces se denomina *segmento dilutor.*

BIBLIOGRAFÍA

Schnermann J, Chou CL, Ma T, et al. Defective proximal tubular fluid reabsorption in transgenic aquaporin-1 null mice. Proc Natl Acad Sci U S A 1998;95:9660-4.

Vallon V, Verkman AS, Schnermann J. Luminal hypotonicity in proximal tubules of aquaporin-1-knockout mice. Am J Physiol Renal Physiol 2000;278:F1030-3.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

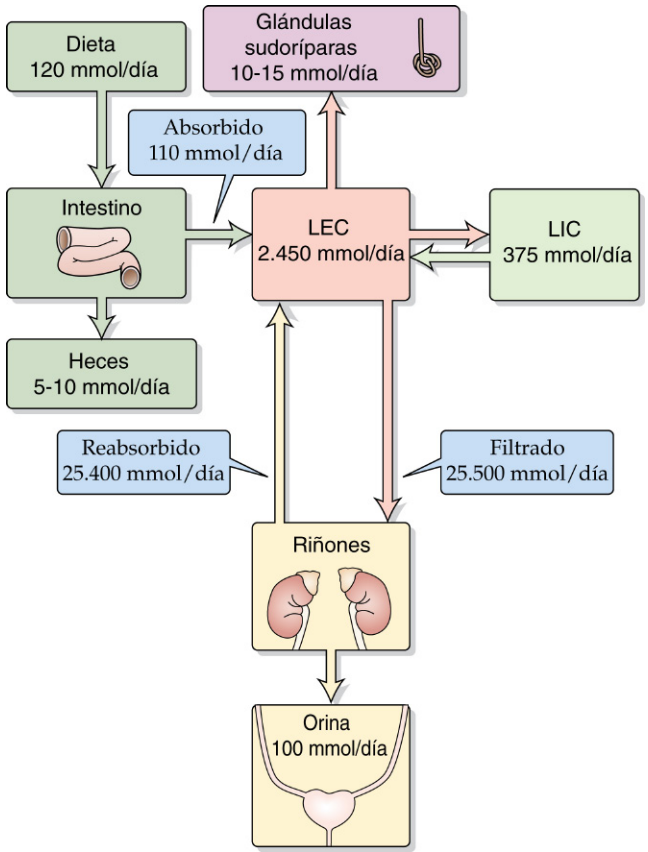


Figura 35-1 Distribución y balance del Na^+ por todo el cuerpo. Los valores en los recuadros son aproximaciones. LIC, líquido intracelular.

apical. Como la concentración intracelular de Na^+ ($[Na^+]_i$) es baja y el voltaje de la célula es negativo con respecto al de la luz, el gradiente electroquímico favorece la entrada pasiva de Na^+ a través de la membrana apical (v. fig. 35-3*B*). Sin embargo, cada segmento tubular utiliza mecanismos diferentes para la entrada pasiva del Na^+ a través de la membrana apical. El túbulo proximal, la RAG y el TCD usan una combinación de cotransportadores acoplados al Na^+ e intercambiadores para mover el Na^+ a través de la membrana apical; sin embargo, en los conductos colectores cortical y medular, el Na^+ entra en la célula a través de los canales epiteliales de Na^+ (ENaC).

El *segundo paso* de la reabsorción transcelular de Na^+ es la expulsión activa del Na^+ del interior celular a través de la **membrana basolateral** (v. fig. 35-3*B*). Esta expulsión de Na^+ está mediada por la bomba de Na-K (v. págs. 115-117), que mantiene una $[Na^+]_i$ baja (~15 mM) y una $[K^+]_i$ alta (~120 mM). Como la membrana basolateral es sobre todo permeable al K^+, desarrolla un voltaje de unos 70 mV, siendo el interior celular negativo con respecto al espacio intersticial. A través de la membrana apical, la célula es negativa con respecto al lumen tubular. La magnitud del voltaje de la membrana apical puede ser menor o mayor que el de la membrana basolateral dependiendo del segmento de la nefrona y de su actividad de transporte.

Reabsorción paracelular de Na^+ El mecanismo básico del transporte paracelular de Na^+ es parecido en todos los segmentos de la nefrona: el gradiente electroquímico transepitelial para el Na^+ impulsa el transporte. Sin embargo, tanto el **voltaje transepitelial (V_{te})** como la $[Na^+]$ luminal varían a lo largo de la nefrona (tabla 35-1). Como resultado, la fuerza impulsora neta para el Na^+ es positiva, favoreciendo la reabsorción pasiva de Na^+ solamente en los segmentos S2 y S3 del túbulo proximal y en la RAG. En el resto de segmentos, la fuerza impulsora neta es negativa, favoreciendo la difusión pasiva del Na^+ desde la sangre a la luz («fuga de retorno»). Además de sufrir una reabsorción paracelular puramente pasiva en los segmentos S2 y S3, y en la RAG, el Na^+ puede desplazarse en contra de gradiente desde la luz a la sangre mediante un **arrastre por solventes** a través de las uniones estrechas. En este caso, el movimiento del H_2O desde la luz al espacio intercelular lateral impulsado por el transporte activo de Na^+ hacia el espacio intercelular lateral también barre al Na^+ y al Cl^- en la misma dirección.

Los segmentos de la nefrona también varían en cuanto a su grado de **permeabilidad** a los iones de Na^+. Dicha permeabilidad depende en gran medida de la variable conductancia iónica de la vía paracelular entre células a través de las uniones estrechas derivada de la expresión de diferentes claudinas. En general, la permeabilidad de la vía paracelular disminuye a lo largo de la nefrona desde el túbulo proximal (el más permeable) hasta los conductos colectores papilares. Sin embargo, incluso los epitelios renales más herméticos tienen solo un grado moderado de estanqueidad si se compara con los epitelios verdaderamente «estancos», como la piel, la mucosa gástrica y la vejiga urinaria (v. págs. 136-137).

La permeabilidad de un epitelio tiene repercusiones serias sobre la notoriedad de los gradientes iónicos que el epitelio puede desarrollar y mantener. Tanto para el Na^+ como para el Cl^-, la capacidad de segmentos concretos de la nefrona para establecer gradientes de concentración grandes guarda relación con el grado de estanqueidad, el cual limita el flujo retrógrado de los iones entre las células. De este modo, el líquido luminal alcanza concentraciones mucho menores de Na^+ y Cl^- en la nefrona distal que en el túbulo proximal.

Una consecuencia importante de la vía paracelular sumamente permeable es que proporciona un mecanismo mediante el cual el voltaje de la membrana basolateral puede generar una corriente que fluye a través de las uniones estrechas y que recarga la membrana apical, y viceversa (v. fig. 35-3*B*). Por ejemplo, la hiperpolarización de la membrana basolateral conduce a una hiperpolarización de la membrana apical. Una consecuencia de este **acoplamiento eléctrico paracelular** es que la membrana apical de un epitelio permeable, como el del túbulo proximal, tiene un voltaje de membrana que es negativo (−67 mV en la fig. 35-3*B*) y cercano al de la membrana basolateral (−70 mV en la fig. 35-3*B*), mientras que podría esperarse que la membrana apical tuviese un voltaje bastante menos negativo, basándonos en el complemento de canales y gradientes iónicos de la membrana apical. Un beneficio práctico de esta comunicación cruzada es que facilita el acoplamiento de la actividad de la bomba de Na-K electrógena basolateral a la entrada pasiva de Na^+ a través de la membrana apical. Cuando aumenta la bomba de Na-K, no solo disminuye la $[Na^+]_i$ favoreciendo el gradiente *químico* de Na^+ a través de la membrana apical, sino que también se hiperpolariza la membrana basolateral (es decir, la célula se vuelve más negativa con respecto a la sangre). El acoplamiento eléctrico traduce esta hiperpolarización basolateral en una hiperpolarización apical simultánea, potenciando de este modo un gradiente eléctrico en favor de la entrada de Na^+ apical.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

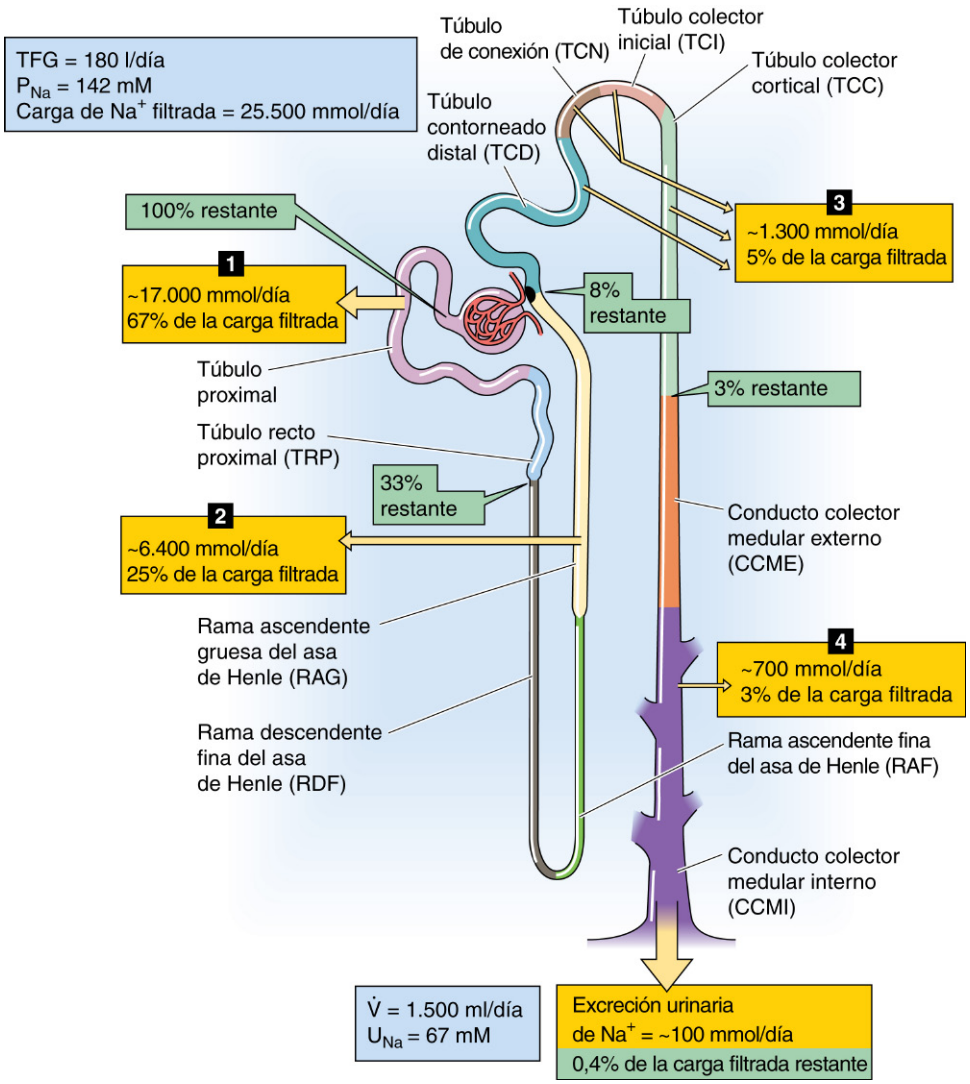


Figura 35-2 Cálculos del manejo renal del Na^+ a lo largo de la nefrona. Los recuadros numerados en amarillo indican la cantidad absoluta de Na^+, así como la fracción de carga filtrada que reabsorben diferentes segmentos de la nefrona. Los recuadros en verde indican la fracción de carga filtrada que permanece en la luz de dichos segmentos. Los valores en los recuadros son aproximaciones. P_{Na}, concentración plasmática de sodio; U_{Na}, concentración de sodio en orina; $\dot{V}$, flujo de orina.

TRANSPORTE DE Na^+ Y Cl^- Y DE AGUA A NIVEL CELULAR Y MOLECULAR

La reabsorción de Na^+ implica transportadores apicales o ENaC y una bomba de Na-K basolateral

Túbulo proximal A lo largo de la primera mitad del túbulo (fig. 35-4*A*), una gama de contransportadores en la *membrana apical* acoplan el descenso en la captación de Na^+ con el ascenso en la captación de solutos como glucosa, aminoácidos, fósforo, sulfato, lactato y citrato. Muchos de estos cotransportadores impulsados por el Na^+ son electrógenos y transportan una carga positiva neta a la célula. De este modo, tanto la $[Na^+]_i$ baja como el voltaje negativo de la membrana apical sirven de combustible para la captación activa secundaria de estos otros solutos que comentaremos en el capítulo 36. Además de estar acoplado a cotransportadores, la entrada de Na^+ también está acoplada a la expulsión de H^+ a través del **intercambiador 3 de Na-H** electroneutro **(NHE3).** Comentaremos el papel del NHE3 en la secreción ácida renal en la página 827.

Tanto los cotransportadores como los intercambiadores explotan el descenso del gradiente de Na^+ a través de la membrana celular apical que establece la **bomba de Na-K** en la *membrana basolateral.* La bomba de Na-K, y en menor medida el **cotransportador 1 de Na/HCO_3 electrógeno (NBCe1)**, también son responsables del segundo paso en la reabsorción del Na^+, moviendo Na^+ desde la célula a la sangre. La presencia de canales de K^+ en la membrana basolateral es importante por dos motivos. En primer lugar, estos canales establecen el voltaje negativo a través de la membrana basolateral y también un voltaje negativo similar a través de la membrana apical mediante un acoplamiento eléctrico paracelular. En segundo lugar, estos canales permiten el reciclado del K^+ que había sido transportado hacia la célula mediante la bomba de Na-K.

Debido al V_{te} negativo en la luz del túbulo proximal inicial, así como a la presencia de una vía paracelular que es permeable al Na^+,

booksmedicos.org

booksmedicos.org

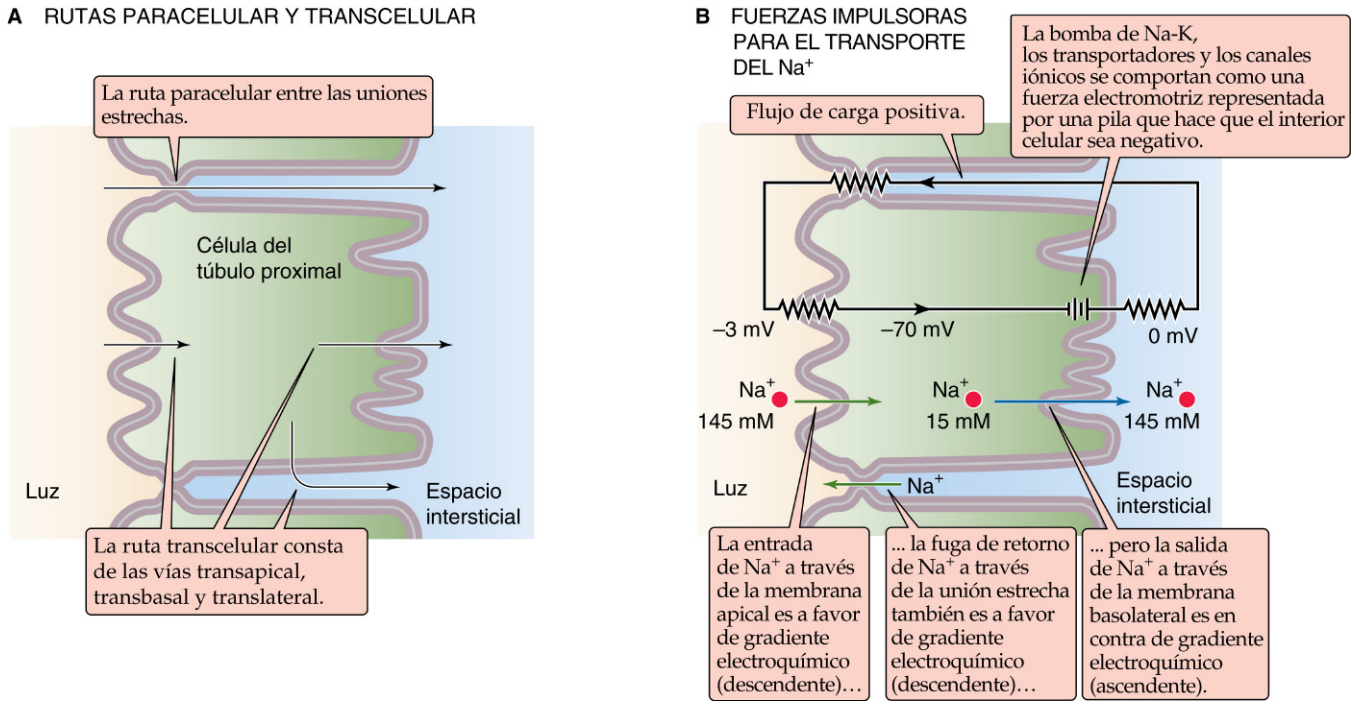


Figura 35-3 Mecanismos transcelular y paracelular de la reabsorción del Na^+ y el Cl^-. El ejemplo en **B** ilustra las fuerzas electroquímicas que impulsan al Na^+ en el túbulo proximal inicial. El circuito equivalente refleja que el flujo de la carga positiva a través de la membrana apical despolariza ligeramente la membrana apical (−67 mV) con respecto a la membrana basolateral (−70 mV).

TABLA 35-1 Fuerzas impulsoras transepiteliales para el Na^+

	[NA^+] LUMINAL	FUERZA IMPULSORA QUÍMICA TRANSEPITELIAL*†	VOLTAJE TRANSEPITELIAL (FUERZA IMPULSORA ELÉCTRICA)‡	FUERZA IMPULSORA ELECTROQUÍMICA TRANSEPITELIAL
Túbulo proximal, S1	142 mM	0 mV	−3 mV	−3 mV
Túbulo proximal, S3	142 mM	0 mV	+3 mV	+3 mV
RAG	100 mM	−9 mV	+15 mV	+6 mV
TCD	70 mM	−19 mV	−5 a +5 mV	−24 a −14 mV
TCC	40 mM	−34 mV	−40 mV	−74 mV

*La fuerza química impulsora se calcula asumiendo una [Na^+] plasmática de 142 mM y se expresa en mV.
†Un valor negativo promueve el movimiento pasivo de Na^+ desde la sangre a la luz (es decir, fuga de retorno o secreción), mientras que un valor positivo favorece el movimiento pasivo de Na^+ desde la luz a la sangre (es decir, reabsorción).
‡Un valor negativo indica que el lumen es negativo con respecto a la sangre.

aproximadamente un tercio del Na^+ que es transportado desde la luz a la sangre mediante la vía transcelular difunde de vuelta a la luz a través de una *vía paracelular* («fuga de retorno»).

Ramas finas del asa de Henle El transporte de Na^+ por las ramas descendente fina y ascendente fina del asa de Henle es casi por completo pasivo y paracelular (v. pág. 811).

Rama ascendente gruesa (RAG) Hay dos vías principales que contribuyen a la reabsorción de Na^+ en la RAG: transcelular y paracelular (v. fig. 35-4*B*). La *vía transcelular* consta de dos mecanismos para captar el Na^+ a través de la membrana apical. El **cotransportador 2 de Na/K/Cl (NKCC2)** acopla el movimiento hacia dentro de 1 ión Na^+, 1 ión K^+ y 2 iones Cl^- en un proceso electroneutro impulsado por los gradientes de concentración descendentes del Na^+ y el Cl^- (v. pág. 122). La segunda vía de entrada para el Na^+ es un **NHE3.** Al igual que en el túbulo proximal, la bomba de Na-K basolateral mantiene la $[Na^+]_i$ baja y mueve Na^+ hacia la sangre.

Merece la pena destacar dos características del paso apical de la reabsorción de Na^+ en la RAG. En primer lugar, los **diuréticos de asa** (p. ej., furosemida y bumetanida) inhiben al cotransportador de Na/K/Cl. En segundo lugar, una fracción grande del K^+ que lleva el NKCC2 hacia las células se recicla a la luz a través de canales de K^+ apicales. Estos canales son esenciales para reabastecer el K^+ luminal y mantener de este modo un cotransporte de Na/K/Cl adecuado.

Un aspecto clave de la *vía paracelular* para la reabsorción del Na^+ en la RAG es un V_{te} positivo de la luz (v. fig. 35-4*B*). La práctica totalidad del resto de epitelios tiene un V_{te} negativo de la luz,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

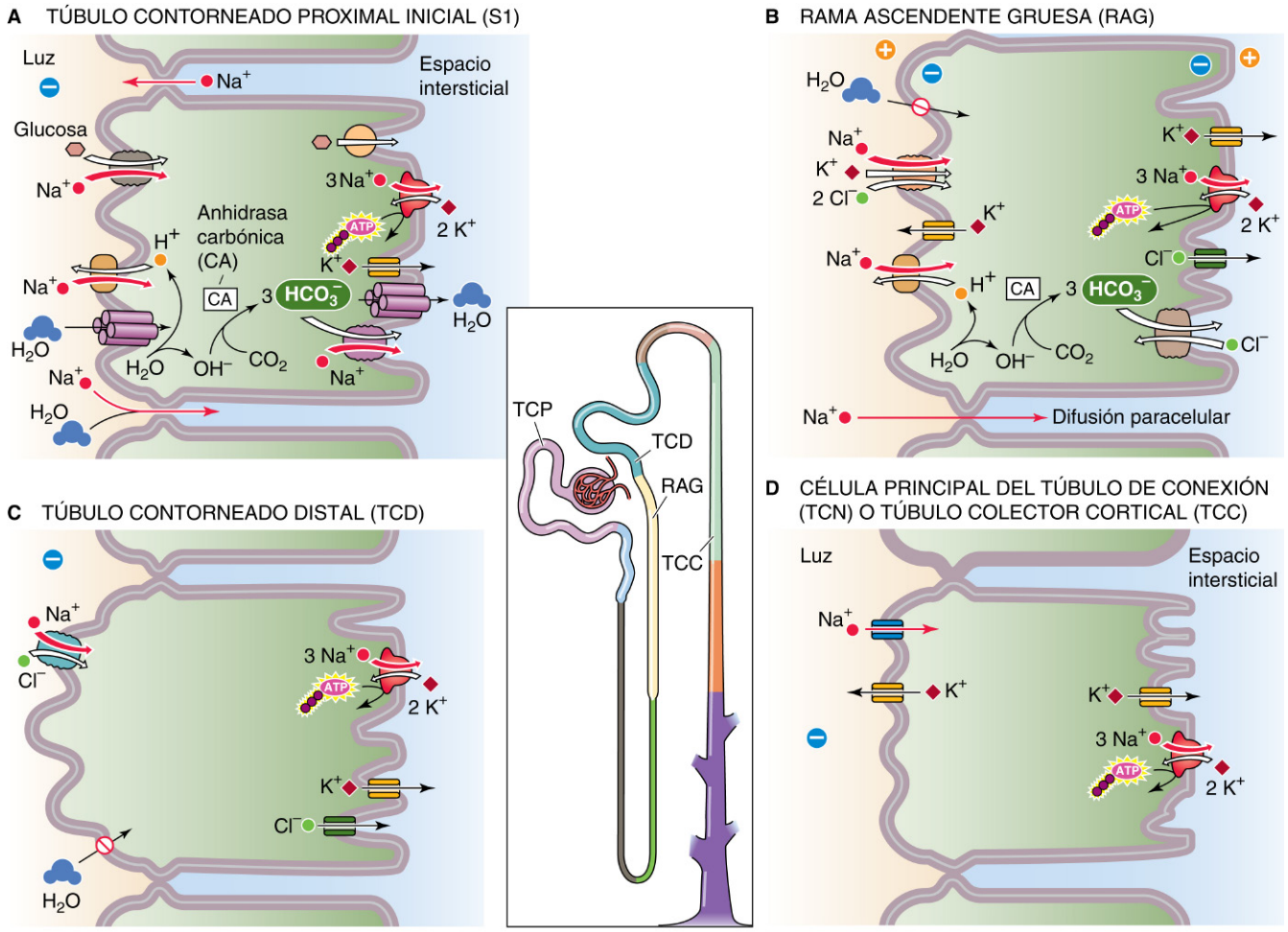


Figura 35-4 Modelos celulares de la reabsorción del Na^+. TCP, túbulo contorneado proximal.

ya que el voltaje de la membrana apical es menos negativo que el voltaje de la membrana basolateral (v. fig. 5-20*B*). La RAG es justo lo contrario. Su V_{te} positivo de la luz se desarrolla porque existe una diferencia sustancial de las permeabilidades iónicas entre la membrana apical y la basolateral. La membrana *apical* es selectiva al K^+, de modo que el potencial de membrana apical depende sobre todo del gradiente de la $[K^+]$ entre la célula y la luz. Por el contrario, la membrana *basolateral* de la RAG es permeable tanto al K^+ como al Cl^-. Así pues, el potencial de membrana basolateral se sitúa entre los potenciales de equilibrio del Cl^- (aproximadamente −50 mV) y del K^+ (aproximadamente −90 mV), de modo que es menos negativo que si la membrana basolateral fuese permeable solamente al K^+. Como el potencial de membrana apical es más negativo que el potencial de membrana basolateral, el V_{te} es positivo en la luz. N37-9 Dado que la RAG tiene una permeabilidad al agua baja, al eliminar el NaCl luminal el líquido tubular restante es *hipoosmótico*. Así pues, la RAG a veces recibe el nombre de *segmento dilutor*.

El V_{te} positivo de la luz proporciona la fuerza impulsora para la difusión del Na^+ a través de las uniones estrechas, lo que supone aproximadamente la mitad de la reabsorción del Na^+ por la RAG. El V_{te} positivo de la luz también impulsa la reabsorción pasiva del K^+ (v. pág. 798), el Ca^{2+} (v. pág. 787) y el Mg^{2+} (v. pág. 791) a través de la vía paracelular.

Túbulo contorneado distal La reabsorción del Na^+ en el TCD ocurre casi exclusivamente a través de la ruta transcelular (v. fig. 35-4*C*). El *paso apical* de la captación del Na^+ está mediado por un **cotransportador de Na/Cl** electroneutro (**NCC;** v. pág. 123) que pertenece a la misma familia que el NKCC2 en la RAG. Sin embargo, el NCC se diferencia del NKCC2 por ser independiente del K^+ y sumamente sensible a **diuréticos tiazídicos.** Aunque las tiazidas producen menos diuresis que los diuréticos de asa, eliminan de forma eficaz el exceso de Na^+ del cuerpo. El *paso basolateral* de la reabsorción del Na^+, al igual que en otras células, está mediado por la bomba de Na-K. Como la permeabilidad al agua del TCD es baja, al igual que lo es la de la RAG, al eliminar el NaCl luminal, el líquido tubular restante es incluso más hipoosmótico. Así pues, el TCD también es parte del «segmento dilutor».

Túbulos colectores inicial y cortical La reabsorción del Na^+ en el túbulo de conexión, el **túbulo colector inicial (TCI)** y el TCC es transcelular y está mediada por el tipo celular mayoritario, es decir, por la **célula principal** (v. fig. 35-4*D*). Como comentaremos más adelante, las células β-intercaladas vecinas son importantes para la reabsorción del Cl^-. El Na^+ cruza la *membrana apical* de la célula principal a través del **canal de Na^+ epitelial (ENaC;** v. tabla 6-2, familia n.º 14), que es diferente de los canales de Na^+ con puertas dependientes del voltaje expresados por tejidos excitables (v. pág. 187). El ENaC es un trímero que consta de subunidades α, β y γ homólogas y cada una posee dos segmentos transmembrana. La peculiaridad de este canal es que dosis bajas del diurético **amilorida** lo bloquean específicamente. Este compuesto es un diurético relativamente poco potente, ya que la reabsorción

booksmedicos.org

booksmedicos.org

de Na^+ a lo largo del conducto colector es modesta. N23-14 El *paso basolateral* de la reabsorción de Na^+ está mediado por la bomba de Na-K, la cual proporciona también la fuerza impulsora electroquímica para la entrada apical de Na^+.

Las propiedades peculiares del transporte de las membranas apical y basolateral de las células principales también son la base del V_{te} negativo de la luz de unos −40 mV en el TCC (v. tabla 35-1). Aparte de los ENaC, el TCC tiene canales de K^+ apicales y basolaterales que desempeñan un papel clave en el transporte del K^+ (v. pág. 799). La entrada apical de Na^+ (que tiende a hacer que la luz sea negativa) y la salida basolateral de K^+ (que tiende a volver la célula negativa) son, en efecto, dos baterías del mismo signo dispuestas en serie. En principio, estas dos baterías podrían añadirse a un V_{te} de unos100 mV (negativo en la luz). Sin embargo, en la mayoría de las situaciones, la *salida* de K^+ desde la célula a la luz se opone parcialmente al potencial negativo de la luz generado por la *entrada* de Na^+. El efecto neto de estas tres baterías es un V_{te} de aproximadamente −40 mV (negativo en la luz).

El V_{te} del TCC puede fluctuar considerablemente, particularmente por los cambios en la batería de Na^+ apical, debidos por ejemplo a cambios en la $[Na^+]$ luminal. Además, las concentraciones cambiantes de aldosterona y de AVP pueden modular el *número* de ENaC que están abiertos en la membrana apical y afectar de este modo a la contribución relativa de esta batería de Na^+ al voltaje de la membrana apical.

Conducto colector medular Los conductos medulares interno y externo solo reabsorben una cantidad diminuta de Na^+ que viene a ser de un 3% de la carga filtrada (v. fig. 35-2). Es probable que los ENaC actúen de mediadores en la entrada apical de Na^+ en estos segmentos y que la bomba de Na-K expulse Na^+ desde la célula a través de la membrana basolateral (v. fig. 35-4*D*).

La reabsorción de Cl^- implica a las vías paracelular y transcelular

La mayor parte del Na^+ filtrado se reabsorbe junto al Cl^-. Sin embargo, la gestión segmentaria del Cl^- difiere en cierto sentido de la del Na^+. En la reabsorción del Cl^- participan la vía transcelular y la paracelular.

Túbulo proximal El túbulo proximal reabsorbe Cl^- por la ruta transcelular y la paracelular y parece que es la *paracelular* la que domina en el túbulo proximal inicial (fig. 35-5*A*). La *vía transcelular* se aprecia más en el túbulo proximal tardío (v. fig. 35-5*B*), donde el influjo energéticamente ascendente de Cl^- a través de la membrana apical ocurre a través de un intercambio de Cl^- luminal para aniones celulares (p. ej., formato, oxalato, HCO_3^- y OH^-), mediado al menos en parte por el intercambiador aniónico SLC26A6. El intercambio Cl-base es un ejemplo de transporte *terciario* activo: el NHE3 apical es por sí mismo un transportador activo *secundario* (v. pág. 115), proporciona los H^+ que neutralizan a la base en la luz, manteniendo de este modo el gradiente para el intercambio Cl-anión. El paso de la salida basolateral para el movimiento transcelular de Cl^- puede ocurrir en parte a través de un **canal de Cl^-** funcionalmente análogo al regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR; v. pág. 120). Además, la membrana basolateral del túbulo proximal expresa a **cotransportadores de K/Cl** (KCC1, KCC3, KCC4), que están en la misma familia que los NKCC y los NCC.

La reabsorción pasiva de Cl^- a través de la *vía paracelular* está impulsada por gradientes de Cl^- electroquímicos diferentes en el túbulo proximal inicial frente al tardío. El segmento S1 carece inicialmente del gradiente de concentración de Cl^- entre la luz y la sangre. Sin embargo, el V_{te} negativo de la luz (v. tabla 35-1) generado por el cotransporte electrógeno de Na/glucosa y Na/aminoácido, establece un gradiente *eléctrico* favorable para la reabsorción pasiva de Cl^-. El arrastre de solventes también realiza cierta contribución en el segmento S1. La reabsorción preferencial de HCO_3^- en las porciones S2 y S3 del túbulo proximal deja Cl^- detrás (v. pág. 825), de manera que la $[Cl^-]$ en la luz pasa a ser mayor que la de la sangre (fig. 35-6). Este gradiente *químico* de Cl^- favorable desde la luz a la sangre proporciona una fuerza impulsora para su reabsorción paracelular pasiva en el túbulo proximal tardío y genera un V_{te} positivo de la luz (v. tabla 35-1) que impulsa a un componente de la reabsorción paracelular pasiva de Na^+.

La parte superior de la figura 35-6 muestra el perfil del cociente de concentración de varios solutos X en el líquido del túbulo frente al plasma (TF_X/P_X; v. pág. 733) para los principales solutos en el líquido a lo largo del túbulo proximal. En el cociente TF/P solamente ocurren cambios pequeños para la osmolalidad (TF_{Osm}/P_{Osm}) o TF_{Na}/P_{Na}. Como el túbulo no reabsorbe inulina, el incremento sustancial en el cociente TF_{In}/P_{In} indica una reabsorción de líquido neta. El descenso en el cociente TF_{HCO_3}/P_{HCO_3} imita un aumento en el cociente TF_{Cl}/P_{Cl} porque el túbulo reabsorbe HCO_3^- con más rapidez que el Cl^-. El túbulo proximal inicial reabsorbe ávidamente glucosa y aminoácidos, lo que da lugar a descensos notables en las concentraciones de estas sustancias en el líquido del túbulo.

Una característica importante del túbulo proximal es que el V_{te} invierte la polaridad entre los segmentos S1 y S2 (v. fig. 35-6, panel inferior). El túbulo proximal inicial es negativo en la luz porque reabsorbe Na^+ electrogénicamente, bien a través de transportadores de Na^+ apicales electrógenos (p. ej., cotransportador de Na/glucosa) y por la bomba de Na-K basolateral. El túbulo proximal tardío reabsorbe Na^+ a un ritmo menor. Asimismo, como el TF_{Cl} es mayor que la P_{Cl}, la difusión paracelular de Cl^- desde la luz a la sangre genera un V_{te} positivo de la luz que facilita la reabsorción pasiva de Na^+ a través de la misma ruta paracelular comentada anteriormente.

Rama ascendente gruesa La reabsorción de Cl^- en la RAG tiene lugar sobre todo mediante un cotransporte de Na/K/Cl a través de la membrana apical (v. fig. 35-5*C*), como ya señalamos en nuestra descripción acerca de la reabsorción del Na^+ (v. fig. 35-4*B*). La salida de Cl^- a través de la membrana celular basolateral por medio de canales de Cl^- de la familia ClC (v. tabla 6-2, familia n.° 16) doblega cualquier entrada de Cl^- a través del intercambiador Cl-HCO_3. Debe recordarse que solamente la *mitad* de la reabsorción del Na^+ por la RAG es transcelular, mientras que *toda* la reabsorción de Cl^- es transcelular. En conjunto, la reabsorción de Na^+ y de Cl^- son idénticas, ya que el cotransportador apical NKCC2 desplaza dos Cl^- por cada Na^+.

Túbulo contorneado distal La reabsorción de Cl^- por el TCD (v. fig. 35-5*D*) ocurre a través de un mecanismo que en cierto sentido es similar al de la RAG, salvo que el paso apical ocurre a través de NCC, como ya se comentó anteriormente en relación con la reabsorción de Na^+ por el TCD (v. fig. 35-4*C*). Los canales de Cl^- que probablemente son similares a los de la RAG actúan de mediadores en el paso de salida de Cl^- basolateral.

Conductos colectores El TCI y el TCC reabsorben Cl^- por dos mecanismos. En primer lugar, la célula principal genera un V_{te} (~40 mV, negativo en la luz) que es favorable para la difusión *paracelular* del Cl^- (v. fig. 35-5*E*). En segundo lugar, las células

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

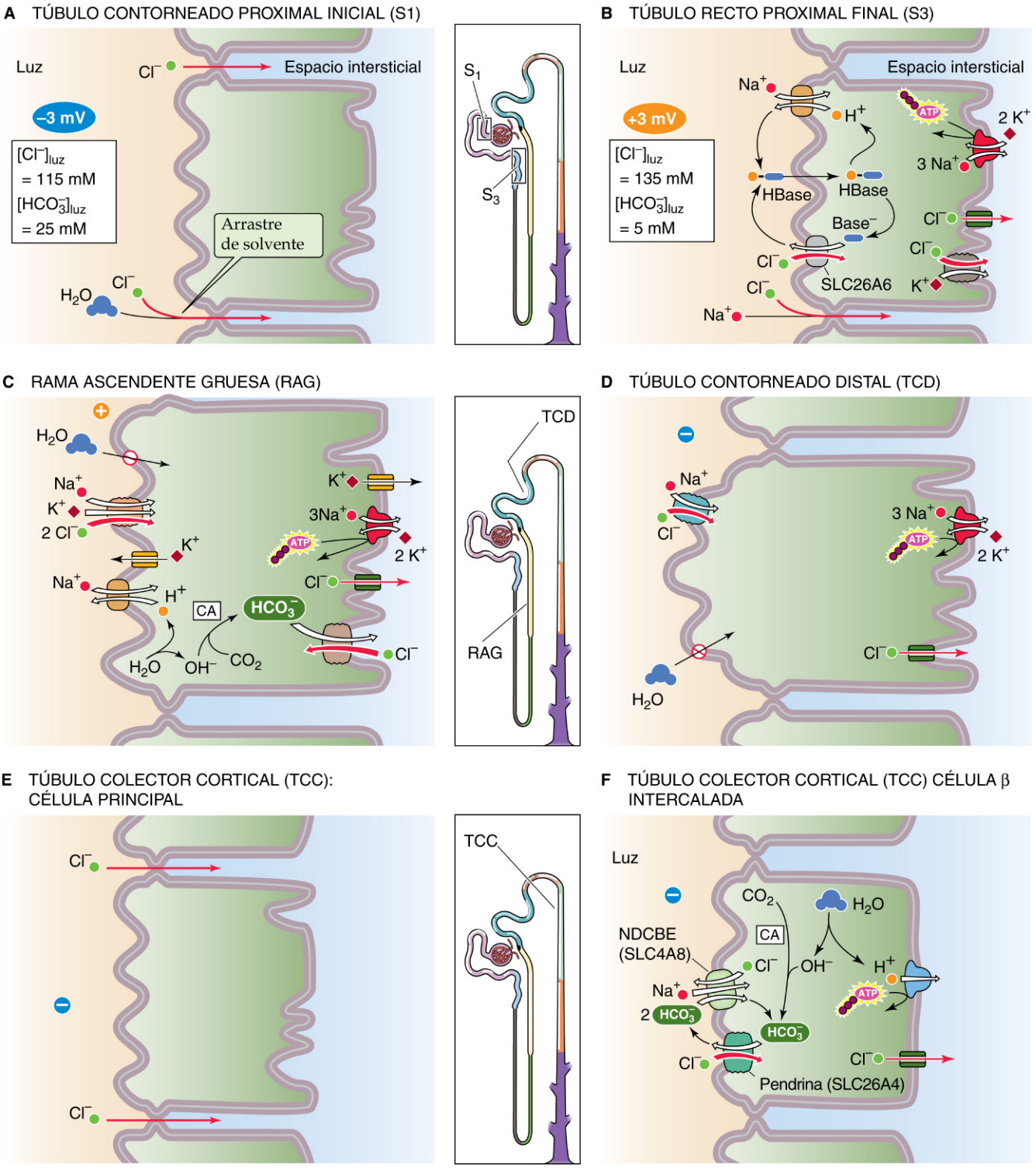


Figura 35-5 Modelos celulares del transporte del Cl^-. En **B,** la «Base» puede incluir formiato, oxalato, HCO_3^- y OH^-. La «HBase» representa al ácido débil conjugado (p. ej., ácido fórmico), CA, anhidrasa carbónica.

intercaladas de tipo β reabsorben Cl^- a través de un proceso *transcelular* en el cual la pendrina (SLC26A4; v. págs. 124-125) actúa de mediadora en la captación de Cl^- a través de la membrana apical intercambiándose con HCO_3^-, y el Cl^- sale a través de canales en la membrana basolateral (v. fig. 35-5*F*). Además, dos ciclos de intercambio de Cl-HCO_3 a través de la pendrina pueden actuar en paralelo con un ciclo de intercambio de Cl-HCO_3 dependiente del sodio a través del NDCBE (v. pág. 124) para producir una entrada electroneutra neta de NaCl a través de la membrana apical de las células intercaladas de tipo β (v. fig. 35-5*F*). Ni las células intercaladas de tipo α ni las células principales participan en la reabsorción transcelular de Cl^-.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

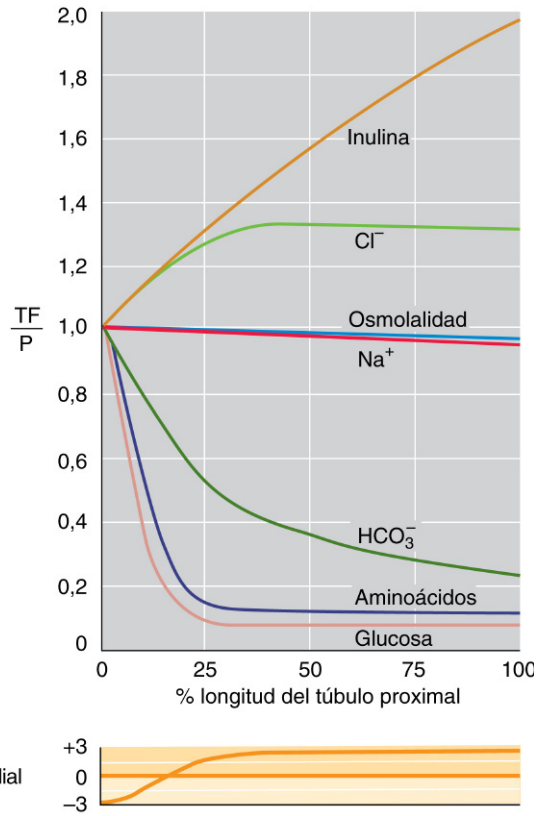


Figura 35-6 Cambios en la composición de solutos a lo largo del túbulo proximal. En el panel superior, TF/P es el cociente de la concentración o la osmolalidad en el líquido del túbulo con respecto al plasma sanguíneo. Como asumimos que el túbulo proximal reabsorbe la mitad del agua filtrada, el cociente TF_{In}/P_{In} aumenta desde 1 a 2. El panel inferior muestra la transición del V_{te} desde un valor negativo a otro positivo.

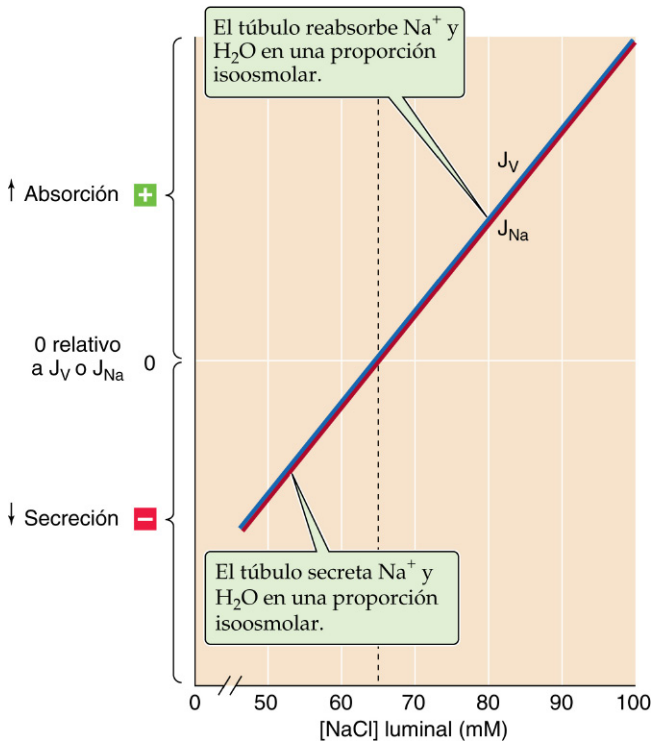


Figura 35-7 Reabsorción isoosmótica del agua en el túbulo proximal. J_V y J_{Na} son las tasas de reabsorción de líquido (o volumen) y de Na^+, respectivamente, en experimentos de microperfusión estacionaria.

La reabsorción de agua es pasiva y secundaria al transporte de solutos

Túbulo proximal Si la reabsorción de agua por el túbulo proximal siguiese a la reabsorción de solutos *pasivamente,* cabría esperar que la osmolalidad en el interior de los capilares peritubulares fuese mayor que la del líquido luminal. De hecho, los investigadores han observado que la luz es ligeramente hipoosmótica.

Por el contrario, si la reabsorción de agua en el túbulo proximal fuese activa, cabría esperar que fuese independiente de la reabsorción del Na^+. En realidad, Windhager y colaboradores observaron lo contrario en 1959. Estos investigadores aplicaron la técnica de microperfusión estacionaria N33-5 e introdujeron soluciones con valores diferentes de [Na^+] en el lumen del túbulo proximal manteniendo constante la osmolalidad luminal añadiendo manitol (que se reabsorbe muy poco). Como estos experimentos se llevaron a cabo en túbulos proximales de anfibios, la [Na^+] máxima era solamente de 100 mM, la misma que la del plasma sanguíneo. Tras un intervalo de tiempo conocido, midieron el volumen del líquido restante en la luz del túbulo y calcularon la tasa de reabsorción del líquido (J_V). También midieron la [Na^+] del líquido luminal y calcularon la tasa de reabsorción del Na^+ (J_{Na}). Estos experimentos demostraron que tanto la J_V como la J_{Na} son directamente proporcionales a la [Na^+] luminal inicial (fig. 35-7). Además, el cociente J_{Na}/J_V es constante e igual a la osmolalidad luminal, lo que indica que la reabsorción y la secreción de Na^+ son aproximadamente **isoosmóticas.** N35-1

Windhager y colaboradores observaron también que a una [Na^+] luminal de 100 mM, la J_{Na} y la J_V eran grandes y en la dirección de la reabsorción. Cuando la [Na^+] luminal era solamente de 65 mM, tanto la J_{Na} como la J_V eran cero. A valores de [Na^+] luminal menores, tanto la J_{Na} como la J_V se invertían (es decir, el túbulo secretaba tanto Na^+ como agua). A estos valores de [Na^+] luminal bajos, el movimiento transcelular activo de Na^+ desde la luz a la sangre no puede vencer la creciente fuga de retorno paracelular de Na^+, lo que conduce a una secreción neta de una solución de NaCl isoosmótica. Este experimento demuestra que el Na^+ puede moverse en contra de gradiente desde la luz a la sangre siempre y cuando el gradiente opositor de Na^+ no sea demasiado notorio, y también sugiere que el movimiento del agua no es activo, sino que sigue pasivamente a la reabsorción del Na^+.

Si el movimiento del agua es pasivo, ¿por qué es tan pequeña la diferencia de osmolalidad entre el lumen del túbulo proximal y la sangre? La respuesta es que, como la permeabilidad al agua del epitelio tubular proximal es tan elevada, para generar la reabsorción pasiva de agua que se observa el gradiente de osmolalidad necesario es sólo de 2 a 3 mOsm. Es probable que exista un gradiente de osmolalidad algo mayor entre el lumen y un compartimento basolateral inaccesible formado por el espacio intercelular lateral y la capa microscópica no agitada que rodea a la membrana basolateral sumamente plegada de la célula tubular proximal.

La ruta del movimiento del agua a través del epitelio tubular proximal parece ser una combinación de tránsito transcelular y paracelular, con un predominio del primero. El motivo de la elevada tasa de movimiento de agua a través de la célula tubular proximal es la presencia de una alta densidad de **canales de agua** acuaporina 1 (AQP1), tanto en la membrana apical como en la basolateral. De hecho, en el ratón sin AQP1 las tasas de reabsorción de solutos y

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CUADRO 35-1 Diuresis osmótica

La [Na^+] luminal no varía normalmente a lo largo del túbulo proximal. La única excepción es la **diuresis osmótica,** un estado en el cual las sustancias poco permeables están presentes en el plasma y, por tanto, en el filtrado glomerular. Algunos ejemplos son la infusión de sacarosa y manitol. Otro ejemplo es una diabetes mellitus no tratada (v. cuadro 51-5) cuando las cifras de glucemia superan la capacidad de los túbulos renales para reabsorber una carga sumamente elevada de glucosa. A continuación, la glucosa actúa como una sustancia de escasa reabsorción y como diurético osmótico. Como el túbulo proximal debe reabsorber sales isoosmóticas de Na^+ a partir de una mezcla luminal de sales de Na^+ y solutos poco reabsorbibles (p. ej., manitol), la [Na^+] luminal disminuye progresivamente y aumenta la [manitol] luminal, pero la osmolalidad luminal no varía (fig. 35-8). Como disminuye la tasa neta de reabsorción de Na^+ y líquido a medida que desciende la [Na^+] luminal (v. fig. 35-7), el túbulo proximal, junto con la [manitol] luminal creciente, reabsorbe progresivamente menos Na^+ y líquido a medida que el líquido avanza a lo largo del túbulo. Este descenso en la reabsorción de agua y Na^+ deja tras de sí un mayor volumen de líquido en el lumen tubular, produciendo de este modo una diuresis osmótica.

La diuresis osmótica se aplica clínicamente en varias situaciones. Por ejemplo, el manitol arrastra osmóticamente agua fuera del tejido cerebral hacia el sistema vascular para su excreción a la larga por los riñones. Por dicho motivo, la diuresis osmótica a veces se usa en la hipertensión intracraneal aguda por edema cerebral (p. ej., por un ictus embólico), un tumor o un absceso en expansión, un hematoma o una hemorragia. En pacientes con hiperglucemia intensa secundaria a una diabetes mellitus mal controlada, una diuresis osmótica notable puede dar lugar a una hipovolemia del LEC potencialmente mortal.

Es frecuente distinguir entre dos tipos de diuresis, la diuresis de solutos y la de agua. El ejemplo anterior de **diuresis de solutos u osmótica** se caracteriza por la excreción de un volumen de orina mayor de lo normal y rico en solutos. Por el contrario, la **diuresis de agua** da lugar a la excreción de volúmenes de orina mayores de lo normal, pero pobres en solutos.

líquido están reducidas, y el líquido que reabsorbe el túbulo proximal se vuelve hiperosmótico en comparación con las condiciones normales, lo que da lugar a una notable hipoosmolalidad luminal.

Asa de Henle y nefrona distal Dos características distinguen al transporte de agua y Na^+ en la nefrona distal. En primer lugar, la RAG y todos los segmentos más distales muestran una permeabilidad al agua relativamente baja en ausencia de AVP (u hormona antidiurética). En las páginas 817-818 comentaremos la regulación al alza de esta permeabilidad al agua por parte de la AVP. En segundo lugar, la combinación de la reabsorción de NaCl y la baja permeabilidad al agua permiten a estos segmentos de la nefrona generar una [Na^+] luminal y una osmolalidad bajas con respecto al líquido intersticial circundante. Debido a este elevado gradiente osmótico a través del epitelio, la nefrona distal está en disposición de reabsorber pasivamente agua desde un líquido luminal hipoosmótico hacia la sangre isoosmótica en el momento en el que la AVP aumenta la permeabilidad al agua (cuadro 35-1).

El elevado consumo renal de O_2 refleja el alto nivel de transporte activo de Na^+

Puesto que prácticamente todo el transporte de Na^+ depende en último término de la actividad de la bomba de Na-K impulsada

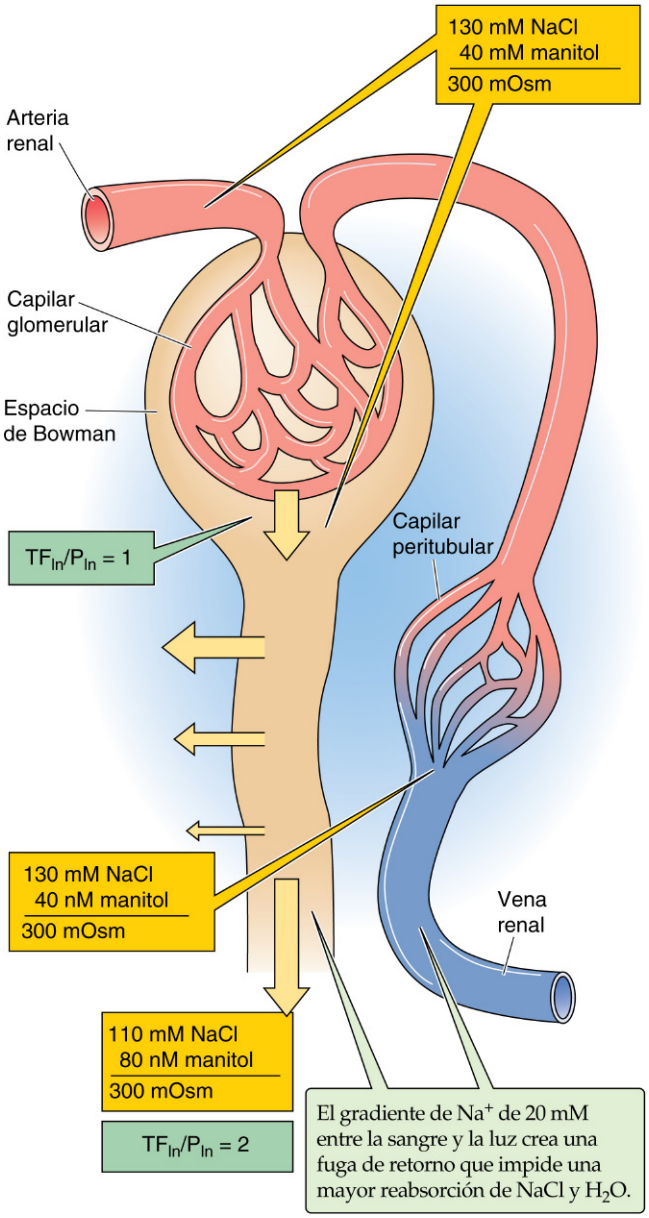


Figura 35-8 Diuresis osmótica y luminal de [Na^+] a lo largo del túbulo proximal. En este ejemplo, la sangre y el filtrado glomerular contienen 40 mM de manitol y tienen una osmolalidad de 300 mOsm. La reabsorción isoosmótica del NaCl (pero *no* del manitol) desde la luz del túbulo proximal a la sangre provoca que aumente la [manitol] luminal y que disminuya la [NaCl], pero no da lugar a cambios en la osmolalidad luminal. Una vez que disminuye lo suficiente la [Na^+] luminal, la fuga de retorno de Na^+ desde los capilares peritubulares equilibra la reabsorción activa de Na^+, y la reabsorción neta de NaCl y agua es cero. La ausencia de absorción de líquido tras este punto causa una diuresis osmótica. Visto de otro modo, la elevación de la [manitol] luminal, con el agua osmóticamente obligada que retiene el manitol en la luz, produce la diuresis. TF_{In}/P_{In} es el cociente de las concentraciones de inulina en el líquido del túbulo con respecto al plasma.

por ATP y, por tanto, de la generación de ATP por el metabolismo oxidativo, no es sorprendente que el consumo renal de O_2 sea grande y discurra en paralelo a la reabsorción de Na^+. A pesar de su bajo peso (<0,5% del peso corporal), los riñones son responsables del 7% al 10% del consumo de O_2 total. Aunque podría parecer que este consumo elevado de O_2 exigiría una diferencia arteriovenosa grande en la P_{O_2}, el flujo sanguíneo renal es tan grande que la diferencia arteriovenosa de P_{O_2} es en realidad mucho menor que en el músculo cardíaco o en el cerebro.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

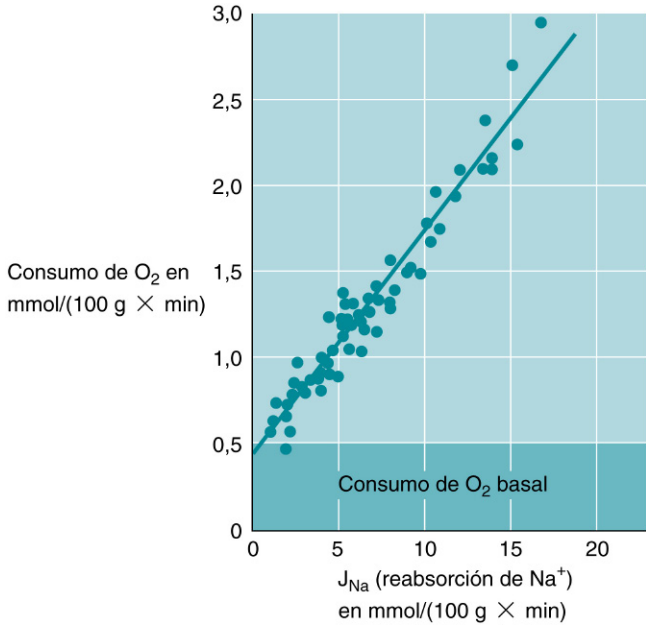


Figura 35-9 Dependencia del transporte de Na^+ del consumo de O_2. La reabsorción de Na^+ (J_{Na}) varía al modificar la TFG, administrar diuréticos o imponer una hipoxia. El consumo de O_2 se calculó a partir de la diferencia arteriovenosa de la P_{O_2}.

Si se modificase experimentalmente la reabsorción de Na^+ y se midiese el consumo renal de O_2, el resultado sería una relación en línea recta (fig. 35-9). Sin embargo, los riñones siguen consumiendo una cantidad significativa de O_2, incluso ante una ausencia completa de reabsorción neta de Na^+. Este componente independiente del transporte refleja las necesidades metabólicas básicas para el mantenimiento de la viabilidad celular.

REGULACIÓN DEL TRANSPORTE DE Na^+ Y Cl^-

El cuerpo regula la excreción de Na^+ mediante tres mecanismos principales:

1. Los cambios en la hemodinámica renal modifican la carga de Na^+ presentada al riñón y regulan la reabsorción de Na^+ en el túbulo proximal y en la nefrona distal. En los cuatro apartados siguientes comentaremos estos efectos hemodinámicos.
2. Tres factores que responden a disminuciones en el «volumen circulante efectivo», el eje renina-angiotensina-aldosterona, la actividad nerviosa simpática renal y la AVP (v. págs. 554-555) funcionan en parte aumentando la reabsorción de Na^+ en diferentes segmentos de la nefrona. Comentaremos estos factores en el quinto apartado.
3. Varios factores que responden a los incrementos en el volumen circulante efectivo, como el péptido natriurético auricular y la dopamina, funcionan en parte disminuyendo la reabsorción de Na^+ en diferentes segmentos de la nefrona. Es decir, producen **natriuresis.** Comentaremos estos factores en el apartado final de este capítulo.

El balance glomerulotubular estabiliza la fracción de Na^+ reabsorbida por el túbulo proximal cuando se producen cambios en la carga de Na^+ filtrada

Cuando los cambios hemodinámicos (p. ej., causados por una dieta rica en proteínas, un ejercicio intenso, un dolor intenso o anestesia) alteran la TFG y, por tanto, la carga de Na^+ que se le presenta a la nefrona, los túbulos *proximales* responden reabsorbiendo una *fracción relativamente constante* de la carga de Na^+. Esta constancia de la fracción de Na+ reabsorbida a lo largo del túbulo proximal, o **balance glomerulotubular (GT)**, es independiente del control hormonal y nervioso externo e impide que las fluctuaciones espontáneas en la TFG provoquen cambios notables en la excreción de Na^+.

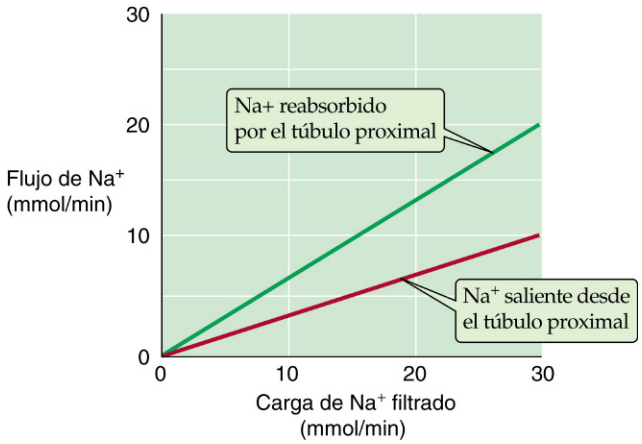


Figura 35-10 Constancia de la fracción reabsorbida de Na^+ por el túbulo proximal.

La figura 35-10 demuestra cómo la *reabsorción absoluta* del Na^+ aumenta proporcionalmente al elevar la carga de Na^+ filtrada mediante variaciones de la TFG a una [Na^+] plasmática constante. La cantidad de Na^+ luminal que permanece en el extremo del túbulo proximal también aumenta linealmente con la carga de Na^+ filtrada. Sin embargo, la fracción de Na^+ y agua reabsorbida en el túbulo proximal no siempre es constante, es decir, que el *balance GT proximal* no siempre es perfecto, como ya veremos. Además, en el *riñón en su conjunto,* el balance GT no es perfecto, sobre todo porque la absorción de Na^+ en la porción distal de la nefrona está bajo control hormonal y nervioso (v. pág. 765).

El túbulo proximal alcanza el balance GT mediante mecanismos peritubulares y luminales

¿Cómo perciben las células del túbulo proximal que ha variado la TFG? A ello contribuyen una serie de mecanismos de control peritubulares y luminales, si bien no se ha alcanzado un acuerdo acerca de sus cometidos relativos.

Factores peritubulares en el túbulo proximal Como se comentó en el capítulo 34, las fuerzas de Starling a través de las paredes del capilar peritubular determinan la captación de líquido intersticial y, por tanto, la reabsorción neta de NaCl y líquido desde la luz del túbulo hacia los capilares peritubulares (v. págs. 747-749). Estos **factores físicos** peritubulares también desempeñan cierto cometido en el balance GT. Podemos distinguir una secuencia de tres pasos del transporte a medida que el líquido reabsorbido se mueve desde la luz del túbulo hacia la sangre (fig. 35-11*A*):

Paso 1: los solutos y el agua entran en la célula tubular a través de la membrana apical.

Paso 2: los solutos y el agua del paso 1 (es decir, «reabsorbido») salen de la célula tubular a través de la membrana basolateral y entran en el compartimento *inter*celular, el **interespacio lateral,** que está limitado por las uniones estrechas apicales, las membranas basolaterales de las células tubulares y por una membrana

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

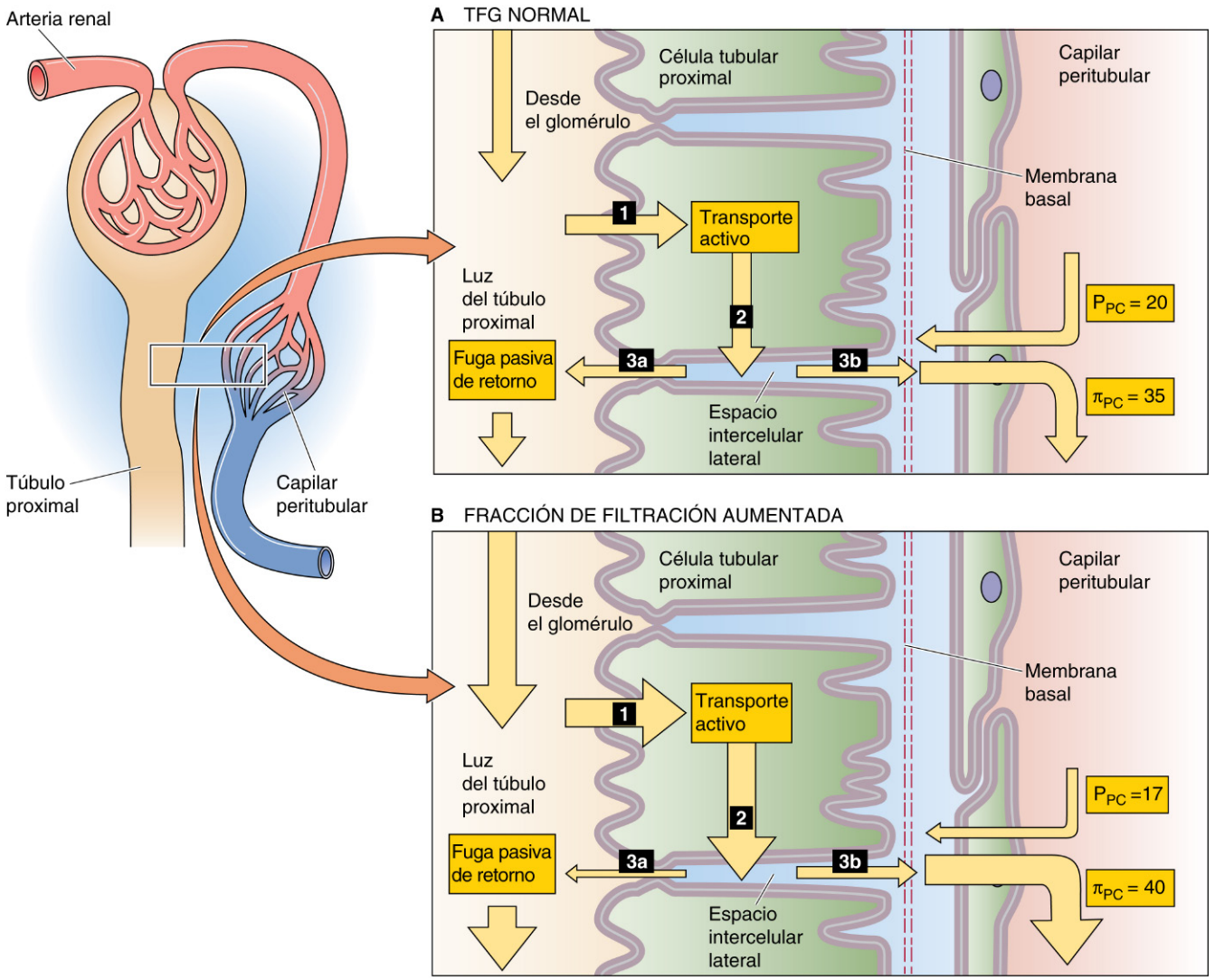


Figura 35-11 Mecanismos peritubulares del balance GT. En **A,** P_{PC} y π_{PC} son, respectivamente, la presión hidrostática y la presión oncótica en los capilares peritubulares. En el túbulo, la reabsorción neta de Na^+ es la diferencia entre el transporte transcelular activo y la fuga pasiva de retorno a través de la vía paracelular. En el capilar peritubular, la absorción neta de líquido es la diferencia entre la absorción de líquido (impulsada por la π_{PC}) y la filtración de líquido (impulsada por la P_{PC}). En **B,** el incremento de la fracción de filtración tiene consecuencias sobre el túbulo y los capilares peritubulares. El transporte activo aumenta en el túbulo gracias al aumento de las concentraciones de solutos (p. ej., glucosa) acoplados al Na^+. En los capilares, cuanto menor sea la P_{PC} y mayor sea la concentración de proteínas (π_{PC}), más líquido se arrastrará desde el intersticio. El efecto neto es una disminución de la fuga pasiva de retorno.

basal que no discrimina entre solutos y solvente. Los pasos 1 y 2 constituyen la *vía transcelular.*

Paso 3: lo reabsorbido puede retornar de vuelta al lumen tubular (paso 3a) o moverse secuencialmente hacia el espacio intersticial y a continuación hacia la sangre (paso 3b).

A una TFG normal (v. fig. 35-11*A*), las fuerzas de Starling de reabsorción, como la presión hidrostática capilar baja y la presión oncótica capilar alta, dan lugar a una captación extensa de lo reabsorbido hacia los capilares.

Gracias al balance GT, las variaciones espontáneas en la TFG conducen a cambios en las presiones peritubulares (tanto hidrostática como oncótica) que, a su vez, modulan las fuerzas que gobiernan el paso 3. Los mecanismos peritubulares del balance GT entran en juego solo cuando los cambios en la TFG se asocian a cambios en la **fracción de filtración** (**FF** = TFG/[flujo plasmático renal]; v. pág. 746). Consideremos un ejemplo en el cual aumentamos la TFG con un flujo plasmático glomerular constante, aumentando por tanto la FF (v. fig. 35-11*B*). Podemos producir este efecto aumentando la resistencia arteriolar eferente mientras disminuimos simultáneamente la resistencia arteriolar aferente (v. fig. 34-8*A*, sección inferior). El resultado es un aumento de la presión capilar glomerular (es decir, de la presión de filtración neta) sin que cambie la resistencia arteriolar global. Estos cambios tienen dos consecuencias importantes sobre los capilares peritubulares. En primer lugar, el aumento de la TFG se traduce en que queda menos líquido en la arteriola eferente,

booksmedicos.org

booksmedicos.org

de modo que aumenta la *presión oncótica* peritubular (π_{PC}). En segundo lugar, el aumento de la TFG se traduce en una cantidad ligeramente menor de sangre que fluye hacia la arteriola eferente, con lo que disminuye levemente la *presión hidrostática* en los capilares peritubulares (P_{PC}). Como consecuencia, aumenta la fuerza neta que impulsa el transporte de líquidos desde el interespacio lateral a los capilares; esto da lugar a una absorción más eficaz de líquido y NaCl. Cuando disminuye espontáneamente la TFG, se produce la secuencia inversa de acontecimientos, lo que conduce a una disminución de la FF. La respuesta es un descenso de la reabsorción neta de Na^+ y agua por el túbulo proximal que tiende a mantener constante la fracción de Na^+ reabsorbida y el balance GT.

Factores luminales en el túbulo proximal Una serie de factores luminales también contribuyen al balance GT, como lo demuestra el hecho de que un aumento en el flujo a lo largo del túbulo proximal, sin efectos peritubulares, da lugar a un incremento de la reabsorción de líquido y NaCl. Las concentraciones luminales de solutos como glucosa, aminoácidos y HCO_3^- disminuyen a lo largo de la longitud del túbulo proximal, ya que el túbulo reabsorbe estos solutos (v. fig. 35-6). Un aumento del flujo luminal causaría, por ejemplo, un menor descenso de la [glucosa] luminal a lo largo de la longitud del túbulo y habría más glucosa disponible para la reabsorción en las porciones distales del túbulo proximal. El efecto neto es que, al integrarse a lo largo de la totalidad del túbulo proximal, los flujos luminales más elevados aumentan la reabsorción de Na^+, glucosa y otros solutos acoplados al Na^+.

Un segundo mecanismo luminal puede girar en torno a la detección del flujo. Un aumento del flujo puede dar lugar a una mayor inclinación del **cilio central** o de las microvellosidades en la membrana apical, lo que podría señalizar una reabsorción de líquidos aumentada. En tercer lugar, algunos factores humorales presentes en el filtrado glomerular también pueden contribuir al balance GT. Si uno recolecta líquido tubular y lo inyecta en el túbulo proximal, aumenta la reabsorción de Na^+. La **angiotensina II (ANG II)**, una hormona peptídica pequeña que es filtrada por los glomérulos y secretada por las células del túbulo proximal, aumenta la reabsorción de Na^+ en el túbulo proximal.

La contracción o la expansión del volumen del LEC altera el balance GT

Como ya hemos apuntado, el balance GT proximal no siempre es perfecto. Por ejemplo, si una pérdida excesiva de Na^+ (p. ej., sudoración o diarrea) contrae el volumen de LEC, reduciendo por tanto la presión de perfusión renal, la TFG y la carga de Na^+ filtrada, un balance GT perfecto reduciría la excreción renal de Na^+ y agua. De hecho, en la contracción del volumen, la fracción de Na^+ reabsorbida y agua *aumentan* en el túbulo proximal, de modo que la excreción renal de Na^+ y agua disminuye más de lo esperado para un balance GT perfecto. Por el contrario, si la ingestión o la administración de una carga elevada de Na^+ expande el LEC, disminuirá la fracción de Na^+ y agua reabsorbida en el túbulo proximal, lo que potenciará la excreción renal de Na^+ más allá de lo esperable para un balance GT perfecto. Estos resultados son en parte debidos a los mismos factores hemodinámicos que mantienen el balance GT, así como a la regulación directa de la reabsorción transcelular de Na^+ en el túbulo proximal.

Durante la contracción del LEC y del volumen plasmático tenderán a disminuir la presión arterial y el flujo sanguíneo renal. En estas condiciones, las prostaglandinas provocan dilatación arteriolar aferente (v. pág. 753) y la ANG II, constricción arteriolar eferente (v. pág. 752), impidiendo de este modo que la TFG disminuya en proporción a la reducción del flujo sanguíneo renal. El incremento resultante en la concentración de proteínas peritubulares aumentará la presión oncótica peritubular (π_{PC}), disminuyendo la fuga de retorno de lo reabsorbido y fomentando, por tanto, una reabsorción tubular neta de las sales de Na^+ y del agua. Además, la ANG II, cuyos niveles aumentan durante la contracción del volumen, se une a receptores AT_1 en las células del túbulo proximal, lo que da lugar a que se estimule la reabsorción transcelular de Na^+. Durante la expansión del volumen ocurren los acontecimientos contrarios.

La nefrona distal también aumenta la reabsorción de Na^+ en respuesta a un aumento de la carga de Na^+

Los túbulos de la nefrona distal, como sus homólogos proximales, también aumentan su magnitud absoluta de reabsorción de Na^+ en respuesta al aumento del flujo y del aporte de Na^+. El principio es el mismo que en el caso del transporte de la glucosa en el túbulo proximal, salvo que aquí es la [Na^+] luminal la que disminuye menos intensamente cuando aumenta el flujo (fig. 35-12*A*). La reabsorción en cualquier zona de la nefrona distal aumenta con el flujo, ya que los mecanismos de transporte responsables de la reabsorción del Na^+ en esta nefrona son más efectivos a valores de [Na^+] luminal mayores (v. fig. 35-12*B*). A diferencia de lo que ocurre con el balance GT en el túbulo proximal, aumentar 4 veces el flujo en la nefrona distal ocasiona una reabsorción acumulada de Na^+ solamente 2 veces mayor (v. fig. 35-12*C*).

La dependencia de la carga de la reabsorción de Na^+ en la RAG es de gran relevancia clínica, ya que explica por qué los diuréticos que actúan en el túbulo proximal son relativamente menos eficaces para favorecer la excreción de Na^+ de lo que cabría esperar a partir de la gran fracción de Na^+ filtrada que reabsorbe el túbulo proximal. De este modo, aunque los inhibidores de la anhidrasa carbónica son potentes bloqueantes de la reabsorción proximal de Na^+ y agua, el aumento del aporte de Na^+ a la RAG y a la nefrona distal da lugar a un aumento importante de la reabsorción de Na^+ en estos segmentos, disminuyendo notablemente la pérdida de Na^+ a la larga en la orina final.

Cuatro vías paralelas que regulan el volumen circulante efectivo modulan la reabsorción de Na^+

El balance GT es solo uno de los elementos de un sistema complejo y más amplio para el control del balance del Na^+. Como veremos en el capítulo 40, el control del volumen efectivo circulante (es decir, el contenido de Na^+) está bajo el control poderoso de cuatro efectores paralelos (v. págs. 554-555): el eje renina-angiotensina-aldosterona, el sistema nervioso simpático, la AVP y el péptido natriurético auricular (ANP). En el capítulo 34 vimos cómo estos factores modulaban el flujo sanguíneo renal y la TFG (v. págs. 752-753). Aquí comentaremos brevemente cómo modulan la reabsorción de Na^+ estos cuatro factores, un tema que abordaremos con más detalle al principio de la página 836.

Eje renina-angiotensina-aldosterona La **ANG II,** el segundo elemento del eje renina-angiotensina-aldosterona (v. págs. 841-842), se une a receptores AT_1 en las membranas apical y basolateral de las células del túbulo proximal y, predominantemente a través de la proteína cinasa C, estimulan al NHE3. La ANG II regula al alza la expresión de NHE3 Y NKCC2 en el RAG. La ANG II también regula al alza la actividad del NCC en el TCD y estimula

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

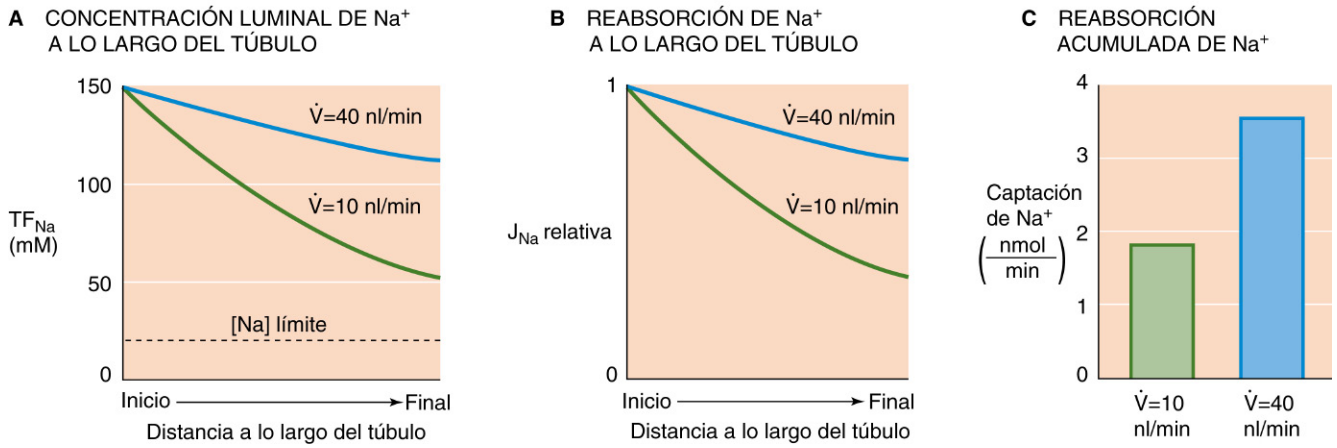


Figura 35-12 Dependencia del flujo del transporte de Na^+ en la nefrona distal. **A** y **B** son las representaciones idealizadas del efecto del aumento del flujo (V) sobre la $[Na^+]$ luminal y la tasa de reabsorción de Na^+ (J_{Na}) a lo largo de la RAG. La [Na] límite es el valor mínimo teórico que el túbulo podría alcanzar con un flujo cero. **C** resume el efecto del flujo sobre la reabsorción acumulada de Na^+.

a los canales apicales del Na^+ en el TCI. Estos efectos favorecen la reabsorción de Na^+. Los efectos de la ANG II sobre el TCD y el TCI están mediados por interacciones complejas entre cinasas intracelulares (p. ej., WNK4 y SPAK).

La **aldosterona,** el elemento final del eje renina-angiotensina-aldosterona, estimula la reabsorción de Na^+ por el NCC en el TCD y por los ENaC en la porción final del TCD, el túbulo de conexión y los conductos colectores. En condiciones normales, <10% de la carga de Na^+ filtrada está bajo el control de la aldosterona. No obstante, la pérdida mantenida, aunque sea incluso de una fracción pequeña de la carga de Na^+ filtrada, superaría con creces a la ingesta diaria de Na^+. Como consecuencia, la ausencia de aldosterona que ocurre en la insuficiencia suprarrenal (enfermedad de Addison) puede dar lugar a una hiponatremia intensa, a una contracción del volumen del LEC, a hipovolemia e hipotensión. N35-2

La aldosterona actúa sobre sus órganos diana uniéndose a **receptores de mineralocorticoides (RM)** citoplásmicos que a continuación se translocan al núcleo y regulan al alza la transcripción (v. págs. 71-72), como se muestra para el caso de las **células principales** de los conductos colectores en la figura 35-13*A*. Así pues, se necesitan unas pocas horas para que se manifiesten los efectos de la aldosterona propiamente dichos, ya que dependen del aumento de producción de proteínas inducidas por la aldosterona. Las acciones celulares finales de la aldosterona consisten en una regulación al alza de los ENaC apicales, de los canales de K^+ apicales, de la bomba de Na-K basolateral y del metabolismo mitocondrial. Los efectos sobre los ENaC suponen un incremento del producto del número de canales en la membrana apical por su probabilidad de apertura (NP_o) y, por tanto, de la permeabilidad apical al Na^+. La activación simultánea de la entrada de Na^+ apical y la salida de Na^+ basolateral aseguran que, incluso con cifras de reabsorción de Na^+ muy altas, la $[Na^+]_i$ y el volumen celular se mantienen estables. La exposición prolongada a la aldosterona da lugar a la inserción de bombas de Na-K de nueva síntesis en la membrana basolateral y a la amplificación del área de la membrana basolateral.

La aldosterona regula al alza la **cinasa inducida por suero y glucocorticoides (SGK)** que fosforila y, por tanto, inhibe la ubiquitina ligasa Nedd4-2 (v. fig. 35-13*B*). El efecto neto es una menor ubiquitinación y, por tanto, una menor endocitosis del ENaC con una mayor abundancia de ENaC en la membrana apical.

Cabría esperar que los glucocorticoides ejercieran un efecto mineralocorticoide y provocasen retención de Na^+, ya que los RM distinguen mal entre glucocorticoides y mineralocorticoides, y porque las concentraciones plasmáticas de los glucocorticoides son bastante mayores que las de la aldosterona. En condiciones normales esto no sucede porque la enzima **11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa 2 (11β-HSD2),** N35-3 se localiza conjuntamente con los RM intracelulares (v. fig. 35-13*C*). Esta enzima convierte irreversiblemente el cortisol en cortisona (v. pág. 1021), un metabolito inactivo con escasa afinidad por los RM. En contraposición, la enzima *no* metaboliza la aldosterona. De este modo, la 11β-HSD2 aumenta la especificidad aparente de los RM protegiéndolos de su ocupación ilícita por el cortisol. Como cabría esperar, un déficit de 11β-HSD2 puede causar un **exceso aparente de mineralocorticoides (EAM),** con una retención anormal de Na^+, hipopotasemia e hipertensión. La carbenoxolona, un inhibidor específico de la 11β-HSD2, impide el metabolismo del cortisol en las células diana, permitiendo de este modo la activación anormal de los RM por este glucocorticoide. Otro inhibidor de la 11β-HSD2 es el ácido glicirretínico, un componente del **regaliz** «natural» (v. fig. 35-13*D*). N35-4 Así pues, el regaliz natural también puede ocasionar síntomas de EAM.

División simpática del sistema nervioso autónomo Las terminales nerviosas simpáticas en el riñón liberan noradrenalina, la cual ejerce dos efectos *directos* importantes sobre la reabsorción del Na^+. En primer lugar, niveles altos de estimulación simpática reducen de manera notable el flujo sanguíneo renal y, por tanto, la TFG (v. pág. 752). Una disminución de la carga de Na^+ filtrada tenderá a disminuir la excreción de Na^+. En segundo lugar, la estimulación simpática, por baja que sea, activa a receptores α-adrenérgicos en los túbulos proximales. Esta activación estimula tanto al NHE3 apical como a la bomba de Na-K basolateral (v. fig. 35-4*A*), aumentando de este modo la reabsorción de Na^+ independientemente de cualquier efecto hemodinámico. Por el contrario, la desnervación quirúrgica de los riñones puede reducir la presión arterial en pacientes con hipertensión resistente.

Arginina-vasopresina (hormona antidiurética) La AVP liberada desde la neurohipófisis se une a un receptor V_2 en la membrana basolateral de las células diana. Actúa a través de G_s aumentando la $[AMPc]_i$ (v. págs. 56-57). Como veremos en el capítulo 38, el

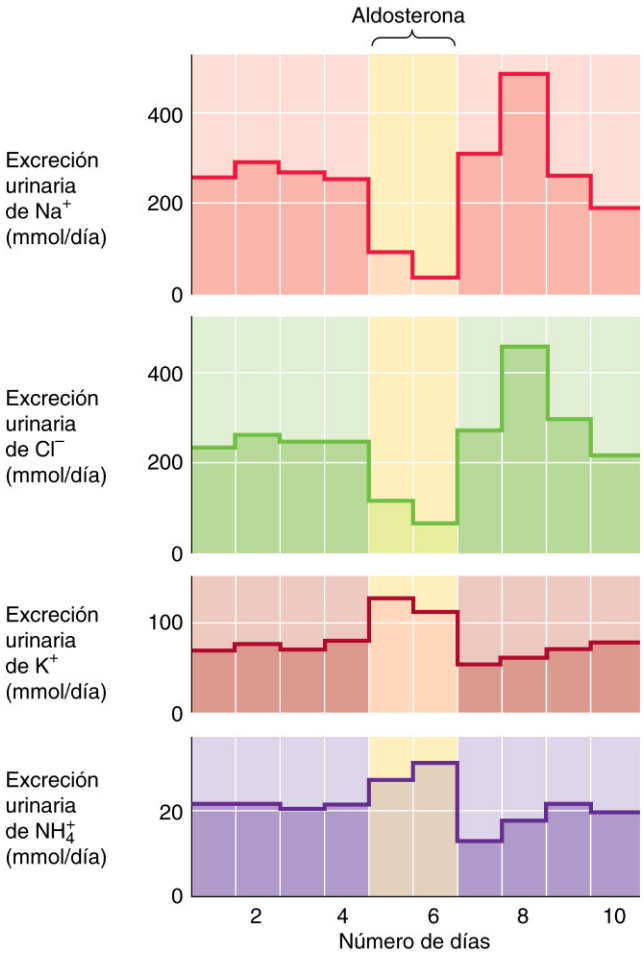
booksmedicos.org

booksmedicos.org

N35-2 Efectos agudos de la aldosterona intravenosa

Colaboración de Gerhard Giebisch y Erich Windhager

La eFigura 35-1 muestra los efectos renales de la aldosterona administrada por vía intravenosa. Los efectos agudos consisten en disminuciones significativas de la excreción de Na^+ y Cl^-, así como incrementos en la excreción de K^+ y NH_4^+. En la adrenalectomía ocurren los cambios opuestos y la administración de **mineralocorticoides** (p. ej., aldosterona) revierte rápidamente estas carencias.



eFigura 35-1 Efectos agudos de la aldosterona administrada por vía intravenosa sobre la excreción de electrolitos en el ser humano. (Datos de Liddle GW: Aldosterone antagonists. Arch Intern Med 102:998–1005, 1958.)

N35-3 Reacción catalizada por la 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa

Colaboración de Eugene Barrett

Remítase a la figura 50-2, y específicamente a la molécula de **cortisol** (4-pregnen-11β,17α,21-triol-3,20-diona), en la cual se han resaltado dos grupos hidroxilo, uno en el anillo C en la posición 11 y otro en el anillo D en la posición 17. La enzima 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa (11β-HSD) elimina un H del grupo hidroxilo en la posición 11 y otro H del mismo carbono, dando lugar a un grupo cetónico (O = C) en la posición 11. El producto de esta reacción es la **cortisona** (4-pregnen-17α,21-diol-3,11,20-triona). Así pues, la enzima convierte un triol (tres grupos hidroxilo)/diona (dos grupos cetónicos) en un diol (dos grupos hidroxilo)/triona (tres grupos cetónicos).

N35-4 Regaliz como causa aparente de exceso de mineralocorticoides

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

El **ácido glicirrícico** es una sustancia química que consta del **ácido glicirretínico** (ácido 3-β-hidroxi-11-oxoolean-12-en-30-oico) conjugado con dos moléculas de ácido glucurónico. El ácido glicirrícico es 150 veces más dulce que la sacarosa. Tiene un origen natural en la planta *Glycyrrhiza glabra* (Leguminosae) y también está presente en el regaliz europeo. Los fabricantes de regaliz norteamericanos normalmente sustituyen el anís por ácido glicirrícico.

El ácido glicirretínico y la molécula de ácido glicirretínico del ácido glicirrícico tienen la propiedad peculiar de que inhiben la enzima **11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa (11β-HSD).** Esta enzima transforma el cortisol en cortisona. N35-3 Como el cortisol tiene una afinidad mucho mayor por el RM que el producto de degradación cortisona, la inhibición de la 11β-HSD produce los mismos síntomas que un exceso genuino de mineralocorticoides. Como se describe en la página 766, este exceso conduce a una retención de Na^+ y a hipertensión.

Estos compuestos también inhiben la **15-hidroxiprostaglandina deshidrogenasa** en las células de superficie del estómago y de este modo aumentan las concentraciones de prostaglandinas que protegen al estómago del daño secundario al ácido. Esta misma acción puede favorecer también la liberación de moco en las vías respiratorias, que es el motivo por el cual se han usado a los compuestos de regaliz activos como expectorantes.

El regaliz verdadero se ha usado durante mucho tiempo en fitoterapia.

BIBLIOGRAFÍA

Dalton L: What's that stuff? Licorice. Chem Eng News 8032:37, 2002. http://pubs.acs.org/cen/whatstuff/stuff/8032licorice.html. Consultada en octubre de 2015.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

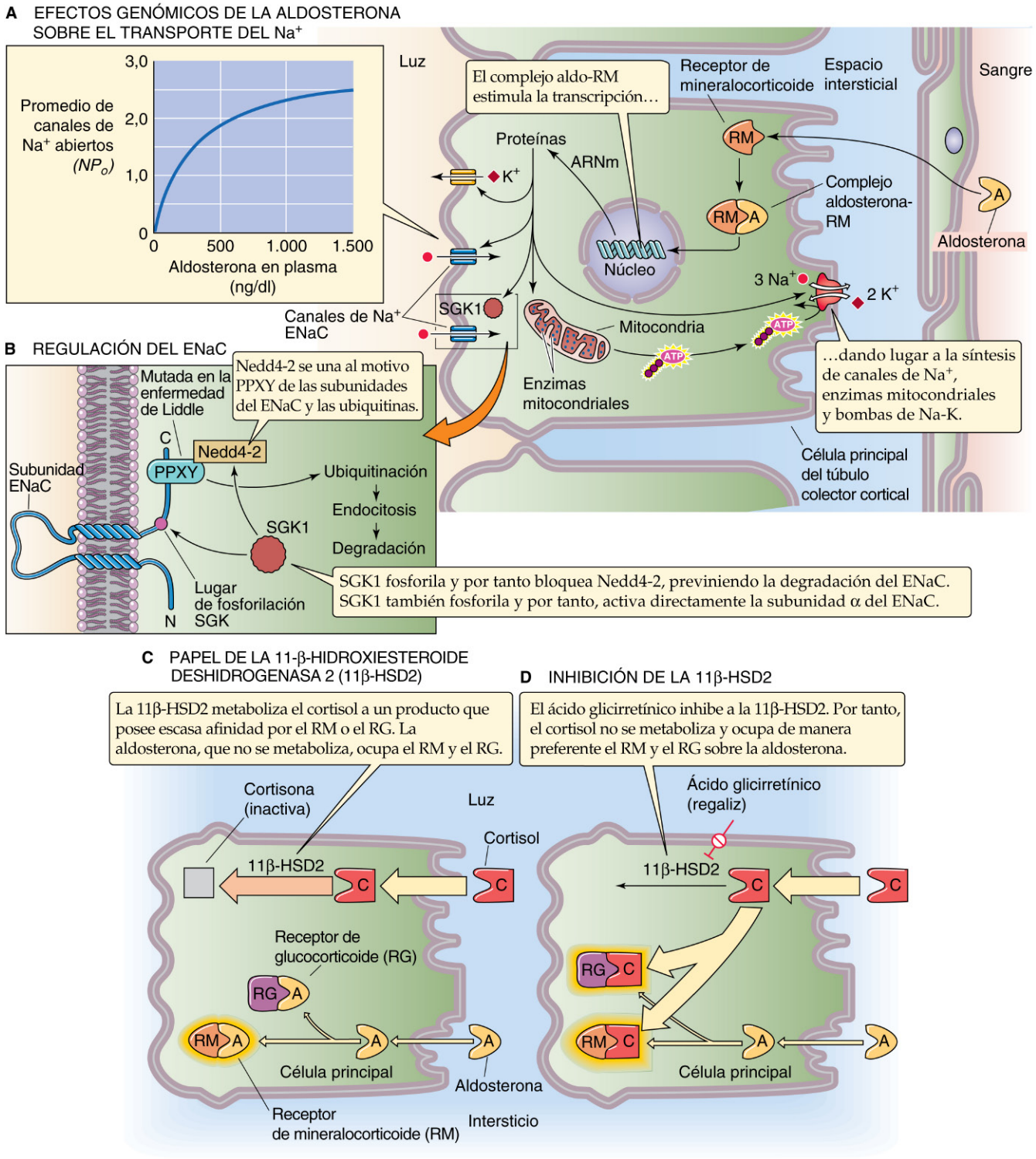


Figura 35-13 Acciones celulares de la aldosterona. El recuadro en **A** muestra la regulación al alza de los canales de Na^+ ENaC basada en datos de fijación de voltaje *(patch-clamp)* de membrana en células del TCC de ratas. *N* es el número de canales de la membrana fijada y P_O es la probabilidad de que estén abiertos. Para simplificar, la ampliación en **B** muestra solamente la subunidad α del ENaC trimérico que también tiene subunidades β y γ. SGK1 no solo fosforila el Nedd4-2, sino también la Ser-621 de la subunidad α (que es importante para la activación rápida del canal). En **C,** la 11β-HSD2 previene que el cortisol (un glucocorticoide) presente en elevadas concentraciones en el plasma, ejerza efectos mineralocorticoides sobre la célula diana. En **D,** con la enzima bloqueada, el cortisol actúa como un mineralocorticoide. ARNm, ARN mensajero.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

efecto renal global de la AVP en los seres humanos es producir orina con una osmolalidad alta y, por tanto, retener agua (v. págs. 817-818). Sin embargo, la AVP también estimula la reabsorción de Na^+. La AVP estimula en la RAG a los transportadores NKCC2 y los canales K^+ apicales (v. fig. 35-4*B*). En las células principales del TCI y el TCC, la AVP estimula el transporte del Na^+ aumentando el número de canales de Na^+ abiertos (NP_o) en la membrana apical. N35-5

Péptido natriurético auricular De los cuatro efectores paralelos que controlan el volumen circulante efectivo, el ANP (v. pág. 843) es el único que promueve la natriuresis. El ANP es un polipéptido liberado por los miocitos auriculares (v. pág. 553) que estimula un receptor guanilato-ciclasa que genera GMPc (v. pág. 66). Los efectos principales del ANP son hemodinámicos. N35-6 Da lugar a vasodilatación renal al aumentar el flujo sanguíneo a la corteza y la médula. El incremento del flujo sanguíneo a la *corteza* aumenta la TFG y eleva la carga de Na^+ al túbulo proximal y a la RAG (v. págs. 752-753). El aumento del flujo sanguíneo a la *médula* lava el intersticio medular (v. págs. 813-815), disminuyendo de este modo la osmolalidad y reduciendo a la larga la reabsorción pasiva de Na^+ en la rama descendente fina (v. pág. 811). El efecto combinado del incremento del flujo sanguíneo cortical y medular es un aumento de la carga de Na^+ a la nefrona distal y eleva de este modo la excreción urinaria de Na^+. Aparte de sus efectos hemodinámicos, el ANP inhibe directamente el transporte de Na^+ en el conducto colector medular interno, quizás a través de una disminución de la actividad de canales catiónicos no selectivos en la membrana apical.

La dopamina, la elevación de la $[Ca^{2+}]$ plasmática, un esteroide endógeno, las prostaglandinas y la bradicinina disminuyen la reabsorción de Na^+

Aparte del ANP (v. apartado anterior), otras cinco sustancias humorales ejercen una acción natriurética significativa, debida en parte a la inhibición de la reabsorción de Na^+ en la célula tubular.

Dopamina Las células del túbulo proximal utilizan la L-aminoácido-descarboxilasa para transformar la L-dopa circulante en dopamina (v. fig. 13-8*C*) que posteriormente secretan al lumen tubular. La carga de Na^+ aumenta la síntesis y excreción urinaria de dopamina, mientras que una dieta hiposódica ejerce el efecto contrario. Como acabamos de señalar, (v. pág. 753), la dopamina provoca vasodilatación renal que aumenta la excreción de Na^+. También inhibe directamente la reabsorción de Na^+ en las células tubulares. De hecho, existen receptores dopamina D1 en la corteza renal, donde dan lugar a un aumento de la $[AMPc]_i$. El resultado es una inhibición del transportador apical NHE3 en el túbulo proximal y una inhibición de la bomba de Na-K basolateral en varios segmentos tubulares. En el ser humano, la administración de dosis bajas de dopamina produce natriuresis.

Elevación de la $[Ca^{2+}]$ plasmática El riñón, al igual que la glándula paratiroides (v. págs. 1060-1061), responde directamente a los cambios en la $[Ca^{2+}]$ extracelular. En la RAG cortical, un aumento de la $[Ca^{2+}]$ basolateral inhibe en la membrana apical tanto a los transportadores NKCC como a los canales de K^+ (v. fig. 35-4*B*), disminuyendo de este modo el V_{te} positivo de la luz y reduciendo la reabsorción paracelular de Na^+. Parece que el mecanismo es el siguiente (fig. 35-14): el Ca^{2+} extracelular se une el **receptor sensor de Ca^{2+} (CaSR)** que se acopla al menos a dos proteínas G. En primer lugar, la activación de la $G\alpha_i$ disminuye la $[AMPc]_i$, reduciendo de este modo la estimulación del cotransporte de Na/K/Cl por parte del AMPc (v. pág. 768). En segundo lugar, la activación de un miembro de la familia G_i/G_o estimula a la fosfolipasa A_2 (PLA_2; v. pág. 62), aumentando de este modo las concentraciones de ácido araquidónico y uno de sus metabolitos, derivado de la acción del citocromo P-450, probablemente el ácido 20-hidroxieicosatetraenoico (20-HETE). Este último inhibe en la membrana apical a los transportadores NKCCs y canales de K^+. En tercer lugar, el CaSR activa una proteína $G\alpha_q$ elevando las concentraciones de inositol 1,4,5-trifosfato (IP_3) y, por tanto, de la $[Ca^{2+}]_i$ (v. pág. 58) y estimulando también a la proteína cinasa C (PKC; v. págs. 60-61), la cual inhibe el cotransporte de Na/K/Cl. Independientemente de cuál sea el mecanismo, la inhibición del cotransporte apical de Na/K/Cl 1) disminuye la $[Cl^-]_i$ y, por tanto, hiperpolariza la membrana basolateral, y 2) disminuye la $[K^+]_i$ y, por tanto, despolariza la membrana apical. En conjunto, estos dos efectos disminuyen el V_{te} positivo de la luz, inhibiendo por tanto la reabsorción paracelular de Na^+, y como veremos más adelante, la de Ca^{2+} (v. pág. 789) y la del Mg^{2+} (v. pág. 791). El CaSR también está presente en el túbulo proximal, la RAG medular, el TCD y los conductos colectores. N36-14

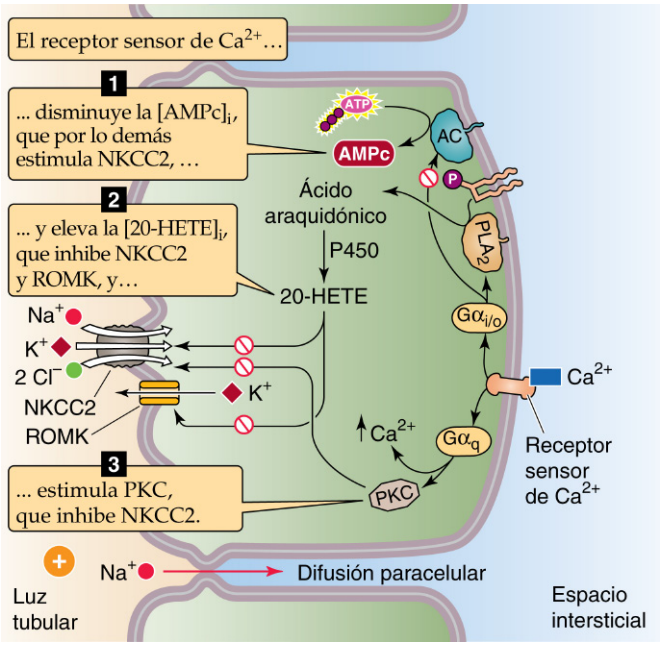


Figura 35-14 Papel del CaSR en la regulación de la reabsorción del Na^+ por la RAG. AC, adenilato-ciclasa.

Inhibidor endógeno de la bomba de Na-K El plasma humano contiene un esteroide endógeno parecido a la ouabaína (v. pág. 117) que inhibe a la bomba de Na-K en una amplia gama de células. Los niveles de este inhibidor natural de la bomba de Na-K aumentan con las cargas de sales y está presente a concentraciones altas en los pacientes con hipertensión. En respuesta a la carga de Na^+, el cuerpo puede aumentar las concentraciones de este inhibidor, el cual presumiblemente se une de manera preferente a las bombas de Na-K de las células del conducto colector elevando de este modo la $[Na^+]_i$ y potenciando la excreción de Na^+.

Prostaglandinas La prostaglandina E_2 (PGE_2) producida localmente en los riñones inhibe la reabsorción de Na^+ y promueve la natriuresis. En la RAG, la PGE_2 inhibe los *canales* de K^+ tanto apicales como basolaterales, despolarizando ambas membranas y reduciendo el flujo pasivo de salida de Cl^- a través de la membrana

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N35-5 Efectos de la AVP sobre los canales de Na^+

Colaboración de Gerhard Giebisch y Erich Windhager

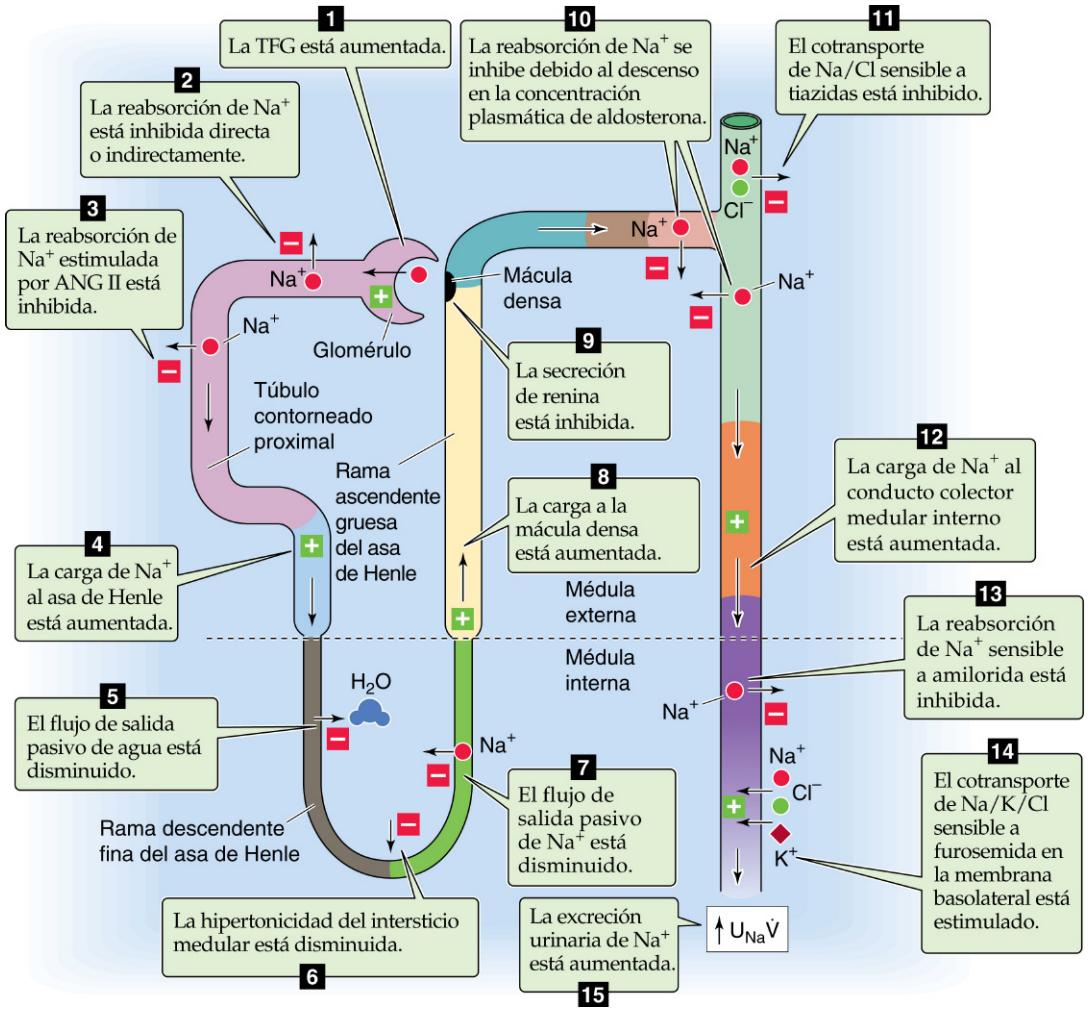
Como se señala en el texto, la AVP aumenta el número de canales de Na^+ abiertos (NP_o) en las porciones inicial y cortical de los túbulos colectores. Este efecto puede reflejar la fusión de vesículas que contienen canales de Na^+ con la membrana celular apical o con la activación de canales de Na^+ preexistentes en la membrana mediante una proteína cinasa dependiente de AMPc.

N35-6 Acciones renales del péptido natriurético auricular (ANP)

Colaboración de Gerhard Giebisch y Erich Windhager

La eFigura 35-2 resume los efectos del ANP sobre sus dianas a lo largo de la nefrona.

Con respecto al **paso 13** de la figura, los estudios de fijación del potencial de una porción de la membrana demuestran que el GMPc disminuye directamente la actividad de los canales catiónicos no selectivos en la membrana apical del conducto colector medular.



eFigura 35-2 Lugares de acción del ANP. $U_{Na}V$, tasa de excreción urinaria de sodio. (Datos de Atlas SA, Maack T: Atrial natriuretic factor. En Windhager EE (ed): Handbook of Physiology, Section 8: Renal Physiology. New York, Oxford University Press, 1992, pp 1577–1674.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

basolateral. Por tanto, la $[Cl^-]_i$ aumenta disminuyendo la tasa de renovación del NKCC2 apical (v. fig. 35-4*B*) y disminuyendo la reabsorción de NaCl. Además, el V_{te} se vuelve menos positivo en la luz, con lo cual desciende la fuerza impulsora para la reabsorción paracelular pasiva de Na^+ y de otros cationes. En el TCC, tanto la PGE_2 como la bradicinina inhiben la reabsorción electrogénica de Na^+ a través de las células principales (v. fig. 35-4*D*). Como consecuencia, los fármacos que inhiben la síntesis de prostaglandinas (p. ej., antiinflamatorios no esteroideos, AINE) suelen causar una retención de Na^+, resistencia a los diuréticos y exacerbación de la hipertensión en algunos pacientes.

Bradicinina La bradicinina, también sintetizada localmente en el riñón, estimula la síntesis y la liberación de PGE_2 en la RAG, lo que inhibe a su vez la reabsorción de NaCl (v. antes). Además, la bradicinina inhibe la actividad del ENaC en el TCC disminuyendo la reabsorción de Na^+ y favoreciendo la natriuresis. Como la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) degrada la bradicinina, uno de los mecanismos por el cual los inhibidores de la ECA aumentan la excreción de Na^+ y disminuyen la presión arterial es el bloqueo de la degradación de la bradicinina.

BIBLIOGRAFÍA

La lista de referencias está disponible en www.StudentConsult.com.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

BIBLIOGRAFÍA

Libros y revisiones

Aronson PS, Giebisch G. Mechanisms of chloride transport in the proximal tubule. Am J Physiol 1997;273:F179-92.

Alper SL, Sharma AK. The SLC26 gene family of anion transporters and channels. Mol Aspects Med 2013;34:494-515.

Benos DL, Fuller DM, Shlyonsky VG, et al. Amiloride-sensitive Na^+ channels: Insights and outlooks. News Physiol Sci 1997;12:55-61.

Bernstein PL, Ellison DH. Diuretics and salt transport along the nephron. Semin Nephrol 2011;31:475-82.

Eladari D, Chambrey R, Peti-Peterdi J. A new look at electrolyte transport in the distal tubule. Annu Rev Physiol 2012;74:325-49.

Gamba G, Friedman PA. Thick ascending limb: The Na^+:K^+:$2Cl^-$ co-transporter, NKCC2, and the calcium-sensing receptor. CaSR. Pflugers Arch 2009;458:61-76.

Garcia NH, Ramsey CR, Knox FG. Understanding the role of paracellular transport in the proximal tubule. News Physiol Sci 1998;13:38-43.

Loffing J, Korbmacher C. Regulated sodium transport in the renal connecting tubule (CNT) via the epithelial sodium channel (ENaC). Pflugers Arch 2009;458:111-35.

Reilly RF, Ellison DH. The mammalian distal tubule: Physiology, pathophysiology, and molecular anatomy. Physiol Rev 2000;80:277-313.

Romero MF, Chen A-P, Parker MD, Boron WF. The SLC4 family of bicarbonate (HCO_3^-) transporters. Mol Aspects Med 2013;34:159-82.

Rossier BC, Pradervand S, Schild L, Hummler E. Epithelial sodium channel and the control of sodium balance: Interaction between genetic and environmental factors. Annu Rev Physiol 2002;64:877-97.

Schafer JA. Abnormal regulation of ENaC: Syndromes of salt retention and salt wasting by the collecting duct. Am J Physiol Renal Physiol 2002;283:F221-35.

Seldin DW, Giebisch G, editors. The Kidney: Physiology and Pathophysiology. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000.

Wilcox CS, Baylis C, Wingo C. Glomerulo-tubular balance and proximal regulation. 2nd ed In: Seldin DW, Giebisch G, editors. The Kidney: Physiology and Pathophysiology, vol 2. New York: Raven Press; 1992. p. 1805-41.

Wright FS. Flow-dependent transport processes: Filtration, absorption, secretion. Am J Physiol 1982;243:F1-F11.

Artículos de revista

Alpern RJ, Howlin KJ, Preisig P. Active and passive components of chloride transport in the rat proximal convoluted tubule. J Clin Invest 1985;76:1360-6.

Frindt G, Ergonul Z, Palmer LG. Surface expression of epithelial Na channel protein in rat kidney. J Gen Physiol 2008;131:617-27.

Gamba G, Miyanoshita A, Lombardi M, et al. Molecular cloning, primary structure, and characterization of two members of the mammalian electroneutral sodium-(potassium)-chloride cotransporter family expressed in kidney. J Biol Chem 1994;269:17713-22.

Green R, Giebisch G. Osmotic forces driving water reabsorption in the proximal tubule of the rat kidney. Am J Physiol 1989;257:F669-75.

Leviel F, Hübner CA, Houillier P, et al. The Na^+-dependent chloride-bicarbonate exchanger SLC4A8 mediates an electroneutral Na^+ reabsorption process in the renal cortical collecting ducts of mice. J Clin Invest 2010;120:1627-35.

Lewy J, Windhager EE. Peritubular control of proximal tubular fluid reabsorption in the rat kidney. Am J Physiol 1968;214:943-54.

Quentin F, Chambrey R, Trinh-Trang-Tan MM, et al. The Cl^- / HCO_3^- exchanger pendrin in the rat kidney is regulated in response to chronic alterations in chloride balance. Am J Physiol Renal Physiol 2004;287:F1179-88.

Rodriguez JA, Vio CP, Pedraza PL, et al. Bradykinin regulates cyclooxygenase-2 in rat renal thick ascending limb cells. Hypertension 2004;44:230-5.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CAPÍTULO 36

TRANSPORTE DE UREA, GLUCOSA, FOSFATO, CALCIO, MAGNESIO Y SOLUTOS ORGÁNICOS

Gerhard Giebisch, Erich E. Windhager y Peter S. Aronson

El riñón desempeña un papel central en el control de las concentraciones plasmáticas de una amplia gama de solutos que están presentes a concentraciones bajas en el cuerpo. La excreción renal de un soluto depende de tres procesos, filtración, reabsorción y secreción (v. págs. 732-733). El riñón filtra y a continuación reabsorbe por completo parte de las sustancias que comentamos en este capítulo (p. ej., la glucosa). Otras las filtra y también las secreta (p. ej., el anión orgánico paraaminohipurato [PAH]) y otras las filtra, reabsorbe y secreta (p. ej., la urea).

UREA

El riñón filtra, reabsorbe y secreta urea

El riñón genera urea a partir de NH_4^+, el producto nitrogenado final primario del catabolismo de los aminoácidos (v. pág. 965). La ruta principal de excreción de la urea es la orina, si bien cierta cantidad sale del cuerpo por las heces y el sudor. La concentración plasmática normal de la urea oscila entre 2,5 y 6 mM. Los laboratorios clínicos suelen expresar los niveles plasmáticos de urea como **nitrógeno ureico en sangre (BUN,** por sus siglas en inglés) en (mg de nitrógeno elemental)/(dl plasma); los valores normales van de 7 a 18 mg/dl. La excreción urinaria de urea para un hombre de 70 kg que consuma una dieta occidental típica y produzca entre 1,5 y 2 l/día de orina es de unos 450 mmol/día.

El riñón filtra libremente la urea en el glomérulo y a continuación la reabsorbe y la secreta. Como los túbulos reabsorben más urea de la que secretan, la cantidad excretada en la orina es menor que la cantidad filtrada. En el ejemplo mostrado en la figura 36-1*A* (con una diuresis normal) los riñones excretan cerca del 40% de la urea filtrada. Las zonas principales de reabsorción de la urea son el túbulo proximal y el conducto colector medular, mientras que las zonas más importantes para la secreción son las ramas finas del asa de Henle.

En las regiones más iniciales del **túbulo proximal** (v. fig. 36-1*B*), la [urea] en la luz es la misma que en el plasma sanguíneo. Sin embargo, la reabsorción de agua tiende a incrementar la [urea] en la luz, generando de este modo un gradiente transepitelial favorable que impulsa la reabsorción de urea mediante **difusión** a través de una vía transcelular o paracelular. Además, parte de la urea puede reabsorberse mediante **arrastre de solventes** (v. pág. 467) a través de las uniones estrechas. Cuanto mayor sea la reabsorción de líquido a lo largo del túbulo proximal, mayor será la reabsorción de urea mediante difusión y arrastre de solventes.

En los segmentos permeables a la urea más distales de la nefrona esta se mueve mediante difusión facilitada a través de **transportadores de urea (UT).** N36-1 El gen *SLC14A2* no solo codifica el UT-A2, sino también los productos de *splicing* alternativo UT-A1 y UT-A3. El miembro prototípico de la familia UT es UT-A2, una proteína glucosilada de membrana integral de 55 kDa con 10 segmentos transmembrana (TM) putativos. El UT-A3 tiene también 10 TM. El homólogo bacteriano tiene tres monómeros, cada uno con un poro para la urea, y con los poros dispuestos formando un triángulo. El UT-A1 es una proteína de 97 kDa con 20 TM. El UT-A1 es básicamente el UT-A3 unido al UT-A2 mediante un bucle intracelular.

En las nefronas *yuxtamedulares,* a medida que el líquido del túbulo de la **rama descendente fina del asa de Henle (RDF)** se aproxima a la punta del asa de Henle la [urea] se hace mayor en el intersticio medular que en la luz (v. págs. 811-813). En consecuencia, la porción más profunda de la RDF *secreta* urea a través de difusión facilitada (v. fig. 36-1*C*) mediada por el transportador de la urea **UT-A2.** Cuando el líquido alcanza el final del asa descendente y llega a la **rama ascendente fina del asa de Henle (RAF),** las células tubulares siguen secretando urea a la luz, probablemente mediante difusión facilitada (v. fig. 36-1*D*).

La RDF de las nefronas *superficiales* se localiza en la zona interna de la médula externa. En esta zona la [urea] intersticial es mayor que la [urea] luminal, ya que los vasos rectos transportan urea desde la médula interna. Como las células de la RDF de estas nefronas superficiales parecen tener UT-A2 a lo largo de toda su longitud, estas células *secretan* urea. Así pues, tanto las nefronas superficiales como probablemente las yuxtamedulares contribuyen a la secreción de urea incrementando el aporte a los conductos colectores corticales a un 110% de la carga filtrada.

Finalmente, el **conducto colector medular interno (CCMI)** *reabsorbe* urea a través de una vía transcelular que consta de pasos apicales y basolaterales de difusión facilitada (v. fig. 36-1*E*). El transportador de urea **UT-A1** mueve urea a través de la membrana apical del CCMI, mientras que el **UT-A3** probablemente actúe de intermediario a través de la membrana basolateral. La arginina-vasopresina (AVP), conocida también como hormona antidiurética (ADH), actúa a través del AMPc (v. pág. 57) y estimula al UT-A1 y al UT-A3. En la página 811 comentaremos el papel del transporte de la urea en el mecanismo de concentración urinaria.

El **UT-B1** y el **UT-B2,** los dos codificados por *SLC14A1,* están presentes en la rama descendente de los vasos rectos (v. pág. 814).

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N36-1 Transportadores de la urea

Colaboración de Walter Boron

Los UT pertenecen a la familia de transportadores SLC14. La familia tiene dos genes, *SLC14A1* y *SLC14A2*. Ambos actúan como mediadores de **difusión facilitada.** Es decir, el movimiento de la urea no está acoplado al de otro soluto, pero muestra saturación y otras características del transporte mediado por transportadores.

SLC14A1: este gen tiene al menos dos variantes: UT-B1 (conocido también como UT3) y UT-B2 (conocido también como UT11). Se expresan en los vasos rectos descendentes y en los eritrocitos.

SLC14A2: este gen tiene al menos ocho variantes: UT-A1 (UT1), UT-A1b, UT-A2 (UT2), UT-A2b, UT-A3 (UT4), UT-A3b, UT-A4 y UT-A5. Se expresan predominantemente en el riñón, pero también en otros órganos.

La topología putativa fundamental de una proteína UT es de 5 segmentos transmembrana (TM), un bucle extracelular grande y otros 5 TM adicionales (para un total de 10 TM). Resulta curioso que la variante UT-A1 del SLC14A2, el primero en ser descubierto, sea un concatámero de dos de estas subunidades unidas por un bucle intracelular largo; por tanto, tiene un total de 20 TM putativos.

BIBLIOGRAFÍA

Bradford AD, Terris JM, Ecelbarger CA, et al. 97- and 117-kDa forms of collecting duct urea transporter UT-A1 are due to different states of glycosylation. Am J Physiol Renal Physiol 2001;281:F133-43.

Sands J. Mammalian urea transporters. Annu Rev Physiol 2003;65:543-66.

Shayakul C, Hediger MA. The SLC14 gene family of urea transporters. Pflugers Arch 2004;447:603-9.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

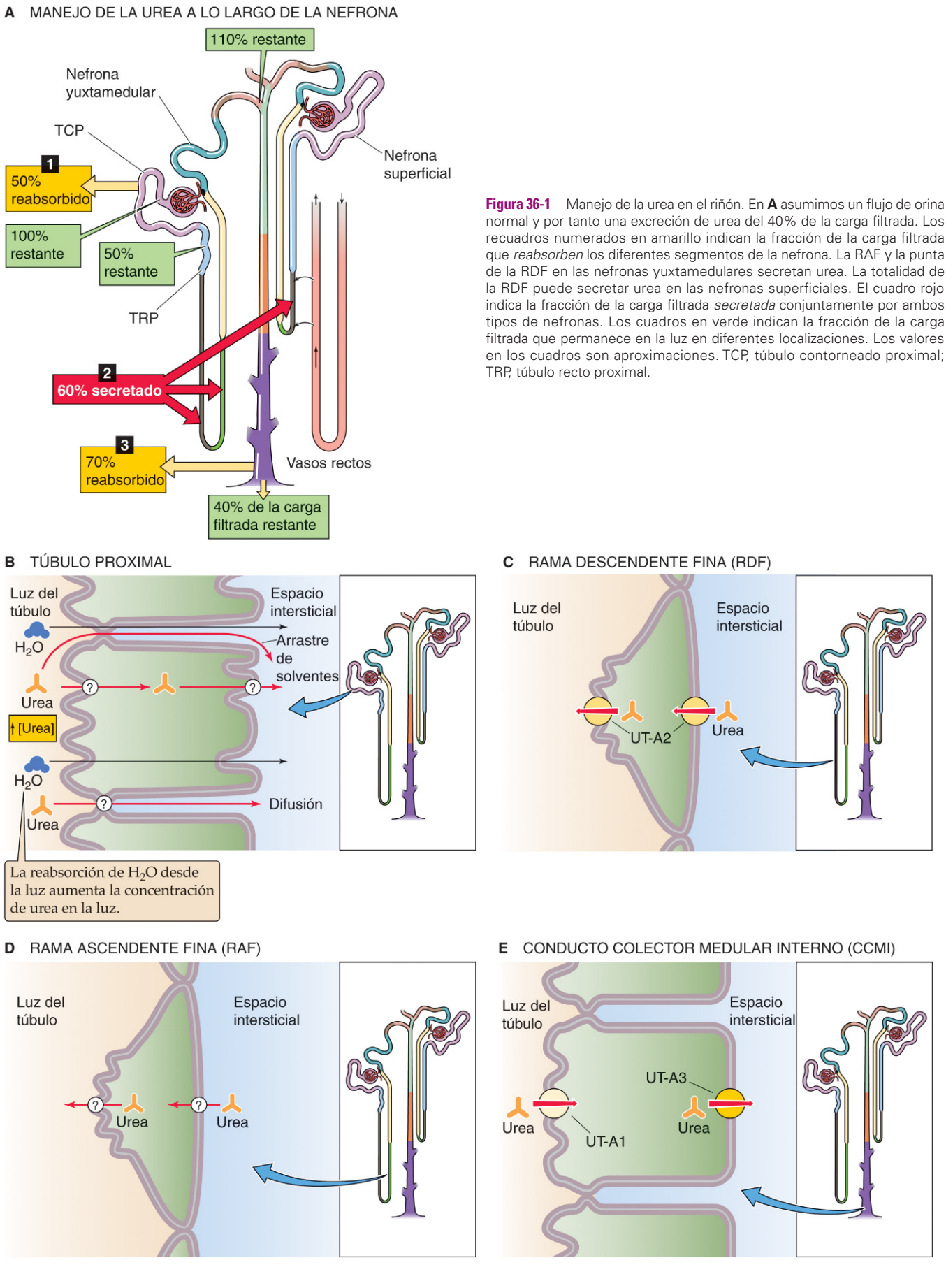


Figura 36-1 Manejo de la urea en el riñón. En **A** asumimos un flujo de orina normal y por tanto una excreción de urea del 40% de la carga filtrada. Los recuadros numerados en amarillo indican la fracción de la carga filtrada que *reabsorben* los diferentes segmentos de la nefrona. La RAF y la punta de la RDF en las nefronas yuxtamedulares secretan urea. La totalidad de la RDF puede secretar urea en las nefronas superficiales. El cuadro rojo indica la fracción de la carga filtrada *secretada* conjuntamente por ambos tipos de nefronas. Los cuadros en verde indican la fracción de la carga filtrada que permanece en la luz en diferentes localizaciones. Los valores en los cuadros son aproximaciones. TCP, túbulo contorneado proximal; TRP, túbulo recto proximal.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

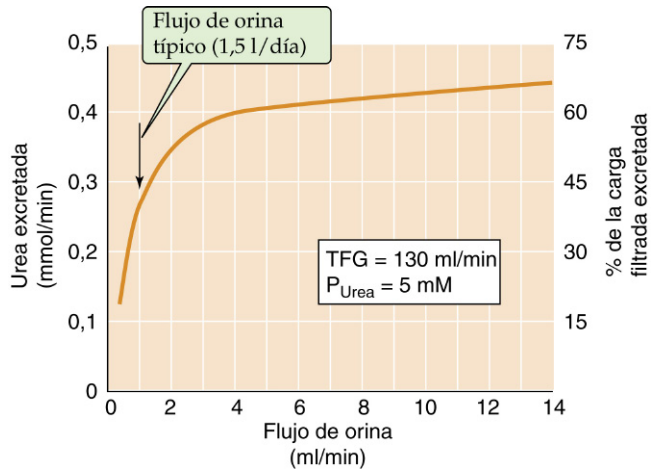


Figura 36-2 Excreción de la urea frente al flujo de orina. P_{Urea}, concentración plasmática de la urea. (Datos de Austin JH, Stillman E, Van Slyke DD: Factors governing the excretion rate of urea. J Biol Chem 46:91-112, 1921.)

La excreción de urea aumenta al elevarse el flujo urinario

Como el transporte de urea depende sobre todo de las diferencias en su concentración a los dos lados del epitelio tubular, los cambios en el flujo de la orina influyen inevitablemente sobre el manejo de la urea por el riñón (fig. 36-2). Con flujos de orina bajos, cuando el túbulo reabsorbe una cantidad considerable de agua y por tanto mucha urea, los riñones excretan solamente el 15% de la urea filtrada (v. fig. 38-5). Sin embargo, los riñones pueden excretar hasta un 70% de la urea filtrada con flujos de orina altos, cuando los túbulos reabsorben relativamente menos agua y urea. El declive de la tasa de filtración glomerular (TFG) al progresar una nefropatía da lugar a un flujo de orina bajo y a retención de urea, aumentando de este modo el BUN.

En situaciones clínicas como la *hipovolemia,* donde el flujo de orina disminuye de forma brusca (v. cuadro 40-1), la excreción de la urea disminuye de manera desproporcionada con respecto al descenso de la TFG. La elevación resultante del BUN puede servir como confirmación analítica de la hipovolemia. La dependencia del aclaramiento de urea del flujo contrasta con el comportamiento del aclaramiento de creatinina que, al igual que el aclaramiento de inulina (v. pág. 740), depende en gran medida del flujo de orina. Como consecuencia, el cociente [BUN]/[creatinina] en plasma aumenta más allá de su valor normal de 10 (ambas concentraciones en mg/dl) en pacientes con reducción del volumen circulante efectivo (v. págs. 554-555), y por tanto con un flujo de orina bajo.

GLUCOSA

El túbulo proximal reabsorbe glucosa por vía apical mediante cotransporte de Na/glucosa y a través de difusión facilitada basolateral

La glucemia en ayunas oscila normalmente entre 4 y 5 mM (70 a 100 mg/dl; v. pág. 1038) y está regulada por la insulina y otras hormonas. Los riñones filtran libremente la glucosa en el glomérulo y después la reabsorben, de modo que en la orina solo aparecen normalmente cantidades sumamente pequeñas (fig. 36-3*A*). El *túbulo proximal* reabsorbe prácticamente la totalidad de la carga de glucosa filtrada, sobre todo a lo largo de su primer tercio. Los segmentos más distales reabsorben casi toda la glucosa restante. La [glucosa] en la luz del túbulo proximal es inicialmente igual a la [glucosa] en plasma. La [glucosa] luminal disminuye bruscamente a medida que se va reabsorbiendo glucosa en la parte inicial del túbulo proximal, cayendo a valores bastante menores que los del intersticio. Por consiguiente, la reabsorción de glucosa ocurre en contra de un gradiente de concentración y por tanto debe ser activa.

La reabsorción de glucosa es transcelular; la glucosa se mueve desde la luz a la célula del túbulo proximal mediante un cotransporte de Na/glucosa, y desde el citoplasma a la sangre mediante difusión facilitada (v. fig. 36-3*B, C*). Los **cotransportadores de Na/glucosa** (**SGLT1, SGLT2;** v. págs. 121-122) en la membrana apical acoplan los movimientos de la D-glucosa (pero no de la L-glucosa), que es eléctricamente neutra, y del Na^+. La floricina, extraída de la corteza de la raíz de ciertos árboles frutales (p. ej., cerezos y manzanos), inhibe a los SGLT. La bomba de Na-K basolateral mantiene la concentración intracelular de Na^+ ($[Na^+]_i$) por debajo de la del líquido del túbulo. Además, el interior celular eléctricamente negativo establece un gradiente eléctrico notable que favorece el flujo de Na^+ desde la luz a la célula. De este modo, el gradiente electroquímico del Na^+ impulsa al transporte contra gradiente de la glucosa hacia el interior celular (siendo por tanto un transporte activo secundario), concentrando de este modo la glucosa en el citoplasma. N36-2

La captación apical de glucosa en la parte inicial del túbulo proximal (segmento S1) está mediada por un transportador de baja afinidad y alta capacidad denominado **SGLT2** (SLC5A2) (v. fig. 36-3*B*). Este cotransportador presenta una estoiquiometría 1:1 entre el Na^+ y la glucosa y es responsable del 90% de la reabsorción de glucosa. De hecho, recientemente han aparecido en el mercado una serie de inhibidores del SGLT2 para tratar a pacientes con hiperglucemia secundaria a diabetes mellitus. N36-3 La captación de glucosa en la parte final del túbulo proximal (segmento S3) está mediada por un cotransportador de poca capacidad y alta afinidad denominado **SGLT1** (SLC5A1) (v. fig. 36-3*C*). Como este cotransportador posee una estoiquiometría 2:1 entre el Na^+ y la glucosa (es decir, bastante más energía electroquímica por molécula de glucosa) puede generar un gradiente de glucosa bastante más alto a través de la membrana apical (v. ecuación 5-20). La permeabilidad paracelular a la glucosa disminuye progresivamente a lo largo del túbulo proximal, lo que contribuye aún más a la capacidad del túbulo para mantener gradientes de glucosa transepiteliales altos y para generar concentraciones de glucosa cercanos a cero en el líquido que sale del túbulo proximal.

Una vez en el interior de la célula la glucosa sale a través de la membrana basolateral mediante un miembro de la familia de transportadores de la glucosa **GLUT** (SLC2) (v. pág. 114). Estos transportadores, bastante diferentes a los SGLT, son *independientes* del Na^+ y mueven la glucosa mediante difusión facilitada. Al igual que los SGLT, los GLUT basolaterales difieren en los segmentos inicial y final del túbulo proximal, de modo que el GLUT2 está en la porción inicial del túbulo proximal (v. fig. 36-3*B*) y el GLUT1 en la porción tardía del túbulo proximal (v. fig. 36-3*C*). Los GLUT basolaterales tienen una sensibilidad mucho menor a la floricina que los SGLT apicales.

La excreción de glucosa en la orina solo ocurre cuando la concentración plasmática supera un umbral

La relación entre la [glucosa] en plasma y la tasa de reabsorción de glucosa es la denominada **curva de titulación de la glucosa.** La figura 36-4*A* muestra cómo varían las tasas de filtración (curva naranja), excreción (curva verde) y reabsorción (curva roja) de la glucosa cuando aumenta la [glucosa] en plasma al infundirla por vía intravenosa. La excreción de glucosa se mantiene en cero cuando

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N36-2 Aplicación de las vesículas con membrana para el estudio del transporte de la glucosa

Colaboración de Gerhard Giebisch, Erich Windhager, Emile Boulpaep y Walter Boron

Describimos la técnica de la vesícula con membrana en N33-5. La figura 5-12 ilustra el uso de esta técnica para explorar cómo afecta el gradiente de Na^+ a la captación de glucosa. Las vesículas usadas están rodeadas de membrana del borde en cepillo (es decir, han sido preparadas a partir de la membrana apical del túbulo proximal). En ausencia de Na^+ en el medio experimental, la glucosa entra lentamente en las vesículas rodeadas con membrana de borde en cepillo hasta que alcanzan un valor de equilibrio (curva verde en el gráfico central de la fig. 5-12). En este punto, las concentraciones de glucosa interna y externa son idénticas. El lento incremento de la [glucosa] intravesicular se produce por difusión en ausencia de Na^+. Por el contrario, si se añade Na^+ al medio externo se establece un gradiente notable de sodio dirigido hacia el interior que acelera de forma espectacular la captación de glucosa (curva roja en el gráfico central de la fig. 5-12). El resultado es un «exceso» transitorio durante el cual se acumulará glucosa por encima del valor de equilibrio. De este modo, en presencia de Na^+ la vesícula transportará claramente glucosa contra gradiente. Gradientes similares de otros cationes, como el K^+, carecen de efectos sobre el movimiento de la glucosa más allá de los esperados meramente por la difusión.

El cotransporte de Na/glucosa también puede estar impulsado por un voltaje negativo de la célula, incluso cuando no hay gradiente de Na^+. En experimentos en los que las concentraciones interna y externa de Na^+ son las mismas, la captación de glucosa se acelera cuando se hace que las vesículas sean eléctricamente negativas (no mostrado en la fig. 5-12).

En experimentos con vesículas formadas a partir de la membrana basolateral no se produce el exceso de la [glucosa] intravesicular, incluso en presencia de un gradiente de Na^+ hacia el interior. Por tanto, el cotransportador de Na/glucosa se restringe a la membrana apical.

N36-3 Aplicaciones clínicas de los inhibidores del SGLT2

Colaboración de Emile Boulpaep

Los **inhibidores del SGLT2** son «glucuréticos» desarrollados recientemente y que han sido aprobados para el tratamiento de la diabetes de tipo 2. El cotransportador SGLT2 de alta capacidad y baja afinidad reabsorbe la mayor parte de la glucosa filtrada en los segmentos S1/S2 del túbulo contorneado proximal, mientras que el cotransportador SGLT1 de alta afinidad y baja capacidad en el segmento S3 reabsorbe el resto. De este modo, la inhibición específica del SGLT2 provoca que la mayor parte de la glucosa filtrada sea excretada a la orina, mientras que cerca del 10% de la glucosa filtrada aún se reabsorbe por el SGLT1, de manera que se impide el descenso de la $[glucosa]_{plasma}$ por debajo de lo normal. Sin embargo, en la práctica clínica los inhibidores SGLT2 solamente inhiben el 30 al 50% de la reabsorción renal de glucosa.

La floricina, un 2′-glucósido de la floretina, es un compuesto natural presente en la corteza de los árboles frutales que es un inhibidor competitivo del SGLT1 y del SGLT2. Antes del descubrimiento de la insulina, la floricina se usaba para tratar la diabetes, aunque el compuesto no se absorbía bien por el aparato gastrointestinal y no era estable. La Food and Drug Administration estadounidense aprobó el uso de dos inhibidores específicos del SGLT2 para su administración oral en el tratamiento de la diabetes de tipo 2 del adulto: canagliflozina y dapagliflozina (Farxiga). Entre los efectos secundarios frecuentes de este tratamiento están las infecciones urinarias secundarias a la alta concentración crónica de glucosa en la orina.

BIBLIOGRAFÍA

Abdul-Ghani MA, DeFronzo RA. Lowering plasma glucose concentration by inhibiting renal sodium-glucose co-transport. J Intern Med 2014;276(4):352-63.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

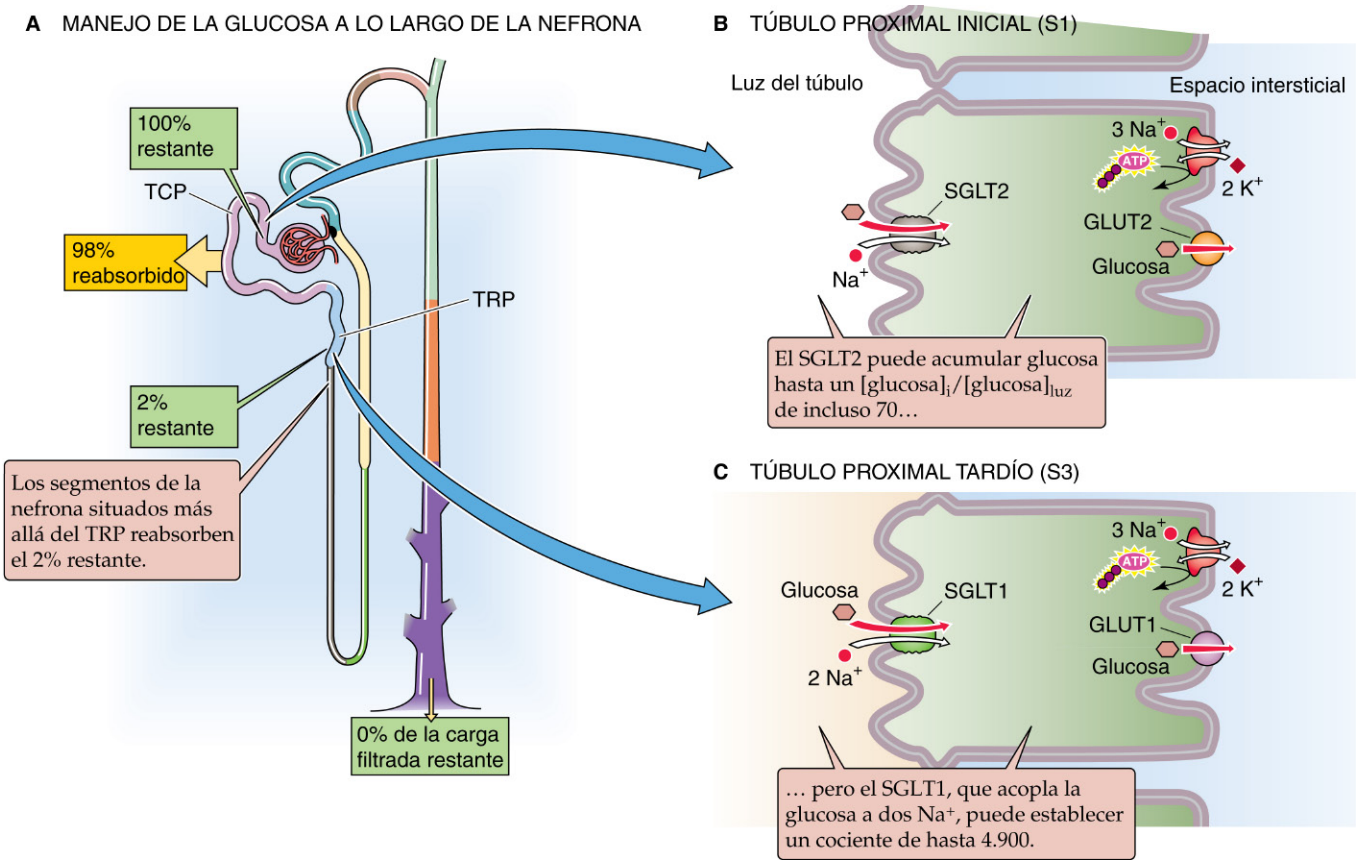


Figura 36-3 Manejo de la glucosa en el riñón. El cuadro amarillo indica la fracción de la carga filtrada que reabsorbe el túbulo proximal. Los cuadros en verde indican la fracción de la carga filtrada que permanece en la luz en diferentes localizaciones. Los valores en los cuadros son aproximaciones. TCP, túbulo contorneado proximal; TRP, túbulo recto proximal.

la [glucosa] en plasma aumenta, con una TFG constante, desde los niveles control hasta aproximadamente 200 mg/dl. Solo cuando se supera un **umbral** de aproximadamente 200 mg/dl (unos 11 mM) empieza a aparecer glucosa en orina. La excreción de glucosa se incrementa linealmente cuando la [glucosa] en plasma aumenta por encima de ese umbral. Como el umbral es considerablemente mayor que la [glucosa] en plasma normal, de unos 100 mg/dl (5,5 mM), y puesto que el cuerpo regula eficazmente la [glucosa] en plasma (v. pág. 1038), las personas sanas no excretan nada de glucosa en la orina, incluso después de una comida. Del mismo modo, los pacientes con *diabetes mellitus,* con concentraciones de glucosa en plasma elevadas de forma crónica, tampoco experimentan glucosuria hasta que la glucemia supere el valor umbral.

La curva de titulación de glucosa muestra una segunda propiedad, la **saturación.** La tasa de reabsorción de la glucosa alcanza una meseta, el **transporte máximo (T_m),** a unos 400 mg/min. El motivo para este valor de T_m es que los SGLT están ahora completamente saturados. Por tanto, estos transportadores no pueden responder a incrementos adicionales en la glucosa filtrada.

La figura 36-4*A* también muestra que la tasa de reabsorción de glucosa alcanza el T_m de manera gradual, no de forma brusca. Este **segmento no lineal** en la curva de titulación refleja probablemente diferencias anatómicas y cinéticas entre las nefronas. Para una nefrona concreta, la carga de glucosa filtrada puede ser no ser proporcional a su capacidad para reabsorber glucosa. Por ejemplo, una nefrona con un glomérulo grande tiene una carga mayor de glucosa que reabsorber. Además, diferentes nefronas pueden tener distribuciones y densidades distintas de SGLT2 y SGLT1 a lo largo del túbulo proximal. Como consecuencia, la saturación en nefronas diferentes puede ocurrir a valores plasmáticos distintos. N36-4

Con cargas de glucosa filtrada bajas, cuando no aparece glucosa en la orina (v. fig. 36-4*A*), el *aclaramiento* de glucosa es cero (v. pág. 731). A medida que va aumentando la carga filtrada más allá del umbral y la excreción de glucosa aumenta linealmente con la [glucosa] plasmática, también se incrementa progresivamente el aclaramiento de glucosa. Con cargas de glucosa sumamente altas, cuando la cantidad de glucosa reabsorbida se vuelve pequeña en relación a la carga filtrada, la glucosa se comporta más como la inulina (es decir, permanece en la luz del túbulo). Así, si representamos gráficamente los datos de la excreción de la glucosa en la figura 36-4*A* en forma de *aclaramiento* (es decir, excreción dividida por la [glucosa] en plasma), vemos que el aclaramiento de la glucosa (curva naranja) se aproxima al aclaramiento de la inulina a medida que aumenta la carga de glucosa filtrada N36-5 (v. fig. 36-4*B,* curva roja).

Las cuatro características clave del transporte de glucosa, es decir, 1) umbral, 2) saturación, 3) existencia de segmento no lineal y 4) aclaramiento aproximándose a la TFG a concentraciones plasmáticas infinitas, pueden aplicarse a otros solutos, como aminoácidos, metabolitos aniónicos orgánicos (p. ej., lactato, citrato y α-cetoglutarato [α-KG]), PAH y fosfato.

OTROS SOLUTOS ORGÁNICOS

El túbulo proximal reabsorbe aminoácidos usando una variedad de transportadores apicales y basolaterales

La concentración total de aminoácidos en sangre es de 2,4 mM. Estos L-aminoácidos son en gran medida los que se absorben

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N36-4 Correlación clínica del segmento no lineal en la curva de titulación de la glucosa

Colaboración de Erich Windhager y Gerhard Giebisch

El segmento no lineal puede tener importancia clínica. Los pacientes con la enfermedad del túbulo proximal, normalmente de naturaleza hereditaria y observada sobre todo en niños, tienen un umbral más bajo pero un T_m normal. De este modo, el segmento no lineal es exagerado, debido presumiblemente a que algunos cotransportadores concretos muestran una afinidad escasa por la glucosa pero una tasa de transporte máximo normal (v. ecuación 5-16). Esta anomalía da lugar a la excreción de glucosa con concentraciones plasmáticas menores de las normales. Otros pacientes muestran un umbral normal pero un T_m notablemente disminuido **(glucosuria renal primaria).** Dichos pacientes, incluidos aquellos con síndrome de Fanconi, tienen un menor número de cotransportadores de Na/glucosa. Así pues, una vez que la [glucosa] en plasma supera el umbral excretan más glucosa de lo normal. Además, la destrucción del parénquima renal por el proceso patológico puede disminuir la actividad de la bomba de Na-K basolateral y por tanto reducir la fuerza impulsora para el Na^+ a través de la membrana del borde en cepillo, dando lugar a glucosuria.

N36-5 Aclaramiento de la glucosa

Colaboración de Erich Windhager y Gerhard Giebisch

Como se comenta en el texto, el aclaramiento de la glucosa es cero a valores de glucemia por debajo del umbral y aumenta de forma gradual a medida que se incrementan dichos valores. Podemos expresar la excreción de glucosa cuantitativamente a concentraciones plasmáticas más allá del umbral, donde la tasa de reabsorción de la glucosa (T_m) ha alcanzado su máximo:

$$\overbrace{\underbrace{U_G}_{[\text{Glucosa}]\text{orina}} \cdot \underbrace{\dot{V}}_{\text{Flujo de orina}}}^{\text{Tasa de excreción de la glucosa}} = \overbrace{\left(\text{TFG} \cdot \underbrace{P_G}_{[\text{glucosa}]\text{plasma}}\right)}^{\text{Tasa de filtración de la glucosa}} - \overbrace{\underbrace{T_G}_{\text{Tasa de reabsorción máxima de la glucosa}}}^{\text{Tasa de reabsorción de la glucosa}} \qquad \textbf{(NE 36-1)}$$

Los tres términos de la ecuación anterior se representan gráficamente en la figura 36-4*A*. El primer término ($U_G \times \dot{V}$) está representado por la curva verde. El segundo término ($TFG \times P_G$) es la curva amarilla. El término (T_G) es la curva roja. Dividiendo ambos lados de la ecuación por P_G obtenemos el aclaramiento de la glucosa (C_G):

$$C_G = \frac{U_G \cdot \dot{V}}{P_G} = \text{TFG} - \frac{T_G}{P_G} \qquad \textbf{(NE 36-2)}$$

Así pues, cuando la [glucosa] en plasma se aproxima al infinito, el término de la derecha se aproxima a TFG, y por tanto el aclaramiento de la glucosa se aproxima al aclaramiento de la inulina (v. fig. 36-4*B*). En pacientes con un umbral sumamente bajo, **N36-4** el aclaramiento de la glucosa se acerca incluso más a la TFG.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

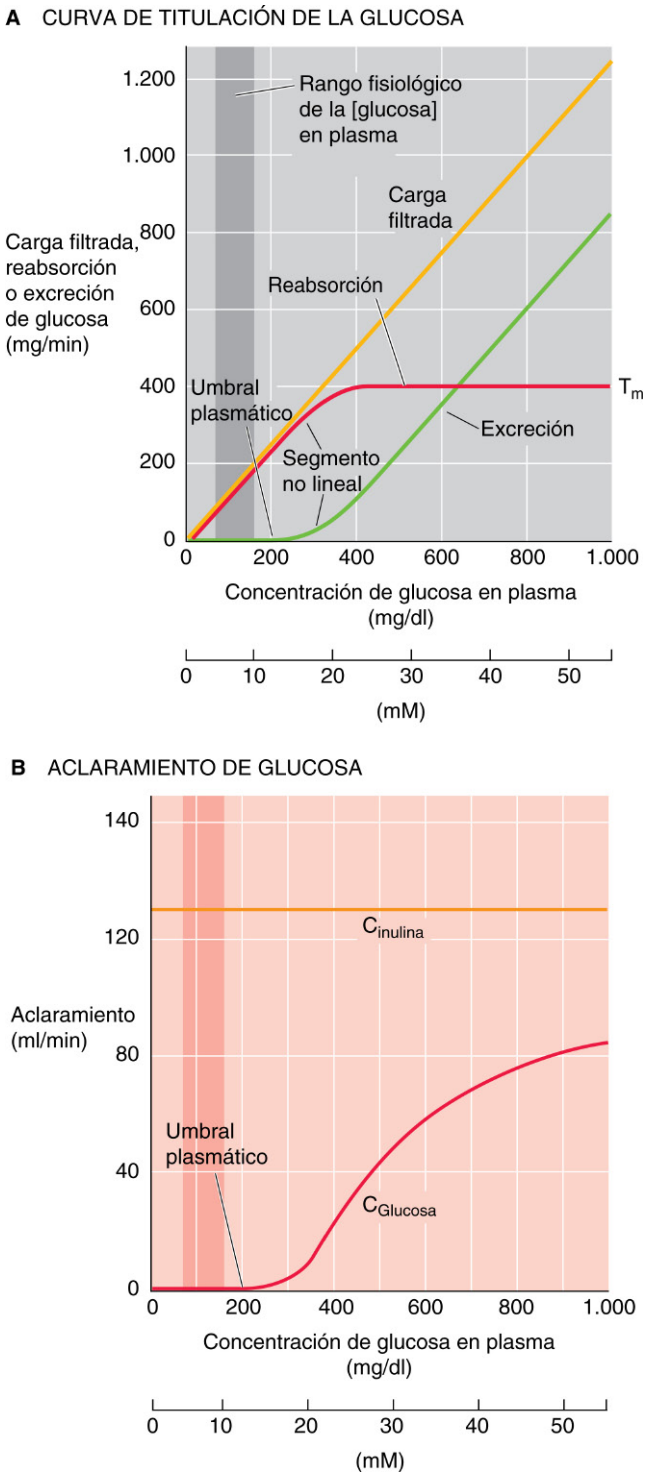


Figura 36-4 Efecto del incremento de las concentraciones plasmáticas de glucosa sobre la excreción y el aclaramiento de la glucosa. En **A** el T_m es el transporte máximo de reabsorción. En **A** y **B** las franjas verticales más oscuras representan el rango fisiológico de la [glucosa] en plasma, que va desde la concentración de glucosa en ayunas hasta el valor máximo después de una comida.

en el aparato digestivo (v. pág. 923), aunque también pueden ser productos del catabolismo proteico o de la síntesis *de novo* de aminoácidos no esenciales.

Los glomérulos filtran aminoácidos libremente (fig. 36-5*A*). Como los aminoácidos son nutrientes importantes resulta bueno recuperarlos del filtrado. El túbulo proximal reabsorbe más del 98% de estos aminoácidos mediante una ruta transcelular gracias a una amplia gama de transportadores de aminoácidos, algunos de los cuales pueden presentar un solapamiento en la especificidad del sustrato (tabla 36-1). En la membrana *apical* los aminoácidos entran en la célula a través de transportadores impulsados por Na^+ o por H^+, así como por intercambiadores de aminoácidos (v. fig. 36-5*B*). En la membrana *basolateral* los aminoácidos salen de la célula a través de intercambiadores de aminoácidos, algunos dependientes del Na^+, y también mediante difusión facilitada (v. pág. 114). El SLC38A3 actúa como mediador en la captación de aminoácidos dependiente del Na^+ a través de la membrana *basolateral,* particularmente en la porción tardía del túbulo proximal y en los segmentos de la nefrona «posproximales», donde la disponibilidad de los aminoácidos luminales es baja. Este proceso es importante para la nutrición celular o para el metabolismo. Por ejemplo, en las células del túbulo proximal el SLC38A3 capta glutamina, el precursor de la síntesis de NH_4^+ y de la gluconeogénesis (v. págs. 829-831 y fig. 39-5*A*).

Para que un aminoácido cruce el epitelio del túbulo proximal debe moverse a través de un transportador apical y uno basolateral (v. tabla 36-1). Por ejemplo, el **glutamato** accede a la célula a través de la membrana apical mediante el SLC1A1. Este transportador capta simultáneamente Na^+ y H^+ intercambiándose por K^+ (v. fig. 36-5*B*). En el interior de la célula el glutamato puede metabolizarse a α-KG durante la síntesis de NH_4^+ y en la gluconeogénesis, o puede salir a través de la membrana basolateral, quizás a través del SLC1A4 o el SLC1A5. La **lisina** y la **arginina,** cargadas positivamente, cruzan la membrana apical intercambiándose por aminoácidos neutros y su movimiento está mediado por el transportador heterodimérico SLC7A9/SLC3A1. Este proceso está impulsado por un voltaje negativo celular y por concentraciones intracelulares relativamente altas de aminoácidos neutros. La lisina y la arginina salen a través de la membrana basolateral mediante el transportador heterodimérico electroneutro SLC7A7/SLC3A2 que capta simultáneamente Na^+ y un aminoácido neutro. Los **aminoácidos neutros,** aparte de la prolina, pueden cruzar la membrana apical mediante el SLC6A19 impulsado por Na^+ y salir a través de la membrana basolateral mediante el SLC7A8/SLC3A2 heterodimérico, el cual intercambia aminoácidos neutros. Los aminoácidos aromáticos neutros como la tirosina pueden salir mediante difusión facilitada mediada por SLC16A10. La **prolina** entra a través de la membrana apical junto con H^+ gracias al SLC36A1 y sale a través de la membrana basolateral mediante el intercambiador de aminoácidos neutros SLC7A8/SLC3A2.

En presencia de dos aminoácidos relacionados puede producirse una *inhibición competitiva,* ya que el mismo transportador puede reabsorber a aminoácidos similares desde el punto de vista estructural. Este efecto podría explicar por qué los túbulos no reabsorben completamente a algunos aminoácidos (p. ej., glicina, histidina y algunos aminoácidos no proteogénicos, como L-metilhistidina y taurina), incluso aunque el transportador sea normal. La competición también puede suceder en pacientes con hiperargininemia (tabla 36-2 y cuadro 36-1).

Una *competición aparente* entre solutos transportados ocurre si compiten por la misma fuente de energía. Como la captación apical de muchos solutos orgánicos e inorgánicos (p. ej., fosfato, sulfato) depende del gradiente de Na^+ electroquímico, al incrementar la actividad de un transportador puede ralentizarse la de otros. Por ejemplo, la captación de glucosa mediante el cotransporte electrógeno de Na/glucosa podría comprometer la reabsorción de algunos aminoácidos por dos motivos: 1) la elevación de la $[Na^+]_i$ disminuye el gradiente químico de Na^+ para otros transportadores impulsados por él, y 2) al transportar una carga positiva neta al

booksmedicos.org

booksmedicos.org

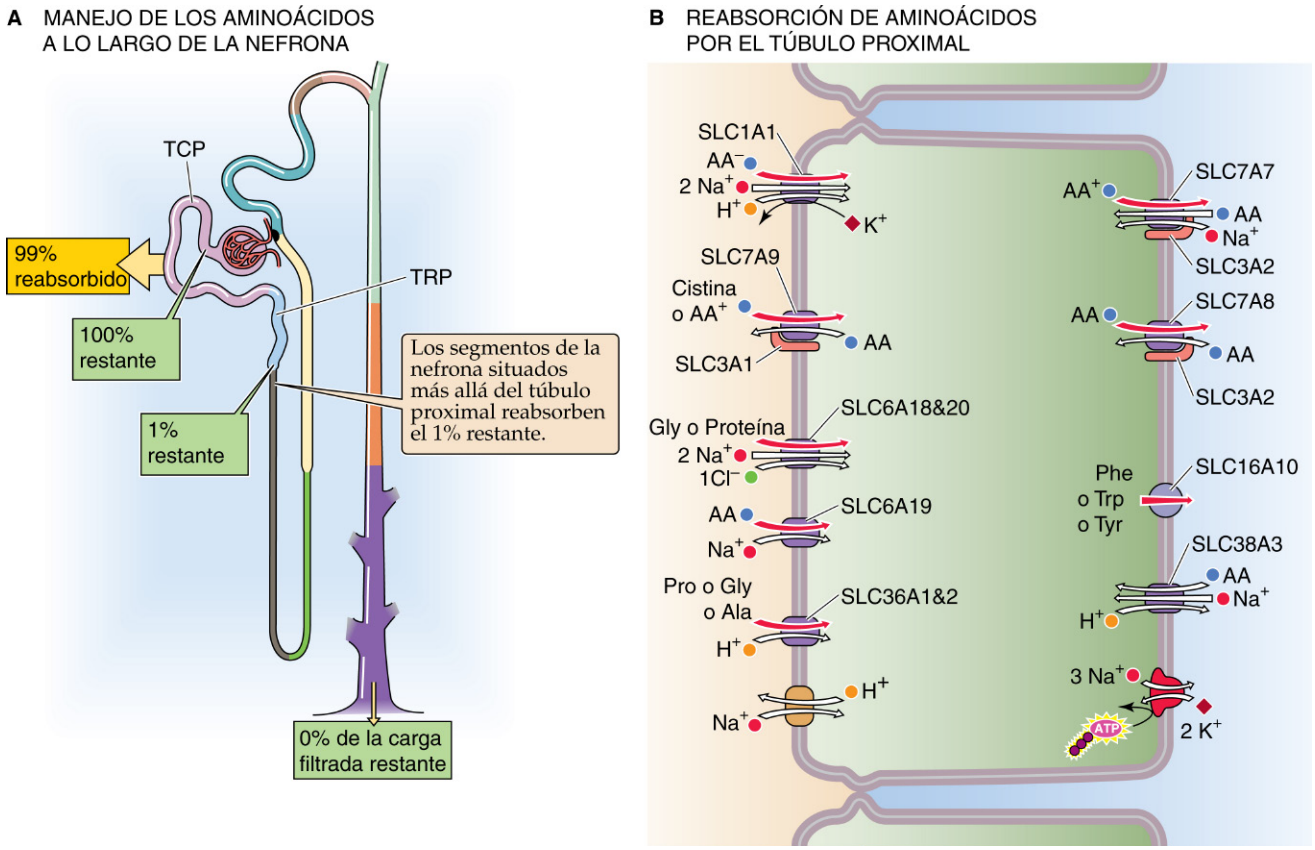


Figura 36-5 Manejo de los aminoácidos en el riñón. En **A** el cuadro amarillo indica la fracción de la carga filtrada que reabsorbe el túbulo proximal. Los cuadros en verde indican la fracción de la carga filtrada que permanece en la luz en varias localizaciones. Los valores de los cuadros son aproximados. En **B** los nombres de las proteínas alternativas para las designaciones SLC de los transportadores de aminoácidos están en la segunda columna de la tabla 36-1. AA, aminoácido; TCP, túbulo contorneado proximal; TRP, túbulo recto proximal.

TABLA 36-1 Transportadores de aminoácidos*

A. Captación apical

NOMBRE DEL GEN	NOMBRES DE PROTEÍNAS	SUSTRATOS LUMINALES	OTRAS ESPECIES TRANSPORTADAS	LOCALIZACIÓN
SLC1A1	(Sistema X^-_{AG}) EAAT3, EAAC1	Aminoácidos aniónicos (o ácidos) (Glu y Asp)	Cotransporte con 2 Na^+ y 1 H^+ hacia dentro, intercambio por 1 K^+ hacia fuera (captación electrógena de carga + neta)	Riñón, intestino delgado, cerebro
Heterodímero: *SLC7A9* *SLC3A1*	(Sistema b^{0+}) $b^{0,+}$AT rBAT	Aminoácidos catiónicos (básicos, Lys^+ o Arg^+) o Cys (Cys-S-S-Cys)	Intercambio por aminoácidos neutros (captación electrógena de carga + cuando el sustrato es Lys^+ o Arg^+)	Riñón: cistinuria
SLC6A14	(Sistema B^{0+}) ATB^{0+}	Aminoácidos neutros y catiónicos	Cotransporta 2 Na^+ y 1 Cl^-	Intestino delgado
SLC6A18	(Sistema Gly) XT2	Gly	Cotransporte con Na^+ y Cl^-	Riñón
SLC6A19 *SLC6A15*	(Sistema B^0) B^0AT1 B^0AT2	Aminoácidos neutros (no Pro), incluyendo aminoácidos aromáticos (Phe, Trp, Tyr)	Cotransporte con Na^+ (No Cl^-)	Riñón: enfermedad de Hartnup Riñón, cerebro
SLC6A20	(Sistema IMINO) SIT, XT3	Pro, iminoácidos	Cotransporte con 2 Na^+ y 1 Cl^-	Riñón, intestino delgado, cerebro
SLC36A1	PAT1, LYAAT1	Pro, Ala, Gly, GABA	Cotransporte con H^+	Intestino delgado, colon, riñón, cerebro
SLC36A2	PAT2	Pro, Gly, Ala, hidroxiprolina	Cotransporte con H^+	Riñón, corazón, pulmón

(Continúa)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

TABLA 36-1 Transportadores de aminoácidos *(cont.)*

B. Salida basolateral

NOMBRE DEL GEN	NOMBRES DE PROTEÍNAS	SUSTRATOS CITOPLÁSMICOS	OTRAS ESPECIES TRANSPORTADAS	LOCALIZACIÓN
SLC6A5 *SLC6A9*	(Sistema GLY) GLYT2 GLYT1	Gly (también *N*-metilglicina, es decir, sarcosina)	Cotransporte con Na^+ y Cl^-	Intestino delgado
SLC7A1	(Sistema y^+) CAT-1	Aminoácidos catiónicos (básicos)	Ninguna (difusión facilitada)	Ubicua (no en hígado), basolateral en los epitelios
Heterodímero: *SLC7A6* *SLC3A2*	(Sistema y^+L) y^+LAT2 4F2hc	Aminoácidos catiónicos (básicos) (Arg^+, Lys^+, ornitina$^+$)	Intercambio por aminoácidos neutros más Na^+	Riñón, intestino delgado
Heterodímero: *SLC7A7* *SLC3A2*	(Sistema y^+L) y^+LAT1 4F2hc	Aminoácidos catiónicos (básicos) (Arg^+, Lys^+, ornitina$^+$)	Intercambio para aminoácidos neutros más Na^+	Riñón, intestino delgado
Heterodímero: *SLC7A8* *SLC3A2*	(Sistema L) LAT2 4F2hc	Aminoácidos neutros	Intercambio para aminoácidos neutros extracelulares	Riñón
SLC16A10	TAT1 (MCT10)	Aminoácidos aromáticos (Phe, Trp, Tyr)	Ninguna (difusión facilitada)	Riñón
SLC38A1, 2, 4	(Sistema A) SNAT1, 2, 4	Gln, Ala, Asn, Cys, His, Ser	Cotransporte de Na^+	Intestino delgado

C. Captación nutricional basolateral

NOMBRE DEL GEN	NOMBRES DE PROTEÍNAS	SUSTRATOS BASOLATERALES	OTRAS ESPECIES TRANSPORTADAS	LOCALIZACIÓN
SLC38A3	(Sistema N) SNAT3	Gln, Asn, His	Cotransporte de Na^+ hacia el interior, intercambio de H^+ hacia el exterior	Riñón
SLC1A4 *SLC1A5*	(Sistema ASC) ASCT1 ASCT2	Ala, Ser, Cys, Thr	Intercambio para aminoácidos neutros extracelulares; dependiente de Na^+	Riñón, intestino delgado

D. Captación por otros tejidos

NOMBRE DEL GEN	NOMBRES DE PROTEÍNAS	SUSTRATOS EXTRACELULARES	OTRAS ESPECIES TRANSPORTADAS	LOCALIZACIÓN
SLC1A2	EAAT2, GLT-1	Aminoácidos aniónicos (ácidos, Glu y Asp)	Cotransporte de 2 Na^+ y 1 H^+ hacia dentro, intercambio por 1 K^+ hacia fuera (captación electrógena de carga + neta)	Astrocitos, hígado
SLC1A3	EAAT1, GLAST			Astrocitos, corazón, músculo esquelético
SLC1A6	EAAT4			Cerebelo
SLC1A7	EAAT5			Retina
SLC6A1	GAT1	GABA (también betaína, β-alanina, taurina)	Cotransporte de Na^+ y Cl^-	Cerebro (neuronas GABAérgicas)
SLC6A11	GAT3			Cerebro (neuronas GABAérgicas), riñón
SLC6A12	BGT1			Riñón, cerebro
SLC6A13	GAT2			Cerebro (plexo coroideo), retina, hígado, riñón

*La designación «sistema» es una clasificación histórica basada en características funcionales en epitelios intactos, células intactas o vesículas con membrana.
GABA, ácido gammaaminobutírico.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

TABLA 36-2 Patrones de hiperaminoacidurias

	ENFERMEDAD	AMINOÁCIDOS	MECANISMO
A. Hiperaminoaciduria prerrenal («por desbordamiento»)	Hiperargininemia	Arg	Concentración plasmática elevada y por tanto una carga filtrada elevada que supera el T_m
B. Competición	Efecto secundario de hiperargininemia	Lys Ornitina	Una carga filtrada alta de un aminoácido (p. ej., Arg) inhibe la reabsorción de otro transportado por el mismo transportador SLC7A9 ($b^{0,+}$AT)/SLC3A1 (rBAT)
C. Aminoaciduria renal	Aminoaciduria aniónica	Glu Asp	Déficit de SLC1A1 (EAAT3); enfermedad autosómica recesiva
	Enfermedad de Hartnup (aminoaciduria neutra)	Aminoácidos neutros y con estructura anular (p. ej., fenilalanina)	Déficit de SLC6A19 (B^0AT1); enfermedad autosómica recesiva
	Cistinuria (aminoaciduria catiónica)	Cistina (Cys-S-S-Cys) y aminoácidos catiónicos	Déficit de SLC7A9 ($b^{0,+}$AT) o SLC3A1 (rBAT); enfermedad autosómica recesiva
	Intolerancia proteica lisinúrica (aminoaciduria catiónica)	Lys Arg	Déficit de SLC7A7 (y^+LAT1) o SLC3A2 (4F2hc); enfermedad autosómica recesiva
D. Disfunción generalizada del túbulo proximal	Síndrome de Fanconi	Todos los aminoácidos	Procesos metabólicos, inmunitarios o tóxicos (hereditarios o adquiridos) que alteran la función de la célula del túbulo proximal

CUADRO 36-1 Hiperaminoacidurias

En general, un aumento en la excreción renal de un aminoácido **(hiperaminoaciduria)** puede ocurrir cuando la concentración plasmática se incrementa debido a cualquiera de una amplia gama de trastornos metabólicos o cuando la reabsorción del aminoácido mediada por un transportador disminuye de manera anormal.

Hiperaminoacidurias prerrenales (es decir, el defecto está *antes* del riñón)

La **hiperargininemia** (v. tabla 36-2, sección A), un trastorno hereditario en el cual un defecto metabólico da lugar a un aumento de la concentración plasmática de arginina (Arg), incrementa a su vez la carga filtrada de Arg. Aunque la reabsorción de Arg aumenta, la carga filtrada supera al T_m y aumenta la excreción renal.

Competición

Como el mismo transportador (heterodímero SLC7A9/SLC3A1 en la tabla 36-1) que transporta a la Arg a través de la membrana apical también transporta a la lisina (Lys) y la ornitina, la competición por la Arg disminuye la reabsorción de los otros dos (v. tabla 36-2, sección B). Como resultado también aumenta la excreción urinaria de Lys y ornitina. Como la producción metabólica de Lys y ornitina no varía, las concentraciones plasmáticas de estos dos aminoácidos suelen disminuir, al contrario que la de Arg.

Aminoacidurias renales

Las aminoacidurias renales se deben a un defecto autosómico recesivo en el transportador de aminoácidos (v. tabla 36-2, sección C) y por tanto también se afecta la absorción en el aparato gastrointestinal (v. cuadro 45-3). En la **enfermedad de Hartnup** el transportador apical deficiente (SLC6A19) gestiona normalmente a los aminoácidos neutros (p. ej., alanina, serina), incluyendo a los aminoácidos con anillos (es decir, fenilalanina, triptófano, tirosina). En la **cistinuria** el transportador apical afectado es el heterodímero SLC7A9/SLC3A1 que transporta cistina (Cys-S-S-Cys) y aminoácidos catiónicos (es decir, Arg, Lys, ornitina). Un aumento de la carga filtrada de estos aminoácidos aumentará la excreción de todos ellos. Como consecuencia del aumento de la excreción de cistina, escasamente soluble, se puede producir nefrolitiasis (es decir, cálculos renales).

Probablemente la hiperaminoaciduria renal más grave sea la **intolerancia proteica lisinúrica (IPL)** secundaria a la disminución de la reabsorción de Lys y Arg. El deterioro resultante condiciona que la [Arg] en sangre sea baja, lo que altera el ciclo de la urea y la detoxificación del amoníaco (hiperamonemia). Otras características son la proteinosis alveolar (la causa más frecuente de muerte), la hepatoesplenomegalia y, en los casos graves, el deterioro mental. El transportador defectuoso es un transportador basolateral del túbulo proximal (el heterodímero SLC7A7/SLC3A2), que normalmente actúa como mediador de la salida de la Arg y la Lys hacia la sangre, intercambiándolos por Na^+ y aminoácidos neutros.

Disfunción generalizada del túbulo proximal

El síndrome de Fanconi (v. tabla 36-2, sección D), que puede ser hereditario o adquirido, se caracteriza por una pérdida generalizada de la función del túbulo proximal. Como consecuencia, aparecen inapropiadamente en la orina varios solutos, aparte de los aminoácidos: proteínas filtradas de bajo peso molecular, glucosa, HCO_3^- y fosfato.

interior de la célula se despolariza la membrana y por tanto disminuye el gradiente eléctrico.

Con pocas excepciones, la cinética de la reabsorción de los aminoácidos se parece a la de la glucosa: las curvas de titulación muestran saturación y transporte máximo (T_m). Al contrario de lo que sucede con la glucosa, en la que el T_m es relativamente elevado, los valores del T_m para los aminoácidos generalmente son bajos. Como consecuencia, los riñones excretan aminoácidos a la orina cuando aumentan sus concentraciones, limitando de este modo los valores plasmáticos máximos.

Un cotransportador impulsado por H^+ capta oligopéptidos a través de la membrana apical, mientras que la endocitosis capta proteínas y otras moléculas orgánicas grandes

Oligopéptidos Los túbulos proximales reabsorben cerca del 99% de los oligopéptidos filtrados (fig. 36-6*A*). Los segmentos situados más allá del túbulo proximal contribuyen poco al transporte peptídico.

Varias peptidasas están presentes en la superficie externa de la membrana del borde en cepillo de las células del túbulo proximal

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

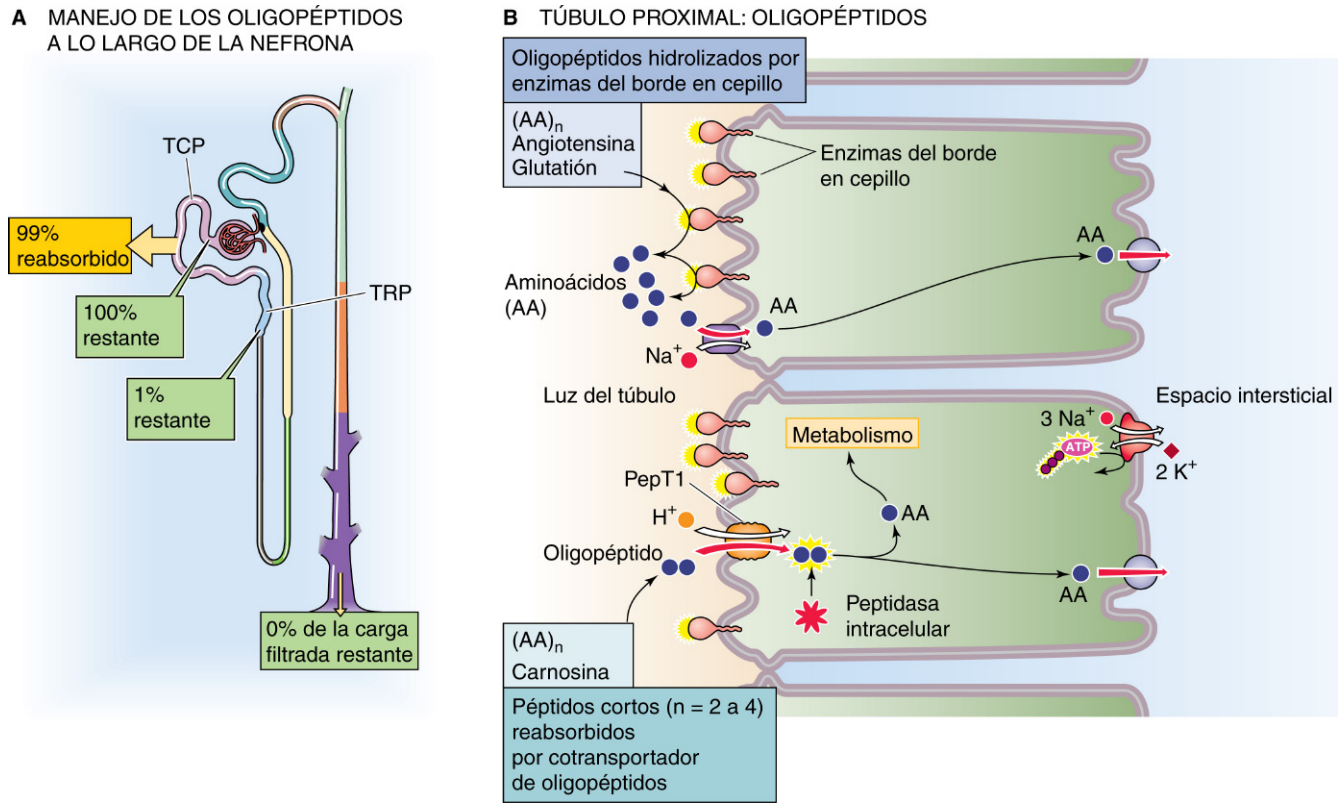


Figura 36-6 Manejo de oligopéptidos en el riñón. En **A** el cuadro amarillo indica la fracción de la carga filtrada que reabsorbe el túbulo proximal. Los cuadros en verde indican la fracción de la carga filtrada que permanece en la luz en varias localizaciones. Los valores de los cuadros son aproximados. TCP, túbulo contorneado proximal; TRP, túbulo recto proximal.

(v. fig. 36-6*B*), de forma parecida a lo que sucede en el intestino delgado (v. pág. 922). Estas enzimas del borde en cepillo (p. ej., γ-glutamiltransferasa, aminopeptidasas, endopeptidasas y dipeptidasas) hidrolizan muchos péptidos, como la angiotensina II (v. pág. 841), liberando por tanto hacia la luz del túbulo oligopéptidos y los aminoácidos constituyentes libres. Las células del túbulo reabsorben los aminoácidos libres resultantes, tal y como se describió en el apartado previo. La célula también absorbe los oligopéptidos resultantes (de dos a cinco residuos), así como a otros péptidos (p. ej., carnosina) que son resistentes a enzimas del borde en cepillo, utilizando los cotransportadores apicales de H/oligopéptidos **PepT1** (SLC15A1) y **PepT2** (SLC15A2; v. pág. 123). El PepT1 es un sistema de gran capacidad y escasa afinidad en la parte inicial del túbulo proximal, mientras que el PepT2 es un transportador de baja capacidad y gran afinidad en la porción tardía del túbulo proximal, siendo por tanto análogos en sus propiedades a SGLT2 y SGLT1 (v. págs. 121-122).

Una vez en el interior de la célula los oligopéptidos sufren hidrólisis mediante peptidasas citoplásmicas; esta vía está implicada en la degradación de la neurotensina y la bradicinina. La distinción entre qué oligopéptidos digiere la célula por completo en la luz y cuáles capta mediante el PepT no es del todo clara. Los oligopéptidos que son más resistentes a la hidrólisis por peptidasas probablemente tengan más probabilidades de entrar mediante un transportador PepT.

Proteínas Aunque por lo general la barrera de filtración glomerular (v. pág. 726) impide la filtración de cantidades grandes de proteínas, esta restricción es incompleta (v. págs. 741-743). Por ejemplo, la concentración de albúmina en el filtrado es muy baja (4 a 20 mg/l), lo que supone solamente el 0,01% al 0,05% de la concentración plasmática de albúmina. No obstante, teniendo en cuenta una TFG de 180 l/día, la albúmina filtrada representa entre 0,7 y 3,6 g/día. Por el contrario, la excreción de albúmina en la orina normalmente solo es de unos 30 mg/día. Así pues, los túbulos reabsorben entre el 96 y el 99% de la albúmina filtrada (fig. 36-7*A*). Además de la albúmina, los túbulos reabsorben eficazmente proteínas de peso molecular bajo que se han filtrado de forma prácticamente libre (p. ej., lisozima, cadenas ligeras de inmunoglobulinas y β_2-microglobulina), péptidos con puentes disulfuro (p. ej., insulina) y otras hormonas polipeptídicas (p. ej., hormona paratiroidea [PTH], péptido natriurético auricular [ANP] y glucagón). Por tanto, no es sorprendente que una lesión tubular pueda dar lugar a proteinuria, incluso en ausencia de lesión glomerular.

Las células del túbulo proximal utilizan **endocitosis mediada por receptores** (v. pág. 42) para reabsorber proteínas y polipéptidos (v. fig. 36-7*B*). El primer paso es la unión a receptores en la membrana apical (el complejo del receptor está compuesto de megalina, cubilina y amnionless), seguido de la interiorización en vesículas endocíticas revestidas de clatrina. Los factores que interfieren en la formación de las vesículas o en su interiorización, como los inhibidores metabólicos y la citocalasina B, inhiben esta absorción selectiva. Las vesículas se fusionan con endosomas; esta fusión recicla la membrana de la vesícula hacia la superficie apical y dirige el contenido de la vesícula hacia los lisosomas. En estos últimos, las proteasas dependientes de ácido digieren en gran medida el contenido a lo largo de un período que va desde unos minutos para las hormonas peptídicas hasta muchas horas o incluso días para otras proteínas. Finalmente, las células liberan productos finales de la digestión de bajo peso molecular, principalmente aminoácidos, a través de la membrana basolateral en dirección a la circulación peritubular. Aunque el túbulo proximal apenas reabsorbe ninguna proteína dejándola intacta, un pequeño subgrupo de proteínas evita

booksmedicos.org

booksmedicos.org

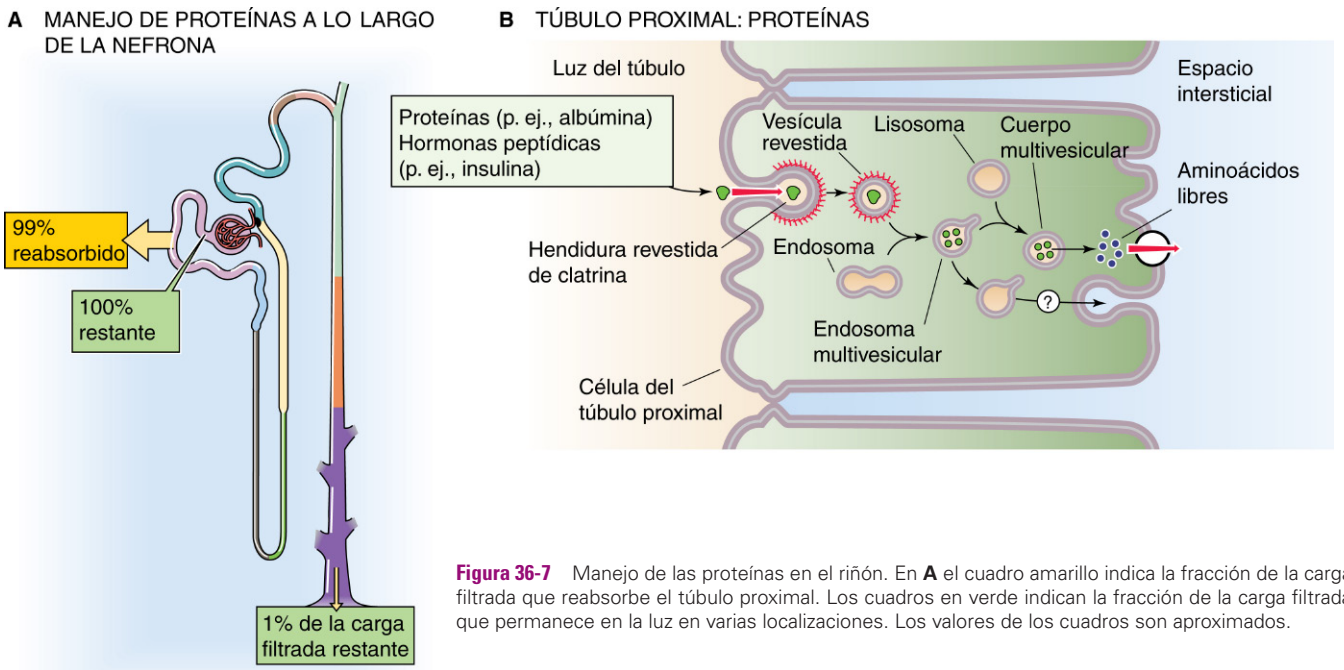


Figura 36-7 Manejo de las proteínas en el riñón. En **A** el cuadro amarillo indica la fracción de la carga filtrada que reabsorbe el túbulo proximal. Los cuadros en verde indican la fracción de la carga filtrada que permanece en la luz en varias localizaciones. Los valores de los cuadros son aproximados.

a los lisosomas y se mueve mediante transcitosis para ser liberadas en la membrana basolateral.

Aparte de la vía de absorción apical y degradación el riñón tiene otras vías para la degradación proteica. La primera puede ser importante para varias proteínas bioactivas y en particular para aquellas para las que hay receptores en la membrana basolateral (p. ej., insulina, ANP, AVP y PTH). Después de la transcitosis la célula del túbulo proximal hidroliza parcialmente a las hormonas peptídicas en la membrana celular basolateral. Los fragmentos peptídicos resultantes vuelven a entrar en la circulación, desde donde sufren filtración glomerular, y en última instancia se manejan por la vía de absorción/degradación apical. La segunda vía alternativa para la degradación de las proteínas es la endocitosis mediada por receptores en las células endoteliales de estructuras vasculares y glomerulares renales. Esta vía participa en el catabolismo de péptidos pequeños, como el ANP.

En conclusión, el riñón desempeña un papel importante en el metabolismo de proteínas y hormonas peptídicas pequeñas. Las tasas de extracción renales pueden ser altas y suponen hasta el 80% del aclaramiento metabólico total. De este modo, no es sorprendente que las nefropatías terminales puedan dar lugar a cifras elevadas de glucagón, PTH, gastrina y ANP. En condiciones fisiológicas, la filtración glomerular representa el paso limitante para eliminar de la circulación a proteínas de bajo peso molecular mediante absorción apical por los túbulos e hidrólisis intracelular, y la hidrólisis peritubular no se satura a lo largo de una amplia gama de cargas filtradas.

Dos cotransportadores apicales independientes impulsados por el Na^+ reabsorben monocarboxilatos y dicarboxilatos/tricarboxilatos

La concentración combinada de carboxilatos en el plasma sanguíneo es de 1 a 3 mM, de los cuales el lactato representa la mayor fracción. Los monocarboxilatos piruvato y lactato son productos del metabolismo anaerobio de la glucosa (v. págs. 1174-1176). Los dicarboxilatos y los tricarboxilatos incluyen intermediarios del **ciclo del ácido cítrico** (v. pág. 1185). Como estos carboxilatos son importantes para el metabolismo energético, sus pérdidas en la orina serían un derroche. Normalmente el túbulo proximal reabsorbe prácticamente todas estas sustancias (fig. 36-8*A*). Sin embargo, pueden aparecer carboxilatos en la orina cuando sus cifras plasmáticas están elevadas. La excreción urinaria puede ocurrir cuando la carga filtrada de acetoacetato y β-hidroxibutirato, cuerpos cetónicos (v. pág. 1185) producidos durante un ayuno prolongado o en estados con cifras bajas de insulina (diabetes mellitus), supera el T_m en el túbulo proximal.

Dos grupos de cotransportadores dependientes del Na^+ llevan los carboxilatos a través de las membranas apicales (v. fig. 36-8*B*). En primer lugar, el SLC5A8 y el SLC5A12 transportan monocarboxilatos, como lactato, piruvato, acetoacetato y β-hidroxibutirato. En segundo lugar, el NaDC1 (SLC13A2) transporta dicarboxilatos y tricarboxilatos, como α-KG, malato, succinato y citrato.

Una vez en el interior de la célula, los monocarboxilatos salen a través de la membrana basolateral mediante el cotransportador de H^+/monocarboxilato MCT2 (SLC16A7). Como los monocarboxilatos entran a través de la membrana apical acoplados al Na^+ y luego salen a través de la membrana basolateral acoplados al H^+, la reabsorción de monocarboxilato da lugar a la acumulación de Na^+ en la célula y a una elevación del pH intracelular.

Los dicarboxilatos abandonan la célula a través de la membrana basolateral mediante numerosos intercambiadores de aniones orgánicos y carboxilato; por ejemplo, los transportadores de aniones orgánicos renales OAT1 (SLC22A6) y OAT3 (SLC22A8; v. pág. 125). Estos intercambiadores pueden tener una especificidad de sustratos solapada o incluso transportar aniones de valencias diferentes. Además, se desconocen las identidades moleculares y las estoiquiometrías de algunos de estos transportadores.

El túbulo proximal secreta PAH y una variedad de otros aniones orgánicos

Los riñones manejan PAH así como otros muchos aniones orgánicos (p. ej., metabolitos de compuestos endógenos y fármacos administrados) mediante filtración y secreción (fig. 36-9*A*). El

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

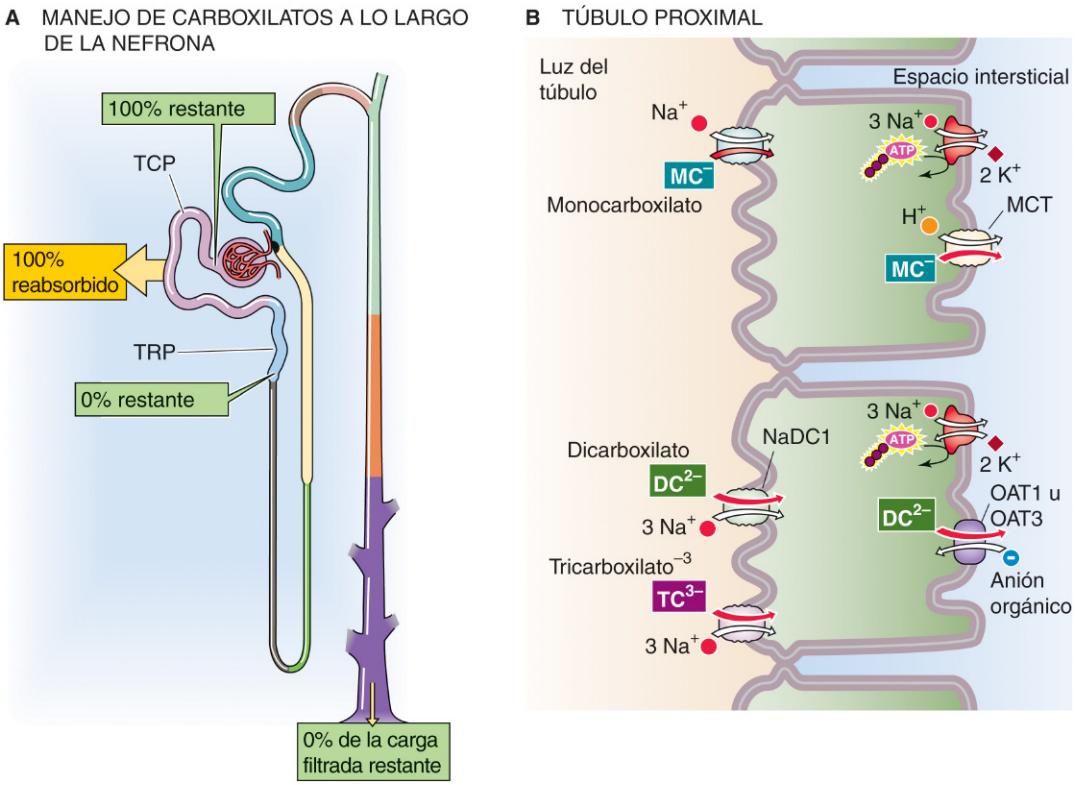


Figura 36-8 Manejo de monocarboxilatos, dicarboxilatos y tricarboxilatos en el riñón. N36-18 En **A** el cuadro amarillo indica la fracción de la carga filtrada que reabsorbe el túbulo proximal. Los cuadros en verde indican la fracción de la carga filtrada que permanece en la luz en varias localizaciones. Los valores de los cuadros son aproximados. TCP, túbulo contorneado proximal; TRP, túbulo recto proximal.

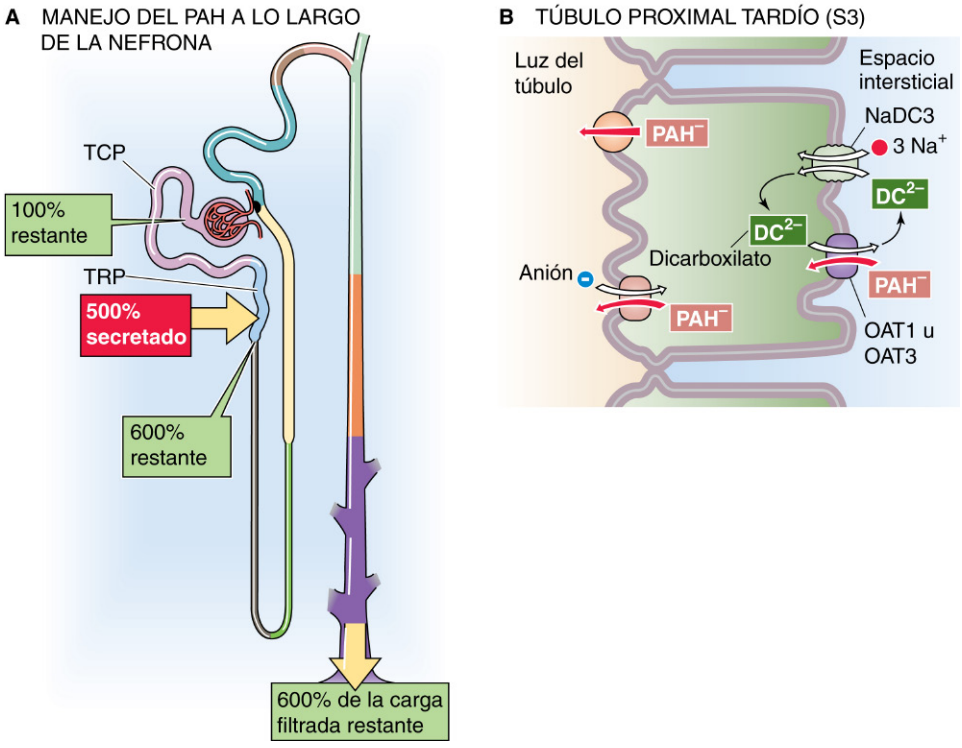


Figura 36-9 Manejo del PAH por el riñón. N36-18 En **A** el cuadro rojo indica la fracción de la carga filtrada secretada por el túbulo proximal. Los cuadros en verde indican la fracción de la carga filtrada que permanece en la luz en diferentes localizaciones cuando la [PAH] plasmática es baja (<12 mg/dl). Los valores de los cuadros son aproximaciones. TCP, túbulo contorneado proximal; TRP, túbulo recto proximal.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N36-18 OAT1 y OAT3 en el túbulo proximal

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

Obsérvese que los transportadores etiquetados como «OAT1 o OAT3» en las figuras 36-8*B* y 36-9*B* son el mismo. Obsérvese que el «anión orgánico» que entra en la figura 36-8*B* podría ser PAH, y que el «dicarboxilato» (DC^{2-}) que sale de la figura 36-9*B* podría ser α-KG.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

anión monovalente sintético PAH (v. pág. 749) es en cierto sentido inusual, ya que un 20% se une a proteínas plasmáticas y sobre todo a la albúmina. Así pues, solamente el 80% del PAH está disponible para la filtración. Asumiendo una fracción de filtración (v. pág. 746) del 20%, en el espacio de Bowman, solo aparece el 80% × 20%, o el 16%, de la carga arterial de PAH. No obstante, a [PAH] plasmáticas bajas, los riñones excretan a la orina casi todo el PAH (cerca del 90%) que entra a las arterias renales, de manera que muy poco PAH permanece en las venas renales. Como los riñones eliminan casi por completo el PAH de la sangre en una sola pasada, resulta de gran utilidad para medir el flujo plasmático renal (v. págs. 749-750).

La nefrona secreta PAH sobre todo en la parte final del túbulo proximal (segmento S3) a través de una ruta transcelular en contra de un gradiente electroquímico considerable. La captación de PAH a través de la membrana *basolateral* se produce mediante transportadores OAT1 (SLC22A6), de alta afinidad, y OAT3 (SLC22A8), de menor afinidad, impulsados por el gradiente hacia fuera del α-KG, N36-6 que es un dicarboxilato (v. fig. 36-9*B*). Esta captación de PAH es un ejemplo de *transporte activo terciario,* ya que el cotransportador basolateral de Na/dicarboxilato NaDC3 (SLC13A3), en un proceso de *transporte activo secundario,* eleva las concentraciones de α-KG en la célula generando un gradiente de α-KG hacia fuera. El NaDC3 transporta tres iones de Na^+ y un dicarboxilato al interior celular. Finalmente, la bomba de Na-K basolateral, en un proceso de *transporte activo primario,* establece el gradiente usado para impulsar la acumulación de α-KG.

El paso *apical* de la secreción de PAH ocurre probablemente a través de un intercambio con aniones luminales, una difusión facilitada por el potencial de membrana negativo en el interior celular (p. ej., mediante el OATv1), o por un transportador tipo ABC (p. ej., MRP4). Varios fármacos aniónicos (p. ej., probenecid) que compiten en el intercambiador basolateral PAH-anión o en el intercambiador apical PAH-anión inhiben la secreción de PAH desde la sangre a la luz.

La porción distal del túbulo proximal secreta una amplia gama de otros aniones orgánicos aparte de PAH. Entre estos aniones están los siguientes (tabla 36-3): 1) aniones endógenos, como oxalato y sales biliares; 2) aniones exógenos, como penicilina y furosemida, y 3) moléculas sin carga *conjugadas* con grupos aniónicos, como sulfato o glucuronato (v. págs. 955-956). El túbulo proximal secreta estos aniones hacia la luz usando intercambiadores aniónicos basolaterales y apicales parecidos a los implicados en la secreción de PAH (v. fig. 36-9*B*). Parece que el anión secretado en la membrana apical se intercambia por Cl^-, urato u OH^- de la luz.

La secreción de PAH es un ejemplo de mecanismo limitado por T_m

Al igual que la reabsorción de glucosa se satura a su T_m a medida que se incrementa la [glucosa] plasmática, la secreción de PAH (fig. 36-10*A*, curva roja) se satura a una [PAH] plasmática lo suficientemente alta. Partiendo de un valor inicialmente bajo, el incremento de la [PAH] en plasma condiciona un aumento de la excreción (curva verde) mucho más rápido que la filtración (curva naranja). Al restar la cantidad filtrada de la cantidad excretada vemos que al principio la tasa de secreción de PAH aumenta rápidamente con la [PAH] plasmática. Sin embargo, a medida que la [PAH] plasmática se aproxima a 20 mg/dl, la cantidad de PAH secretada llega a un valor de meseta (T_m) situado normalmente entre 60 y 80 mg/min, lo que indica la saturación de los mecanismos secretores.

Una vez que la [PAH] plasmática ha aumentado lo suficiente como para alcanzar el T_m, incrementos adicionales en dicha concentración aumentarán la excreción urinaria, pero solo como consecuencia del aumento de la carga filtrada, no por el incremento de la secreción tubular. A estas altas concentraciones plasmáticas de PAH los riñones ya no pueden eliminar PAH de la sangre en una sola pasada por el riñón, y por tanto ya no resulta conveniente usar la secreción de esta sustancia para estimar el flujo plasmático renal. A valores de [PAH] plasmáticos bajos (<12 mg/dl), la extracción de PAH del plasma que fluye por el riñón es prácticamente completa (cercana al 90%), lo que constituye la base para usar su aclaramiento como una medida del flujo plasmático renal.

Hay que recordar que a medida que se incrementa la [glucosa] en plasma, el aclaramiento de glucosa *aumenta* hasta aproximarse al aclaramiento de inulina (v. fig. 36-4*B*). Pues bien, el aclaramiento de PAH (v. fig. 36-10*B*, curva roja) *disminuye* con una [PAH] plasmática creciente hasta acercarse al aclaramiento de inulina (curva naranja). El motivo es que a medida que aumenta la [PAH] en plasma, el PAH secretado forma una fracción progresivamente menor de PAH que aparece en la orina.

TABLA 36-3 Aniones y cationes orgánicos secretados por el túbulo proximal tardío

	ANIONES	CATIONES
Endógenos	AMPc y GMPc Sales biliares Hipurato Oxalato α-KG Ácidos grasos de cadena corta Prostaglandinas (p. ej., PGE_2) Urato Creatinina (ion dipolar) Aniones orgánicos urémicos*	Adrenalina Acetilcolina Colina Dopamina Histamina Serotonina Tiamina Guanidina Creatinina (ion dipolar)
Exógenos	Acetazolamida Clorotiazida Furosemida PAH Penicilina G Probenecid Sacarina Salicilato Indometacina	Atropina Quinina Amilorida Cimetidina NMN Morfina Paraquat Procainamida Tetraetilamonio Clorpromazina
Conjugados (endógenos y exógenos)	Conjugados de glucuronato† Conjugados de glutatión† Conjugados de sulfato†	

*Aniones aril orgánicos similares al hipurato que interfieren con el transporte de PAH.
†Véase la página 950.
NMN, *N*-metilnicotinamida; PGE_2, prostaglandina E_2.

El túbulo proximal reabsorbe y secreta urato

El **urato,** un anión monovalente, es el producto final del catabolismo de las purinas (fig. 36-11*A*). La [urato] plasmática es normalmente de 3 a 7 mg/dl (0,2 a 0,4 mM) y se eleva en la gota. Los glomérulos filtran urato y a continuación el túbulo proximal lo reabsorbe y lo secreta (v. fig. 36-11*B*). La reabsorción es la vía de transporte más importante en el riñón humano, el cual excreta solamente el 10% del urato filtrado en condiciones normales.

Reabsorción El túbulo proximal reabsorbe urato por una vía paracelular que implica una difusión pasiva y por una ruta transcelular que implica un transporte activo (v. fig. 36-11*C*, parte

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N36-6 Papel del OAT1 y del OAT3 en el transporte renal de aniones orgánicos

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

Los transportadores OAT1 y OAT3 son miembros de la familia SLC22 de transportadores de iones orgánicos (v. tabla 5-4). Las proteínas OAT1 y OAT3 mostradas en la figura 36-8*B* son de hecho los mismos transportadores que los mostrados en la figura 36-9*B*. El «anión orgánico» que entra a través de la membrana basolateral en la figura 36-8*B* podría ser cualquiera de los aniones orgánicos monovalentes (como el PAH^- no fisiológico) y el «dicarboxilato» que sale de la célula a través de la membrana basolateral en la figura 36-9*B* podría ser cualquiera de los dicarboxilatos, como el α-KG.

BIBLIOGRAFÍA

Koepsell H, Endou H. The SLC22 drug transporter family. Pflugers Arch 2004;447:666-76.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

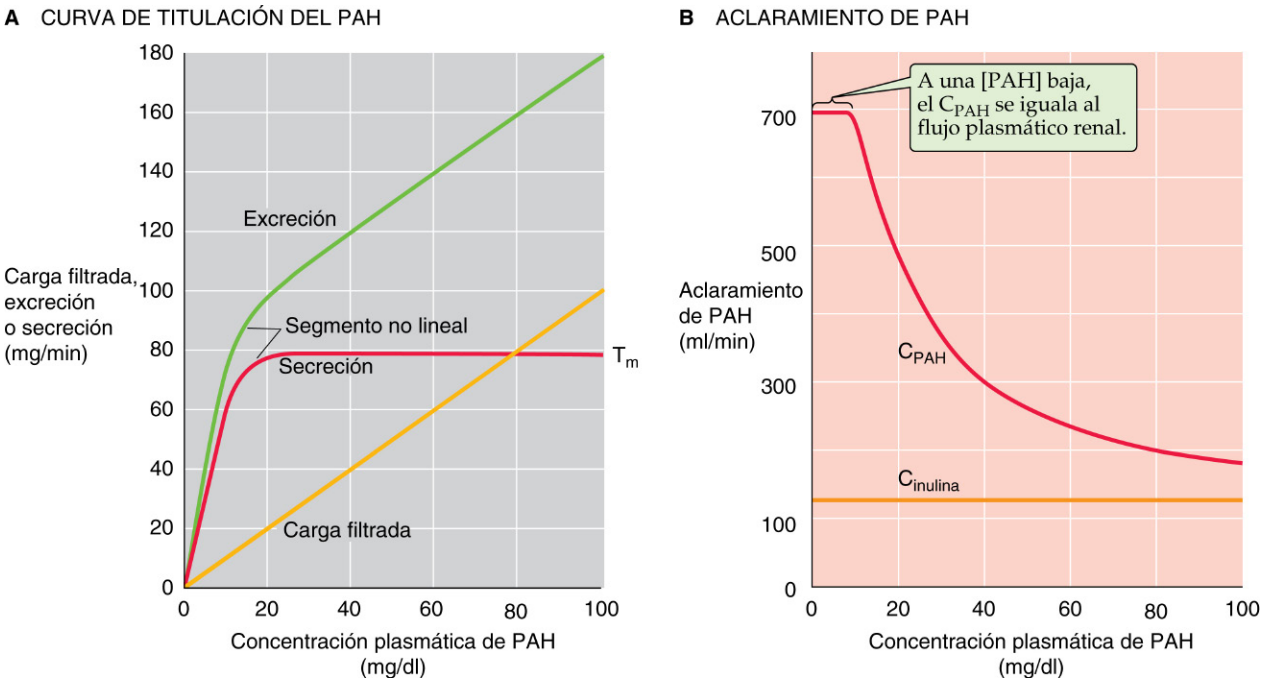


Figura 36-10 Efecto del aumento de las concentraciones plasmáticas de PAH sobre su excreción y aclaramiento. En **A** el T_m es el transporte máximo de reabsorción.

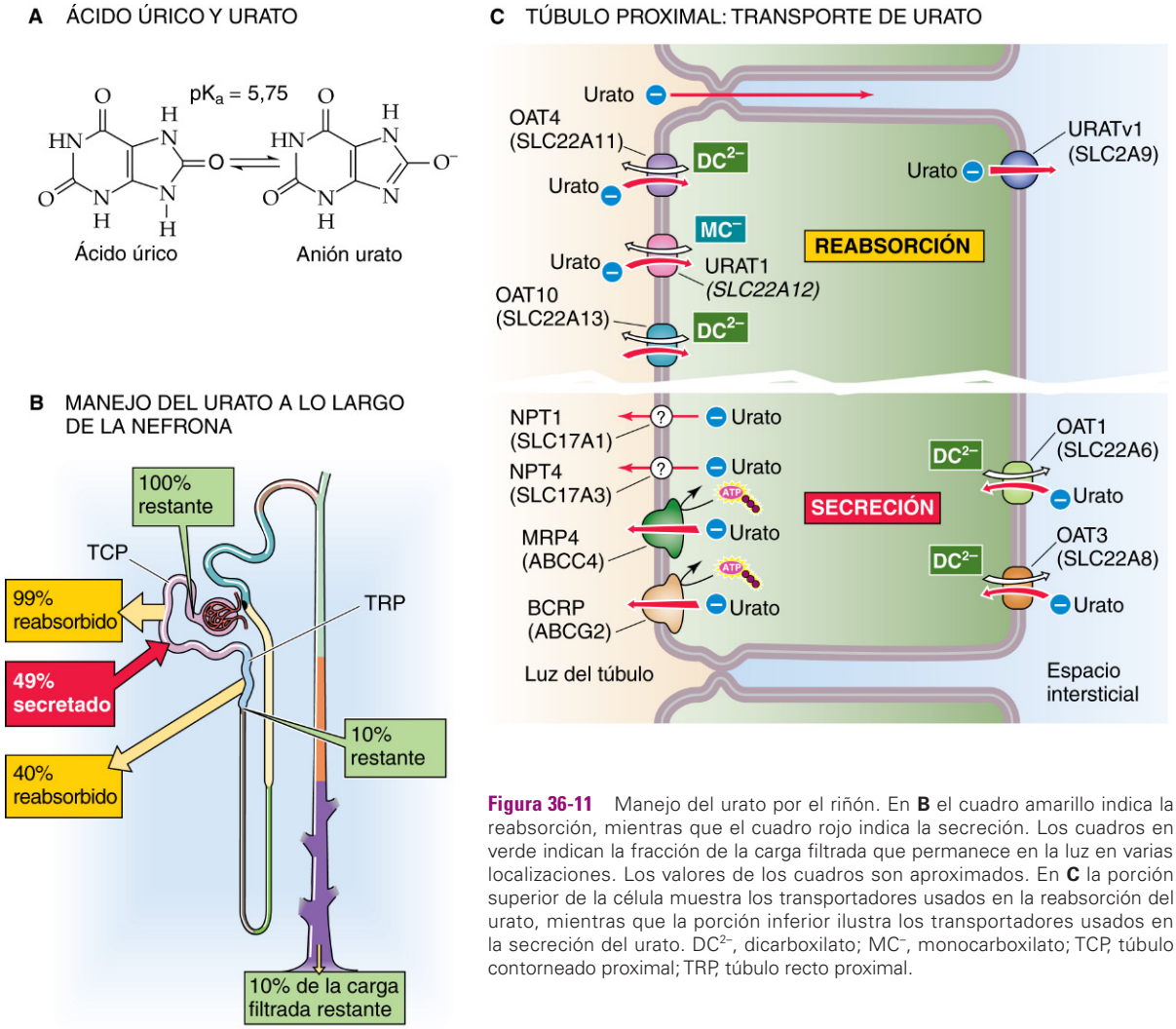


Figura 36-11 Manejo del urato por el riñón. En **B** el cuadro amarillo indica la reabsorción, mientras que el cuadro rojo indica la secreción. Los cuadros en verde indican la fracción de la carga filtrada que permanece en la luz en varias localizaciones. Los valores de los cuadros son aproximados. En **C** la porción superior de la célula muestra los transportadores usados en la reabsorción del urato, mientras que la porción inferior ilustra los transportadores usados en la secreción del urato. DC^{2-}, dicarboxilato; MC^-, monocarboxilato; TCP, túbulo contorneado proximal; TRP, túbulo recto proximal.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

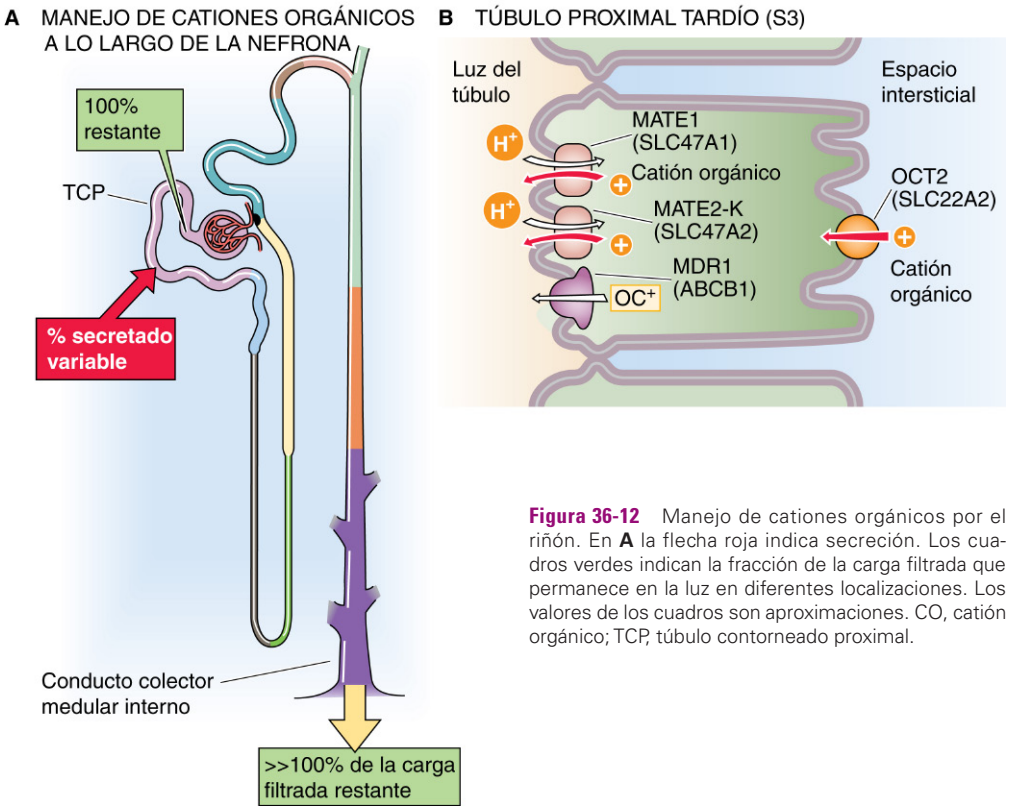


Figura 36-12 Manejo de cationes orgánicos por el riñón. En **A** la flecha roja indica secreción. Los cuadros verdes indican la fracción de la carga filtrada que permanece en la luz en diferentes localizaciones. Los valores de los cuadros son aproximaciones. CO, catión orgánico; TCP, túbulo contorneado proximal.

superior). La contribución de la vía paracelular puede evidenciarse durante la hipovolemia extracelular, lo cual puede dar lugar a una potenciación compensadora de la reabsorción de líquido del túbulo proximal. El incremento resultante en la [urato] luminal puede favorecer entonces la reabsorción paracelular de urato, disminuyendo de este modo su excreción neta y elevando su concentración plasmática.

La ruta transcelular consta de un paso de captación apical activa mediada por tres transportadores diferentes. El URAT1 (SLC22A12; v. pág. 125) intercambia urato luminal por monocarboxilatos intracelulares, mientras que el OAT4 (SLC22A11) y el OAT10 (SLC22A13; v. pág. 125) intercambian urato luminal por dicarboxilatos intracelulares. N36-7 Una vez en el interior de la célula, el urato sale a través de la membrana basolateral mediante difusión facilitada por medio de un transportador impulsado por voltaje, el URATv1 (SLC2A9).

Las sustancias **uricosúricas,** como probenecid, salicilato y otros antiinflamatorios no esteroideos, inhiben al URAT1 y por tanto aumentan la excreción de urato. De hecho, el probenecid es de utilidad para el tratamiento de la gota.

Secreción Las células del túbulo proximal también son capaces de secretar urato. El paso basolateral de la *secreción* de urato (v. fig. 36-*11C*, parte inferior) ocurre a través de un intercambio aniónico orgánico gracias al OAT1 y al OAT3 (que también actúan como mediadores de la captación basolateral de PAH; v. fig. 36-9*B*) intercambiándose por dicarboxilatos intracelulares como α-KG. Una vez en el interior de la célula el urato sale a través de la membrana apical por dos SLC, el NPT1 (SLC17A1) y el NPT4 impulsado por voltaje (SLC17A3) y dos transportadores tipo ABC (v. tabla 5-6), el MRP4 (ABCC4) y el BCRP (ABCG2; v. fig. 46-5*D*). En ciertas condiciones la excreción renal de urato puede superar a la cantidad filtrada, lo que indica una secreción neta.

El túbulo proximal tardío secreta varios cationes orgánicos

La parte final del túbulo proximal (fig. 36-12*A*) también es responsable de la secreción de una amplia gama de *cationes* orgánicos endógenos y exógenos (v. tabla 36-3). Algunos de los cationes orgánicos endógenos secretados más importantes son neurotransmisores de monoamina (p. ej., dopamina, adrenalina, noradrenalina e histamina; v. pág. 315) y creatinina, el producto de degradación de la fosfocreatina. A pesar de esta modesta secreción, la creatinina es un índice útil de la TFG (v. pág. 741). Entre los cationes orgánicos exógenos secretados están la morfina, la quinina y el diurético amilorida (v. págs. 758-759).

En la membrana *basolateral,* el transportador poliespecífico de cationes orgánicos OCT2 (SLC22A2; v. pág. 115) actúa de mediador en la captación de estos cationes (v. fig. 36-12*B*) mediante difusión facilitada. La fuerza impulsora para este proceso electrógeno es el potencial de membrana negativo del interior de la célula.

En la membrana *apical,* los intercambiadores de cationes orgánicos–H **MATE1** (SLC47A1) y MATE2-K (SLC47A2), así como el transportador tipo ABC MDR1 (ABCB1; v. tabla 5-6) mueven estos cationes desde la célula a la luz (v. fig. 36-12*B*). La energía para la expulsión de los cationes orgánicos mediante el MATE es el gradiente electroquímico de H^+ a través de la membrana apical desde la luz a la célula. Como el principal responsable de este gradiente es el intercambiador apical de Na-H (un transportador activo *secundario*), el intercambio de cationes-H es un ejemplo de transporte activo *terciario*.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N36-7 Transporte activo terciario del urato

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

La captación apical del urato intercambiándose por monocarboxilatos (URAT1) o dicarboxilatos (OAT4 u OAT10) en la figura 36-11*C* es un ejemplo de **transporte activo terciario.**

En el caso de los **monocarboxilatos,** un cotransportador de Na/monocarboxilato de la membrana apical no identificado actúa como mediador en la captación de monocarboxilatos, un ejemplo de transporte activo secundario impulsado por el gradiente de Na^+ hacia dentro.

En el caso de los **dicarboxilatos,** el NaDC1 en la membrana apical actúa como mediador de la captación de dicarboxilatos impulsada por Na^+, otro ejemplo de transporte activo *secundario* impulsado por el gradiente de Na^+ hacia dentro.

En ambos casos la bomba de Na-K en la membrana basolateral (un transportador activo primario) expulsa Na^+ desde la célula y de este modo establece el gradiente de Na^+ de fuera a dentro.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

La difusión no iónica de ácidos y bases débiles neutros a través de los túbulos explica por qué su secreción depende del pH

Muchos cationes o aniones son de hecho ácidos o bases débiles en equilibrio con una especie neutra (v. págs. 628-629) y por lo general difunden a través de la membrana con mayor rapidez que el catión o el anión correspondiente. Esta difusión rápida suele ocurrir porque la especie neutra es bastante más soluble en la bicapa lipídica de las membranas celulares que la especie cargada. N36-8

La modificación del pH luminal puede afectar sustancialmente al transporte global de un par amortiguador. Por ejemplo, la acidificación de la luz tubular favorece la reabsorción de un ácido débil neutro y la secreción de una base débil neutra. En el caso de un ácido débil neutro como es el ácido salicílico (fig. 36-13*A*), el filtrado glomerular contiene tanto al ácido débil neutro (HA) como a su base débil conjugada, que es un anión (A^-). La secreción de H^+ a la luz (v. págs. 827-828) titula al A^- a HA, elevando de este modo la [HA] luminal por encima de la [HA] intracelular, de manera que el HA difunde rápidamente a través de la membrana apical mediante un proceso de **difusión no iónica** hacia el interior de la célula tubular y a través de la membrana basolateral hacia la sangre. Cuanto más ácido sea el líquido luminal mayor será la titulación del A^- a HA y mayor será la difusión no iónica de HA desde la luz a la sangre.

En el caso de una base débil como la cloroquina (v. fig. 36-13*B*), el filtrado tubular contiene tanto la base débil neutra (B) como la especie catiónica (BH^+). La base débil neutra permeable B está sujeta a reabsorción en favor de su gradiente de concentración mediante difusión no iónica. Cuanto más alcalino sea el líquido luminal mayor será la titulación de BH^+ a B y mayor será la difusión no iónica de B desde la luz a la sangre (es decir, la reabsorción), con lo cual quedarán menos cationes orgánicos en la luz para la excreción. De este modo, aunque el túbulo proximal pueda secretar el catión BH^+, la excreción urinaria final del catión orgánico dependerá mucho del pH urinario, con una menor excreción con un pH urinario alcalino y mayor excreción con un pH urinario ácido, tal y como se muestra en la figura 36-13*D*.

Un ejemplo llamativo de cómo afecta el pH luminal al aclaramiento de un ácido débil es el manejo renal del ácido salicílico

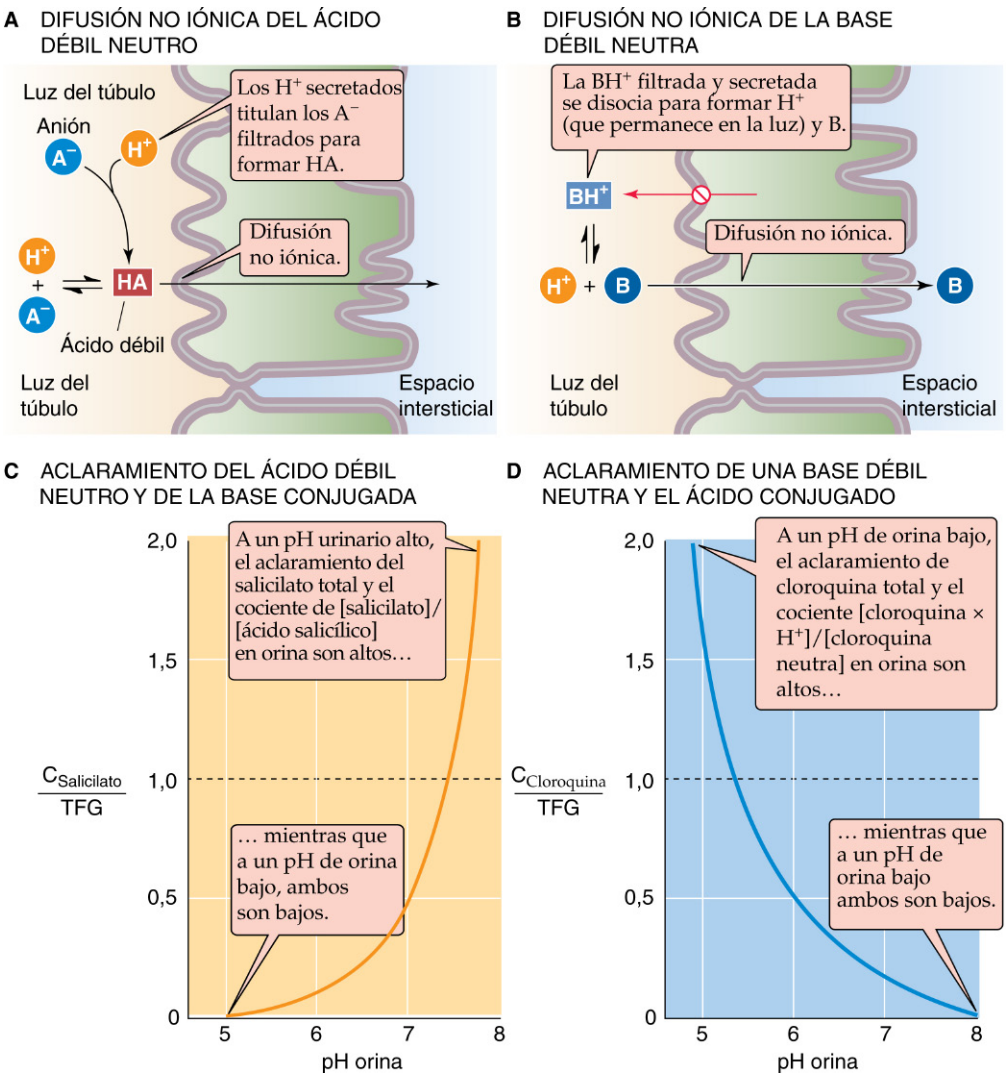


Figura 36-13 Difusión no iónica.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N36-8 Mecanismo de difusión no iónico

Colaboración de Walter Boron

La **difusión no iónica** hace referencia al flujo pasivo a través de la membrana de una forma no cargada (es decir, neutra o «no iónica») de un par amortiguador. De este modo, para el par amortiguador HA/A^- ($HA \rightleftharpoons H^+ + A^-$), HA es el componente no iónico. Para BH^+ o el par amortiguador BH^+/B ($BH^+ \rightleftharpoons B + H^+$), B es el componente no iónico. En las parejas de amortiguadores en las que *ambos* miembros están cargados (p. ej., $H_2PO_4^- \rightleftharpoons H^+ + HPO_4^{2-}$), por definición ninguno de los miembros del par puede participar en la difusión no iónica.

En la difusión no iónica, la energía que impulsa al flujo neto de HA o B a través de la membrana es el gradiente químico o de concentración según la **ley de Fick** (v. pág. 108):

$$J_{HA} = P_{HA}([HA]_e - [HA]_i) \qquad \textbf{(NE 36-3)}$$

Aquí, el flujo J_{HA} es positivo cuando $[HA]_e > [HA]_i$ (es decir, cuando la concentración extracelular supera a la concentración intracelular) y HA difunde pasivamente hacia el interior de la célula. P_{HA} es la permeabilidad de la membrana celular al HA. En el caso de una base débil neutra el flujo sería

$$J_B = P_B([B]_e - [B]_i) \qquad \textbf{(NE 36-4)}$$

Obsérvese que no hemos comentado nada acerca del *mecanismo* por el cual HA o B se mueven a través de la membrana celular. Tradicionalmente, la gente pensaba que las especies neutras (p. ej., ácidos acético o láctico, CO_2, NH_3) simplemente se disolverían en la fase lipídica de una membrana biológica según el coeficiente de partición aceite/agua de la especie en cuestión. Este mecanismo simple puede justificar una parte de la permeabilidad de la membrana a estas sustancias neutras, pero ciertamente no a todas, y muy poco en algunos casos estudiados meticulosamente. Numerosas especies neutras pequeñas atraviesan las membranas biológicas mediante transportadores o canales. Ejemplos de **transportadores** que llevan ácido láctico a través de la membrana plasmática son los **MCT o transportadores de ácido monocarboxílico** (familia SLC16; v. tabla 5-4). Otras proteínas de membrana pueden servir de canales para los gases disueltos. El primer ejemplo de un **canal** de este tipo fue la **acuaporina 1 (AQP1),** que sirve como conducto para el CO_2 y también el NH_3. La familia de la **proteína rhesus (Rh)** también son canales para el CO_2 y el NH_3. Aunque el movimiento del soluto en cuestión puede tener lugar a través de un transportador o un canal, la fuerza impulsora termodinámica sigue siendo el gradiente químico (es decir, el movimiento sigue siendo pasivo) y encaja en la descripción de la difusión no iónica.

BIBLIOGRAFÍA

Boron WF. Sharpey-Schafer lecture: Gas channels. Exp Physiol 2010;95:1107-30.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

y de su especie aniónica, el salicilato. A un pH urinario de 7,5 la cantidad de salicilato total (ácido salicílico + anión salicilato) excretada es la misma que la carga filtrada (v. fig. 36-13*C*); es decir, el aclaramiento del salicilato total ($C_{Salicilato}$) es igual a la TFG. Los valores de pH urinario bajos favorecen la titulación del anión salicilato luminal a ácido salicílico, que el túbulo reabsorbe con facilidad. Así pues, al rebajar el pH disminuye la fracción de excreción del salicilato total ($FE_{Salicilato} = C_{Salicilato}/TFG$; v. pág. 733) a menos de la unidad. Con valores de pH urinario muy bajos el riñón absorbe prácticamente todo el salicilato y la $FE_{Salicilato}$ se aproxima a cero. Sin embargo, a valores de pH urinario mayores de 7,5 la $FE_{Salicilato}$ aumenta de manera notable porque la alcalinidad mantiene altas las cifras luminales de anión salicilato y bajas la de ácido salicílico, de modo que el ácido débil neutro difunde ahora desde la sangre a la luz.

Es posible tratar las sobredosis de salicilato o de acetilsalicilato (es decir, aspirina) alcalinizando la orina con HCO_3^- o aumentando el flujo de orina con diuréticos. N36-9 El motivo es que tanto el pH alto como una diuresis elevada mantienen bajos los niveles luminales de ácido salicílico, lo cual crea un sumidero para el ácido salicílico en la luz. Ambos tratamientos favorecen la excreción urinaria del fármaco y disminuyen sus concentraciones plasmáticas.

El ejemplo contrario de la dependencia del pH urinario se aprecia en la excreción de una base débil neutra, como la cloroquina (v. fig. 36-13*D*). N36-10

FOSFATO

El metabolismo del **fósforo inorgánico (P_i)** depende del hueso, del aparato digestivo y de los riñones (v. pág. 1054). Casi la mitad del fosfato plasmático total (tabla 36-4) está en forma ionizada libre y el resto está en forma de complejos con cationes (~40%) o bien unido a proteínas (10% al 15%). La concentración plasmática total de P_i es sumamente variable, entre 0,8 y 1,5 mM (2,5 a 4,5 mg/dl del fósforo elemental). De este modo, el fosfato filtrable (es decir, tanto la forma ionizada como la presente en moléculas pequeñas) varía entre 0,7 y 1,3 mM. A un pH sanguíneo normal de 7,4, el 80% del fosfato plasmático ionizado es HPO_4^{2-} y el resto es $H_2PO_4^-$. Asumiendo que la concentración plasmática total de fosfato es de 4,2 mg/dl, que solo es filtrable el fosfato libre y el fosfato en moléculas pequeñas y que la TFG es de 180 l/día, los riñones filtran cada día unos 7.000 mg de fosfato. Como esta cantidad supera en un orden de magnitud a la reserva extracelular total de fosfato (v. págs. 1054-1056), está claro que el riñón debe reabsorber la mayor parte del fosfato filtrado en el glomérulo.

TABLA 36-4 Componentes del fosfato plasmático total

	mg/dl	mM	% DEL TOTAL
$H_2PO_4^-$ ionizado y HPO_4^{2-}	2,1	0,7	50
Complejos de fosfato difusible	1,5	0,5	40
Fosfato no difusible (unido a proteínas)	0,6	0,2	10
Fosfato total	4,2	1,4	100

El túbulo proximal reabsorbe fosfato mediante cotransportadores apicales de Na/fosfato

El túbulo proximal reabsorbe del 80 al 95% del fosfato filtrado (fig. 36-14*A*). Los segmentos más distales de la nefrona reabsorben una fracción despreciable del fosfato filtrado. Así pues, los riñones excretan del 5 al 20% de la carga filtrada de fosfato en la orina en condiciones normales.

El túbulo proximal reabsorbe la mayor parte del fosfato filtrado a través de una ruta transcelular (v. fig. 36-14*B*). Los iones de fosfato entran en la célula a través de la membrana *apical* mediante un transporte activo secundario impulsado por el gradientew

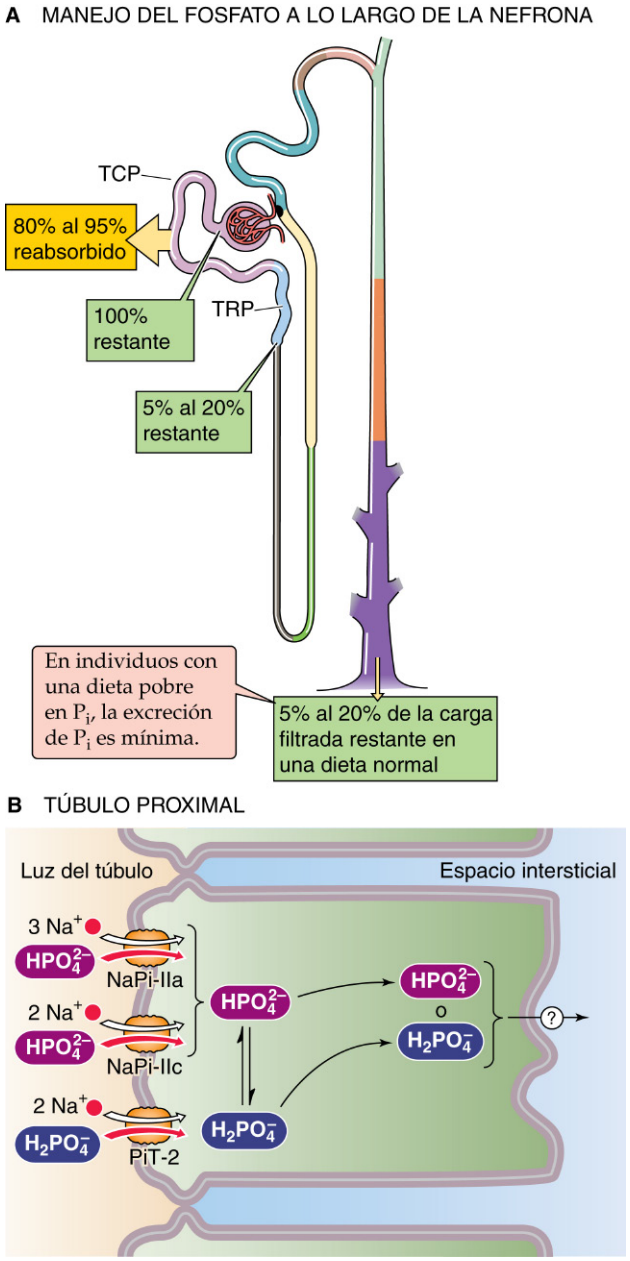


Figura 36-14 Manejo del fosfato por el riñón. En **A** el cuadro amarillo indica la fracción de la carga filtrada reabsorbida en el túbulo proximal. Los cuadros en verde indican la fracción de la carga filtrada que permanece en la luz en diferentes localizaciones. Los valores son aproximaciones. En **B** la vía superior ilustra la reabsorción del fosfato divalente (HPO_4^{2-}) y la vía inferior ilustra la reabsorción del fosfato monovalente ($H_2PO_4^-$). TCP, túbulo contorneado proximal; TRP, túbulo recto proximal.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N36-9 Tratamiento de la intoxicación por salicilatos

Colaboración de Erich Windhager y Gerhard Giebisch

Como se señala en el texto de la página 785, los médicos pueden tratar la intoxicación por salicilatos aplicando el principio de difusión no iónica de un ácido débil neutro, como se indica en la figura 36-13*A*. La alcalinización de la luz tubular aumenta el atrapamiento del anión salicilato en la orina. La causa más frecuente de intoxicación por salicilato es la sobredosis accidental o suicida de aspirina (ácido acetilsalicílico). Los signos de la intoxicación pueden consistir en una acidosis metabólica grave y una alcalosis respiratoria compensadora. El doble propósito del tratamiento es neutralizar la acidosis metabólica y eliminar el salicilato. El tratamiento consiste en administrar $NaHCO_3$ por vía intravenosa para alcalinizar la orina por encima de un pH de 7,5, asegurándose de que el pH del plasma no supera el valor de 7,55.

N36-10 Tratamiento de la sobredosis de un PCP

Colaboración de Erich Windhager y Gerhard Giebisch

El clorhidrato de fenciclidina, cuya denominación formal es fenilciclohexil-piperidina HCl (PCP) y al que se conoce como «polvo de ángel», puede considerarse una sal de BH^+Cl^-. Al disolverse en agua, la BH^+ se equilibrará con la forma neutra de la droga (B) del modo siguiente: $BH^+ \rightleftharpoons B + H^+$.

Es posible tratar la intoxicación con PCP aplicando el principio mostrado en la figura 36-13*B,* es decir, disminuyendo el pH urinario y aumentando por tanto el atrapamiento del catión fenciclidina (BH^+) en la orina. Aunque el PCP se desarrolló inicialmente como un anestésico intravenoso en la década de 1950, se dejó de usar en 1965 por sus efectos secundarios, entre los que se incluían alucinaciones y confusión. En la actualidad, la causa más frecuente de intoxicación por PCP es la adicción por motivos de evasión mental. El tratamiento tiene dos metas: promover una excreción urinaria rápida de la droga y tratar los síntomas neurológicos con antídotos dirigidos a los sistemas de neurotransmisores más activados en un paciente en concreto. Con respecto a la excreción urinaria, la acidificación de la orina puede aumentar la tasa de excreción unas 100 veces. La acidificación de la orina puede potenciarse mediante la administración de vitamina C (ácido ascórbico) o con cloruro amónico. Por el efecto mostrado en la figura 36-13*D,* esta maniobra aumenta la excreción de la droga. En ausencia de acidificación de la orina, el lento aclaramiento del PCP hace que se pueda detectar en orina incluso 7 días después de un consumo ocasional o después de 30 días en caso de consumo habitual.

Se puede usar la misma estrategia para aumentar el aclaramiento de otras bases débiles, como el psicotrópico remoxiprida.

BIBLIOGRAFÍA

Price WA, Giannini AJ. Management of PCP intoxication. Am Fam Physician 1985;32:115-8.

Widerlov E, Termander B, Nilsson MI. Effect of urinary pH on the plasma and urinary kinetics of remoxipride in man. Eur J Clin Pharmacol 1989;37:359-63.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

electroquímico de Na^+. A ello contribuyen al menos tres cotransportadores de Na/fosfato independientes: NaPi-IIa (SLC34A1; v. tabla 5-4), NaPi-IIc (SLC34A3) y PiT-2 (SLC20A2).

El NaPi-IIa transloca tres iones de Na^+ y un ion de fosfato divalente (HPO_4^{2-}). Así pues, el proceso es electrogénico (pasa carga positiva neta al interior de la célula). N36-11 Por el contrario, el NaPi-IIc es electroneutro, con una estoiquiometría de dos iones de Na^+ por uno de HPO_4^{2-}. Como el HPO_4^{2-} es el sustrato preferido del NaPi-IIc en lugar del $H_2PO_4^-$, un pH luminal bajo inhibe la reabsorción de fosfato desplazando el equilibrio del fosfato hacia el $H_2PO_4^-$. De los tres transportadores el NaPi-IIc es el más importante en los seres humanos, como se demuestra por la pérdida de fosfato y la hipofosfatemia en pacientes con mutaciones del NaPi-IIc. Por último, el PiT-2 es electrogénico, con una estoiquiometría de 2 iones de Na^+ por cada fosfato monovalente ($H_2PO_4^-$).

La salida pasiva de fosfato a través de la membrana *basolateral* ocurre por mecanismos aún desconocidos (v. fig. 36-14*B*).

La excreción de fosfato en la orina empieza a producirse a concentraciones plasmáticas fisiológicas

El manejo del fosfato por parte del riñón comparte algunas de las propiedades del manejo renal de la glucosa, como el umbral, la saturación con cinética de T_m y el segmento no lineal (fig. 36-15). Sin embargo, existen diferencias importantes. En primer lugar, hay algo de excreción de fosfato (curva verde) incluso a valores normales de la [fosfato] en plasma. Así pues, pequeños incrementos en la [fosfato] plasmática dan lugar a un aumento significativo de la excreción de fosfato (es decir, a valores más altos a lo largo de la curva verde), mientras que la [glucosa] plasmática debe duplicarse antes de que comience su excreción. En segundo lugar, el riñón alcanza el T_m para el fosfato (curva roja) a niveles de [fosfato] plasmático en el extremo superior de la normalidad, mientras que para alcanzar el T_m para la glucosa necesita valores bastante más altos que la [glucosa] plasmática fisiológica. En tercer lugar, el T_m del fosfato renal es sensible a una amplia variedad de estímulos, como hormonas y el equilibrio acidobásico, mientras que el T_m de la glucosa es insensible a los reguladores del metabolismo de la glucosa, como la insulina. Como consecuencia, los riñones desempeñan un papel importante en la regulación de la [fosfato] plasmática, pero normalmente no modulan la concentración de glucosa en plasma.

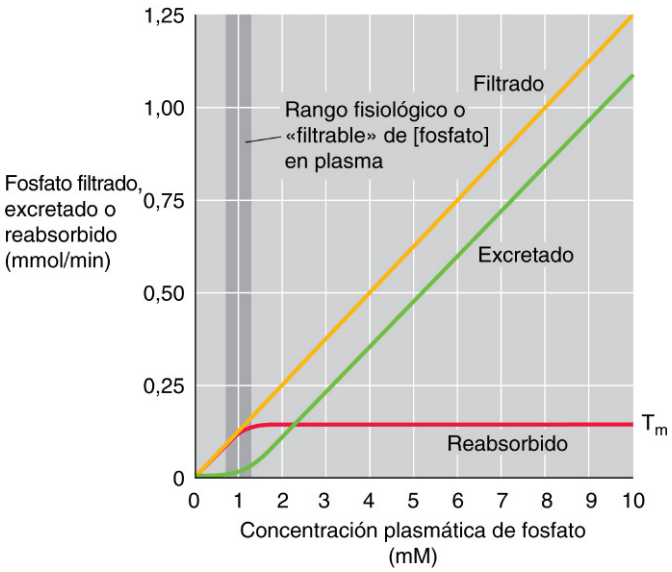


Figura 36-15 Curvas de titulación del fosfato. El T_m es el transporte máximo de reabsorción. La concentración plasmática de fosfato es el fosfato filtrable (es decir, ionizado más formando complejos con cationes). La franja vertical oscura es el rango aproximado normal de los valores filtrables.

La PTH inhibe la captación apical de Na/fosfato favoreciendo la excreción de fosfato

En la tabla 36-5 se resumen las hormonas más importantes y otros factores que regulan el transporte de fosfato por el túbulo proximal.

El regulador hormonal más importante es la **PTH,** que inhibe la reabsorción de fosfato (v. pág. 1062) y favorece por tanto su excreción. La PTH es un ejemplo clásico de un regulador rápido que *no* requiere síntesis de proteínas. La PTH se une a **receptores PTH 1 (PTH1R)** que parecen acoplarse a *dos* proteínas G heterotriméricas (v. pág. 1061). La primera ($G\alpha_s$) activa a la adenilato ciclasa, y a través del AMPc estimula a la proteína-cinasa A (PKA; v. pág. 57). La segunda ($G\alpha_q$), en particular a valores bajos de PTH, activa a la fosfolipasa C (PLC) y posteriormente a la proteína cinasa C (PKC; v. págs. 60-61). Una vez activadas, la PKA y la PKC promueven la endocitosis y degradación en lisosomas de los cotransportadores NaPi de la membrana apical, lo que reduce la reabsorción de fosfato.

Otro inhibidor de la reabsorción de fosfato es la dopamina, que actúa a través de receptores D1 y, al igual que la PTH, activa a la vía AMPc/PKA. Una ingesta dietética rica en fosfato disminuye su reabsorción, incluso sin cambios en los valores de PTH. Los cambios en la [fosfato] plasmática, como los que ocurren en la hipofosfatemia o en la sobrecarga de fosfato, también modulan la expresión en superficie de los cotransportadores NaPi.

TABLA 36-5 Factores que modulan la excreción de fosfato

↓ REABSORCIÓN ↑ EXCRECIÓN	↑ REABSORCIÓN ↓ EXCRECIÓN
PTH	Paratiroidectomía
PTHrP	1,25-dihidroxivitamina D
Expansión de volumen del LEC	Contracción del volumen del LEC
Dopamina	
Dieta rica en fosfato	Privación de fosfato
Alta en plasma [fosfato]	
Glucocorticoides	Insulina
Acidosis	Alcalosis
	Hormona tiroidea
ANP	Hormona del crecimiento
Acetazolamida	
Fosfatoninas (FGF23, sFRP4, MEPE)	Estaniocalcina-1 (STC1)
Estrógenos	
Hipercalcemia	Hipocalcemia
Hipopotasemia	

LEC, líquido extracelular; PTHrP, proteína relacionada con la PTH.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N36-11 Cotransportador de Na/fosfato de tipo II NaPi-IIa

Colaboración de Jürg Biber

Como se señala en el texto, el cotransportador de Na/fosfato apical NaPi-IIa (SLC34A1; v. tabla 5-4) transloca tres iones de Na^+ y un ion de fosfato divalente (HPO_4^{2-}), de manera que el proceso es electrógeno. A medida que disminuye el pH de la luz del túbulo proximal también disminuye la concentración relativa del HPO_4^{2-}, de modo que cabría esperar que la captación del fosfato inorgánico por el NaPi-IIa se volviese menos efectiva. Por otra parte, la afinidad del NaPi-IIa por el HPO_4^{2-} es tan alta ($K_i \cong 50\ \mu M$) que el efecto no debería ser muy intenso.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Tanto la hipofosfatemia como la 1,25-dihidroxivitamina D (v. págs. 1063-1065) regulan al alza al cotransportador. Un exceso de glucocorticoides y la acidosis metabólica regulan a la baja al cotransportador; este último efecto es sinérgico con los efectos directos de los H^+ sobre el transporte de fosfato por la proteína NaPi (v. anteriormente). Como el fosfato es el tampón principal del pH en la orina normal, los factores que aumentan la [fosfato] urinaria (p. ej., acidosis) incrementan el componente de acidez titulable de la excreción renal de ácido (v. pág. 823).

El FGF23 (factor 23 del crecimiento de los fibroblastos) y otras fosfatoninas también inhiben la captación apical de Na/fosfato favoreciendo la excreción de fosfato

Las **fosfatoninas** son los factores circulantes que ocasionan la pérdida de fosfato renal en enfermedades como la osteomalacia oncogénica, el raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante y el raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X. En estas enfermedades, fosfatoninas como el factor 23 del crecimiento de los fibroblastos (FGF23), la proteína secretada relacionada con la familia Frizzled 4 (sFRP4) y la fosfoproteína de la matriz extracelular (MEPE) hacen que los riñones excreten más fosfato.

El **FGF23** ha emergido como una hormona reguladora del fosfato de particular relevancia. Los osteocitos liberan FGF23 en respuesta a la *hiper*fosfatemia y el FGF23 actúa a través de un receptor de tirosina-cinasa FGFR1 (v. pág. 787) y el correceptor **Klotho** N36-12 para disminuir la expresión de los cotransportadores de Na/fosfato y aumentar de este modo la excreción renal de fosfato. Además, el FGF23 disminuye la producción renal de 1,25-dihidroxivitamina D y esto provoca una disminución de la reabsorción de fosfato por el intestino delgado (v. pág. 1065).

CALCIO

La filtración y la reabsorción de Ca^{2+} están influenciadas por la unión a proteínas plasmáticas y por la formación de complejos Ca^{2+}-anión

En la página 1054 comentamos el equilibrio del calcio de todo el cuerpo así como el control de los valores plasmáticos de calcio (Ca^{2+}) libre ionizado. En este apartado abordaremos el papel del riñón en el equilibrio del calcio. La concentración *total* de calcio en el plasma es normalmente de 2,2 a 2,6 mM (8,8 a 10,6 mg/dl). La tabla 36-6 resume las formas del calcio en el plasma. Un 40% se une a proteínas plasmáticas, sobre todo albúmina, y constituye la fracción no filtrable. La porción **filtrable,** de aproximadamente un 60% del calcio plasmático total, consta a su vez de dos fracciones. La primera, que supone cerca del 15% del total, forma complejos con aniones pequeños como carbonato, citrato, fosfato y sulfato. La segunda, cercana al 45% del calcio total, es el calcio ionizado (Ca^{2+}) que puede medirse con electrodos o contrastes sensibles al Ca^{2+}.

TABLA 36-6 Componentes del calcio plasmático total

	mg/dl	mM	% DEL TOTAL
Ca^{2+} ionizado	4,7	1,2	~45%
Complejos de calcio difusible	1,4	0,3	~15%
Calcio no difusible (unido a proteínas)	3,9	1,0	~40%
Calcio total	10,0	2,5	100%

La concentración de este calcio libre ionizado es la que el cuerpo regula de forma estricta; la [Ca^{2+}] plasmática normalmente es de 1,0 a 1,3 mM (4,0 a 5,2 mg/dl).

La distribución de las diferentes formas del calcio total no es fija. Como los H^+ compiten con el Ca^{2+} por unirse a regiones aniónicas en proteínas y moléculas pequeñas, la acidosis normalmente aumenta la [Ca^{2+}] plasmática y la alcalosis la reduce de forma aguda. De este modo, la alcalosis aguda puede dar lugar a signos y síntomas que simulen una hipocalcemia. Además, la unión del Ca^{2+} a las proteínas en el plasma depende de las concentraciones de dichas proteínas, y en concreto de la albúmina. Así pues, para una [Ca^{2+}] concreta el calcio total medido variará en función de la concentración de albúmina sérica. Por ejemplo, en los pacientes con hipoalbuminemia el calcio plasmático total medido puede ser bajo a pesar de que la [Ca^{2+}] sea normal. N36-13

El túbulo proximal reabsorbe dos tercios del Ca^{2+} filtrado, mientras que los segmentos más distales reabsorben la práctica totalidad del resto

Los riñones reabsorben aproximadamente el 99% de la carga de calcio filtrada, sobre todo en el túbulo proximal, la rama ascendente gruesa (RAG) y el túbulo contorneado distal (TCD) (fig. 36-16*A*).

Túbulo proximal El túbulo proximal reabsorbe aproximadamente el 65% del calcio filtrado, un proceso que *no* está sujeto a control hormonal. Prácticamente toda la reabsorción de Ca^{2+} en el túbulo proximal ocurre a través de la ruta paracelular (v. fig. 36-16*B*). La prueba de la importancia del *transporte paracelular de* Ca^{2+} es la elevada permeabilidad al Ca^{2+} del túbulo, así como la sensibilidad para el transporte neto de Ca^{2+} a los cambios en el gradiente electroquímico transepitelial para el Ca^{2+}. Por ejemplo, la secreción de Ca^{2+} se induce imponiendo un voltaje transepitelial negativo en la luz, mientras que un voltaje positivo en la luz induce su reabsorción. La reabsorción paracelular pasiva del calcio depende en gran medida de la [Ca^{2+}] luminal. La reabsorción del agua tiende a incrementar la [Ca^{2+}] luminal, generando un gradiente transepitelial favorable que impulsa la reabsorción pasiva de Ca^{2+} mediante difusión a través de una vía paracelular. Además, parte de la reabsorción del calcio puede ocurrir mediante arrastre de solventes a través de las uniones estrechas. Cuanto mayor sea la reabsorción de líquido a lo largo del túbulo proximal, mayor será la reabsorción de Ca^{2+} por difusión y arrastre de solventes. Por dicho motivo, una dieta rica en NaCl, que aumenta el volumen extracelular y reduce la reabsorción de agua y Na^+ en el túbulo proximal, reduce la reabsorción de Ca^{2+} y aumenta su excreción urinaria. Una consecuencia es un mayor riesgo de desarrollar cálculos renales de calcio.

Rama ascendente gruesa La RAG reabsorbe cerca del 25% del calcio filtrado (v. fig. 36-16*C*). La mayor parte de la reabsorción de Ca^{2+} en la RAG ocurre por vía pasiva a través de una ruta paracelular impulsada por un voltaje positivo en la luz. De este modo, no es sorprendente que los diuréticos de asa (v. pág. 757), que bloquean la generación de un voltaje transepitelial positivo en la luz, inhiban de forma aguda la reabsorción de Ca^{2+}.

Túbulo contorneado distal El TCD reabsorbe aproximadamente el 8% de la carga de Ca^{2+} filtrada (v. fig. 36-16*D*). A pesar de la cantidad relativamente pequeña de Ca^{2+} aportada, el TCD es una zona reguladora importante para la excreción del Ca^{2+}. Al contrario que el túbulo proximal y la RAG, el TCD reabsorbe el

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N36-12 Klotho

Colaboración de Emile L. Boulpaep y Walter F. Boron

El gen *KL* gene da lugar a dos productos: una proteína de membrana con un solo segmento transmembrana (y relacionado con la β-glucosidasa) y una forma soluble. La variante transmembrana de Klotho se asocia al FGFR1 y actúa como correceptor para el FGF23. La variante secretada de Klotho, que es importante en la resistencia al envejecimiento (v. pág. 1247), es el resultado de la disociación del dominio extracelular de la primera.

BIBLIOGRAFÍA

Matsumura Y, Aizawa H, Shiraki-Iida T, et al. Identification of the human klotho gene and its two transcripts encoding membrane and secreted klotho protein. Biochem Biophys Res Commun 1998;242:626-30.

N36-13 Correcciones para el calcio plasmático

Colaboración de Gerhard Giebisch, Erich Windhager y Peter S. Aronson

Los laboratorios clínicos expresan sistemáticamente las cifras de calcio plasmáticas totales (8,8 a 10,6 mg/dl o 2,2. a 2,6 mM), no la $[Ca^{2+}]_{plasma}$ ionizada que el cuerpo regula de forma estricta. Como la fracción del calcio total en plasma que se ioniza varía notablemente en función de la $[albúmina]_{plasma}$, el calcio total en plasma medido se corrige en función de la $[albúmina]_{plasma}$ del paciente para obtener la **$[Ca]_{plasma}$ corregida** o $[Ca]_{plasma}$ ajustada.

$$\underbrace{[Ca]_{plasma}\ \text{corregida}}_{\text{mg/dl}} = \underbrace{[Ca]_{plasma}\ \text{medida}}_{\text{mg/dl}} + 0{,}8 \cdot [4{,}0 - \underbrace{[\text{Albúmina}]_{plasma}}_{\text{g/dl}}]$$

(NE 36-5)

La ecuación asume una $[albúmina]_{plasma}$ normal de 4 g/dl.

Así pues, la $[Ca]_{plasma}$ corregida en un paciente con hipoalbuminemia (p. ej., $[albúmina]_{plasma}$ de 3 g/dl) es 0,8 mg/dl mayor que la $[Ca]_{plasma}$ medida. A continuación, el médico aplica la distribución teórica de las diferentes fracciones del Ca^{2+} a la $[Ca]_{plasma}$ corregida.

Un cambio en la concentración de aniones con las que el Ca^{2+} puede formar complejos influye también en las diferentes fracciones del Ca^{2+}. Las células tubulares probablemente reabsorben mal los complejos de Ca^{2+}-aniones. Sin embargo, como la concentración de estos aniones disminuye a lo largo de la nefrona debido a la reabsorción, el Ca^{2+} queda libre y a disposición para ser transportado.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

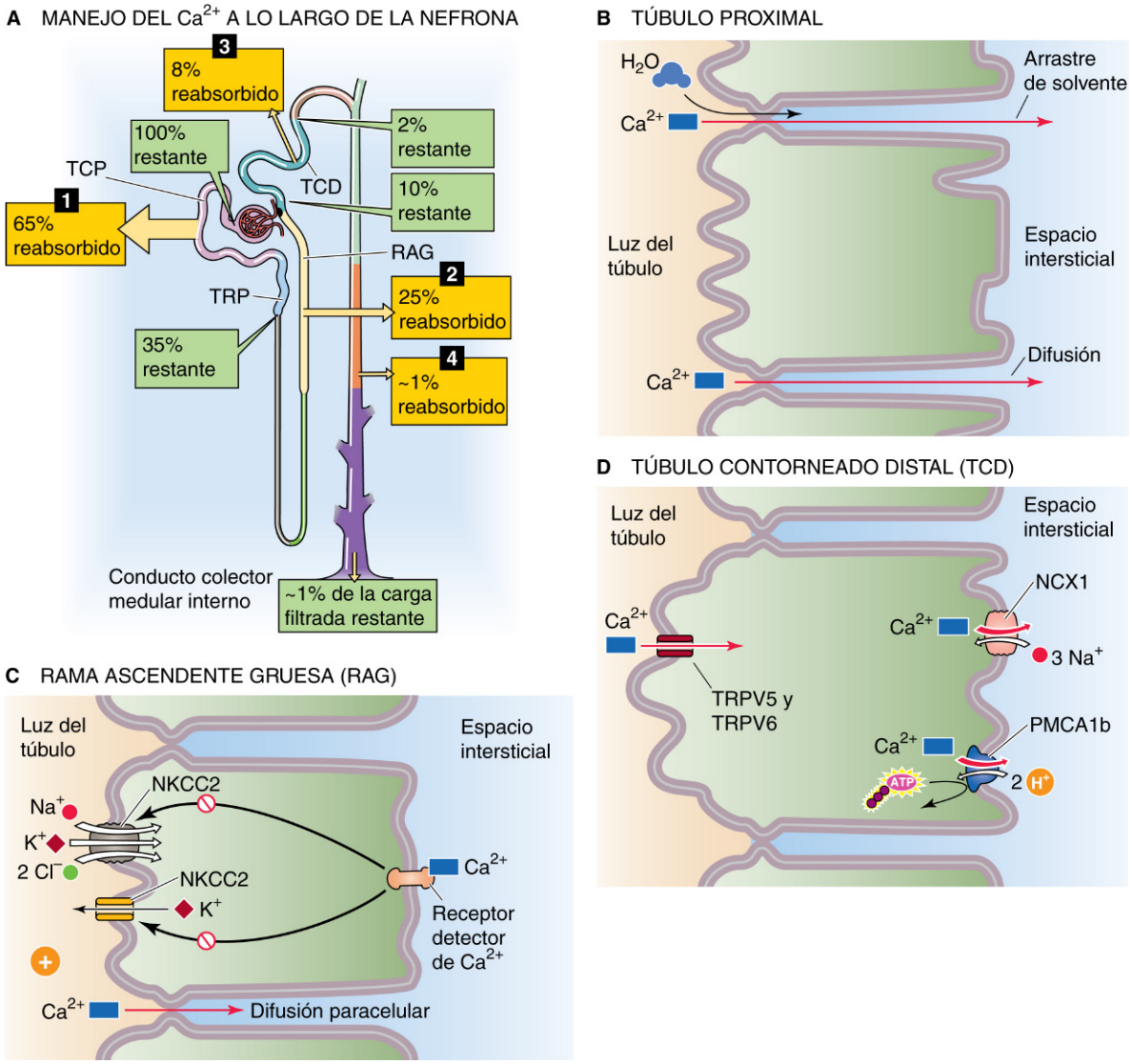


Figura 36-16 Manejo del calcio en el riñón. En **A** los cuadros amarillos numerados indican la fracción aproximada de la carga filtrada que *reabsorben* los diferentes segmentos de las nefronas. Los cuadros en verde indican la fracción de la carga filtrada que permanece en la luz en diferentes localizaciones. Los valores de los cuadros son aproximaciones. AC, adenilato-ciclasa; HETE, ácido hidroxieicosatetraenoico; TCP, túbulo contorneado proximal; TRP, túbulo recto proximal.

Ca^{2+} predominantemente a través de una ruta transcelular activa (v. apartado siguiente).

La contribución cuantitativa de los conductos colectores y los túbulos a la reabsorción de Ca^{2+} es bastante pequeña (aproximadamente el 1% de la carga filtrada) y aún no está definido su papel en la regulación de la excreción renal del Ca^{2+}.

El movimiento transcelular del Ca^{2+} es un proceso de dos etapas que constan de una entrada pasiva de Ca^{2+} a través de canales apicales y la expulsión basolateral mediante un intercambio electrogénico de Na/Ca y una bomba de calcio

La entrada de Ca^{2+} a través de *la membrana apical* está favorecida por un gradiente electroquímico importante, ya que la $[Ca^{2+}]_i$ es solamente de unos 100 nM (unas 10.000 veces menos que en el líquido extracelular) y el voltaje a través de la membrana apical es de aproximadamente −70 mV. Trabajos en el TCD demuestran que la entrada apical de Ca^{2+} es pasiva y mediada por los canales epiteliales de Ca^{2+} TRPV5 y TRPV6 (ECaC1 y ECaC2).

Las proteínas de unión al Ca^{2+} (calbindinas) se unen al Ca^{2+} a medida que este entra en el túbulo a través de la membrana apical ayudando a mantener baja la $[Ca^{2+}]_i$ y un gradiente favorable para el flujo de entrada del Ca^{2+}. Además, el Ca^{2+} puede entrar transitoriamente en ciertos orgánulos, y en concreto en el retículo endoplásmico y la mitocondria. Sin embargo, en estado estacionario, las células deben expulsar todo el Ca^{2+} que entra a través de la membrana apical por la membrana basolateral. En dicha expulsión en contra de un gradiente electroquímico muy importante intervienen transportadores activos primarios y secundarios. El transportador activo fundamental es una ATPasa, una bomba de Ca^{2+} de la membrana plasmática impulsada por ATP (PMCA1b; v. pág. 118).

Aparte de la bomba de calcio, un intercambiador de Na-Ca (NCX1; v. págs. 123-124) también expulsa Ca^{2+} a través de la membrana basolateral de las células tubulares. A $[Ca^{2+}]_i$ fisiológicamente

booksmedicos.org

booksmedicos.org

TABLA 36-7 Factores que afectan a la reabsorción de Ca^{2+} a lo largo de la nefrona N36-16

LOCALIZACIÓN	AUMENTO DE REABSORCIÓN	DISMINUCIÓN DE REABSORCIÓN
Túbulo proximal	Contracción de volumen	Expansión de volumen
RAG	AVP	Furosemida y diuréticos relacionados
TCD	Alcalosis PTH Vitamina D Estrógenos Diuréticos tiazídicos	Acidosis

bajas, cuando el NCX1 no es muy activo, la vía principal para la expulsión del Ca^{2+} es la bomba de calcio. Solo cuando la $[Ca^{2+}]_i$ aumenta el NCX1 comienza a contribuir de forma significativa. Por el contrario, si la $[Ca^{2+}]_i$ es normal y disminuye el gradiente electroquímico de Na^+ hacia el interior (p. ej., si aumenta la $[Na^+]_i$), el NCX1 puede invertir su dirección y cargar la célula con Ca^{2+}.

La PTH y la vitamina D estimulan la reabsorción de Ca^{2+}, mientras que una concentración de Ca^{2+} alto la inhibe

En la tabla 36-7 se resumen los factores que modulan el manejo del Ca^{2+} en los diferentes segmentos de la nefrona.

Hormona paratiroidea El regulador más importante de la reabsorción renal de Ca^{2+} es la **PTH,** que estimula la reabsorción de Ca^{2+} en el TCD y en el túbulo de conexión. Con respecto al TRPV5, la PTH incrementa su transcripción y probabilidad de apertura e inhibe su endocitosis, estimulando por tanto la reabsorción de Ca^{2+}. Aparte de sus efectos de estimulación de la entrada apical de Ca^{2+}, la PTH aumenta la expresión de la calbindina y del NCX1.

Como vimos al comentar el manejo del fosfato (v. págs. 786-787), la PTH actúa uniéndose al receptor PTH1R, que aparentemente acopla *dos* proteínas G heterotriméricas y activa a dos cinasas (v. pág. 1061), PKA (v. pág. 57) y PKC (v. págs. 60-61). Ambas vías son esenciales para la acción de la PTH sobre la entrada apical de Ca^{2+}.

Vitamina D La vitamina D (v. págs. 1063-1067) incrementa la reabsorción de Ca^{2+} en la nefrona distal; esta reabsorción renal complementa la acción principal de retención de Ca^{2+} de la vitamina D, la absorción de Ca^{2+} en el aparato digestivo (v. pág. 938). La vitamina D estimula la transcripción del canal de Ca^{2+} TRPV5 en las células tubulares renales, lo que contribuye a potenciar la reabsorción de Ca^{2+}.

Concentraciones plasmáticas de Ca^{2+} Como se comentó en la página 768, el Ca^{2+} extracelular se une a un **receptor detector de Ca^{2+} (CaSR)** basolateral en la RAG, lo que conduce a una disminución en el potencial transepitelial positivo de la luz. La activación del CaSR también da lugar a una reducción de la permeabilidad paracelular del Ca^{2+} en este segmento de la nefrona. Como la reabsorción de Ca^{2+} en la RAG es predominantemente pasiva y paracelular (v. pág. 787), estos descensos en la fuerza impulsora y en la permeabilidad mediados por el CaSR dan lugar a una disminución de la reabsorción de Ca^{2+} y por tanto a un aumento de su excreción, lo que tiende a compensar la hipercalcemia. N36-14

Una consecuencia interesante de la disminución de la reabsorción de Na^+ inducida por una $[Ca^{2+}]$ plasmática alta es una inhibición de la capacidad del riñón para generar una orina concentrada (v. pág. 811). De hecho, la hipercalcemia crónica da lugar a una orina diluida, una variante de diabetes insípida nefrogénica (v. pág. 819). Al mantener la $[Ca^{2+}]$ en orina relativamente baja, este efecto puede ayudar a evitar la formación de cálculos de Ca^{2+} en condiciones con un aumento de su excreción.

Diuréticos Entre los diuréticos, los que actúan sobre la RAG, como la furosemida, *disminuyen* de forma aguda la reabsorción de Ca^{2+}, mientras que los que actúan sobre la nefrona distal, como las tiazidas y la amilorida, *aumentan* la reabsorción. Por tanto, de todos estos fármacos solamente la furosemida, un diurético de asa potente, es apropiada para tratar los estados hipercalcémicos. La **furosemida** (v. pág. 7575) disminuye en la RAG el voltaje positivo en la luz y por tanto la fuerza impulsora para la reabsorción paracelular pasiva de Ca^{2+}. Como consecuencia, aumenta la excreción de Ca^{2+} en paralelo a la excreción de Na^+.

Al contrario que la furosemida, las tiazidas y la amilorida *aumentan* la reabsorción de Ca^{2+}. Los **diuréticos tiazídicos** (v. pág. 758) inhiben el cotransportador de Na/Cl y estimulan la reabsorción de Ca^{2+} en el TCD. Al inhibirse el cotransporte apical de Na/Cl disminuye la $[Cl^-]_i$ en la célula del TCD, con lo que se hiperpolariza la célula. Cuanto mayor sea el gradiente eléctrico, mayor será la entrada de Ca^{2+} apical, estimulando secundariamente el transporte basolateral de Ca^{2+}. La **amilorida** (v. págs. 758-759) inhibe los canales de Na^+ apicales en los túbulos colectores inicial y cortical e hiperpolariza a la membrana apical. De este modo, aumenta la reabsorción de Ca^{2+} al promover el gradiente para la entrada apical de este catión.

La hipovolemia inducida por cualquiera de estos diuréticos aumentará la reabsorción de Na^+ por el túbulo proximal y aumentará secundariamente la reabsorción proximal pasiva de Ca^{2+} (v. pág. 787). En el caso de las tiazidas y la amilorida, la hipovolemia disminuye aún más la excreción de Ca^{2+}. Los médicos explotan la capacidad de las tiazidas para disminuir la excreción de Ca^{2+}, sobre todo en estados de hipovolemia leve, para reducir la $[Ca^{2+}]$ urinaria en pacientes con cálculos renales de calcio. En el caso de la furosemida, si se permite que el paciente pierda volumen, el efecto proximal amortiguará el efecto calciúrico primario.

MAGNESIO

La mayor parte de la reabsorción de Mg^{2+} tiene lugar a lo largo de la RAG

Aproximadamente el 99% de los depósitos totales de magnesio del cuerpo residen en el hueso (cerca del 54%) o dentro del compartimento intracelular (cerca del 45%), sobre todo en el músculo. La excreción renal de magnesio desempeña un papel importante en el mantenimiento de las concentraciones plasmáticas fisiológicas de este catión. El cuerpo mantiene la concentración total de magnesio en el plasma sanguíneo dentro de límites estrechos entre 0,8 y 1,0 mM (1,8 a 2,2 mg/dl). De este total, aproximadamente el 30% está unido a proteínas (tabla 36-8). El 70% restante del magnesio total, que es filtrable, consta de dos componentes. Menos del 10% forma complejos con aniones como fosfato, citrato y oxalato, dejando de este modo cerca de un 60% del magnesio total en la forma libre ionizada (Mg^{2+}).

Los trastornos del metabolismo del Mg^{2+} suelen deberse a *pérdidas* anormales que suelen ocurrir durante cuadros de malabsorción gastrointestinal (v. pág. 939) y en la diarrea, en el transcurso de una

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N36-14 Efecto de la hipercalcemia sobre la capacidad para generar orina concentrada

Colaboración de Gerhard Giebisch y Erich Windhager

Como se señala en la página 791, la **hipercalcemia** (es decir, una [Ca^{2+}] plasmática alta) disminuye la reabsorción de Na^+ por la RAG a través del CaSR. Una consecuencia de esta acción es la disminución de la osmolalidad en la médula renal, lo que a su vez deteriora la capacidad del riñón para generar orina concentrada (v. pág. 811). De hecho, la hipercalcemia crónica da lugar a una orina diluida, una forma de **diabetes insípida nefrogénica** (v. cuadro 38-1). Este efecto puede ayudar a evitar la formación de cálculos de Ca^{2+} en condiciones con una excreción de Ca^{2+} alta manteniendo la [Ca^{2+}] en orina relativamente baja.

N36-16 Regulación de la reabsorción de Ca^{2+}

Colaboración de Gerhard Giebisch y Erich Windhager

Aparte de los factores comentados al principio de la página 789, otros factores modulan el manejo del Ca^{2+}.

Volumen circulante efectivo

Una reducción en el volumen circulante efectivo activa a cuatro vías efectoras paralelas (v. pág. 836) que actúan para restablecer el volumen. Una de estas vías, la división simpática del sistema nervioso autónomo, aumenta la reabsorción de Na^+ por el túbulo proximal (v. pág. 766). Como la reabsorción de Ca^{2+} por el túbulo proximal depende en gran medida del voltaje transepitelial y del arrastre de solventes (v. pág. 787), lo cual depende a su vez de la reabsorción de Na^+, no resulta sorprendente que la contracción del volumen, que aumenta la reabsorción de Na^+, aumente también la reabsorción de Ca^{2+}. La expansión del volumen ejerce los efectos opuestos sobre la reabsorción de Na^+ y de Ca^{2+}.

Equilibrio acidobásico

La alcalosis metabólica aumenta la reabsorción renal de Ca^{2+} (es decir, disminuye la excreción) a la altura del TCD, probablemente al aliviar la inhibición de los canales de Ca^{2+} apicales TRPV5/TRPV6 por los H^+. Este efecto es independiente del estado de la PTH y del transporte de Na^+. Esta última observación sugiere que no están implicados factores tales como el arrastre de solventes y la difusión.

Agotamiento del fosfato

La hipofosfatemia crónica inhibe la reabsorción de Ca^{2+} tanto proximal como distal. Los efectos son independientes de la disminución de la secreción de PTH que ocurre tras la hipofosfatemia; la base de este efecto se desconoce.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

TABLA 36-8 Componentes del magnesio plasmático total

	mg/dl	mM	% DEL TOTAL
Mg^{2+} ionizado	1,3	0,56	62
Complejos de magnesio difusible	0,1	0,06	7
Magnesio no difusible (unido a proteínas)	0,6	0,28	31
Magnesio total	2,0	0,90	100

nefropatía, o tras la administración de diuréticos. Las manifestaciones clínicas de la hipomagnesemia consisten en trastornos neurológicos como tetania (especialmente cuando se asocia a hipocalcemia), arritmias cardíacas y aumento de la resistencia vascular periférica. Por el contrario, el aumento de la ingesta de Mg^{2+} puede reducir la presión arterial y disminuir la incidencia de hipertensión. La hipermagnesemia grave, que puede aparecer después de una ingesta excesiva o tras una insuficiencia renal, da lugar a un síndrome tóxico caracterizado por náuseas, hiporreflexia, insuficiencia respiratoria y parada cardíaca.

En condiciones normales, el 5% o menos de la carga de magnesio filtrada aparece en la orina (fig. 36-17*A*). Al contrario del patrón de reabsorción predominantemente «proximal» de los componentes principales del filtrado glomerular, la reabsorción de Mg^{2+} ocurre principalmente a lo largo de la RAG.

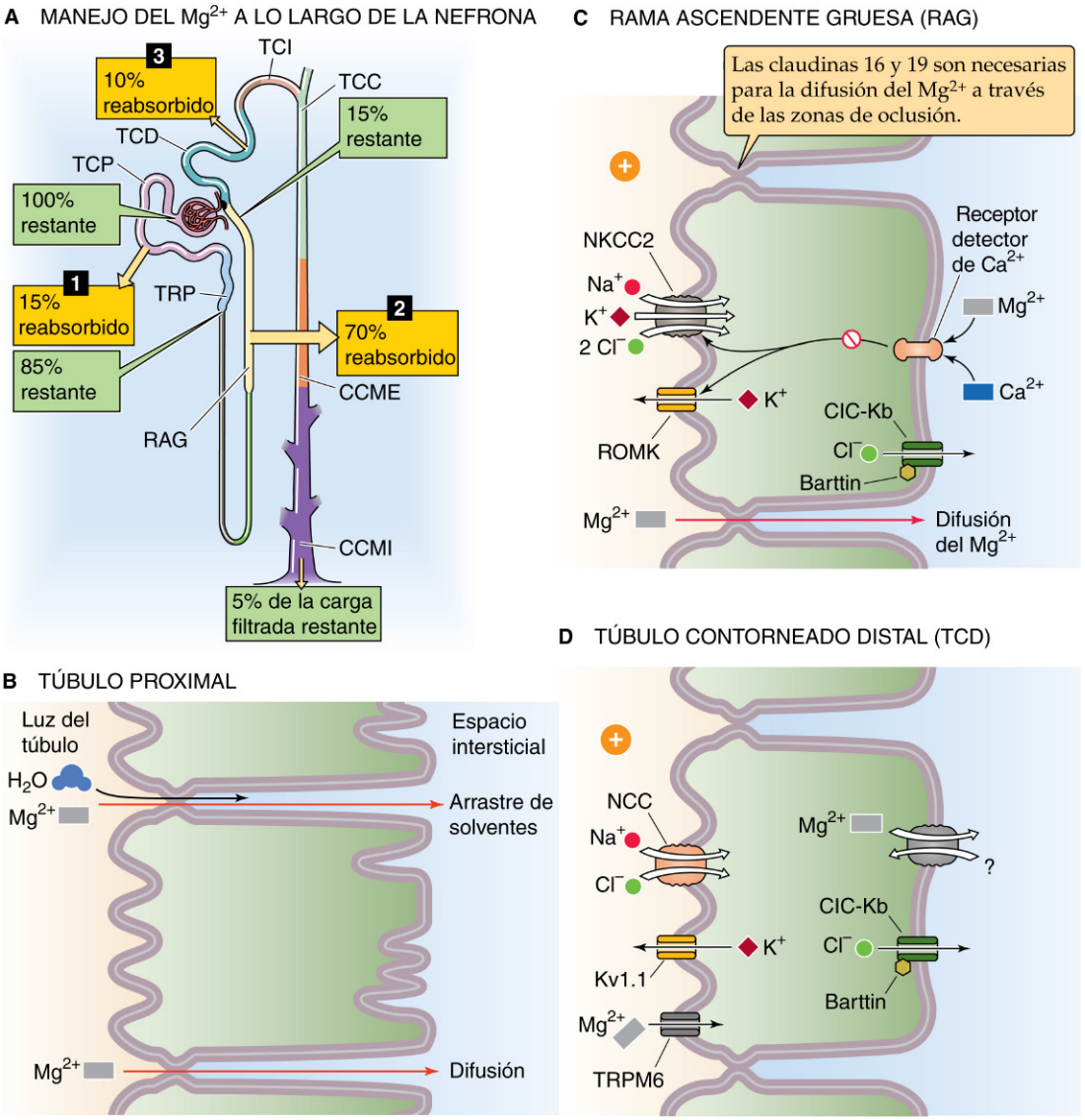


Figura 36-17 Manejo de magnesio en el riñón. En **A** los cuadros amarillos numerados indican la fracción de la carga filtrada que reabsorben los diferentes segmentos de las nefronas. Los cuadros en verde indican la fracción de la carga filtrada que permanece en la luz en varias localizaciones. TCC, túbulo colector cortical; TCI, túbulo colector inicial; CCME, conducto colector medular externo; TCP, túbulo contorneado proximal; TRP, túbulo recto proximal.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

El **túbulo proximal** reabsorbe normalmente tan solo el 15% de la carga de magnesio filtrada (v. fig. 36-17*B*). La reabsorción de agua a lo largo del túbulo proximal provoca que se duplique la [Mg^{2+}] luminal si se compara con el valor en el espacio de Bowman, estableciendo de este modo un gradiente electroquímico de Mg^{2+} favorable a la reabsorción paracelular pasiva. La reabsorción de Mg^{2+} no es sensible a cambios en el volumen extracelular, como sí lo es la reabsorción de Ca^{2+}, ya que la permeabilidad paracelular proximal al Mg^{2+} es significativamente menor que la del Ca^{2+}.

La **RAG** absorbe aproximadamente el 70% de la carga de magnesio filtrada (v. fig. 36-17*C*). La fuerza impulsora para la reabsorción paracelular de Mg^{2+} es el voltaje positivo de la luz de la RAG (v. pág. 758).

En la RAG, las proteínas de la zona de oclusión **claudina 16** y **claudina 19** (v. págs. 43-44) son responsables de la elevada permeabilidad catiónica paracelular, necesaria para la reabsorción paracelular de Mg^{2+}. Las mutaciones en los genes *CLDN16* o *CLDN19* dan lugar a un trastorno autosómico recesivo de pérdidas renales intensas de Mg^{2+} con hipomagnesemia.

La reabsorción de Mg^{2+} a lo largo del **TCD,** que es predominantemente transcelular (v. fig. 36-17*D*), supone solo el 10% de la carga filtrada. El Mg^{2+} entra a través de la membrana apical, probablemente por el canal catiónico TRPM6 (v. tabla 6-2, familia n.° 5). Como tanto el Mg^{2+} luminal como el intracelular están en el rango milimolar, la fuerza impulsora clave es el potencial de membrana negativo del interior. El flujo de salida de K^+ a través de los canales apicales Kv1.1 de K^+ neutraliza la entrada de cargas positivas por la captación de Mg^{2+}. El mecanismo de la expulsión del Mg^{2+} a través de la membrana basolateral puede ser un transporte activo secundario mediante un intercambio de Na-Mg (SLC41A1). N36-15

La reabsorción de Mg^{2+} aumenta al disminuir las concentraciones de Mg^{2+} o de Ca^{2+}, o con cifras elevadas de PTH

En la tabla 36-9 se muestra el lugar de acción de los factores que modulan la excreción renal de Mg^{2+}.

Hipomagnesemia Los riñones reducen la fracción de excreción de Mg^{2+} hasta valores sumamente bajos (<2%) en respuesta a una disminución de la [Mg^{2+}] en plasma. Esta respuesta adaptativa se debe al aumento de la reabsorción de Mg^{2+} en la RAG y en el TCD.

Hipermagnesemia e hipercalcemia Parece que el riñón discrimina mal entre los incrementos de las concentraciones plasmáticas de Mg^{2+} y Ca^{2+}. Así pues, *cada uno* de estos trastornos inhibe la reabsorción tanto de Mg^{2+} como de Ca^{2+} en la RAG, dando lugar por tanto a un aumento de la excreción urinaria de los dos. Parece que las [Mg^{2+}] y [Ca^{2+}] plasmáticas altas disminuyen la reabsorción de Mg^{2+} porque los dos cationes pueden unirse al CaSR.

TABLA 36-9 Factores que afectan a la reabsorción de Mg^{2+} a lo largo de la nefrona N36-17

LOCALIZACIÓN	AUMENTA LA REABSORCIÓN	DISMINUYE LA REABSORCIÓN
Túbulo proximal	Contracción de volumen	Expansión de volumen
RAG	PTH, calcitonina, glucagón AVP [Mg^{2+}] plasmática baja Alcalosis metabólica	Furosemida y diuréticos de asa relacionados Manitol [Mg^{2+}] o [Ca^{2+}] plasmáticas altas
TCD	PTH, calcitonina, glucagón, estrógenos, vitamina D Alcalosis metabólica [Mg^{2+}] plasmática baja Amilorida	[Mg^{2+}] o [Ca^{2+}] plasmáticas altas Acidosis metabólica Hipopotasemia o hipofosfatemia

Hormonas La PTH es la hormona más importante para la regulación del Mg^{2+} e incrementa la reabsorción distal de Mg^{2+}. Cuando se aíslan sus efectos eliminando la PTH en animales, se comprueba que la AVP, el glucagón y la calcitonina estimulan la reabsorción de Mg^{2+} en la RAG a través del AMPc y la PKA. Es probable que muchas de estas hormonas actúen modulando el movimiento pasivo de Mg^{2+} a través de la vía paracelular, bien modificando el transporte de NaCl y el voltaje transepitelial o bien aumentando la permeabilidad paracelular.

Diuréticos En general, los diuréticos disminuyen la reabsorción de Mg^{2+} y por tanto favorecen su excreción. Los diuréticos de asa ejercen efectos sobre el Mg^{2+} similares a los que ejercen sobre el Ca^{2+} y actúan deprimiendo el voltaje positivo en la luz de la RAG y por tanto disminuyendo la reabsorción paracelular pasiva de Mg^{2+}. Los diuréticos osmóticos, como el manitol, también disminuyen la reabsorción de Mg^{2+} a lo largo del asa de Henle. Los diuréticos tiazídicos reducen la reabsorción de Mg^{2+} en el TCD, al menos en parte mediante una inhibición indirecta de la expresión de los canales de Mg^{2+} TRPM6.

BIBLIOGRAFÍA

La lista de referencias está disponible en www.StudentConsult.com.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N36-15 Regulación de la reabsorción de magnesio en el TCD

Colaboración de Gerhard Giebisch, Erich Windhager y Peter Aronson

La reabsorción activa del Mg está estimulada tónicamente por el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). La identificación de pacientes con síndromes como la pérdida renal de Mg y la hipomagnesemia secundaria a mutaciones en el TRPM6, el Kv1.1 y el EGF apoyan este modelo. Además, la pérdida renal de Mg secundaria a mutaciones en el cotransportador de Na/Cl, la subunidad γ de la bomba de Na-K, el factor de transcripción HNF1B que afecta a la expresión de la subunidad γ, o el canal del K^+ basolateral Kir 4.1/5.1, sugieren que procesos que dependen de estos genes también son imprescindibles para una reabsorción de Mg normal.

N36-17 Regulación de la reabsorción de Mg^{2+}

Colaboración de Gerhard Giebisch y Erich Windhager

Aparte de los factores comentados al principio de la página 791, otros factores modulan el manejo del Mg^{2+}, de los cuales comentaremos dos.

Volumen circulante efectivo

Al igual que ocurre en el caso del Ca^{2+}, una disminución del volumen circulante efectivo da lugar a un aumento de la reabsorción de Na^+ y a un aumento en las fuerzas que impulsan la reabsorción de Mg^{2+} a través de vías paracelulares. De este modo, la contracción de volumen aumenta la reabsorción de Mg^{2+} mientras que la expansión de volumen ejerce el efecto contrario.

Equilibrio acidobásico

Al igual que ocurre en el caso del Ca^{2+}, la alcalosis aumenta la reabsorción de Mg^{2+}. Sin embargo, el efecto tiene lugar a la altura de la RAG.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

BIBLIOGRAFÍA

Libros y revisiones

Anzai N, Endou H. Urate transporters: An evolving field. Semin Nephrol 2011;31:400-9.

Arroyo JP, Kahle KT, Gamba G. The SLC12 family of electroneutral cation-coupled chloride cotransporters. Mol Aspects Med 2013;34:288-98.

Bergeron MJ, Clémençon B, Hediger MA, Markovich D. SLC13 family of Na^+-coupled di- and tri-carboxylate/sulfate transporters. Mol Aspects Med 2013;34:299-312.

Biber J, Hernando N, Forster I. Phosphate transporters and their function. Annu Rev Physiol 2013;75:535-50.

Chillarón J, Roca R, Valencia A, et al. Heteromeric amino acid transporters: Biochemistry, genetics and physiology. Am J Physiol Renal Physiol 2001;281:F995-F1018.

Ciarimboli G, Schlatter E. Regulation of organic cation transport. Pflugers Arch 2005;449:423-41.

Daniel H, Herget M. Cellular and molecular mechanisms of renal peptide transport. Am J Physiol 1997;42:F1-8.

DeRouffignac C, Quamme G. Renal magnesium handling and its hormonal control. Physiol Rev 1994;74:305-22.

Dimke H, Hoenderop JG, Bindels RJM. Molecular basis of epithelial Ca^{2+} and Mg^{2+} transport: Insights from the TRP channel family. J Physiol 2011;589:1535-42.

Forster IC, Hernando N, Biber J, Murer H. Phosphate transporters of the SLC20 and SLC34 families. Mol Aspects Med 2013;34:386-95.

Fotiadis D, Kanai Y, Palacín M. The SLC3 and SLC7 families of amino acid transporters. Mol Aspects Med 2013;34:139-58.

Gamba G, Friedman PA. Thick ascending limb: The Na^+:K^+:$2Cl^-$ co-transporter, NKCC2, and the calcium-sensing receptor. CaSR. Pflugers Arch 2009;458:61-76.

Halestrap AP. The SLC16 gene family—structure, role and regulation in health and disease. Mol Aspects Med 2013;34:337-49.

Hediger MA, Johnson RJ, Miyazaki H, Endou H. Molecular physiology of urate transport. Physiology (Bethesda) 2005;20:125-33.

Hediger MA, Rhoads DB. Molecular physiology of sodium-glucose cotransporters. Physiol Rev 1994;74:993-1026.

Hoenderop JGJ, Nilius B, Bindels RJM. Molecular mechanism of active Ca^{2+} reabsorption in the distal nephron. Annu Rev Physiol 2002;64:529-49.

Hoenderop JGJ, Willems PHGM, Bindels RJM. Toward a comprehensive molecular model of active calcium reabsorption. Am J Physiol 2000;278:F352-60.

Kanai Y, Clémençon B, Simonin A, et al. The SLC1 high-affinity glutamate and neutral amino acid transporter family. Mol Aspects Med 2013;34:108-20.

Koepsell H. The SLC22 family with transporters of organic cations, anions and zwitterions. Mol Aspects Med 2013;34:413-35.

Koepsell H, Busch A, Gorboulev V, Arndt P. Structure and function of renal organic cation transporters. News Physiol Sci 1998;13:11-6.

Loffing J, Korbmacher C. Regulated sodium transport in the renal connecting tubule (CNT) via the epithelial sodium channel (ENaC). Pflugers Arch 2009;458:111-35.

Motohashi H, Inui K. Multidrug and toxin extrusion family SLC47: Physiological, pharmacokinetic and toxicokinetic importance of MATE1 and MATE2-K. Mol Aspects Med 2013;34:661-8.

Mueckler M, Thorens B. The SLC2 (GLUT) family of membrane transporters. Mol Aspects Med 2013;34:121-38.

Murer H, Hernando N, Forster I, Biber J. Proximal tubular phosphate reabsorption: Molecular mechanisms. Physiol Rev 2000;80:1373-409.

Nies AT, Koepsell H, Damme K, Schwab M. Organic cation transporters (OCTs, MATEs), in vitro and in vivo evidence for the importance in drug therapy. Handb Exp Pharmacol 2011;201:105-67.

Palacin M, Estevez R, Bertran J, Zorzano A. Molecular biology of mammalian plasma membrane amino acid transporters. Physiol Rev 1998;78:969-1054.

Peng J-B: TRPV5 and TRPV6 in transcellular Ca2+ transport: Regulation, gene duplication, and polymorphisms in African populations. In Islam, MS., (ed): Transient Receptor Potential, Channels, Dordrecht, The Netherlands, Springer Netherlands, 2011, 239-275. http://link., springer., com/chapter/10.1007/978-94-007-0265-3_14. Consultado del 30 de junio de 2014.

Pramod AB, Foster J, Carvelli L, Henry LK. SLC6 transporters: Structure, function, regulation, disease association and therapeutics. Mol Aspects Med 2013;34:197-219.

Reimer RJ. SLC17: A functionally diverse family of organic anion transporters. Mol Aspects Med 2013;34:350-9.

Sahni J, Scharenberg AM. The SLC41 family of MgtE-like magnesium transporters. Mol Aspects Med 2013;34:620-8.

San-Cristobal P, Dimke H, Hoenderop JG, Bindels RJ. Novel molecular pathways in renal Mg^{2+} transport: A guided tour along the nephron. Curr Opin Nephrol Hypertens 2010;19:456-62.

Schiöth HB, Roshanbin S, Hägglund MGA, Fredriksson R. Evolutionary origin of amino acid transporter families SLC32, SLC36 and SLC38 and physiological, pathological and therapeutic aspects. Mol Aspects Med 2013;34:571-85.

Seldin DW, Giebisch G, editors. The Kidney: Physiology and Pathophysiology. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000.

Shayakul C, Clémençon B, Hediger MA. The urea transporter family (SLC14): Physiological, pathological and structural aspects. Mol Aspect Med 2013;34:313-22.

Smith CP. Mammalian urea transporters. Exp Physiol 2009;94:180-5.

Smith DE, Clémençon B, Hediger MA. Proton-coupled oligopeptide transporter family SLC15: Physiological, pharmacological and pathological implications. Mol Aspects Med 2013;34:323-36.

Verrey F, Singer D, Ramadan T, et al. Kidney amino acid transport. Pflugers Arch 2009;458:53-60.

Wright EM. Glucose transport families SLC5 and SLC50. Mol Aspects Med 2013;34:183-96.

Artículos de revista

Fei YJ, Kanai Y, Nussberger S, et al. Expression cloning of a mammalian proton-coupled oligopeptide transporter. Nature 1994;368:563-6.

Forster IC, Wagner CA, Busch AE, et al. Electrophysiological characterization of the flounder type II Na/Pi cotransporter (NaPi-5) expressed in *Xenopus laevis* oocytes. J Membr Biol 1997;160:9-25.

Gerhardt RE, Knouss RF, Thyrum PT, et al. Quinidine excretion in aciduria and alkaluria. Ann Intern Med 1969;71:927-33.

Gutman A, Yu TF, Sirota JH. A study, by simultaneous clearance techniques, of salicylate excretion in man: Effect of alkalinization of the urine by bicarbonate administration; effect of probenecid. J Clin Invest 1955;34:711-21.

Hediger MA, Coady MJ, Ikeda IS, Wright EM. Expression cloning and cDNA sequencing of the Na^+/glucose transporter. Nature 1987;330:379-81.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Hoenderop JG, van Leeuwen JP, van der Eerden BC, et al. Renal Ca^{2+} wasting, hyperabsorption, and reduced bone thickness in mice lacking TRPV5. J Clin Invest 2003;112:1906-14.

Simon DB, Lu Y, Choate KA, et al. Paracellin-1, a renal tight junction protein required for paracellular Mg^{2+} resorption. Science 1999;285:103-6.

You G, Smith CP, Kanai Y, et al. Expression cloning and characterization of the vasopressin-regulated urea transporter. Nature 1993;365:844-7.

Zhao H, Shiue H, Palkon S, et al. Ezrin regulations NHE3 translocation and activation after Na^{+}-glucose cotransport. Proc Natl Acad Sci U S A 2004;101:9485-90.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CAPÍTULO 37

TRANSPORTE DEL POTASIO

Gerhard Giebisch, Erich E. Windhager y Peter S. Aronson

BALANCE Y MANEJO RENAL GLOBAL DEL POTASIO

Los cambios en las concentraciones del K^+ pueden tener consecuencias importantes sobre la función celular y orgánica

La distribución del K^+ en el cuerpo difiere notablemente de la del Na^+. Mientras que el Na^+ se localiza en gran medida extracelularmente, el K^+ es el catión intracelular más abundante. Parte del 98% del contenido total de K^+ del cuerpo (unos 50 mmol/kg de peso) está en el interior de las células mientras que solamente el 2% está en el líquido extracelular (LEC). El cuerpo mantiene de forma estricta la $[K^+]$ en plasma entre 3,5 y 5,0 mM.

La tabla 37-1 resume las funciones fisiológicas más importantes del K^+. Una $[K^+]$ *alta* en el interior de la célula y la mitocondria es imprescindible para mantener el volumen celular, para regular el pH intracelular y controlar la función enzimática celular, para la síntesis de ADN y proteínas y para el crecimiento celular. Se necesita una $[K^+]$ extracelular relativamente *baja* para mantener un elevado gradiente a través de las membranas celulares que será responsable en gran medida del potencial de membrana de las células excitables y no excitables. Por tanto, los cambios en la $[K^+]$ extracelular pueden ocasionar trastornos graves en la excitación y la contracción. Como norma general, la duplicación de la $[K^+]$ plasmática normal o su reducción a la mitad dará lugar a trastornos graves de la función del músculo cardíaco y esquelético. Los trastornos del ritmo cardíaco potencialmente mortales derivados del aumento de la $[K^+]$ en plasma son particularmente importantes (cuadro 37-1).

La pérdida crónica de K^+ da origen a alteraciones metabólicas importantes. Entre ellas están: 1) la incapacidad del riñón para generar una orina concentrada (cuadro 38-1); 2) una tendencia a desarrollar alcalosis metabólica (v. págs. 834-835), e íntimamente relacionada con este trastorno acidobásico, y 3) un aumento sorprendente de la excreción renal de amonio (v. págs. 834-835).

La homeostasia del K^+ implica el balance del K^+ externo entre el medio y el cuerpo, y el balance del K^+ interno entre los compartimentos intracelular y extracelular

La figura 37-1 ilustra los procesos que gobiernan el balance del K^+ y su distribución corporal: 1) ingesta gastrointestinal (GI); 2) excreción renal y extrarrenal, y 3) distribución interna entre los compartimentos líquidos intracelular y extracelular. Los dos primeros procesos logran el balance del K^+ externo (es decir, cuerpo frente al medio), mientras que los dos últimos logran el balance del K^+ interno (es decir, líquido intracelular frente a extracelular).

Balance del K^+ externo La relación entre la ingesta dietética de K^+ y su excreción determina el balance del K^+ externo. La *ingesta dietética* de K^+ es casi la misma que la de Na^+, de 60 a 80 mmol/día. Esta ingesta es aproximadamente la misma que el contenido total de K^+ del LEC, que es solo de unos 65 a 75 mmol. Para que el contenido de K^+ del plasma se mantenga constante el cuerpo debe excretarlo a través de mecanismos renales y extrarrenales al mismo ritmo que su ingestión. Además, como la ingesta dietética de K^+ puede ser sumamente variable, es importante que estos mecanismos excretores sean capaces de adaptarse adecuadamente a la ingesta variable de K^+. El riñón es el principal responsable de la excreción del K^+, y el aparato GI desempeña un papel menor. Los riñones excretan entre el 90% y el 95% de la ingesta diaria de K^+; el colon excreta del 5 al 10%. Aunque el colon puede ajustar su excreción de K^+ en respuesta a algunos estímulos (p. ej., hormonas suprarrenales, cambios en la ingesta dietética, disminución de la capacidad de los riñones para excretar K^+) es incapaz por sí solo de aumentar lo suficiente su secreción como para mantener el balance del K^+ externo.

Balance de K^+ interno Para mantener una $[K^+]$ intracelular y extracelular normal no sólo se necesita el balance de K^+ *externo* que acabamos de describir, sino también una distribución corporal adecuada de este catión. La mayor parte del K^+ está en el interior de las células, y sobre todo en las células musculares, que representan una fracción elevada de la masa corporal, con cantidades menores en el hígado, el hueso y los eritrocitos. La distribución notablemente desigual entre el contenido de K^+ intracelular y extracelular tiene consecuencias cuantitativas importantes. Del total del contenido de K^+ intracelular de 3.000 mmol, el traspaso aunque sea de un 1% desde o hacia el LEC causaría un cambio del 50% en la $[K^+]$ extracelular, con consecuencias graves para la función neuromuscular (v. tabla 37-1).

El K^+ ingerido se desplaza transitoriamente hacia el interior de las células para su almacenamiento antes de ser excretado por los riñones

¿Qué sucede cuando se somete el cuerpo a una sobrecarga de K^+? La fuente más habitual de K^+ es con mucho la cantidad que se ingiere con la dieta. Cuando se ingieren sales de K^+, tanto el intestino delgado (v. pág. 908) como el colon absorben K^+ (v. págs. 909-910). El K^+ no solo procede de fuentes externas, sino que cantidades sustanciales pueden entrar al LEC desde tejidos dañados (cuadro 37-2). Dicha liberación de K^+ desde el líquido intracelular al extracelular puede dar lugar a un incremento grave, incluso letal, de la $[K^+]$ en plasma (es decir, **hiperpotasemia** o **hiperkalemia**). Sin embargo, incluso una comida abundante le aporta al cuerpo una carga de K^+ que podría generar hiperpotasemia si no fuera por los mecanismos que amortiguan y finalmente lo excretan.

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

booksmedicos.org

booksmedicos.org

TABLA 37-1 Papel fisiológico de los iones de potasio

A. Papeles del K^+ intracelular	
Mantenimiento del volumen celular	Pérdida neta de K^+ → encogimiento de la célula Ganancia neta de K^+ → tumefacción de la célula
Regulación del pH intracelular	$[K^+]$ plasmática baja → acidosis celular $[K^+]$ plasmática alta → alcalosis celular
Funciones enzimáticas celulares	Dependencia del K^+ de enzimas: por ejemplo, algunas ATPasas, succinato deshidrogenasa
Síntesis de ADN/proteínas, crecimiento	Falta de K^+ → reducción de la síntesis proteica, detención del crecimiento
B. Papeles del cociente de la $[K^+]$ transmembrana	
Potencial de membrana en reposo	Disminución del $[K^+]_i/[K^+]_e$ → despolarización de la membrana Aumento del $[K^+]_i/[K^+]_e$ → hiperpolarización de la membrana
Actividad neuromuscular	$[K^+]$ plasmática baja: debilidad muscular, parálisis muscular, distensión intestinal, insuficiencia respiratoria $[K^+]$ plasmática alta: hiperexcitabilidad muscular; más tarde, debilidad muscular (parálisis)
Actividad cardíaca	$[K^+]$ plasmática baja: repolarización prolongada; conducción ralentizada; actividad de marcapasos anormal que conduce a la aparición de taquiarritmias $[K^+]$ plasmática alta: aumento de la repolarización; conducción enlentecida que da lugar a bradiarritmias y parada cardíaca
Resistencia vascular	$[K^+]$ plasmática baja: vasoconstricción $[K^+]$ plasmática alta: vasodilatación

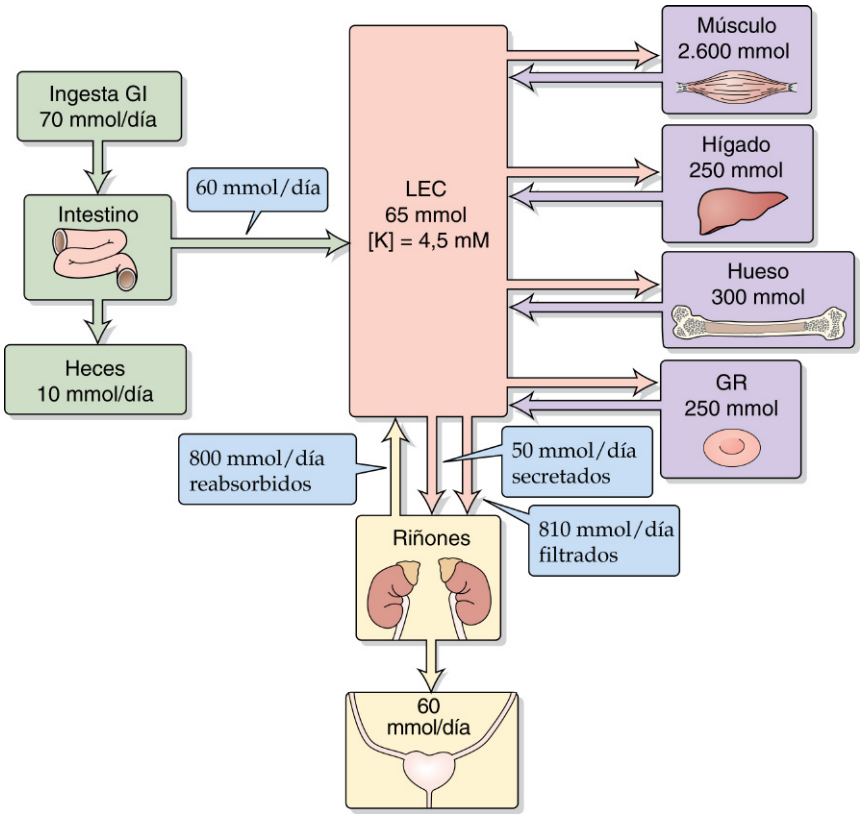


Figura 37-1 Distribución y balance corporal de K^+. Las concentraciones intracelulares de K^+ son parecidas en todos los tejidos en los cuatro recuadros de color púrpura. Los valores de los cuadros son aproximaciones. GR, glóbulos rojos (eritrocitos).

Cerca del 80% de la carga de K^+ ingerida se desplaza transitoriamente al interior celular, de modo que la $[K^+]$ en plasma solo aumenta de forma modesta, tal y como se muestra en el panel superior de la figura 37-2. Si no fuese por dicha translocación la $[K^+]$ en plasma podría alcanzar valores peligrosos. La transferencia del exceso de K^+ hacia el interior de las células es rápida y casi completa al cabo de una hora (panel inferior de la fig. 37-2, curva ocre). Con cierto retraso los riñones comienzan a excretar el exceso de K^+ (panel inferior de la fig. 37-2, curva marrón), eliminando de las células el exceso de K^+ que habían almacenado transitoriamente.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

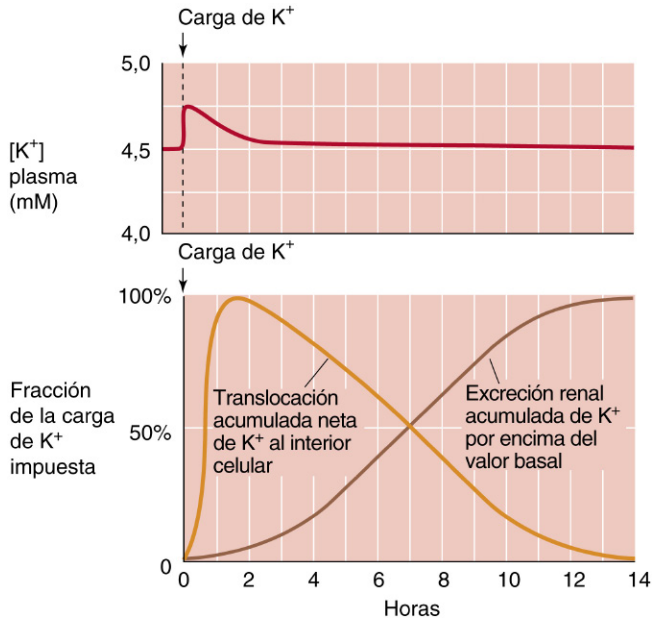


Figura 37-2 Manejo del K^+ después de una sobrecarga aguda de K^+. (Datos de Cogan MG: Fluid and Electrolytes: Physiology and Pathophysiology. Norwalk, CT, Appleton & Lange, 1991.)

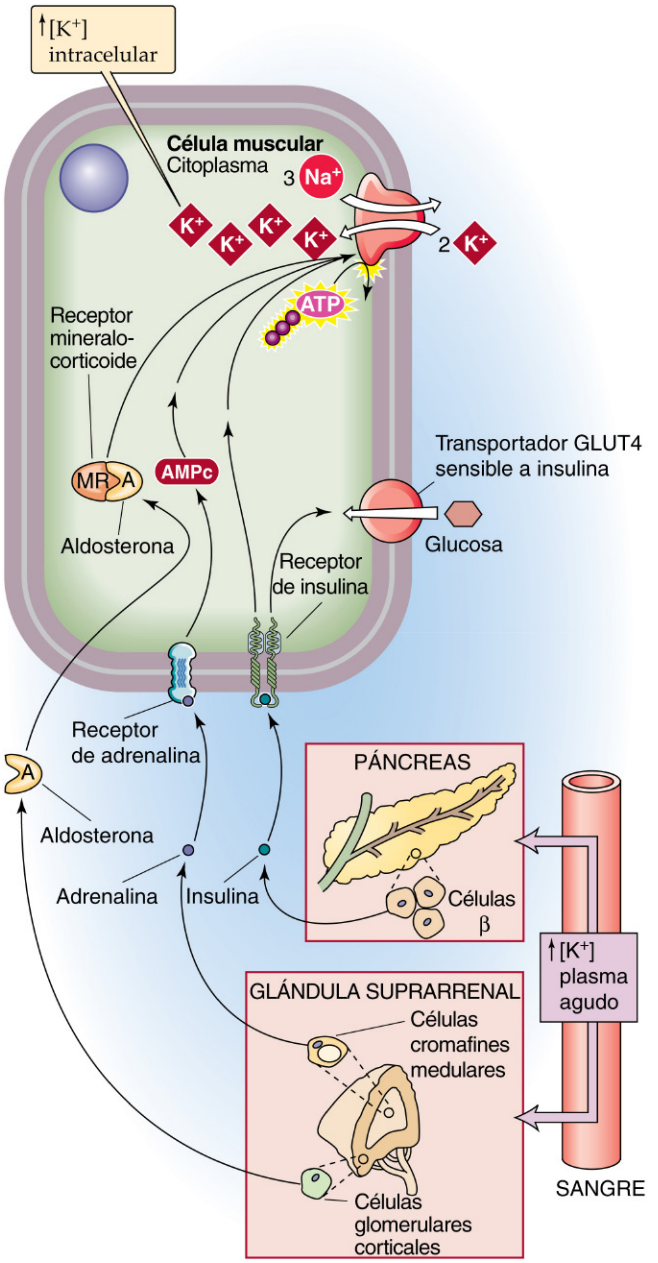


Figura 37-3 Captación de K^+ al interior celular en respuesta a una $[K^+]$ plasmática alta.

¿Qué procesos median la captación celular transitoria durante las sobrecargas de K^+? Como se muestra en la figura 37-3, la insulina, la adrenalina (un agonista β-adrenérgico) y la aldosterona promueven la transferencia de K^+ desde el líquido extracelular al líquido intracelular mediante una bomba de Na-K ubicua. N37-1 De hecho, la carencia de insulina o una deficiencia del sistema renina-angiotensina-aldosterona pueden comprometer de forma significativa la tolerancia a la sobrecarga de K^+ y predisponer al desarrollo de hiperpotasemia. Del mismo modo, la administración de antagonistas β-adrenérgicos (en el tratamiento de la hipertensión) deteriora el secuestro de una sobrecarga aguda de K^+.

Los trastornos acidobásicos también afectan a la distribución del K^+ interno. Como norma, la *acidosis* da lugar a hiperpotasemia a medida que los tejidos van liberando K^+. Podríamos pensar en esta liberación de K^+ como un «intercambio» del K^+ intracelular por H^+ extracelular, si bien una sola proteína de transporte generalmente no actúa como mediadora de dicho intercambio (v. pág. 645). En lugar de ello, lo más probable es que el intercambio aparente de K-H sea el resultado de dos efectos de un pH_e bajo (fig. 37-4). La acidosis *extracelular* inhibe el intercambio de Na-H y el cotransporte de Na/HCO_3, y ambos elevan la $[H^+]_i$ (es decir, disminuyen el pH_i) y reducen la $[Na^+]_i$. La acidosis *intracelular* compromete la actividad tanto de la bomba Na-K como del cotransportador Na/K/Cl NKCC2 que desplazan K^+ al interior celular. Además, un pH_i bajo reduce la unión del K^+ a aniones intracelulares no difusibles, lo que favorece el flujo de salida del K^+. En paralelo, una $[Na^+]_i$ baja reduce el aporte de Na^+ intracelular que podría ser expulsado por la bomba de Na-K y de este modo se inhibe la captación de K^+ por la bomba de Na-K. Todos estos mecanismos favorecen la aparición de hiperpotasemia. N37-2

Por el contrario, la *alcalosis* promueve que las células capten K^+, lo que conduce a hipopotasemia. Un pH y una $[HCO_3^-]$ extracelular altas aumentan la entrada de Na^+ en la célula mediante intercambiador Na-H y el cotransportador Na/HCO_3. La estimulación resultante de la bomba de Na-K da lugar entonces a hipopotasemia al estimular la transferencia de K^+ al interior celular. La otra cara de la moneda, que aparece también con el intercambio de K^+ por H^+, es el efecto de los cambios en la $[K^+]$ extracelular sobre la homeostasia acidobásica. Por ejemplo, la hiperpotasemia produce alcalosis intracelular (v. pág. 645) y acidosis extracelular (v. pág. 835). Por el contrario, el vaciamiento de K^+ provoca acidosis intracelular y alcalosis extracelular (v. págs. 834-835).

En ciertas situaciones clínicas, un aumento de la osmolaridad extracelular induce una transferencia al espacio extracelular, no solo de agua, sino también de K^+. Un ejemplo de este fenómeno ocurre en los pacientes diabéticos, en los que una hiperglucemia grave provoca que se encoja la célula y de este modo un incremento del volumen regulador (v. pág. 131), lo que resulta en un aumento de la $[K^+]$ plasmática. N37-3

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N37-1 Respuesta hormonal a la sobrecarga aguda de K^+

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

Como se señala en el texto, la ingestión de una comida rica en K^+ solo produce incrementos leves en la $[K^+]_e$ extracelular gracias a los efectos de la insulina, la adrenalina y la aldosterona sobre los tejidos diana (v. fig. 37-3).

Como se comenta en la página 1039 del texto, los incrementos en la $[K^+]_e$ despolarizan a las células β de los islotes pancreáticos dando lugar a la liberación de **insulina.**

Como se comenta en la página 1031, las células cromafines de la médula suprarrenal secretan **adrenalina** y en menor cuantía noradrenalina. Los incrementos extremadamente grandes en la $[K^+]_e$, tan elevados que podrían llegar a ser mortales, favorecen de hecho la secreción de las catecolaminas anteriormente mencionadas. Los incrementos fisiológicos en la $[K^+]_e$ no lo favorecen. De este modo, las concentraciones fisiológicas de adrenalina permiten el secuestro de K^+.

Como se comenta en la página 1028, los incrementos en la $[K^+]_e$ despolarizan las células glomerulares de la corteza suprarrenal favoreciendo la secreción de **aldosterona.**

N37-2 Capacidad de los ácidos inorgánicos frente a los orgánicos para causar hiperpotasemia

Colaboración de Gerhard Giebisch, Erich Windhager y Peter Aronson

Es interesante señalar que, para un mismo grado de acidosis, los ácidos inorgánicos producen mayor grado de hiperpotasemia que los ácidos orgánicos. Esta diferencia se debe a que los aniones orgánicos, como el lactato, entran en la célula mediante cotransporte con H^+. La acidosis intracelular resultante y el descenso del bicarbonato intracelular tenderán a estimular a los cotransportadores de Na/HCO_3 (NBC; v. pág. 122) y a los intercambiadores de Na-H (NHE; v. págs. 123-124) y por tanto se oponen a los efectos inhibidores de la acidosis extracelular.

N37-3 Hiperpotasemia durante la hiperosmolaridad

Colaboración de Emile Boulpaep

En el texto introducimos el ejemplo de la hiperpotasemia inducida por hiperglucemia en los diabéticos. El déficit de insulina, por sí mismo (incluso sin encogimiento celular), disminuirá la captación celular de K^+ mediante la bomba de Na-K, y de este modo dará lugar a hiperpotasemia.

Además, la hipertonicidad contribuirá a la hiperpotasemia por dos posibles mecanismos, uno probablemente menor y otro mayor. En el primer mecanismo (es decir, el presumiblemente menor), asumimos que no existe una regulación del volumen celular tras el encogimiento de la célula. En soluciones isoosmolares la fuerza impulsora neta para el K^+ en el músculo esquelético de los mamíferos es $(V_m - E_K) = (-80 - [-95]) = +15$ mV (v. fig. 6-10), donde V_m es el potencial de membrana y E_K es el potencial de equilibrio para el K^+. Un aumento de la osmolaridad extracelular desde 300 hasta 315 mOsm (es decir, un incremento de la osmolaridad del 5%), causado por ejemplo por una elevación de la concentración plasmática de glucosa desde 100 a 400 mg/dl (o desde 5 a 20 mM), lo cual es un incremento grande, provocaría que la célula se encogiese en un 5% de su volumen inicial. Como consecuencia, la [K] intracelular aumentaría en un 5%, causando por tanto un desplazamiento del E_K en unos 1,3 mV en la dirección negativa y un aumento de la fuerza impulsora electroquímica neta para el K^+ (es decir, $V_m - E_K$) desde +15 mV a +16,3 mV. Asumiendo que el encogimiento* no afecta al V_m y a la conductancia del K^+ el flujo de salida de K^+ aumentará en un poco impresionante 9%. De este modo, el efecto directo del encogimiento celular sobre la $[K^+]_e$ probablemente sea relativamente pequeño.

En el segundo mecanismo asumimos que la célula del músculo esquelético sufre un **incremento regulatorio del volumen (IRV;** v. pág. 131). Si la célula responde al encogimiento inicial del 5% en 315 mOsm regresando a su volumen celular inicial, la célula ganará 15 mOsm de NaCl (es decir, añadiendo 7,5 mM de Na^+ y 7,5 mM de Cl^-). Obsérvese que la $[Cl^-]_i$ normal en el músculo esquelético de los mamíferos es solamente de 4,2 mM (v. tabla 6-1) y que el E_{Cl} es de −89 mV (v. fig. 6-10). Así pues, la $[Cl^-]_i$ aumentará desde los 4,2 mM a (4,2 + 7,5) = 11,7 mM, lo cual es suficiente para desplazar el E_{Cl} desde −89 mV a −61 mV. Como la conductancia al Cl^- del músculo esquelético es alta (aproximadamente la mitad de la conductancia total de la membrana), este desplazamiento del E_{Cl} causará una despolarización importante del músculo esquelético y favorecerá por tanto el flujo de salida de K^+ hacia el LEC, contribuyendo en gran medida a la hiperpotasemia.

BIBLIOGRAFÍA

Lindinger MI, Leung M, Trajcevski KE, Hawke TJ. Volume regulation in mammalian skeletal muscle: The role of sodium-potassium-chloride cotransporters during exposure to hypertonic solutions. J Physiol 2011;589:2887-99.

*De hecho, el V_m probablemente se desplazará ligeramente en la dirección negativa, puesto que el V_m depende del gradiente de K^+. De este modo, el incremento en la fuerza impulsora de K^+ hacia fuera sería menor en este ejemplo.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

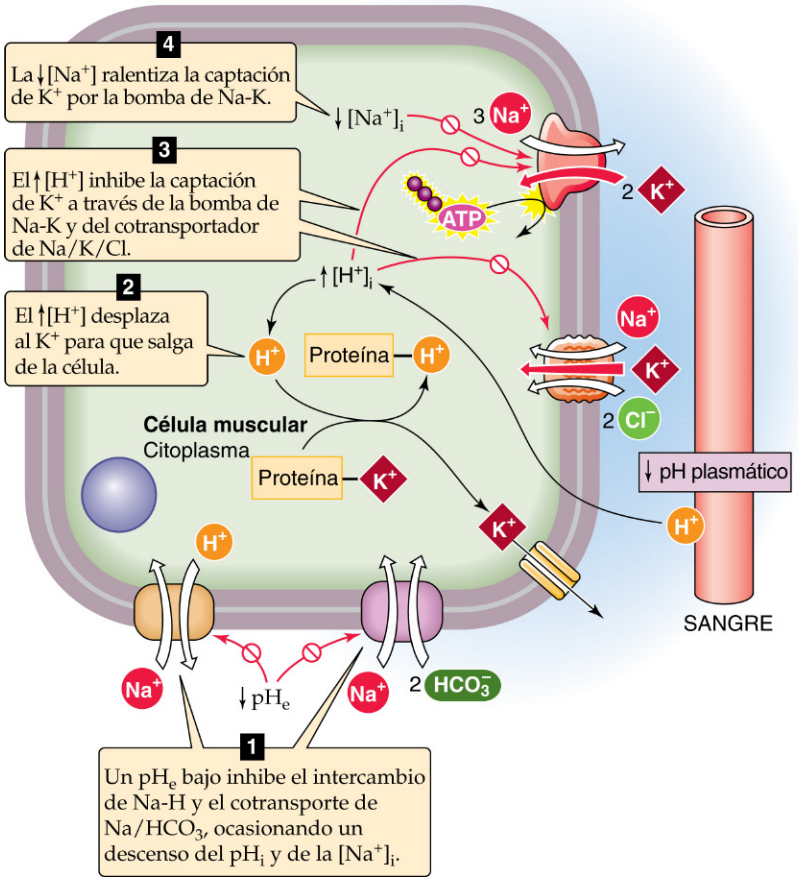


Figura 37-4 Efecto de la acidosis sobre la captación celular de K^+.

El riñón excreta K^+ mediante una combinación de filtración, reabsorción y secreción

El riñón filtra unos 800 mmol/día de K^+ en caso de una filtración glomerular normal y cuando los valores de la $[K^+]$ en plasma son fisiológicos, lo cual supone bastante más de la ingesta dietética habitual de 60 a 80 mmol/día. Por tanto, para alcanzar el balance, los riñones necesitan excretar normalmente entre el 10% y el 15% del K^+ filtrado. Cuando la ingesta dietética de K^+ es baja, los riñones excretan entre el 1% y el 3% del K^+ filtrado, de modo que, con una ingesta dietética de K^+ normal o baja, los riñones podrían alcanzar en principio el balance del K^+ únicamente mediante *filtración* y *reabsorción*. Considerando solamente la carga de K^+ filtrada y el balance de K^+ externo, no deberíamos tener motivos para sospechar que los riñones fuesen capaces de secretar el K^+. Sin embargo, cuando la ingesta dietética de K^+ es alta de forma crónica, cuando los riñones deben librarse del exceso de K^+ en el cuerpo, la excreción urinaria debe superar el 150% de la cantidad total de K^+ filtrada. Por tanto, incluso aunque los túbulos no reabsorbiesen nada del K^+ filtrado, deberían ser capaces de secretar una cantidad equivalente de al menos el 50% de la carga de K^+ filtrada.

Como comentaremos más adelante, incluso en ausencia de una carga dietética alta de K^+, la *secreción* de K^+ por los túbulos es un componente importante de su excreción urinaria. Por dicho motivo, el manejo del K^+ es una combinación compleja de filtración en el glomérulo y de reabsorción y secreción por los túbulos renales.

TRANSPORTE DEL POTASIO EN LOS DIFERENTES SEGMENTOS DE LA NEFRONA

El túbulo proximal reabsorbe la mayor parte del K^+ filtrado, mientras que la nefrona distal reabsorbe o secreta K^+ en función de la ingesta

En la figura 37-5 se resume el patrón del transporte de K^+ a lo largo de la nefrona en condiciones de una ingesta de K^+ baja o normal/alta. En cualquier caso, el riñón filtra K^+ en el glomérulo y después lo reabsorbe extensamente a lo largo del túbulo proximal (cerca del 80%) y en el asa de Henle (cerca del 10%), de modo que solo un 10% del K^+ filtrado entra en el túbulo contorneado distal (TCD). Además, el **conducto colector medular (CCM)** reabsorbe K^+. El manejo del K^+ ingerido en la dieta depende en gran medida de cinco segmentos de la nefrona: el TCD, el túbulo de conexión (TCN), el túbulo colector inicial (TCI), el túbulo colector cortical (TCC) y el CCM.

Dieta pobre en K^+ Cuando el cuerpo está intentando conservar K^+ el «túbulo distal clásico» (es decir, TCD, TCN y TCI) y el TCC reabsorben K^+, de modo que solo una pequeña fracción de la carga filtrada (1% al 3%) aparece en la orina (v. fig. 37-5*A*). En estados de hipopotasemia esta reabsorción adicional de K^+ puede salvar la vida del paciente al recuperar del lumen tubular una cantidad preciosa que escapó de la reabsorción a lo largo del túbulo proximal y del asa de Henle. A pesar del grado mediante el cual los riñones pueden potenciar la reabsorción de K^+, son

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

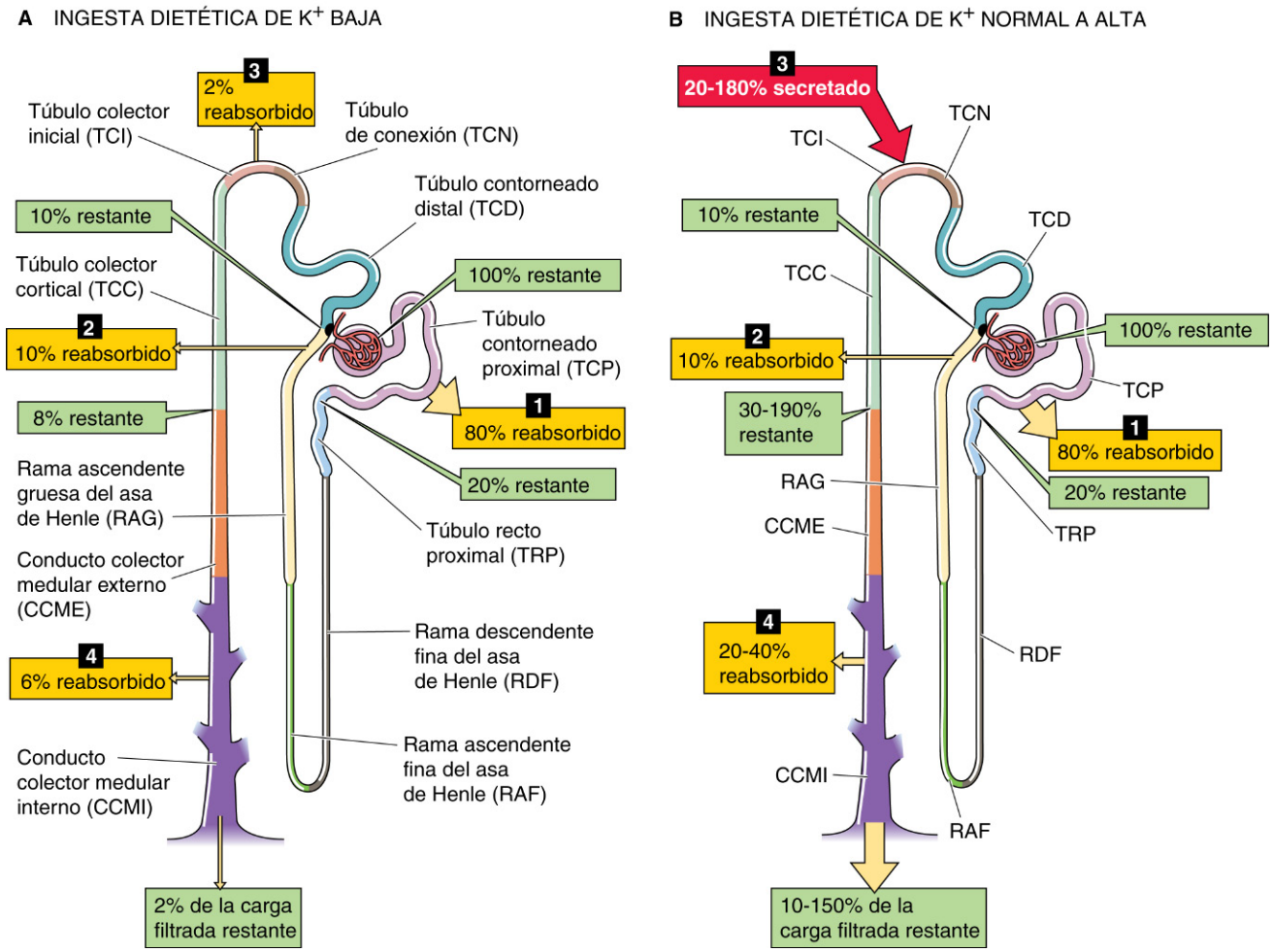


Figura 37-5 Manejo del K^+ a lo largo de la nefrona. En **A** y **B** los cuadros amarillos numerados indican la fracción de la carga filtrada que reabsorben los diversos segmentos de la nefrona, mientras que el cuadro rojo en **B** indica la fracción de la carga filtrada secretada por el TCI y el TCC. Los cuadros en verde indican la fracción de la carga filtrada que permanece en el lumen en dichas localizaciones. Los valores de los cuadros son aproximaciones que reflejan las contribuciones conjuntas de las nefronas yuxtamedulares y superficiales.

incapaces de restringir sus pérdidas en la orina con la misma eficacia que pueden restringir las pérdidas de Na^+. Por tanto, cuando la ingesta de K^+ es anormalmente baja durante períodos prolongados, el balance del K^+ puede ser negativo y puede aparecer hipopotasemia.

Dieta con cantidades de K^+ normales o altas Cuando el balance del K^+ externo exige que los riñones excreten K^+, el TCI, el TCC y la porción más proximal del CCM *secretan* K^+ al lumen tubular (v. fig. 37-5*B*). En conjunto, a estos segmentos se les conoce como el **sistema secretor distal del K^+,** y es responsable de la mayor parte de su excreción urinaria. También este sistema secretor distal de K^+ es el que responde a numerosos estímulos que modulan su excreción. Incluso con tasas normales de excreción (10% al 15% de la carga filtrada) los túbulos proximales y el asa de Henle absorben cantidades muy grandes de K^+ (cerca del 90% de la carga filtrada), de modo que el K^+ que aparece en la orina puede representar en gran medida el catión secretado por los segmentos más distales de la nefrona.

El atrapamiento medular de K^+ ayuda a maximizar su excreción cuando la ingesta es alta

El riñón atrapa K^+ en el intersticio medular, de modo que su concentración intersticial es máxima en la punta de la papila y disminuye hacia la corteza. Este **atrapamiento medular de K^+** es el resultado de tres pasos a lo largo de la nefrona. En primer lugar, como la $[K^+]$ aumenta hacia la punta de la papila, las **nefronas yuxtamedulares,** cuyas asas largas se sumergen en la médula (v. pág. 724), secretan K^+ de forma *pasiva* en la rama descendente fina del asa de Henle (RDF). De hecho, el análisis del líquido recolectado de la curva de la horquilla de las largas asas de Henle de las nefronas yuxtamedulares revela que la cantidad de K^+ aportada al lugar de la recolección de la muestra puede exceder, no solo la cantidad de K^+ presente al final del túbulo proximal, sino también la cantidad de K^+ filtrada. Esta secreción de K^+ por parte de la RDF es el *primer paso* de un proceso conocido como **reciclado medular del K^+** (fig. 37-6).

El segundo paso del reciclado del K^+ es su reabsorción por las ramas ascendentes fina (RAF) y gruesa (RAG), las cuales depo-

booksmedicos.org

booksmedicos.org

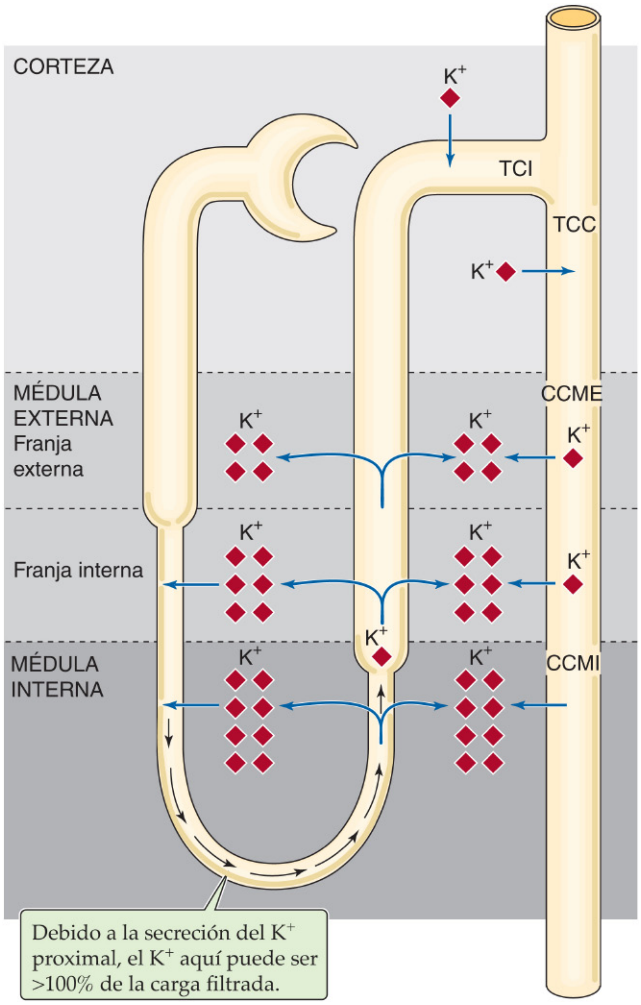


Figura 37-6 Reciclado medular del K^+ por las nefronas yuxtamedulares. CCMI, conducto colector medular interno; CCME, conducto colector medular externo.

sitan K^+ en el intersticio medular. Este K^+ depositado de nuevo en el intersticio contribuye a la alta $[K^+]$ intersticial. En conjunto, la RAF y la RAG de un asa yuxtamedular reabsorben más K^+ de lo que secreta la rama *descendente,* de modo que la reabsorción neta de K^+ ocurre a lo largo del asa y contribuye por tanto al atrapamiento medular.

El tercer paso del reciclado medular de K^+ es su reabsorción por parte del CCM. Independientemente de si el sistema secretor distal de K^+ (TCI, TCC y porción inicial del CCM) reabsorbe K^+ (v. fig. 37-5*A*) o lo secreta (v. fig. 37-5*B*), los conductos colectores *medulares* reabsorben parte del K^+ y contribuyen por tanto al atrapamiento medular.

En cuanto a la excreción del K^+, podría pensarse que el reciclado medular es ineficiente porque el K^+ abandona la rama ascendente y el CCM únicamente para reentrar en la nefrona más adelante, en la RDF. Sin embargo, el reciclado medular y el atrapamiento consiguiente del K^+ pueden ser importantes para maximizar la excreción de K^+ cuando su ingesta es alta. En estas condiciones la secreción de K^+ por parte del sistema secretor distal es intensa, de manera que la $[K^+]$ luminal en el CCM puede aumentar hasta ≥200 mM. Así pues, cuanto mayor sea el atrapamiento de K^+ en el intersticio medular, menor será la diferencia de la $[K^+]$ entre la luz del CCM y su entorno peritubular, reduciendo de este modo las pérdidas pasivas de K^+ desde el CCM.

TRANSPORTE DE POTASIO A NIVEL CELULAR Y MOLECULAR

La reabsorción pasiva de K^+ a lo largo del túbulo proximal sigue a los movimientos del Na^+ y el líquido

El túbulo proximal reabsorbe la mayor parte del K^+ filtrado en un proceso que ocurre a través de dos mecanismos paracelulares (fig. 37-7*A*): electrodifusión y arrastre por solvente. La reabsorción paracelular pasiva del K^+ mediante **electrodifusión** (v. págs. 146-147) depende en gran medida de la $[K^+]$ luminal y del voltaje transepitelial (V_{te}). La reabsorción de agua tiende a aumentar la $[K^+]$ en la luz generando un gradiente transepitelial favorable que impulsa la absorción pasiva mediante difusión a través de una vía paracelular desde la luz a la sangre. Además, como el líquido se mueve en sentido distal por el túbulo proximal, el V_{te} se desplaza desde un valor negativo a otro positivo en la luz (v. tabla 35-1 y pág. 759), lo cual favorece también la reabsorción de K^+ mediante electrodifusión a través de una vía paracelular de baja resistencia.

Asimismo, parte del K^+ puede reabsorberse mediante arrastre de solvente (v. pág. 467) a través de las uniones estrechas. Cuanto mayor sea la reabsorción de líquido a lo largo del túbulo proximal, mayor será la reabsorción de K^+ mediante electrodifusión y arrastre de solvente. De hecho, una de las características que distinguen a la reabsorción de K^+ en el túbulo proximal es su intensa dependencia de la reabsorción neta de líquido. De este modo, las intervenciones que deprimen la reabsorción de líquido casi siempre inhiben la reabsorción de K^+.

Aunque el túbulo proximal reabsorbe K^+ por vías paracelulares, también tiene varias vías celulares para el movimiento del K^+ que no participan directamente en su reabsorción (v. fig. 37-7*A*): 1) una bomba de Na-K basolateral, que es una característica común a todas las células tubulares; 2) canales de K^+ apicales y basolaterales, y 3) un cotransportador basolateral de K/Cl (KCC).

La conductancia al K^+ de la membrana basolateral supera con creces la de la membrana apical, y parece que hay canales diferentes que son responsables de las conductancias del K^+ en estas dos membranas. La probabilidad de apertura del canal de K^+ *basolateral* aumenta bruscamente con la tasa de renovación de la bomba Na-K. Como consecuencia, la mayor parte del K^+ captado por la bomba Na-K se recicla a través de la membrana basolateral gracias a canales de K^+ y un KCC, y no aparece en la luz. Este canal basolateral pertenece a la clase de canales rectificadores de entrada de K^+ (ROMK), caracterizados por su sensibilidad al ATP; una disminución en la $[ATP]_i$ favorece la actividad del canal (v. pág. 198). Esta regulación por la $[ATP]_i$ es más probable que esté implicada en el acoplamiento entre las bombas de Na-K basolaterales y los canales de K^+. Un aumento en el ritmo de bombeo, que podría ocurrir cuando el aumento de la entrada apical de K^+ incrementa la $[Na^+]_i$, reduciría la $[ATP]_i$ aliviando la inhibición de los canales de K^+. Si no fuera por esta comunicación cruzada entre la bomba Na-K basolateral y los canales de K^+ apicales, el contenido de K^+ de las células del túbulo proximal fluctuaría de manera espectacular durante las alteraciones en el transporte neto de Na^+.

Al contrario que el elevado estado de actividad de los canales de K^+ basolaterales, los canales de K^+ *apicales* están en gran medida quiescentes en condiciones normales. Sin embargo, parecen activarse cuando se hinchan las células tubulares,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

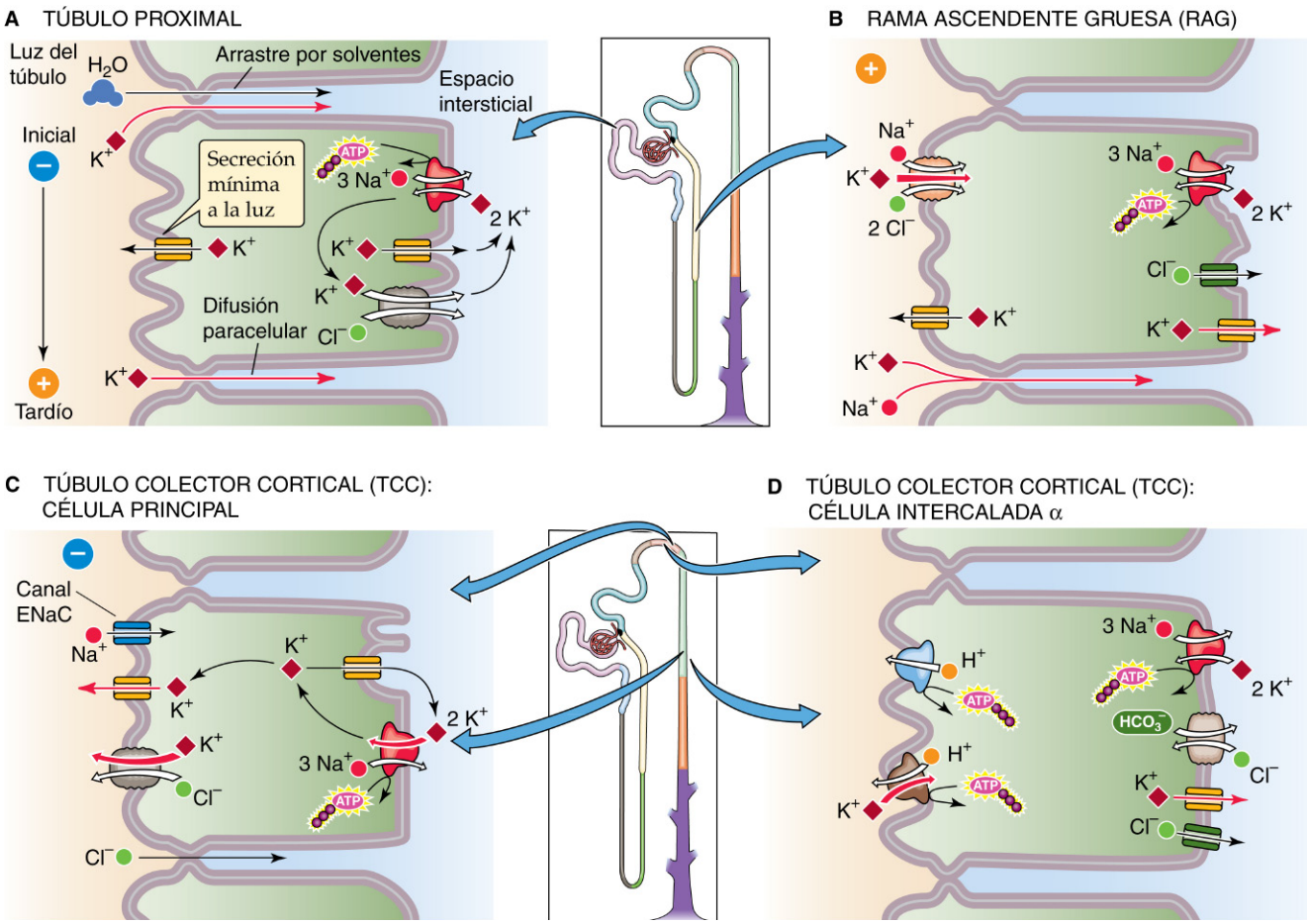


Figura 37-7 Modelos celulares del transporte de K^+ en la nefrona.

posiblemente cuando aumenta rápidamente la entrada de Na^+ desde la luz, tal y como sucede con el cotransporte de Na/glucosa. Estos canales, que podrían responder al estiramiento de la membrana, permiten entonces que el K^+ abandone la célula, hiperpolarizando la membrana apical y manteniendo de este modo la fuerza impulsora necesaria para el cotransporte de Na/glucosa entrante. N37-4

La reabsorción de K^+ a lo largo de la RAG ocurre predominantemente a través de una ruta transcelular que explota el cotransporte activo secundario de Na/K/Cl

Como se comentó en la página 796, la **RDF** de las asas de Henle, y en particular las que se originan a partir de las nefronas yuxtamedulares, *secretan* K^+ (v. fig. 37-6). Esta secreción desde el intersticio medular hacia la luz de la RDF es pasiva e impulsada por la elevada $[K^+]$ del intersticio medular y está facilitada por una permeabilidad sustancial al K^+. Tanto la luz de la RDF como el intersticio se vuelven cada vez más ricos en K^+ hacia la punta de la papila.

En la RAF el K^+ se mueve desde la luz al intersticio de forma pasiva por una vía paracelular. La principal fuerza impulsora para esta reabsorción pasiva del K^+ es su gradiente entre la luz y el intersticio, que va aumentando progresivamente a medida que el líquido se va moviendo hacia la corteza, ya que la $[K^+]$ intersticial va disminuyendo de manera progresiva hacia la corteza.

La RAG del asa de Henle reabsorbe K^+ predominantemente mediante un mecanismo transcelular (v. fig. 37-7*B*). El V_{te} positivo de la luz (v. págs. 757-758), N37-9 junto con la permeabilidad paracelular del K^+ relativamente elevada, podrían en principio permitir una reabsorción pasiva del K^+ a través de una vía *paracelular*. Sin embargo, la elevada $[K^+]$ intersticial secundaria a su atrapamiento se opone a este proceso. Así pues, no se sabe con certeza cuánto K^+ reabsorbe la RAG a través de la vía paracelular.

La mayor parte de la reabsorción del K^+ por la RAG ocurre por vía *transcelular* mediante el cotransportador apical NKCC2 (v. pág. 122). La prueba más importante de dicho mecanismo es la interdependencia mutua del transporte de Na^+, Cl^- y K^+. La reabsorción transcelular se abole eliminando cualquiera de estos tres iones cotransportados. Sin embargo, como la inhibición de NKCC2 también abole el V_{te} positivo de la luz (v. pág. 757), dicha inhibición bloquea también la reabsorción paracelular pasiva del K^+.

El NKCC2 apical es un ejemplo típico de un transportador activo secundario (v. pág. 115). Expresado en términos eléctricos, el potencial de membrana apical es unos 10 a 12 mV más positivo que el potencial de equilibrio del K^+, de manera que el K^+ tendería a difundir pasivamente desde la célula a la luz. Como los gradientes de entrada combinados del Na^+ y el Cl^- a través de la membrana apical superan con mucho al gradiente para el K^+, la energía es la adecuada para la captación acoplada de las tres especies de iones. Finalmente, un transportador activo primario (es decir, bomba Na-K) en la membrana basolateral impulsa el transporte activo secundario de K^+ en la membrana apical. La inhibición de la bomba de Na-K da lugar a un aumento de las

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N37-4 Ausencia de reabsorción transcelular de K^+ en el túbulo proximal

Colaboración de Gerhard Giebisch, Erich Windhager y Peter Aronson

Incluso aunque los canales apicales de K^+ estuviesen abiertos más a menudo no se produciría la captación de K^+ a través de la membrana apical, ya que el gradiente electroquímico del K^+ favorece el movimiento de este ion desde la célula a la luz. Como el K^+ es incapaz de entrar a través de la membrana apical, no puede tener lugar ninguna reabsorción transcelular de K^+. De este modo, la reabsorción de K^+ en el túbulo proximal debe ocurrir exclusivamente a través de una ruta paracelular.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

$[Na^+]_i$ y $[Cl^-]_i$, de manera que cesa el transporte apical de Na/K/Cl. Un rasgo característico del NKCC2 es su sensibilidad a una clase de diuréticos que tienen su lugar de acción principal en la RAG. Por tanto, la administración de los denominados diuréticos de asa, como la furosemida o la bumetanida, bloquea la reabsorción neta de Na^+, Cl^- y K^+.

La conductancia apical del K^+ mencionada anteriormente, que refleja fundamentalmente los ROMK (v. tabla 6-2, familia n.° 2) y el BK_{Ca} (v. tabla 6-2, familia n.° 2), también es importante para la función del NKCC2 (v. fig. 37-7*B*). La función primordial del canal apical del K^+ es proporcionar un mecanismo para reciclar la mayor parte del K^+ desde la célula a la luz para que la $[K^+]$ luminal no descienda tanto como para poner en riesgo el cotransporte de Na/K/Cl (v. pág. 757). No obstante, parte del K^+ que entra en la célula vía NKCC2 sale a través de la membrana basolateral, lo que representa la reabsorción transcelular del K^+. La presencia de canales apicales de K^+ explica también por qué la inhibición del cotransporte de Na/K/Cl, bien mediante diuréticos de asa (p. ej., furosemida) o por el agotamiento en la luz de cualquiera de los iones cotransportados, condiciona que la RAG se implique en la *secreción* neta de K^+. La captación activa de K^+ deja de oponerse a su fuga desde la célula a la luz.

La secreción de K^+ desde las células principales y las células intercaladas del TCI y el TCC supone una captación activa de K^+ a través de la membrana basolateral

La porción *inicial* del túbulo distal clásico (es decir, el TCD) secreta K^+ a un ritmo relativamente bajo. Sin embargo, uno de los rasgos que distinguen a las porciones *finales* del túbulo distal clásico (es decir, TCN y TCI) y del TCC es la elevada tasa de secreción de K^+. De los dos tipos celulares del TCI y el TCC, la **célula principal** es la máxima responsable de la secreción de K^+ y lo hace a través de un proceso transcelular (v. fig. 37-7*C*). Los tres elementos clave de la célula principal son: 1) una bomba Na-K para la captación activa de K^+ en la membrana basolateral; 2) una permeabilidad apical al K^+ relativamente alta (y variable) gracias al canal ROMK, y 3) una fuerza impulsora electroquímica favorable a la salida apical de K^+. Además, el K^+ se mueve desde la célula a la luz mediante un KCC apical (v. pág. 123). Los efectos netos son el movimiento activo de K^+ desde la sangre a la célula y el movimiento pasivo desde la célula a la luz. Los cambios en cualquiera de estos tres elementos pueden afectar a la secreción del K^+.

Los estados con un flujo luminal alto (p. ej., diuresis osmótica o la administración de tiazidas o de diuréticos de asa) aumentan la secreción de K^+ mediante un mecanismo transcelular que implica a las células intercaladas α y β (v. pág. 729) y a las células principales. **N37-5** La mayor parte de esta secreción de K^+ dependiente del flujo se mueve al lumen a través de canales BK_{Ca} que son más activos cuando aumenta el flujo luminal. Esta dependencia del flujo de la secreción de K^+ ayuda a explicar las pérdidas urinarias de K^+ que ocurren con frecuencia durante los estados con flujos distales altos.

La reabsorción del K^+ por las células intercaladas supone su captación apical a través de una bomba de H-K

Desde un punto de vista estructural, el TCI y el TCC son prácticamente idénticos (v. pág. 729); están constituidos en un 70% por células principales (que secretan K^+) y un 30% por células intercaladas (algunas de las cuales reabsorben K^+).

Como ya hemos comentado, el TCI, el TCC y el CCM reabsorben K^+ en respuesta a un vaciamiento de K^+ (v. fig. 37-5*A*). Esta reabsorción de K^+ es transcelular (v. fig. 37-7*D*) y mediada por las células intercaladas α y β en dos pasos: 1) un *paso activo* mediado por una bomba H-K apical impulsada por ATP (v. págs. 117-118) parecida a la presente en la membrana apical de las células parietales de las glándulas gástricas (v. págs. 865-866), y 2) un *paso pasivo* mediado por un canal de K^+ basolateral que permite que el K^+ escape. El vaciamiento de K^+ produce un incremento notable en la abundancia de bombas de H-K, favoreciendo de este modo la reabsorción de K^+. Sin embargo, este incremento en la actividad de la bomba de H-K tiende a acelerar la secreción de H^+, lo que contribuye al desarrollo de una alcalosis hipopotasémica.

La reabsorción de K^+ a lo largo del CCM es pasiva y activa

La capacidad para la *secreción* de K^+ disminuye desde la corteza al CCM. De hecho, el CCM es responsable de la *reabsorción* del K^+, lo que contribuye al reciclado medular de este ion (v. fig. 37-6). Esta pérdida de K^+ desde la luz del CCM puede ocurrir mediante un movimiento pasivo por una vía paracelular, la cual posee una permeabilidad significativa al K^+, impulsado por un gradiente de concentración de K^+ favorable. La $[K^+]$ luminal del CCM es alta por dos motivos. En primer lugar, los segmentos situados inmediatamente previos (es decir, el sistema secretor distal del K^+) pueden haber secretado K^+. En segundo lugar, la reabsorción continuada de líquido en los túbulos colectores medulares, y en particular cuando los niveles de arginina vasopresina (AVP) son altos, aumenta aún más la $[K^+]$ luminal. Aparte de la reabsorción pasiva de K^+, las bombas apicales de H-K (parecidas a las de las células intercaladas, como las de la célula intercalada α en la fig. 37-7*D*) pueden reabsorber activamente K^+, especialmente durante una ingesta de dietas bajas en K^+.

REGULACIÓN DE LA EXCRECIÓN RENAL DE POTASIO

En la tabla 37-2 se resumen los factores que modulan la secreción de K^+. Estos factores pueden agruparse en factores luminales y peritubulares (es decir, bañando la membrana basolateral).

El aumento del flujo luminal incrementa la secreción de K^+

Uno de los estímulos más potentes de la secreción de K^+ es la tasa del flujo de líquido a lo largo del sistema secretor distal de K^+ (es decir, TCI y TCC). En la mayoría de las situaciones un aumento del flujo luminal incrementa la secreción de K^+ (fig. 37-8) y una relación similar se mantiene entre el flujo de orina final y la excreción de K^+. Como consecuencia, el aumento del flujo de orina que ocurre con la expansión del volumen extracelular, la diuresis osmótica o la administración de varios diuréticos (p. ej., acetazolamida, furosemida, tiazidas) da lugar a un aumento de la excreción de K^+, es decir, a **kaliuresis.**

La fuerte dependencia de la secreción distal de K^+ del flujo es una consecuencia de los aumentos del gradiente de K^+ entre la célula y la luz y de la permeabilidad apical al K^+ de las células intercaladas α (v. fig. 37-7*D*), las células intercaladas β y las células principales (v. fig. 37-7*C*). Cuando el flujo luminal es bajo, el movimiento del K^+ desde la célula al lumen provoca el aumento de la concentración luminal de K^+, lo cual se opone a una difusión adicional del K^+ desde la célula y limita la secreción total de K^+.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N37-5 Captación basolateral de K^+ por las células intercaladas

Colaboración de Gerhard Giebisch y Peter Aronson

La captación basolateral del K^+ en las células intercaladas tiene lugar fundamentalmente mediante un cotransporte de Na/K/Cl. Como estas células muestran una actividad muy baja de la bomba de Na-K, debe estar implicada una bomba de Na independiente de K^+ para que se mantenga el gradiente de Na^+ necesario para impulsar el cotransporte de Na/K/Cl en la membrana basolateral.

BIBLIOGRAFÍA

Liu W, Schreck C, Coleman RA, et al. Role of NKCC in BK channel-mediated net K^+ secretion in the CCD. Am J Physiol Renal Physiol 2011;301:F1088-97.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

TABLA 37-2 Factores luminales y peritubulares que modulan la secreción de K^+ por el sistema secretor distal del K^+*

FACTORES LUMINALES	
ESTIMULADORES	**INHIBIDORES**
↑ Flujo	↑ $[K^+]$
↑ $[Na^+]$	↑ $[Cl^-]$
↓ $[Cl^-]$	↑ $[Ca^{2+}]$
↑ $[HCO_3^-]$	Ba^{2+}
Voltaje luminal negativo	Amilorida
Diuréticos que actúan proximalmente al TCI/TCC	
FACTORES PERITUBULARES	
ESTIMULADORES	**INHIBIDORES**
↑ Ingesta de K^+	↓ pH
↑ $[K^+]$	Adrenalina
↑ pH	
Aldosterona	
AVP	

*TCI y TCC y la porción proximal del CCM.

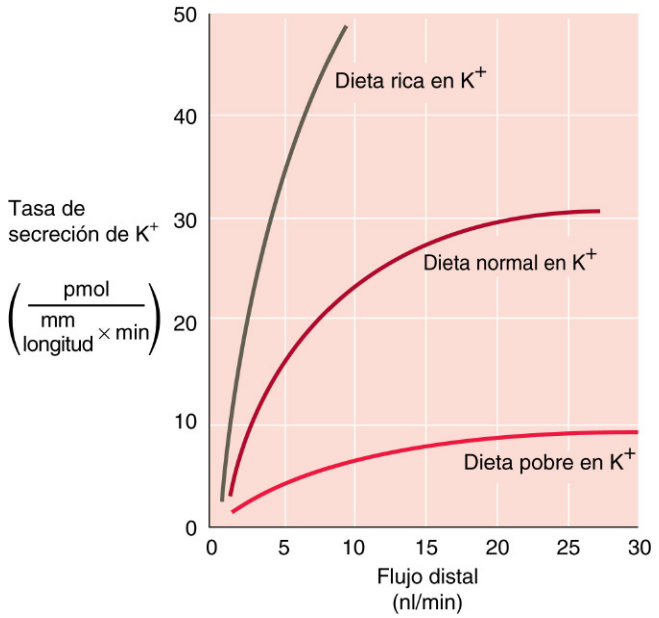


Figura 37-8 Efecto del flujo (es decir, del aporte de Na^+) sobre la excreción de K^+. (Datos de Stanton BA, Giebisch G: Renal potassium transport. En Windhager EE [ed.]: Handbook of Physiology, Section 8: Renal Physiology. Nueva York, Oxford University Press, 1992, pp. 813-874.)

Cuando el flujo luminal aumenta y barre el K^+ secretado hacia el extremo distal, el descenso resultante de la $[K^+]$ luminal intensifica el gradiente de K^+ a través de la membrana apical y en consecuencia aumenta el flujo pasivo desde la célula a la luz. Aparte de producir esta intensificación del gradiente, el aumento del flujo luminal activa los canales apicales BK_{Ca}, que favorecen la salida apical de K^+, como ya hemos señalado (v. pág. 799).

El incremento del flujo luminal también aumenta el aporte de Na^+ de las células tubulares, elevando de este modo la $[Na^+]$ luminal y potenciando la captación de Na^+ por las células principales (v. pág. 765). Este mayor aporte de Na^+ a la célula principal estimula sus bombas Na-K, aumenta la captación basolateral de K^+ e incrementa aún más la secreción de K^+. La sensibilidad de la secreción del K^+ al Na^+ es más notoria cuando la $[Na^+]$ luminal es <35 mM, como suele suceder en el TCC. El aumento del flujo urinario se asocia casi de manera uniforme con un incremento de la excreción de Na^+ (natriuresis), por tanto la excreción urinaria de ambos iones K^+ y Na^+ aumenta.

La secreción de K^+ aumenta al elevarse el potencial transepitelial lumen-negativo

El paso apical de la secreción de K^+ en el TCI y el TCC ocurre mediante la difusión de K^+ desde la célula principal a la luz en un proceso dependiente del gradiente electroquímico apical para el K^+ (v. fig. 37-7*C*). Los incrementos en la $[Na^+]$ luminal, que favorecen la entrada apical de Na^+ a través de **canales epiteliales de Na^+ (ENaC)** (v. págs. 758-759), despolarizan la membrana apical favoreciendo la salida de K^+ de la célula al lumen (es decir, secreción de K^+). Por el contrario, un descenso en la $[Na^+]$ luminal hiperpolariza la membrana apical inhibiendo de este modo la secreción de K^+.

La amilorida (v. págs. 758-759) ejerce el mismo efecto sobre la secreción de K^+ que la disminución de la $[Na^+]$ luminal. Al bloquear los ENaC apicales, la amilorida hiperpolariza la membrana apical y reduce el gradiente electroquímico que favorece la secreción de K^+. Además, al inhibir la entrada apical de Na^+, la amilorida reduce el Na^+ intracelular y disminuye la actividad de la bomba Na-K basolateral. Así pues, la amilorida es un diurético ahorrador de K^+.

Una $[Cl^-]$ luminal baja aumenta la secreción de K^+

La disminución del Cl^- luminal, sustituyéndolo por un anión (p. ej., SO_4^{2-} o HCO_3^-) que el túbulo reabsorbe de forma escasa, favorece la pérdida de K^+ hacia la orina, con independencia de los cambios en el V_{te} lumen-negativo. Este efecto podría ser debido a la presencia de un KCC en la membrana apical de la célula principal del TCI y el TCC (v. fig. 37-7*C*). La disminución de la $[Cl^-]$ luminal aumenta el gradiente de Cl^- entre la célula y la luz, lo que presumiblemente estimula al cotransporte de K/Cl y de este modo la secreción de K^+. N37-6

La aldosterona aumenta la secreción de K^+

Tanto los mineralocorticoides (v. pág. 1026) como los glucocorticoides (v. págs. 1018-1019) dan lugar a kaliuresis. El hiperaldosteronismo primario da lugar a pérdidas de K^+ y a hipopotasemia, mientras que la insuficiencia corticosuprarrenal (es decir, déficit de mineralocorticoides y glucocorticoides) conduce a una retención de K^+ y a hiperpotasemia.

Mineralocorticoides La aldosterona, el mineralocorticoide natural principal, induce la secreción de K^+ en el TCI y el TCC, N37-7 particularmente cuando sus efectos se prolongan. La aldosterona y el acetato de desoxicorticosterona (DOCA), un potente mineralocorticoide sintético, aumentan la transcripción de genes que incrementan la reabsorción de Na^+, y secundariamente la secreción de K^+ en las *células principales* del TCI y el TCC (v. pág. 766). Tres factores actúan conjuntamente para favorecer la secreción de K^+. En primer lugar, la aldosterona aumenta la captación basolateral de K^+ en el transcurso de unas pocas horas al estimular la bomba Na-K. En el transcurso de unos pocos días, las cifras elevadas de aldosterona también dan lugar a una amplificación notable del área de la membrana basolateral de las células principales, así como al aumento correspondiente en el número de moléculas de la bomba Na-K. Por el contrario, la adrenalectomía provoca una reducción significativa del área de superficie basolateral y de las bombas de Na-K en las células principales. En segundo lugar, los mineralocorticoides

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N37-6 Inhibición paradójica de la secreción de K^+ por los diuréticos tiazídicos en estados de hipocloremia

Colaboración de Erich Windhager y Gerhard Giebisch

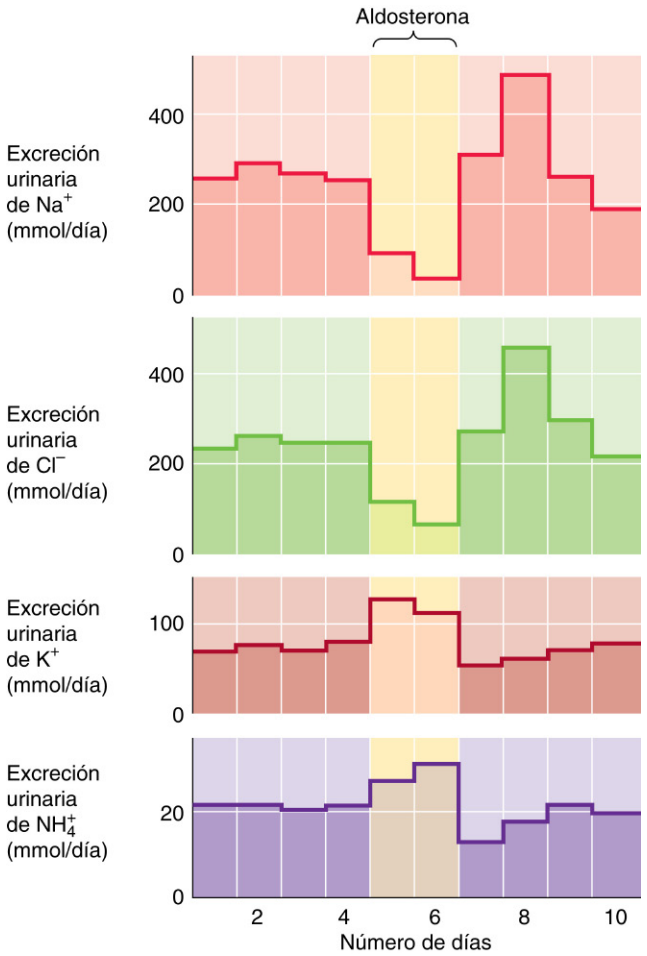
Como se señala en las páginas 799-800, la secreción de K^+ en la nefrona distal depende en gran medida del flujo debido a la elevada permeabilidad al K^+ de la membrana apical. La figura 37-8 ilustra este efecto. Como consecuencia, todos los diuréticos (p. ej., furosemida, tiazidas y acetazolamida) que actúan proximalmente al conducto colector, y por tanto aumentando el flujo luminal a la altura del conducto colector, favorecerán la secreción de K^+ del conducto colector. De este modo, estos diuréticos favorecen la excreción de K^+ y se denominan **sustancias kaliuréticas** (es decir, diuréticos *no* «ahorradores de K^+»).

Una excepción a esta norma general es la administración de diuréticos tiazídicos en estados de hipocloremia, en la cual el diurético *inhibe* la secreción de K^+. El fundamento de esta paradoja es que como la $[Cl^-]$ luminal es baja a lo largo de la nefrona, incluyendo al TCC, el cotransportador apical de K/Cl (KCC) en el TCC (v. fig. 37-7*C*) realiza una contribución inusualmente grande a la secreción de K^+ en un estado de hipocloremia. Cuando un paciente con hipocloremia toma un diurético tiazídico el fármaco inhibe al cotransportador de Na/Cl (NCC) en la membrana apical del TCD, lo cual se muestra en la figura 35-4*C*. Como resultado, la $[Cl^-]$ luminal es mayor de la que debería ser en el TCD y también más distalmente que el TCC. En el TCC la $[Cl^-]$ luminal mayor de lo habitual actuaría entonces como un freno sobre el KCC apical, disminuyendo por tanto la secreción de K^+.

N37-7 Efectos agudos de la aldosterona intravenosa

Colaboración de Erich Windhager y Gerhard Giebisch

La eFigura 37-1 muestra los efectos renales de la aldosterona administrada por vía intravenosa. Los efectos agudos consisten en disminuciones significativas de la excreción de Na^+ y Cl^-, así como incrementos en la excreción de K^+ y NH_4^+. En la adrenalectomía ocurren los cambios opuestos y la administración de **mineralocorticoides** (p. ej., aldosterona) revierte rápidamente estas carencias.



eFigura 37-1 Efectos agudos de la aldosterona administrada por vía intravenosa sobre la excreción de electrolitos en el ser humano. (Datos de Liddle GW: Aldosterone antagonists. Arch Intern Med 102:998-1005, 1958.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

estimulan los ENaC apicales (v. pág. 766), despolarizando de este modo a la membrana apical y aumentando la fuerza impulsora para la difusión del K^+ desde la célula al lumen. En tercer lugar, la aldosterona aumenta la conductancia al K^+ de la membrana apical.

Dados los mecanismos de acción de la aldosterona cabría pensar que la excreción renal de K^+ y Na^+ debería estar siempre inversamente relacionada. Sin embargo, la magnitud con la cual la aldosterona aumenta la excreción de K^+ depende en gran medida de la excreción de Na^+. Por ejemplo, cuando la ingesta y la excreción de Na^+ son bajas, la retención de Na^+ inducida por la aldosterona reduce el flujo luminal y el aporte de Na^+ hasta cifras tan bajas que la excreción de K^+ no puede aumentar. Por el contrario, en condiciones de flujos altos (p. ej., con una carga de Na^+ alta o después de la administración de diuréticos que actúan sobre la RAG o el TCD), la aldosterona aumenta la excreción de K^+.

La elevación simultánea de la aldosterona y la angiotensina II (ANG II) es otro ejemplo en el que la excreción de K^+ y Na^+ no están inversamente relacionadas. En la *hipovolemia,* cuando las cifras de ANG II y de aldosterona son altas, cinasas intracelulares como la WNK4 y la SPAK activan a los ENaC pero inhiben a los ROMK, de modo que aumenta la reabsorción de Na^+ sin un incremento notable en la secreción de K^+, una respuesta adaptativa adecuada que tiende a restablecer el contenido de Na^+ con una pérdida mínima de K^+. Por el contrario, cuando el aumento de la secreción de aldosterona se debe más a *hiperpotasemia* que a hipovolemia (v. págs. 1027-1029) no aumentan las cifras de ANG II. En este caso, los mecanismos de señalización celular activan tanto los ENaC como los ROMK y aumentan de manera adecuada la secreción de K^+.

La administración prolongada de mineralocorticoides o un hiperaldosteronismo primario no tratado dan lugar a una secuencia de acontecimientos conocidos como escape de aldosterona. La aldosterona da lugar a retención de Na^+ y por tanto a expansión del volumen. A la larga, la expansión del volumen causa una disminución de la reabsorción proximal de Na^+ (v. fig. 34-10), lo cual aumenta el aporte de Na^+ al TCI y al TCC, y más adelante una elevación de la excreción de Na^+ hacia los valores previos a la elevación de los niveles de aldosterona. De este modo, el riñón puede escapar del efecto de retención de Na^+ de la aldosterona pagando el precio de que se expanda el volumen extracelular y causando *hipertensión.* Sin embargo, el aumento del aporte de Na^+ a las células principales continúa estimulando la secreción de K^+. Una vez que el cuerpo se ha vaciado de K^+ se desvanece la secreción de K^+ estimulada por la aldosterona y la nefrona distal puede retornar a una reabsorción neta de K^+, pero pagando el precio de una *hipopotasemia continuada.*

Glucocorticoides Los glucocorticoides favorecen la excreción de K^+ en condiciones fisiológicas (fig. 37-9). La corticosterona y la dexametasona, un glucocorticoide sintético, producen este efecto en gran medida mediante un aumento del flujo a lo largo del sistema secretor distal de K^+ (es decir, el TCI y el TCC). Como los glucocorticoides aumentan la filtración glomerular y probablemente disminuyen la permeabilidad al agua del sistema secretor distal de K^+, incrementan las cantidades de líquido y de Na^+ que quedan en estos segmentos. Estos dos efectos sobre el flujo aumentan por sí mismos la secreción de K^+. De hecho, cuando perfundimos el sistema secretor distal de K^+ a una *tasa constante,* los glucocorticoides no ejercen ningún efecto sobre el transporte del K^+.

Además, la administración no fisiológica de dosis altas de glucocorticoides puede estimular directamente el transporte del K^+, ya que los glucocorticoides se unen a receptores de *mineralocorticoides,* a pesar de la presencia de la 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa 2 en las células diana de la aldosterona (v. pág. 766).

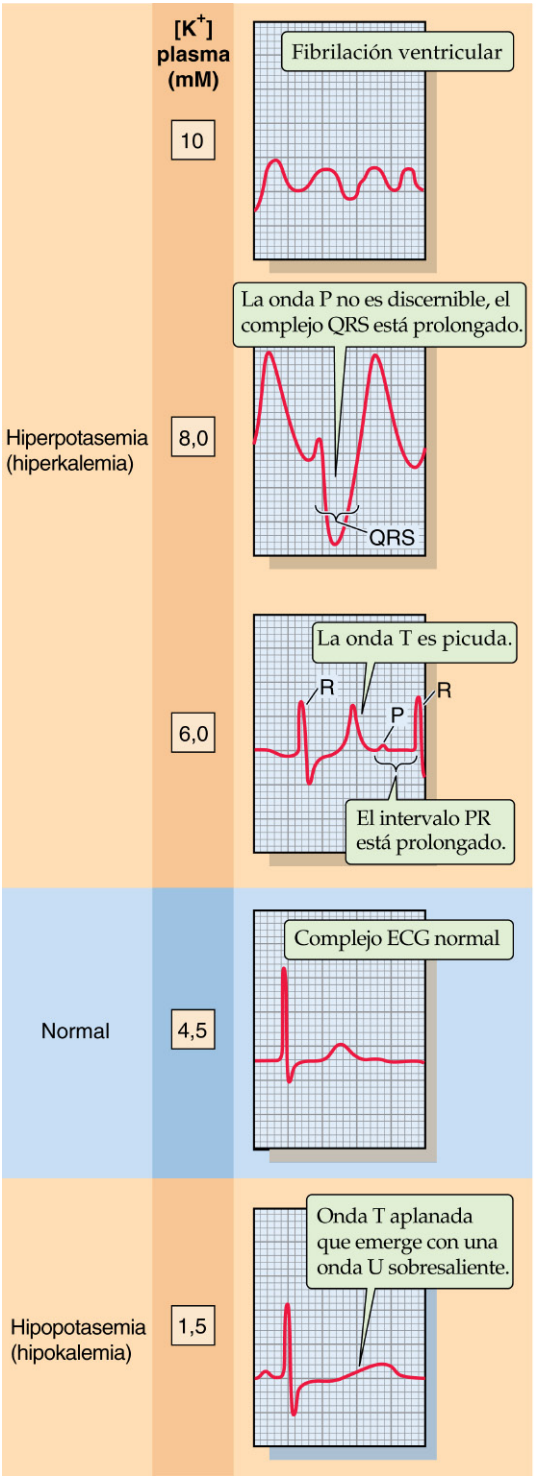


Figura 37-9 Efectos de los cambios en la [K^+] plasmática sobre el electrocardiograma (ECG). Estos cinco trazados muestran registros ECG de la derivación precordial V_4.

Una ingesta elevada de K^+ favorece su secreción renal

Sobrecarga dietética de K^+ Tras un breve retraso, un aumento de la ingesta dietética de K^+ provoca un incremento de la excreción urinaria de este ion (v. fig. 37-5*B*). Si se prolonga la ingesta elevada de K^+ aparecerá un cuadro de tolerancia (adaptación del K^+) en el que los riñones se vuelven capaces de excretar grandes dosis de K^+, incluso dosis previamente letales, con un aumento pequeño de la concentración plasmática de K^+.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CUADRO 37-1 Hiperpotasemia y el corazón

Un electrocardiograma (ECG), una medida de la actividad eléctrica de las células miocárdicas (v. págs. 493-496), puede ser de utilidad clínica para detectar una $[K^+]$ plasmática creciente.

A medida que empieza a aumentar la $[K^+]$ plasmática (fig. 37-9, trazado ECG durante 6 mM), la onda T se vuelve alta y afilada y va asumiendo una forma simétrica «en tienda de campaña». El intervalo PR se prolonga y la onda P va aplanándose gradualmente. A la larga, la onda P desaparece (v. fig. 37-9, registro para 8 mM). Además, el complejo QRS, que representa la despolarización de los ventrículos, se ensancha y une con la onda T formando un patrón sinusoidal. A concentraciones mayores puede aparecer fibrilación ventricular, una arritmia letal (v. fig. 37-9, registro para 10 mM). Estos cambios del ECG no siempre ocurren en este orden y algunos pacientes con hiperpotasemia pueden evolucionar muy rápidamente a fibrilación ventricular. Cualquier cambio en el ECG derivado de una hiperpotasemia exige una atención médica inmediata.

Los descensos en la $[K^+]$ plasmática también afectan al ECG. Por ejemplo, descensos moderados en la $[K^+]$ hasta unos 3 mM hacen que el intervalo QT se alargue y que la onda T se aplane. Valores más bajos dan lugar a la aparición de una onda U (v. fig. 37-9, registro para 1,5 mM), que representa una despolarización tardía de los ventrículos. La manifestación más grave de la hipopotasemia es la taquicardia o la fibrilación ventricular (no mostrada).

CUADRO 37-2 Implicaciones clínicas: evaluación de la hipopotasemia y la hiperpotasemia en un paciente

Podemos aplicar directamente los principios fisiológicos comentados en este capítulo para comprender las causas frecuentes y el tratamiento de la hipopotasemia y la hiperpotasemia.

Hipopotasemia

El cuerpo puede perder K^+ desde tres localizaciones: los riñones, el aparato GI y la piel. Las pérdidas renales ocurren sobre todo en pacientes que toman diuréticos (p. ej., furosemida y tiazidas) que actúan proximalmente en el sistema secretor distal para el K^+ (es decir, TCI, TCC y porción proximal del CCM). Las pérdidas de K^+ también pueden producirse en individuos con trastornos tubulares renales o con alteraciones en el sistema renina-angiotensina-aldosterona (p. ej., hiperaldosteronismo). Como las secreciones intestinales tienen una $[K^+]$ elevada, la diarrea grave es una causa frecuente de hipopotasemia, Las pérdidas cutáneas significativas de K^+ pueden producirse en dos situaciones: 1) un ejercicio extenuante en un día húmedo y cálido puede ocasionar deshidratación e hipopotasemia por la pérdida de varios litros por la transpiración, y 2) las quemaduras extensas y graves pueden dar lugar al trasudado de ingentes cantidades de líquidos que contienen K^+ a través de la piel. En ambos casos, el líquido perdido es rico en K^+ comparado con el plasma.

Las $[K^+]$ plasmáticas bajas pueden deberse a una alteración en su distribución dentro del cuerpo sin una pérdida neta de K^+ en todo el cuerpo. Entre las causas más frecuentes están la alcalosis, una liberación de catecolaminas (p. ej., durante cualquier estrés agudo al que se someta el cuerpo, como en un infarto agudo de miocardio) y con la administración de insulina sin reposición de K^+ durante el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Los pacientes pueden desarrollar hipopotasemia por una ingesta dietética inadecuada de K^+. Los que reciben grandes cantidades de suero salino por vía intravenosa (que carece de K^+) también pueden perderlo. Algunas personas en áreas rurales consumen arcilla (un comportamiento denominado pica), que se une al K^+ en el aparato GI e impide su absorción.

Hiperpotasemia

Probablemente la causa más frecuente de un valor analítico alto para la $[K^+]$ plasmática es la **seudohiperpotasemia,** un valor falsamente elevado que se debe a una hemólisis traumática de los eritrocitos durante la extracción de la sangre. Los eritrocitos liberan sus depósitos intracelulares de K^+ en la muestra de sangre y el laboratorio comunica estos valores plasmáticos de K^+ falsamente elevados. Los pacientes con trastornos mieloproliferativos asociados a un número aumentado de plaquetas o de leucocitos también pueden mostrar valores de $[K^+]$ falsamente elevados debido al K^+ liberado durante la formación del coágulo en el interior del tubo de muestras.

Una ingesta excesiva de K^+ rara vez provoca hiperpotasemia en personas con riñones sanos. Sin embargo, incluso en estos individuos, una embolada grande de K^+ puede ocasionar una hiperpotasemia transitoria (v. fig. 37-2, panel superior), a menudo por una utilización mal aconsejada de un líquido intravenoso de manera inapropiada. La alteración de la distribución del K^+ puede dar lugar a valores plasmáticos elevados en pacientes con acidosis, y rara vez como resultado de un bloqueo adrenérgico β. La intoxicación con digitálicos, que son glucósidos cardíacos que inhiben la bomba de Na-K (v. pág. 117), es otra causa rara de hiperpotasemia derivada de la redistribución del K^+. Una rotura masiva de células puede liberar grandes cantidades de K^+ al espacio extracelular. Dicha liberación puede producirse en pacientes con hemólisis intravascular (p. ej., por una transfusión sanguínea incompatible), por quemaduras, lesiones por aplastamiento, rabdomiólisis (destrucción muscular masiva, como la observada en traumatismos o estados sépticos), hemorragias GI con la consiguiente absorción intestinal de líquido rico en K^+, o la destrucción de tejido tumoral o de células sanguíneas leucémicas mediante quimioterapia.

El deterioro de la excreción renal de K^+ es la causa más frecuente del aumento de la $[K^+]$ plasmática. El hipoaldosteronismo N37-8 y las dosis altas de amilorida también pueden ser responsables de esta situación, pero una insuficiencia renal avanzada secundaria a numerosas causas suele ser la causa más habitual.

El tratamiento de la hiperpotasemia depende de la gravedad del problema. En la hiperpotasemia grave (es decir, $[K^+] > 8$ mM) con cambios ECG acompañantes, el médico debe infundir inmediatamente gluconato cálcico por vía intravenosa para contrarrestar los efectos electrofisiológicos de la hiperpotasemia. (El Ca^{2+} eleva el umbral para los potenciales de acción y aminora la excitabilidad de la membrana.) La administración simultánea de glucosa e insulina conduce a la captación de parte del K^+ desde el espacio extracelular al intracelular. Además, si el paciente está acidótico, la administración de $NaHCO_3$ puede favorecer la captación celular de K^+. Todas estas medidas son transitorias. Para eliminar el exceso de K^+ del cuerpo el médico debe administrar una resina de intercambio catiónico Na-K no absorbible por vía oral (p. ej., sulfonato de poliestireno sódico). La resina se une al K^+ y lo saca del cuerpo a través del aparato GI. Sin embargo, la resina tarda varias horas en hacer efecto. Así pues, en pacientes con hiperpotasemia y cambios ECG las medidas transitorias ganan tiempo para que actúe la resina. En pacientes con insuficiencia renal suele ser preciso instaurar una diálisis para que las cifras de las $[K^+]$ plasmáticas regresen a la normalidad.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N37-8 Causas de hipoaldosteronismo

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

El motivo de que el hipoaldosteronismo pueda provocar hiperpotasemia es que la excreción renal de K^+ depende en gran medida de su secreción por el TCC. Allí, la aldosterona es la responsable de mantener altos niveles apicales de canales ENaC. La disminución de la expresión de los ENaC da origen a una menor captación de Na^+ a través de la membrana apical, a una menor despolarización de la membrana apical y, por tanto, a una menor fuerza impulsora para la difusión pasiva del K^+ a través de la membrana apical (v. fig. 37-7*C*).

Hay que tener en cuenta que la aldosterona se sintetiza en las células glomerulares de la corteza suprarrenal (v. figs. 50-1 y 50-2 y la descripción de los mineralocorticoides a partir de la página 1026). Entre las causas de hipoaldosteronismo están las siguientes:

- Enfermedad de Addison (en la que está destruida parte de la glándula suprarrenal).
- Hipoplasia suprarrenal congénita.
- Déficit de la enzima aldosterona sintetasa (v. fig. 50-2).
- Estados hiporreninémicos (porque el eje renina-ANG II constituye el principal estimulante para la secreción de aldosterona; v. págs. 1027-1029). Algunos ejemplos de pacientes con estados hiporreninémicos son los de edad avanzada, por lo demás sanos (que pueden tener una respuesta reducida a la renina al ortostatismo), y los pacientes diabéticos. Otra clase de estado hiporreninémico es el inducido por fármacos (p. ej., secundario a la inhibición de la división simpática del sistema nervioso autónomo, que es uno de los principales estimulantes de la liberación de renina).
- Seudohipoaldosteronismo de tipo 1 y 2. Ambos casos representan defectos en la capacidad de la aldosterona para ejercer sus efectos (p. ej., defectos en el receptor mineralocorticoide o en el ENaC). En estos síndromes las concentraciones plasmáticas de aldosterona son en realidad mayores de lo normal.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

La kaliuresis que aparece después de una sobrecarga aguda o crónica de K^+ es el resultado del aumento de la secreción de este ion en el TCI y el TCC (compárense las tres curvas de la fig. 37-8 con un flujo único), un proceso que ocurre por tres mecanismos. En primer lugar, una elevación transitoria de la $[K^+]$ plasmática, incluso aunque solo se mantenga durante períodos breves, constituye un estímulo eficaz para la excreción del K^+. El mecanismo consiste en un aumento de la captación de K^+ a través de la membrana basolateral de las células principales por la bomba de Na-K, una respuesta compartida por la mayoría de las células del cuerpo. Al igual que sucede con la estimulación de los mineralocorticoides, la ultraestructura del TCI y del TCC guarda relación con los cambios en la tasa de transporte del K^+ inducidos por una dieta rica en K^+. Por tanto, una dieta rica en K^+, independientemente de los efectos de la aldosterona, originará una amplificación de la superficie de la membrana basolateral de las células principales. En segundo lugar, el aumento de la $[K^+]$ plasmática estimula las células de la glomerulosa en la corteza suprarrenal para sintetizar y liberar aldosterona (v. pág. 1028). Este mineralocorticoide es un potente estimulante de la secreción de K^+ en el riñón por parte de las células principales (v. pág. 799) y en el colon (v. págs. 908-909). En tercer lugar, la sobrecarga aguda de K^+ inhibe la reabsorción proximal de Na^+ y líquido y aumenta el flujo y el aporte de Na^+ al sistema secretor distal de K^+, procesos que estimulan la secreción de K^+. Asimismo, con independencia del aumento del K^+ en plasma o de la aldosterona, la ingesta dietética de K^+ puede estimular su excreción, lo que sugiere la existencia de un mecanismo anterógrado que quizás implique la detección del K^+ ingerido en el intestino y la liberación de factores humorales.

Privación dietética de K^+ Los riñones retienen K^+ en respuesta a una restricción de este (v. fig. 37-5*A*). La tasa de excreción urinaria puede disminuir entre el 1 y el 3% de la carga filtrada por tres mecanismos.

En primer lugar, una $[K^+]$ plasmática baja suprime la secreción de K^+ por las células principales en el TCI y el TCC (v. fig. 37-8, curva inferior) reduciéndose en ambas la captación basolateral de K^+ por las células principales y disminuyendo la secreción de aldosterona.

En segundo lugar, una $[K^+]$ plasmática baja estimula la reabsorción de K^+ por las bombas Na-K de las células intercaladas del TCI y el TCC (v. fig. 37-7*D*). Mientras que los estados de secreción alta de K^+ (es decir, aldosterona o dieta rica en K^+) amplifican el área de la membrana basolateral de las células principales, la privación de K^+ amplifica la membrana *apical* de las células *intercaladas* α. Además, el agotamiento de K^+ provoca una mayor incorporación de partículas con forma de bastones (que presumiblemente representan bombas H-K) en la membrana apical de las células intercaladas α, y la densidad de las partículas guarda relación con el aumento de reabsorción del K^+.

En tercer lugar, el CCM responde al agotamiento de K^+ aumentando su reabsorción al favorecer la actividad de su bomba apical de K-H y su permeabilidad paracelular al K^+. Como resultado, la $[K^+]$ de la orina final disminuye bruscamente, a veces hasta valores inferiores a los del plasma. No obstante, cuando la dieta es extremadamente pobre en K^+ puede resultar imposible mantener el balance del K^+ y una $[K^+]$ plasmática normal, ya que la excreción urinaria de K^+ no puede disminuir a menos de aproximadamente 15 meq/día.

La acidosis disminuye la secreción de K^+

Los trastornos acidobásicos ejercen efectos notables sobre el transporte renal de K^+. En general, la alcalosis metabólica (v. pág. 635) o la alcalosis respiratoria (v. pág. 634) dan lugar a un aumento de la excreción de K^+. Por el contrario, la acidosis reduce la excreción de K^+, aunque esta respuesta es más variable que la de la alcalosis. Los cambios en los parámetros acidobásicos sistémicos afectan al transporte del K^+, actuando principalmente sobre el sistema secretor distal del K^+.

La alcalosis da lugar a hipopotasemia (v. pág. 794) por la captación de K^+ en las células distribuidas por todo el cuerpo. A pesar de este descenso en la $[K^+]$ plasmática, la alcalosis *estimula* la secreción de K^+ en el sistema secretor distal del K^+, agravando de este modo la hipopotasemia. Por el contrario, la secreción de K^+ disminuye de forma aguda en la acidosis a pesar del desplazamiento del K^+ desde las células al LEC y la elevación simultánea de la $[K^+]$ plasmática.

Los acontecimientos celulares que subyacen en la respuesta renal a los trastornos acidobásicos probablemente impliquen a efectos del pH_i sobre la bomba basolateral de Na-K y los canales apicales de K^+ de las células principales del TCI y el TCC. Los estudios de perfusión tubular con ^{42}K indican que el descenso del pH basolateral, que también disminuye el pH_i, inhiben a la bomba de Na-K y por tanto la secreción de K^+. Un descenso en el pH_i también inhibe la actividad de los ENaC. Incluso más importante es que el descenso en el pH_i también reduce de forma notable la probabilidad de apertura de los canales apicales de K^+ ROMK (v. pág. 198) (fig. 37-10). En la alcalosis ocurren los cambios contrarios.

Los cambios en el flujo tubular (es decir, el aporte de líquido al sistema secretor distal del K^+) que ocurren en los trastornos acidobásicos pueden modular los efectos del cambio del pH propiamente dichos. Por ejemplo, la alcalosis metabólica aumenta el flujo al aportar una solución rica en HCO_3^- al TCI y al TCC. Este aumento del flujo favorece por sí mismo la secreción de K^+ y de este modo *potencia* el efecto de la alcalosis per se. La acidosis también aumenta el flujo distal, pero en este caso inhibiendo la reabsorción proximal de líquido, con la consecuencia de que la tendencia del aumento del flujo a aumentar la secreción de K^+ se *opone* al efecto de la acidosis per se a disminuirla. De hecho, la acidosis crónica, al igual que sucede en los defectos hereditarios del túbulo renal sobre la secreción ácida, tiende a causar una pérdida renal de K^+ e hipopotasemia (v. cuadro 37-2).

La adrenalina reduce y la AVP aumenta la excreción de K^+

La **adrenalina** reduce la excreción de K^+ mediante mecanismos extrarrenales y renales. En primer lugar, la adrenalina aumenta la captación de K^+ por los tejidos extrarrenales (v. pág. 794), disminuyendo por tanto la $[K^+]$ plasmática y la carga de K^+ filtrada. En segundo lugar, las catecolaminas inhiben directamente la secreción de K^+ en segmentos de la nefrona distales al TCI.

Aunque no es un regulador importante de la excreción de K^+, la AVP (conocida también como hormona antidiurética o ADH) puede estimular al sistema secretor distal del K^+ por dos mecanismos (v. fig. 37-7*C*): 1) la AVP aumenta la conductancia apical del Na^+, despolarizando por tanto a la membrana apical y proporcionando la fuerza impulsora para el flujo de salida de K^+ desde la célula al lumen, y 2) la AVP aumenta la permeabilidad apical al K^+. Sin embargo, la AVP también reduce el flujo de orina y de este modo inhibe la secreción de K^+. Por tanto, los dos efectos opuestos, una estimulación directa de la secreción de K^+ y una disminución de la secreción de K^+ relacionada con el flujo, pueden cancelarse entre sí.

La secreción de K^+ está estabilizada por factores opuestos

El efecto neto de un trastorno concreto sobre la excreción de K^+ en la orina final representa el resultado de la interacción de dos o más factores. Los cambios en el flujo a menudo amplifican de manera

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

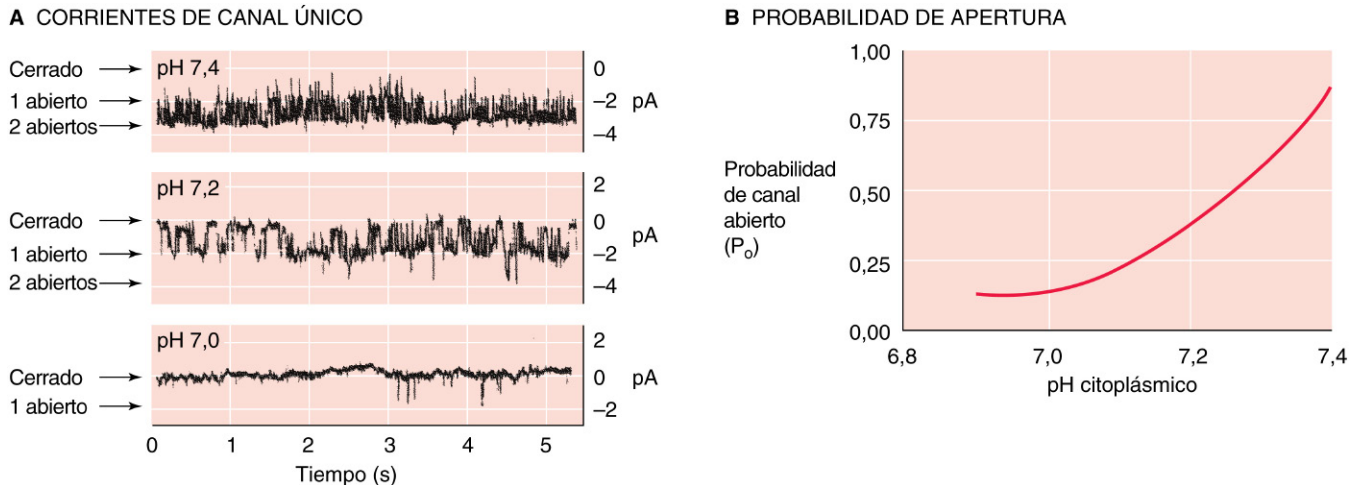


Figura 37-10 Efecto de la acidosis intracelular sobre la actividad del canal del K^+ de la membrana apical de la célula principal. En **A** los registros muestran corrientes de K^+ de canal único de un parche de membrana con su cara interna expuesta a un medio externo *(inside-out patch)* con valores de pH diferentes en el lado «citoplásmico». Como se muestra en **B,** los canales casi nunca están abiertos a valores de pH de 7,0 o inferiores. (Datos de Wang W, Geibel J, Giebisch G: Regulation of small conductance K channel in the apical membrane of rat cortical collecting tubule. Am J Physiol 259:F494-F502, 1990.)

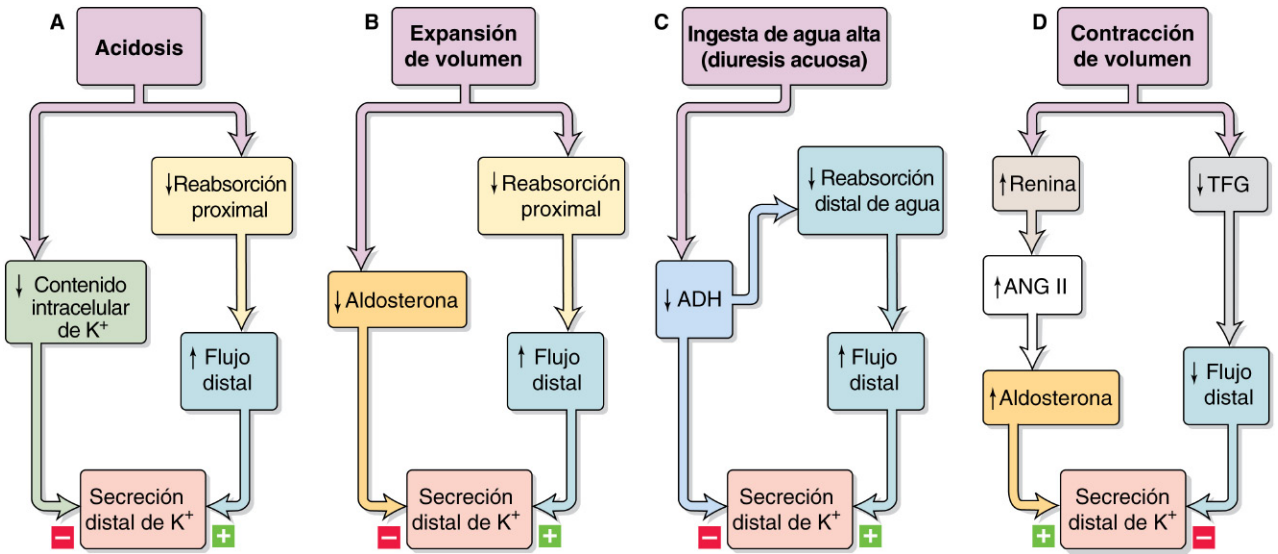


Figura 37-11 Efectos de la interacción de factores opuestos en la secreción de K^+. TFG, tasa de filtración glomerular.

indirecta o atenúan la respuesta directa del sistema secretor distal de K^+ a un estímulo dado.

Efectos atenuantes La figura 37-11 muestra cuatro ejemplos de trastornos que afectan a la excreción de K^+, y los tres primeros (acidosis, expansión de volumen e ingesta elevada de agua) se caracterizan por la competencia entre un efecto inhibidor directo sobre la secreción de K^+ y un efecto estimulador indirecto de aumento del flujo distal (v. fig. 37-11*A-C*). El cuarto ejemplo, la contracción del volumen extracelular (v. fig. 37-11*D*), también ejerce dos efectos sobre la secreción del K^+. En primer lugar, la contracción del volumen aumenta los valores de ANG II, con lo cual *incrementa* a su vez la liberación de aldosterona y por tanto la secreción de K^+. Sin embargo, la combinación de una concentración alta de angiotensina y de aldosterona (v. pág. 801) puede reducir la actividad de los ROMK, lo que da lugar a una secreción de K^+ menor que cuando solo estaba elevada la aldosterona. En segundo lugar, la hipovolemia disminuye el flujo distal y el aporte distal de Na^+, lo que inhibe al sistema secretor distal de K^+. De este modo, la excreción de K^+ tiende a mantenerse constante durante la hipovolemia a pesar de que la concentración de aldosterona sea alta.

Efectos aditivos En los tres ejemplos siguientes se suman las acciones directas de una sustancia y los efectos relacionados con el flujo.

En primer lugar, la alcalosis metabólica, ya comentada, estimula directamente al sistema secretor distal de K^+. Además, el aporte de HCO_3^- escasamente reabsorbible en la alcalosis metabólica aumenta el flujo distal, potenciando de este modo la excreción de K^+.

En segundo lugar, la hiperpotasemia estimula directamente al sistema secretor distal de K^+. Asimismo, como la elevación de

booksmedicos.org

booksmedicos.org

la [K^+] plasmática inhibe la reabsorción de Na^+ y líquido en el túbulo proximal, aumenta el flujo distal y de nuevo se potencia la excreción de K^+.

En tercer lugar, la administración de diuréticos que actúen sobre una zona situada antes del TCI y el TCC aumentará el aporte de Na^+ al sistema secretor distal del K^+ y por tanto estimulará la secreción de K^+. Asimismo, la contracción del volumen inducida por el diurético aumentará los niveles de aldosterona, lo que de nuevo potenciará la excreción de K^+. La hipopotasemia, por tanto, es un posible efecto colateral nocivo del tratamiento con diuréticos.

BIBLIOGRAFÍA

La lista de referencias está disponible en www.StudentConsult.com.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N37-9 Perfil eléctrico a través de la célula epitelial en la RAG

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

La figura 5-20*B* muestra el perfil eléctrico típico de una célula desde el túbulo proximal renal. Allí, el V_{te} (diferencia de potencial transepitelial) es de −3 mV con respecto al espacio intersticial, ya que el potencial de membrana de −67 mV a través de la membrana apical (V_a) es *menos* negativo que el potencial de membrana de −70 mV a través de la membrana basolateral (V_{bl}).

La situación en la RAG es la imagen especular de derecha a izquierda de la de la figura 5-20*B*. Un V_{te} típico en la RAG sería de +15 mV (v. tabla 35-1) con respecto al espacio intersticial. El motivo de este V_{te} positivo de la luz es que el potencial de membrana a través de la membrana apical (p. ej., −70 mV) es *más* negativo que el potencial de membrana a través de la membrana basolateral (p. ej., −55 mV).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

BIBLIOGRAFÍA

Libros y revisiones

Aronson PS, Giebisch G. Effects of pH on potassium: New explanations for old observations. J Am Soc Nephrol 2011;22:1981-9.

Giebisch G. Renal potassium transport: Mechanisms and regulation. Am J Physiol 1998;274:F817-33.

Gumz ML, Lynch IJ, Greenlee MM, et al. The renal H^+-K^+-ATPases: Physiology, regulation, and structure. Am J Physiol Renal Physiol 2010;298:F12-21.

Hebert SC, Desir G, Giebisch G, Wang W. Molecular diversity and regulation of renal potassium channels. Physiol Rev 2005;85:319-71.

Jamison RL. Potassium recycling. Kidney Int 1987;31:695-703.

Seldin DW, Giebisch G, editors. The Kidney: Physiology and Pathophysiology. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000.

Wang WH, Giebisch G. Regulation of potassium (K) handling in the renal collecting duct. Pflugers Arch 2009;458(1):157-68. Epub October 7, 2008.

Wang W, Hebert SC, Giebisch G. Renal K^+ channels: Structure and function. Annu Rev Physiol 1997;59:413-36.

Wingo CS, Cain BD. The renal H-K-ATPase: Physiological significance and role in potassium homeostasis. Annu Rev Physiol 1993;55:323-47.

Youn JH, McDonough AA. Recent advances in understanding integrative control of potassium homeostasis. Annu Rev Physiol 2009;71:381-401.

Artículos de revista

Frindt G, Palmer LG. K^+ secretion in the rat kidney: Na^+ channel-dependent and -independent mechanisms. Am J Physiol Renal Physiol 2009;297:F389-96.

Greger R, Schlatter E. Presence of luminal K^+, a prerequisite for active NaCl transport in the cortical thick ascending limb of Henle's loop of rabbit kidney. Pflugers Arch 1981;392:92-4.

Gu RM, Wei Y, Falck JR, et al. Effects of protein tyrosine kinase and protein tyrosine phosphatase on apical K^+ channels in the TAL. Am J Physiol Cell Physiol 2001;281:C1188-95.

Ho K, Nichols CG, Lederer WJ, et al. Cloning and expression of an inwardly rectifying ATP-regulated potassium channel. Nature 1993;362:31-8.

Lindinger MI, Leung M, Trajcevski KE, Hawke TJ. Volume regulation in mammalian skeletal muscle: The role of sodium-potassium-chloride cotransporters during exposure to hypertonic solutions. J Physiol 2011;589:2887-99.

Liu W, Schreck C, Coleman RA, et al. Role of NKCC in BK channel-mediated net K^+ secretion in the CCD. Am J Physiol Renal Physiol 2011;301:F1088-97.

Liu W, Xu S, Woda C, et al. Effect of flow and stretch on the $[Ca^{2+}]_i$, response of principal and intercalated cells in cortical collecting duct. Am J Physiol Renal Physiol 2003;285:F998-F1012.

Malnic G, Klose R, Giebisch G. Micropuncture study of renal potassium excretion in the rat. Am J Physiol 1964;206:674-86.

Stokes J. Consequences of potassium recycling in the renal medulla: Effects on ion transport by the medullary thick ascending limb of Henle's loop. J Clin Invest 1982;70:219-29.

Wade JB, O'Neil RG, Pryor JL, Boulpaep EL. Modulation of cell membrane area in renal cortical collecting tubules by corticosteroid hormones. J Cell Biol 1979;81:439-45.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CAPÍTULO 38

CONCENTRACIÓN Y DILUCIÓN DE LA ORINA

Gerhard Giebisch, Erich E. Windhager y Peter S. Aronson

booksmedicos.org

BALANCE DEL AGUA Y MANEJO RENAL GLOBAL DEL AGUA

El riñón puede generar una orina diluida de hasta 40 mOsm (una séptima parte de la osmolalidad plasmática) o tan concentrada como 1.200 mOsm (cuatro veces la osmolalidad plasmática)

En un estado de equilibrio la ingesta y la pérdida de agua deben ser idénticas (tabla 38-1). Las tres fuentes más importantes de agua del cuerpo son 1) el agua que se ingiere, 2) el agua contenida en los alimentos ingeridos y 3) el agua producida por el metabolismo aerobio cuando las mitocondrias convierten los alimentos y O_2 en CO_2 y H_2O (v. pág. 1185).

La ruta más importante para la pérdida de agua suelen ser los riñones, los órganos que desempeñan un papel protagonista en la regulación del equilibrio hídrico. Las heces constituyen una ruta menor para la pérdida de agua (v. pág. 901). Aunque la producción de sudor puede aumentar de forma notoria durante el ejercicio o a temperaturas altas, está orientada a ayudar a regular la temperatura corporal central (v. pág. 1201), no el balance hídrico corporal. El agua también se evapora por la piel y se pierde en el aire humidificado espirado desde los pulmones y las vías respiratorias. Las cifras resumidas en la tabla 38-1 obviamente variarán en función de la dieta, la actividad física y el medio externo (p. ej., temperatura y humedad).

El riñón ajusta su diuresis para compensar las ingestas de agua anormalmente bajas o altas, o las pérdidas anormalmente altas por otras rutas. El riñón excreta una cantidad variable de solutos en función de la ingesta de sales. Sin embargo, la cantidad de solutos excretada es de unos 600 miliosmoles/día con una dieta normal. En condiciones normales de ingesta de agua y solutos estos 600 miliosmoles se disuelven en una diuresis diaria de unos 1.500 ml. Un principio clave es que, con independencia del volumen de agua excretada, los riñones necesitan excretar unos 600 miliosmoles/día. En otras palabras, el producto de la osmolalidad de la orina y de la diuresis se mantiene aproximadamente constante:

$$\text{Osmoles excretados/día} = \underbrace{U_{Osm}}_{\text{Osmolaridad de la orina}} \times \underbrace{\dot{V}}_{\text{Diuresis/día}} \qquad \textbf{(38-1)}$$

Por tanto, para excretar una amplia gama de volúmenes de agua el riñón humano debe producir orina con una amplia variedad de osmolalidades. Por ejemplo, cuando el riñón excreta los 600 miliosmoles disueltos en 1.500 ml de orina cada día, la osmolalidad de la orina debe ser 400 miliosmolar (es decir, 400 mOsm):

$$U_{Osm} = \frac{\text{osmoles excretados/día}}{\dot{V}} = \frac{\text{600 miliosmoles/día}}{\text{1,5 l/día}} = 400 \text{ mOsm} \qquad \textbf{(38-2)}$$

Cuando la ingesta de agua es especialmente alta, el riñón humano puede generar orina con una osmolalidad tan baja como 40 mOsm. Como los riñones deben seguir secretando 600 miliosmoles de solutos, el volumen de orina en una **diuresis acuosa** extrema se elevaría hasta los 15 l/día.

$$\dot{V} = \frac{\text{osmoles excretados/día}}{U_{Osm}} = \frac{\text{600 miliosmoles/día}}{\text{40 mOsm}} = 15 \text{ l/día} \qquad \textbf{(38-3)}$$

Sin embargo, cuando es preciso conservar agua (p. ej., cuando está restringida la ingesta de agua o cuando las pérdidas por sudor o las heces son excesivas), el riñón es capaz de generar orina con una osmolalidad alta de hasta 1.200 mOsm. Por tanto, ante una carga de solutos media el volumen mínimo de orina puede ser tan bajo como 0,5 l/día:

$$\dot{V} = \frac{\text{osmoles excretados/día}}{U_{Osm}} = \frac{\text{600 miliosmoles/día}}{\text{1.200 mOsm}} = 0{,}5 \text{ l/día} \qquad \textbf{(38-4)}$$

Por tanto, el riñón es capaz de diluir la orina unas 7 veces con respecto al plasma sanguíneo, pero también es capaz de concentrarla unas 4 veces. La insuficiencia renal disminuye tanto la capacidad de concentración como la de dilución.

El aclaramiento de agua libre (C_{H_2O}) es positivo si el riñón produce orina menos concentrada que el plasma y es negativo si el riñón produce orina más concentrada que el plasma

Podemos considerar que una muestra de orina consta de dos componentes: 1) el volumen que sería necesario para disolver todos los solutos excretados a una concentración que fuese isoosmótica con el plasma sanguíneo, y 2) el volumen de agua pura o **agua libre de solutos,** o simplemente **agua libre,** que debería añadirse (o sustraerse) al volumen previo para justificar el volumen total de orina. Como ya se ha comentado, el riñón genera agua libre en la luz tubular reabsorbiendo solutos,

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

booksmedicos.org

booksmedicos.org

TABLA 38-1 Entrada y salida de agua

ENTRADA	
FUENTE	**VOLUMEN (ml)**
Líquidos ingeridos	1.200
Alimentos ingeridos	1.000
Metabolismo	300
Total	2.500
SALIDA	
RUTA	**VOLUMEN (ml)**
Orina	1.500
Heces	100
Piel/sudor	550
Aire exhalado	350
Total	2.500

Modificada de Valtin H: Renal Dysfunction: Mechanisms Involved in Fluid and Solute Imbalance. Boston, Little, Brown, 1979, p. 21.

principalmente NaCl, en mayor cantidad que agua a lo largo de segmentos de la nefrona con una permeabilidad baja al agua. Cuando el riñón genera agua libre la orina se diluye (hipoosmótica). Por el contrario, cuando el riñón elimina agua de un líquido isoosmótico la orina se concentra (hiperosmótica). La orina es isoosmótica con el plasma cuando el riñón ni añade ni sustrae agua libre desde el líquido isoosmótico.

La diuresis es la suma de la tasa a la cual el riñón excreta la orina isoosmótica **(aclaramiento osmolal, C_{Osm})** y de la tasa a la cual excreta agua libre, o **aclaramiento de agua libre (C_{H_2O}):**

$$\dot{V} = C_{Osm} + C_{H_2O} \qquad \textbf{(38-5)}$$

Por supuesto, el C_{H_2O} es negativo (es decir, excreción de agua libre negativa) si el riñón elimina agua libre y produce una orina concentrada. Podemos calcular el C_{Osm} de la misma forma que el aclaramiento de cualquier sustancia de la sangre (v. pág. 731):

$$C_{Osm} = \frac{U_{Osm} \cdot \dot{V}}{P_{Osm}} \qquad \textbf{(38-6)}$$

La P_{Osm} es la osmolalidad del plasma sanguíneo. El aclaramiento osmolal es el volumen hipotético de sangre que los riñones limpian por completo de solutos (u osmoles) por unidad de tiempo. Por ejemplo, si la excreción de solutos diaria ($U_{Osm} \cdot \dot{V}$) está fija a 600 miliosmoles/día y la P_{Osm} es de 300 miliosmoles/l, entonces la ecuación 38-6 nos dice que el C_{Osm} tiene un valor fijo de 2 l/día.

Podemos calcular el C_{H_2O} solamente mediante sustracción:

$$C_{H_2O} = \dot{V} - C_{Osm} \qquad \textbf{(38-7)}$$

De hecho, el C_{H_2O} no se adapta a la definición habitual del «aclaramiento» porque el C_{H_2O} no es $(U_{H_2O} \cdot \dot{V})/P_{H_2O}$. No obstante, esta denominación aparentemente inapropiada ha sido aceptada por los fisiólogos renales y por los nefrólogos. N38-1

El rango de valores del C_{H_2O} para el riñón humano guarda relación con los extremos de la osmolalidad de la orina, tal y como se muestra en los tres ejemplos siguientes.

Orina isoosmótica Si las osmolalidades de la orina y el plasma son las *mismas* ($U_{Osm} = P_{Osm}$), entonces el aclaramiento osmolal es igual al flujo de orina:

$$C_{Osm} = \frac{U_{Osm} \cdot \dot{V}}{P_{Osm}} = \frac{300 \text{ miliosmoles/l} \times 2 \text{ l/día}}{300 \text{ miliosmoles/l}} = 2 \text{ l/día} = \dot{V} \qquad \textbf{(38-8)}$$

Por tanto, la ecuación 38-7 nos dice que el C_{H_2O} debe ser cero.

Orina diluida Si la orina es más diluida que el plasma ($\dot{V} > C_{Osm}$), la diferencia entre $\dot{V}$ y C_{Osm} es el **C_{H_2O} positivo.** Cuando el riñón *diluye la orina al máximo* hasta 40 mOsm, el flujo de orina total ($\dot{V}$) deberá ser de unos 15 l/día, y el C_{H_2O} es un valor positivo de 13 l/día (v. ecuación 38-3):

$$\text{Dilución máxima: } \begin{aligned} C_{H_2O} &= \dot{V} - C_{Osm} \\ C_{H_2O} &= 15 \text{ l/día} - 2 \text{ l/día} \\ &= +13 \text{ l/día} \end{aligned} \qquad \textbf{(38-9)}$$

Orina concentrada Si la orina está más concentrada que el plasma ($\dot{V} < C_{Osm}$), entonces la diferencia entre $\dot{V}$ y C_{Osm} es una cifra negativa y el **C_{H_2O} negativo.** Cuando el riñón *concentra al máximo* la orina hasta 1.200 mOsm, el flujo de orina total deberá ser de 0,5 l/día, y el C_{H_2O} es un valor negativo de 1,5 l/día (v. ecuación 38-4):

$$\text{Concentración máxima: } \begin{aligned} C_{H_2O} &= \dot{V} - C_{Osm} \\ C_{H_2O} &= 0{,}5 \text{ l/día} - 2 \text{ l/día} \\ &= -1{,}5 \text{ l/día} \end{aligned} \qquad \textbf{(38-10)}$$

Así pues, los riñones pueden generar un C_{H_2O} grande de hasta +13 l/día en condiciones de dilución máxima o tan pequeño como −1,5 l/día en condiciones de concentración máxima. Este amplio abanico de C_{H_2O} representa el intento del riñón por estabilizar la osmolalidad del líquido extracelular a la vista de las cargas cambiantes de solutos o de agua.

TRANSPORTE DEL AGUA POR LOS DIFERENTES SEGMENTOS DE LA NEFRONA

El riñón concentra la orina conduciendo agua mediante osmosis desde la luz tubular hacia un intersticio hiperosmótico

El riñón genera orina *diluida* bombeando sales fuera del lumen de los segmentos tubulares que son relativamente impermeables al agua. Lo que queda detrás es un líquido tubular hipoosmótico (diluido) con respecto a la sangre.

¿Cómo generan los riñones orina *concentrada*? Una estrategia podría ser bombear agua de forma activa sacándola de la luz tubular. Sin embargo, el bombeo de agua no existe (v. págs. 127-128). En su lugar, el riñón utiliza la osmosis como fuerza impulsora con el fin de concentrar el contenido de la luz tubular. El riñón genera este gradiente osmótico creando un líquido

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N38-1 Aclaramiento de agua «con menos osmolalidad efectiva» frente a aclaramiento de agua «menos osmolal»

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

En el texto hemos definido el **aclaramiento de agua libre** como el aclaramiento del agua desprovista de *todos* los solutos. Sin embargo, si estuviésemos interesados en cómo una ganancia o una pérdida de agua podrían afectar al volumen celular, realmente estaríamos interesados en el aclaramiento del agua que está desprovista de solutos *impermeables* o *efectivos* (v. la descripción de la osmolalidad efectiva en las págs. 132-133). Estos osmoles efectivos no incluyen a la **urea,** ya que las células por lo general son sumamente permeables a la urea gracias a la presencia de vías de transporte para ella (v. pág. 770). Por tanto, puede ser de utilidad considerar el aclaramiento del agua que está desprovista de todos los osmoles efectivos. Irónicamente definiremos este **aclaramiento de agua con menos osmolalidad efectiva** para distinguirlo del aclaramiento de agua libre clásico, que es el **aclaramiento de agua menos osmolal.**

La urea puede ser uno de los principales contribuyentes de la osmolalidad de la orina (U_{Osm}) y ser de este modo un contribuyente importante del **aclaramiento osmolal (C_{Osm}):**

$$C_{Osm} = \frac{U_{Osm} \cdot \dot{V}}{P_{Osm}} \qquad \textbf{(NE 38-1)}$$

La ecuación NE 38-1 anterior es también la ecuación 38-6. Como la urea se equilibra libremente a través de las membranas celulares no influye en la *osmolalidad plasmática efectiva* ($P_{efectiva\text{-}Osm}$) ni en la distribución del agua entre las células y el líquido extracelular. De este modo podríamos convertir la ecuación NE 38-1 en una expresión para el aclaramiento *osmolal efectivo* sustituyendo la $U_{efectiva\text{-}Osm}$ por U_{Osm} y la $P_{efectiva\text{-}Osm}$ por P_{Osm} en la ecuación NE 38-1. La nueva expresión resultante para el **aclaramiento osmolal efectivo ($C_{efectivo\text{-}Osm}$)** es:

$$C_{efectivo\text{-}Osm} = \frac{U_{efectiva\text{-}Osm} \cdot \dot{V}}{P_{efectiva\text{-}Osm}} \qquad \textbf{(NE 38-2)}$$

Obsérvese que en el numerador y en el denominador solo estamos considerando los *osmoles efectivos* en la orina y en el plasma.

Por analogía con la ecuación 38-7, el aclaramiento de agua con menos osmolalidad efectiva es:

$$C^*_{H_2O} = \dot{V} - C_{efectivo\text{-}Osm}$$
$$C^*_{H_2O} = \dot{V} - \frac{U_{efectiva\text{-}Osm} \cdot \dot{V}}{P_{efectiva\text{-}Osm}} \qquad \textbf{(NE 38-3)}$$

Como las concentraciones plasmáticas de urea suelen ser bastante bajas (es decir, $P_{efectiva\text{-}Osm} \cong P_{Osm}$), el tema importante es la magnitud con la que la urea contribuye a la osmolalidad total de la orina (es decir, la magnitud con la cual la U_{Osm} supera a la $U_{efectiva\text{-}Osm}$).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

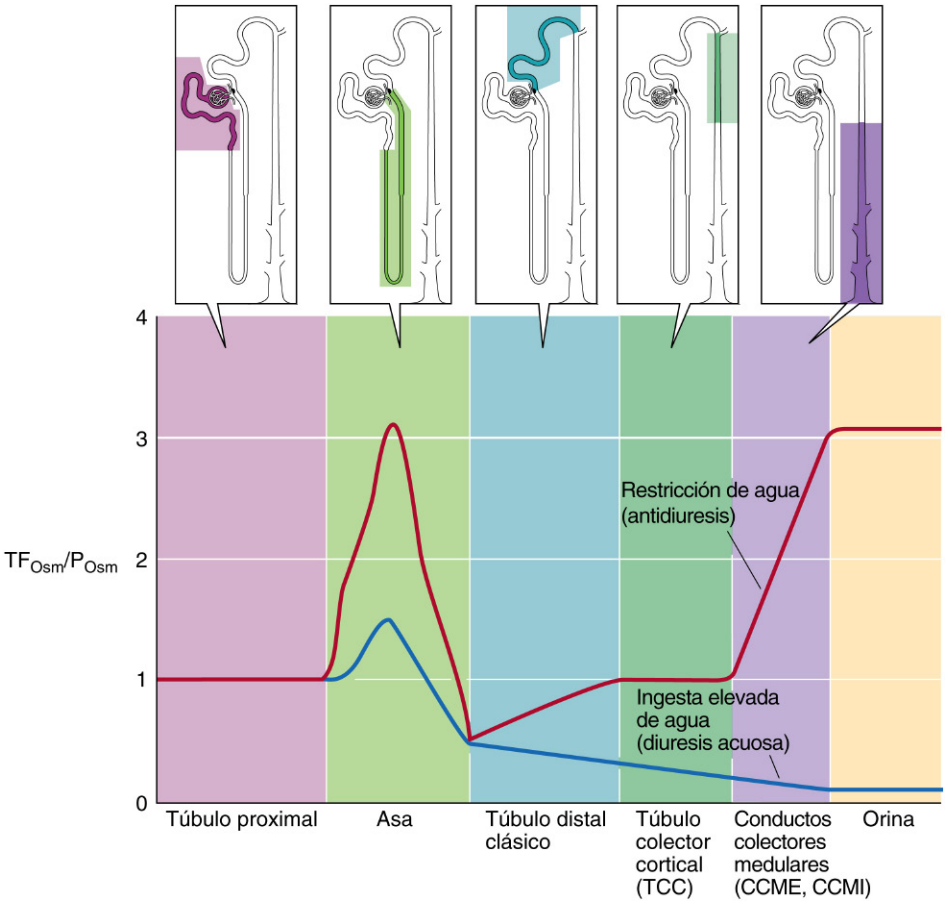


Figura 38-1 Osmolalidad relativa del líquido del túbulo a lo largo de la nefrona. En el eje *y* se representa el cociente de la osmolalidad del líquido del túbulo (TF_{Osm}) con la osmolalidad del plasma (P_{Osm}); en el eje *x* se representa la distancia a lo largo de la nefrona. El registro en rojo es el perfil de la osmolalidad relativa (es decir, TF_{Osm}/P_{Osm}) en el caso de una restricción de agua, mientras que los registros en azul son el perfil para una ingesta excesiva de agua. (Datos de Gottschalk CW: Micropuncture studies of tubular function in the mammalian kidney. Physiologist 4:33-55, 1961.)

intersticial hiperosmótico en un compartimento confinado, la médula renal. El paso final para lograr una orina hiperosmótica, controlada por la permeabilidad regulada al agua, consiste en permitir que la luz del conducto colector medular (CCM) se equilibre con el intersticio hiperosmótico, dando lugar a una orina concentrada.

Aunque la absorción neta de H_2O ocurre a lo largo de toda la nefrona, no todos los segmentos modifican la osmolalidad del líquido tubular. El túbulo proximal, *independientemente de la osmolalidad final de la orina,* reabsorbe dos tercios del líquido filtrado isoosmóticamente (es decir, el líquido reabsorbido tiene casi la misma osmolalidad que el plasma). El asa de Henle y el túbulo contorneado distal (TCD) reabsorben más sal que agua, de modo que el líquido del túbulo que abandona el TCD es hipoosmótico. *El que la orina final esté diluida o concentrada* dependerá de si se produce reabsorción de agua en los segmentos más distales: los túbulos colectores inicial y cortical (TCI y TCC) y los conductos colectores medulares externo e interno (CCME y CCMI). La **arginina-vasopresina (AVP),** llamada también **hormona antidiurética (ADH),** regula el porcentaje variable de reabsorción de agua en estos cuatro segmentos de la nefrona. En la figura 13-9 se muestra la estructura de la AVP.

El líquido tubular es isoosmótico en el túbulo proximal, se diluye en el asa de Henle y a continuación permanece diluido o se concentra al final del conducto colector

La figura 38-1 muestra dos ejemplos de cómo cambia la osmolalidad del líquido tubular (expresada como el cociente TF_{Osm}/P_{Osm}) a lo largo de la nefrona. El primero es un caso de restricción de agua en el que los riñones concentran la orina al máximo y excretan un volumen mínimo de agua **(antidiuresis).** El segundo es un caso de ingestión excesiva de agua en el que los riñones producen un gran volumen de orina diluida **(diuresis acuosa).** En ambos casos el líquido del túbulo no cambia su osmolalidad a lo largo del túbulo proximal y después se vuelve hipotónico con respecto al plasma al final de la rama ascendente gruesa (RAG) del asa de Henle, conocida también como segmento dilutor (v. págs. 757-758). El líquido que sale del TCD es hipoosmótico con respecto al plasma, independientemente de la osmolalidad de la orina final (v. fig. 38-1).

En condiciones de restricción de la ingesta de agua o **hidropenia,** las concentraciones elevadas de AVP aumentan la permeabilidad al agua de la nefrona desde el TCI al final del CCMI. Como resultado, la osmolalidad del líquido tubular aumenta a lo largo del TCI (v. fig. 38-1, curva roja) alcanzando la osmolalidad

booksmedicos.org

booksmedicos.org

del intersticio cortical, que es la misma que la osmolalidad del plasma (~290 mOsm), hacia el final de este segmento de la nefrona (también al final del túbulo distal clásico en la fig. 38-1). A lo largo del TCC no se produce ningún aumento adicional de la osmolalidad, ya que el líquido del túbulo ya está en equilibrio osmótico con el intersticio cortical circundante. Sin embargo, la osmolalidad luminal aumenta bruscamente en los CCM a medida que el líquido del túbulo se equilibra con el intersticio medular circundante, el cual se vuelve cada vez más hiperosmótico desde la unión corticomedular hasta el vértice de la papila. A la larga, el líquido del túbulo alcanza osmolalidades que son cuatro veces mayores que las del plasma. De este modo, los CCM son responsables de concentrar la orina final.

En resumen, los dos elementos clave de la producción de una orina concentrada son: 1) el intersticio medular hiperosmótico que proporciona el gradiente osmótico, y 2) la AVP que eleva la permeabilidad al agua de la nefrona distal. En el apartado siguiente comentaremos cómo genera el riñón esta hiperosmolalidad intersticial y en el último apartado se comentará el papel de la AVP.

En condiciones de **sobrecarga de agua,** la disminución de la concentración de AVP provoca que la permeabilidad al agua de la nefrona distal se mantenga baja. Sin embargo, la reabsorción continuada de NaCl a lo largo de la nefrona distal separa de manera eficaz la sal del agua y deja que el líquido restante en la luz tubular sea relativamente hipoosmótico. De este modo, el líquido del túbulo va aumentando progresivamente su hipoosmolalidad desde el TCD hasta el resto de la nefrona (v. fig. 38-1, curva azul).

GENERACIÓN DE UNA MÉDULA Y UNA ORINA HIPEROSMÓTICAS

Para comprender los mecanismos implicados en la formación de una orina hiperosmótica o hipoosmótica es preciso saber: 1) las características de permeabilidad del agua y los solutos de cada segmento tubular; 2) el gradiente osmótico entre la luz del túbulo y su intersticio circundante; 3) los mecanismos de transporte activo que generan un intersticio medularmente hiperosmótico, y 4) los mecanismos de «intercambio» que mantienen al compartimento medular hiperosmótico.

La médula renal es hiperosmótica con respecto al plasma sanguíneo durante la antidiuresis (flujo de orina bajo) y la diuresis acuosa

El asa de Henle desempeña un cometido crucial, tanto en la dilución como en la concentración de la orina. Las funciones más importantes del asa son eliminar NaCl desde la luz, en mayor medida que agua, y depositarlo en el intersticio de la médula renal. Al separar el NaCl del agua en la luz del túbulo, el asa de Henle participa *directamente* en la formación de una orina diluida. Por el contrario, como la RAG deposita este NaCl en el intersticio medular volviéndolo hiperosmótico, el asa de Henle es un responsable *indirecto* de la elaboración de una orina concentrada. Como comentaremos más adelante, la urea también contribuye a la hiperosmolalidad de la médula.

La figura 38-2*A* muestra los valores aproximados de la osmolalidad en el líquido tubular y el intersticio durante una *antidiuresis,* producida por ejemplo por una restricción de agua. La figura 38-2*B* muestra la información comparable durante una *diuresis acuosa,* producida por ejemplo por una ingesta excesiva de agua. En *ambas* situaciones la osmolalidad intersticial aumenta progresivamente desde la corteza al vértice de la médula (gradiente de osmolalidad corticomedular). La diferencia entre estas dos situaciones es que la osmolalidad intersticial máxima durante la antidiuresis, de unos 1.200 mOsm (v. fig. 38-2*A*), es más del doble que la alcanzada durante la diuresis acuosa de unos 500 mOsm (v. fig. 38-2*B*).

Como el NaCl es bombeado hacia el exterior de la RAG, que es bastante impermeable al agua, el líquido del túbulo al final de este segmento es hipoosmótico con respecto al intersticio cortical durante la antidiuresis y durante la diuresis acuosa. Sin embargo, más allá de la RAG, las osmolalidades luminales difieren considerablemente entre la antidiuresis y la diuresis acuosa. En la *antidiuresis* el líquido va concentrándose progresivamente desde el TCI hasta el final de la nefrona (v. fig. 38-2*A*). Por el contrario, en la *diuresis acuosa* la hipoosmolalidad del líquido del túbulo se acentúa aún más a medida que el líquido pasa a lo largo de los segmentos que van desde el TCD hasta el final de los segmentos de la nefrona, que son relativamente impermeables al agua, y se sigue bombeando NaCl fuera de la luz (v. fig. 38-2*B*). Durante la *antidiuresis* el líquido del túbulo en el TCI, el TCC, el CCME y el CCMI se equilibra más o menos con el intersticio, pero esto no ocurre durante la *diuresis acuosa.* Esta notable diferencia del equilibrio osmótico refleja la acción de la AVP, que aumenta la permeabilidad al agua en cada uno de los cuatro segmentos mencionados anteriormente.

El transporte de NaCl solo genera un gradiente de unos 200 mOsm a través de cualquier porción de la rama ascendente, pero un intercambio a contracorriente puede multiplicar este efecto unitario para generar un gradiente de unos 900 mOsm entre la corteza y la papila

El desarrollo y el mantenimiento de la hiperosmolalidad en el intersticio medular dependen del transporte neto desde la luz al intersticio de NaCl a través de la pared bastante impermeable al agua de la rama ascendente del asa de Henle. Esta reabsorción de sal aumenta la osmolalidad del intersticio y disminuye la osmolalidad del líquido en el lumen. El gradiente de concentración de NaCl limitante que puede desarrollar el túbulo en cualquier punto a lo largo de su longitud es de solamente unos 200 mOsm, y dicha concentración no podría explicar por sí sola la capacidad del riñón para elevar la osmolalidad de la papila hasta los 1.200 mOsm. El riñón puede alcanzar estos niveles de solutos solamente porque las horquillas del asa de Henle crean un mecanismo de flujo de contracorriente que multiplica el gradiente *transversal* «unitario» de 200 mOsm. El resultado es un gradiente osmótico de 900 mOsm a lo largo del eje de la luz de la rama ascendente y del eje corticomedular del intersticio. Aparte de la forma en horquilla del asa de Henle, un patrón diferente de las permeabilidades a las sales y al agua a lo largo del asa también contribuye a la multiplicación osmótica.

La figura 38-3 muestra un modelo simplificado y esquemático de un sistema **multiplicador de contracorriente.** N38-2 El riñón en este ejemplo establece un gradiente osmótico longitudinal de 300 mOsm desde la corteza (300 mOsm) hasta la papila (600 mOsm) repitiendo (es decir, multiplicando) un efecto unitario que es capaz de generar un gradiente osmótico transepitelial de solamente 200 mOsm. Por supuesto, si hubiésemos usado más ciclos podríamos haber generado un gradiente corticomedular incluso mayor. Por ejemplo, después de 39 ciclos en nuestro ejemplo, la osmolalidad intersticial en el vértice del asa de Henle sería de unos 1.200 mOsm. Por tanto, la disposición en contracorriente del asa

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N38-2 Simplificaciones del modelo de multiplicador de contracorriente en la figura 38-3

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

El modelo mostrado en la figura 38-3 está simplificado en varios aspectos:

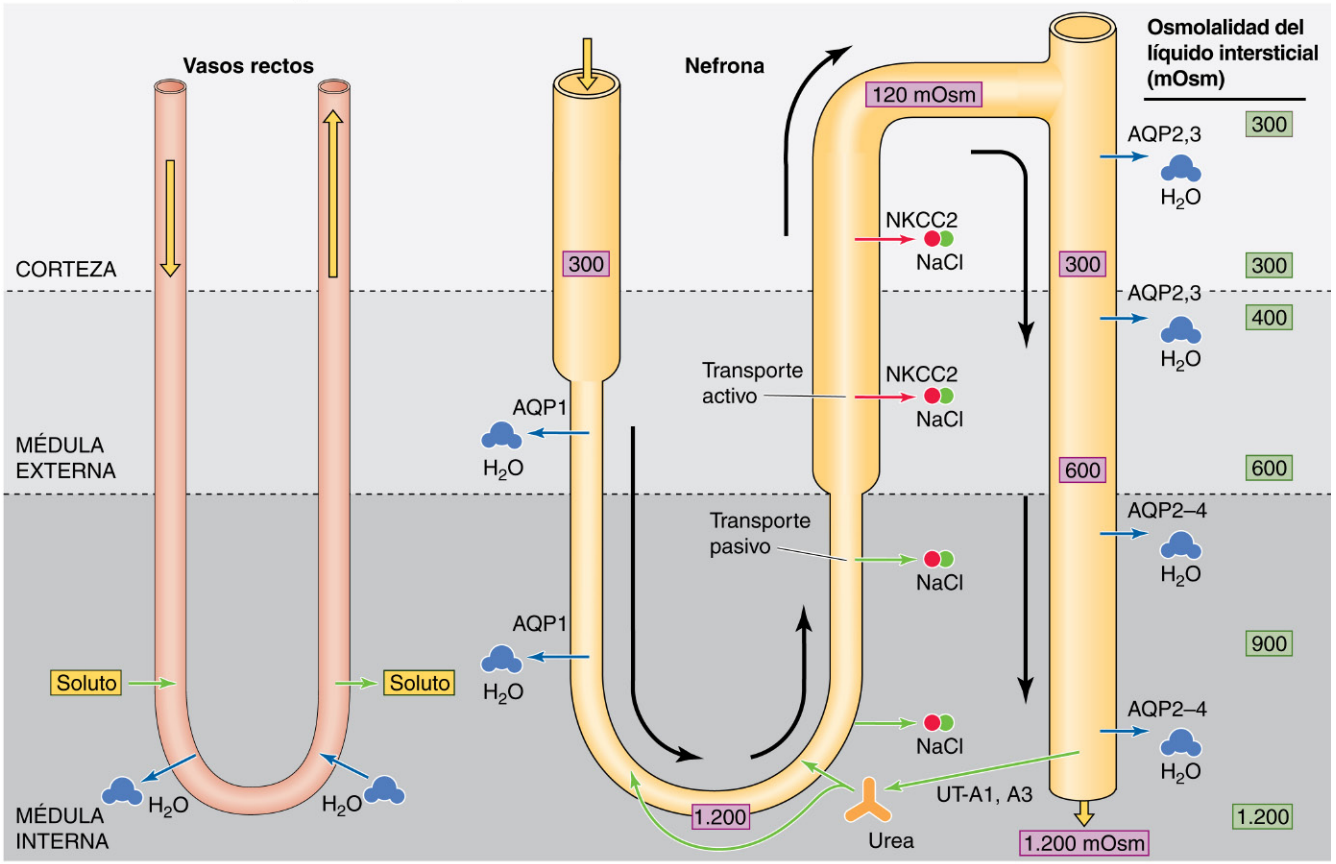
- Quizás la simplificación más significativa es que consideramos a la rama ascendente uniformemente funcional desde abajo hasta arriba. De hecho, la parte inferior de la rama ascendente es «fina» (RAF), mientras que la parte superior es «gruesa» (RAG). Tanto la RAF como la RAG separan la sal del agua pero por mecanismos sumamente diferentes. Como se comentó en el texto, el «efecto unitario» es el resultado de la reabsorción pasiva de NaCl en la rama ascendente *fina* y la reabsorción activa de NaCl en la rama ascendente *gruesa* (v. pág. 811).
- Asumimos que en cada sitio la rama ascendente establece un gradiente transepitelial de 200 mOsm.
- En la figura 38-3 separamos la generación del efecto unitario (columna de la izquierda) del movimiento axial del líquido a lo largo del asa (columna de la derecha). De hecho, ambos ocurren simultáneamente.
- En la figura 38-3 solo se consideran cuatro ciclos en lugar del número de ciclos esencialmente ilimitado en el riñón real. De este modo, en nuestro ejemplo alcanzamos una osmolalidad de solamente 600 mOsm en el vértice del asa, mientras que un valor de 1.200 mOsm sería algo más realista. Más repeticiones generarían una osmolalidad mayor en el vértice.
- El modelo no incluye ninguna disipación del gradiente a lo largo del eje corticomedular por difusión o por lavado gracias al flujo sanguíneo medular. En el texto señalamos que, al cabo de los 39 ciclos de nuestro modelo, a la larga lograríamos una osmolalidad de 1.200 mOsm en el vértice del asa. Lo que *no* dijimos es que si hubiéramos continuado con *más* repeticiones habríamos alcanzado osmolalidades incluso mayores, pero poco realistas. En el riñón real, un equilibrio entre el efecto unitario y el lavado crearía un gradiente de osmolalidad corticomedular estable.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

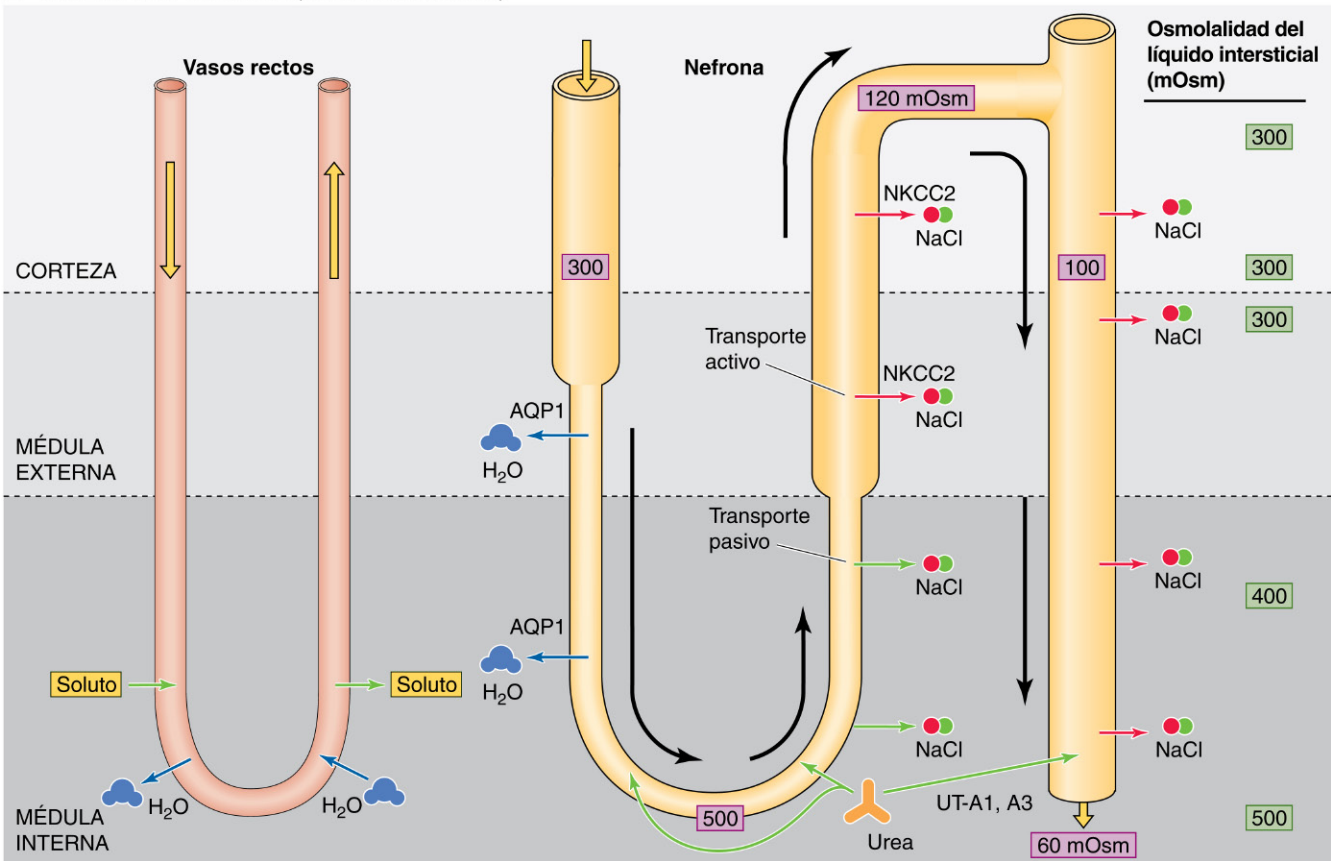
booksmedicos.org

booksmedicos.org

A RESTRICCIÓN DE AGUA (ANTIDIURESIS)



B INGESTA ALTA DE AGUA (DIURESIS ACUOSA)



booksmedicos.org

booksmedicos.org

Figura 38-2 Nefrona y osmolalidades intersticiales. **A,** Restricción de agua (antidiuresis). **B,** Ingesta elevada de agua (diuresis acuosa). Las cifras en los cuadros son osmolalidades (en mOsm) a lo largo de la luz de la nefrona y a lo largo del eje corticomedular del intersticio. En **A** los valores de osmolalidad intersticial en los cuadros en verde proceden de la figura 38-7. El flujo de salida de sangre desde los vasos rectos es mayor que el flujo de entrada, lo cual refleja la captación de agua reabsorbida desde los conductos colectores. Las flechas azules indican movimientos pasivos del agua. Las flechas verdes indican movimientos pasivos de los solutos. Las flechas rojas indican movimientos activos de los solutos. NKCC2, cotransportador 2 de Na/K/Cl.

de Henle amplifica el trabajo osmótico que puede realizar una sola célula de la rama ascendente. La longitud del asa de Henle en los mamíferos, comparada con el grosor de la corteza renal, determina la osmolalidad máxima de la médula. N38-3

En el último panel de la figura 38-3 hemos incluido en el modelo al conducto colector para mostrar el resultado final de la concentración de la orina: se logra una orina concentrada permitiendo que el líquido en el conducto colector se equilibre osmóticamente con el intersticio hiperosmótico.

El efecto unitario es el resultado de la reabsorción pasiva de NaCl en la rama ascendente fina y la reabsorción activa de NaCl en la RAG

Hasta ahora hemos tratado la rama ascendente como un epitelio uniforme desde el punto de vista funcional que es capaz de generar un gradiente de 200 mOsm entre la luz y el intersticio a través de una barrera relativamente impermeable al agua. Sin embargo, la parte más baja de la rama ascendente es «fina» (RAF), mientras que la parte superior es «gruesa» (RAG). Tanto la RAF como la RAG separan la sal del agua, pero transportan el NaCl mediante mecanismos sumamente diferentes. La **RAG** mueve el NaCl desde la luz hacia el intersticio a través de rutas transcelulares y paracelulares (v. fig. 35-4*B*). Para la vía transcelular, la célula de la RAG capta Na^+ y Cl^- mediante un cotransportador apical de Na/K/Cl y los exporta a la sangre usando bombas basolaterales de Na-K y canales de Cl^-. Para la vía paracelular, el voltaje transepitelial positivo de la luz impulsa al Na^+ desde la luz a la sangre a través de las uniones estrechas. Gracias a estas dos vías la RAG puede generar un **efecto unitario** de hasta unos 200 mOsm.

Por el contrario, el movimiento del Na^+ y el Cl^- desde la luz al intersticio de la **RAF** parece ser un proceso completamente pasivo. Durante el debate del mecanismo de la reabsorción del NaCl en la RAF, varios investigadores señalaron que resultaba difícil imaginar cómo una serie de células extraordinariamente finas de la RAF, con su escasez de mitocondrias, podrían llevar a cabo un transporte activo de solutos tan intenso. Como la concentración de NaCl en la luz supera a la del intersticio de la médula interna, el NaCl se reabsorbe pasivamente. La cuestión clave para este modelo es: ¿cómo aumentó tanto la [NaCl] luminal en la RAF?

El trabajo de concentración del NaCl en la luz se realizó antes, cuando el líquido estaba en la **rama descendente fina (RDF)** de las nefronas yuxtamedulares. Esta RDF posee tres características que le permiten concentrar el NaCl luminal: 1) la RDF posee una permeabilidad alta al agua gracias a la expresión de la acuaporina 1 (AQP1); 2) la RDF tiene una permeabilidad muy baja al NaCl y una permeabilidad a la urea finita por la presencia del transportador de urea UT-A2, y 3) el intersticio de la médula interna posee una [NaCl] y de [urea] sumamente altas. Las concentraciones intersticiales altas del NaCl y la urea proporcionan la energía osmótica necesaria para la reabsorción pasiva del agua, que secundariamente concentra el NaCl en la luz de la RDF.

Las $[Na^+]$, $[Cl^-]$ y de [urea] en el intersticio aumentan a lo largo del eje que va desde la corteza hasta el vértice de la papila de la médula renal (fig. 38-4). En la médula *externa,* una elevación notoria en la $[Na^+]$ y de $[Cl^-]$ intersticial secundaria al bombeo de NaCl fuera de la RAG (v. pág. 731) es la principal responsable de producir la hiperosmolalidad. Aunque la urea contribuye de manera escasa en la porción más externa de la médula externa, la [urea] se eleva de forma notoria desde la zona intermedia de la médula externa hacia la papila. En el vértice de la papila, tanto la urea como el NaCl contribuyen cada uno a la mitad de la osmolalidad intersticial. Como comentaremos en el apartado siguiente, este perfil de aumento gradual de la [urea] intersticial en la médula interna (v. fig. 38-4) es el resultado de las permeabilidades singulares al agua y la urea de los túbulos y conductos colectores (v. fig. 38-2*A*).

Podemos comprender cómo la RDF eleva de forma pasiva la [NaCl] en la luz por encima del valor del intersticio sabiendo de qué manera el NaCl y la urea contribuyen a la elevada osmolalidad del intersticio medular interno. El NaCl es el principal soluto en la luz en el vértice de la papila, pero la urea contribuye también a la osmolalidad luminal. A medida que el líquido luminal dobla la esquina y se mueve en dirección ascendente hacia la RAF, se encuentra con un epitelio sumamente diferente que ahora es impermeable al agua pero permeable al NaCl. El canal de Cl^- ClC-K1, localizado selectivamente en la RAF, probablemente desempeñe un cometido crucial en esta reabsorción pasiva del NaCl. De hecho, los ratones que carecen de este canal tienen un defecto para concentrar la orina. En el vértice de la papila intersticial las $[Na^+]$ y de $[Cl^-]$ son de unos 300 mM (v. fig. 38-4). Las $[Na^+]$ y la $[Cl^-]$ luminales, cada una por encima de 300 mM, proporcionan un gradiente sustancial para la reabsorción transcelular pasiva del Na^+ y el Cl^-. Como veremos en el apartado siguiente, la urea entra en la RAF de forma pasiva gracias a la existencia de un gradiente favorable y a que la permeabilidad de la RAF para la urea es mayor que la de la RDF. La entrada de urea se opone al trabajo osmótico logrado mediante la reabsorción pasiva del NaCl. Aunque el mecanismo y la magnitud del efecto unitario son diferentes en la RAF y en la RAG, el resultado es el mismo. A cualquier nivel, la osmolalidad en la luz de la rama ascendente es menor que en el intersticio.

El CCMI reabsorbe urea produciendo valores altos de urea en el intersticio de la médula interna

Como la urea procede de la degradación proteica, su aporte al riñón, y por tanto la contribución de la urea a la hiperosmolalidad medular, es mayor con el consumo de dietas ricas en proteínas. De hecho, los investigadores saben desde hace tiempo que cuanto mayor sea el contenido de proteínas en la dieta, mayor será la capacidad de concentración.

Manejo de la urea El manejo renal de la urea es complejo (v. págs. 770-772). El riñón filtra urea en el glomérulo y reabsorbe prácticamente la mitad en el túbulo proximal (fig. 38-5, paso 1). En las nefronas yuxtamedulares, la RDF y la RAF secretan

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N38-3 Espectro de las capacidades de concentración urinaria entre los diferentes mamíferos

Colaboración de Erich Windhager y Gerhard Giebisch

La teoría de la multiplicación por contracorriente proviene de la observación de que la osmolalidad de la orina final en especies distintas es aproximadamente proporcional a la longitud *relativa* del asa de Henle. Comparar las longitudes *absolutas* de las asas de Henle es una simplificación grosera, dada la amplia variación en el tamaño absoluto de los riñones en las diferentes especies. Existe una correlación mejor entre la capacidad de concentración máxima y el cociente del grosor medular con el grosor cortical. Por ejemplo, el castor, cuyos riñones carecen de papilas, concentra la orina final al máximo hasta los 600 mOsm y posee un cociente medular/cortical de 1,3. Por otra parte, los seres humanos alcanzan una concentración máxima de unos 1.200 mOsm y tienen un cociente medular/cortical de 3,0. Finalmente, el roedor del desierto *Psammomys,* que puede alcanzar una osmolalidad de la orina de casi 6.000 mOsm, tiene un cociente medular/cortical de 10,7.

Otro factor importante para explicar las diferencias entre especies sobre la capacidad de concentración es el porcentaje de nefronas que poseen asas de Henle largas. Este porcentaje varía desde un 0% (es decir, ausencia total de asas largas) en el castor hasta un 14% en los seres humanos y el 100% en el roedor del desierto *Psammomys*.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

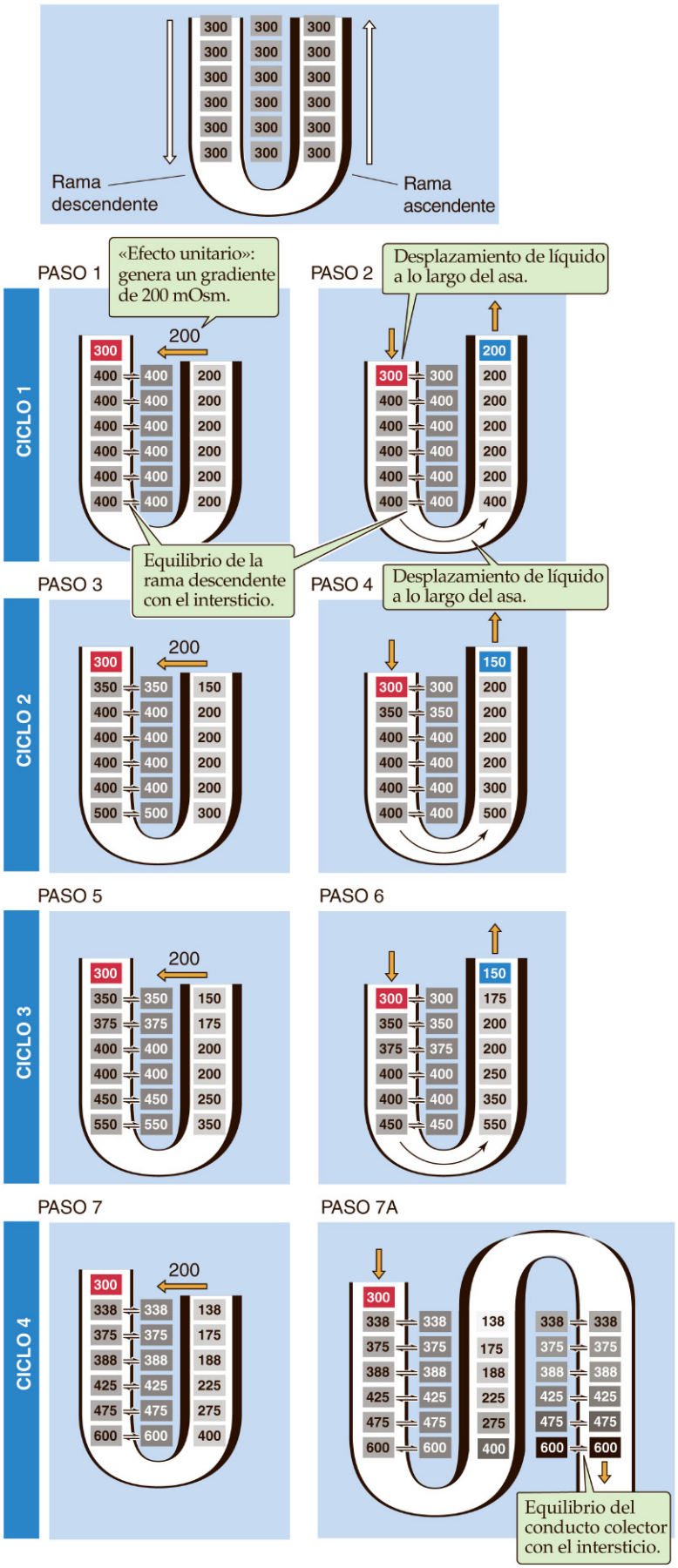


Figura 38-3 Generación escalonada de una osmolalidad intersticial alta mediante un multiplicador en contracorriente. Este ejemplo ilustra paso a paso cómo aumenta la osmolalidad del intersticio medular gracias a un multiplicador en contracorriente situado en el asa de Henle. Los bordes densos de la rama ascendente y la parte inicial del TCD indican que estos segmentos de la nefrona son bastante impermeables al agua, incluso en presencia de AVP. Las cifras se refieren a la osmolalidad (en mOsm) del líquido del túbulo y el intersticio. El panel superior muestra la situación de partida (paso 0) con un líquido isoosmótico (unos 300 mOsm) por las ramas ascendente y descendente y en el intersticio. Cada ciclo consta de dos pasos. **N38-2** El paso 1 es el «efecto unitario»: el transporte de NaCl desde la luz de la rama ascendente del intersticio, que se equilibra instantáneamente con la luz de la rama descendente (pasos 1, 3, 5 y 7). El paso 2 es un «desplazamiento axial» del líquido del túbulo a lo largo del asa de Henle (pasos 2, 4 y 6), con un equilibrio instantáneo entre la rama descendente y el intersticio. Partiendo de las condiciones del paso 0, el primer efecto unitario es la absorción de NaCl a través de la rama *ascendente,* bastante impermeable al agua. En cada nivel asumimos que este efecto unitario crea una *diferencia* de 200 mOsm entre la rama ascendente (que es *impermeable* al agua) y un segundo compartimento: la combinación del intersticio y la rama descendente (la cual es *permeable* al agua). De este modo, la osmolalidad de la rama ascendente disminuye hasta 200 mOsm, mientras que la osmolalidad del intersticio y la rama descendente se eleva hasta los 400 mOsm (paso 1). El desplazamiento de líquido isoosmótico nuevo (unos 300 mOsm) desde el túbulo proximal en la corteza hacia la rama descendente empuja a la columna del líquido tubular a lo largo del asa de Henle *disminuyendo* la osmolalidad en la parte superior de la rama descendente y *aumentando* la osmolalidad en la parte inferior de la rama ascendente. Gracias al equilibrio instantáneo, el intersticio, con un volumen supuestamente despreciable, adquiere la osmolalidad de la rama descendente, diluyendo de este modo la parte superior del intersticio (paso 2). Un segundo ciclo comienza con el transporte neto de NaCl fuera de la rama ascendente (paso 3), lo que de nuevo genera un gradiente osmótico de 200 mOsm en cada nivel transversal entre la rama ascendente por un lado y el intersticio y la rama descendente por otro. Tras el desplazamiento axial del líquido del túbulo y el equilibrio instantáneo de la rama descendente con el intersticio (paso 4), la osmolalidad en la parte inferior de la rama ascendente supera a la del ciclo precedente. Con los ciclos sucesivos, la osmolalidad en el vértice del asa de Henle aumenta progresivamente desde 300 (paso 0) a 400 (paso 1), a 500 (paso 3), a 550 (paso 5) y después hasta 600 mOsm (paso 7). De este modo, el riñón establece en este ejemplo un gradiente osmótico longitudinal de 300 mOsm desde la corteza (300 mOsm) hasta la papila (600 mOsm) repitiendo (es decir, multiplicando) el efecto unitario que es capaz de generar un gradiente osmótico transepitelial de solamente unos 200 mOsm. El paso 7A añade el conducto colector y muestra el acontecimiento final de la concentración de la orina: permitir que el líquido en el conducto colector se equilibre osmóticamente con el intersticio hiperosmótico, lo que producirá una orina concentrada. (Basada en un modelo de Pitts RF: Physiology of the Kidney and Body Fluids. Chicago, Year Book, 1974.)

booksmedicos.org

booksmedicos.org

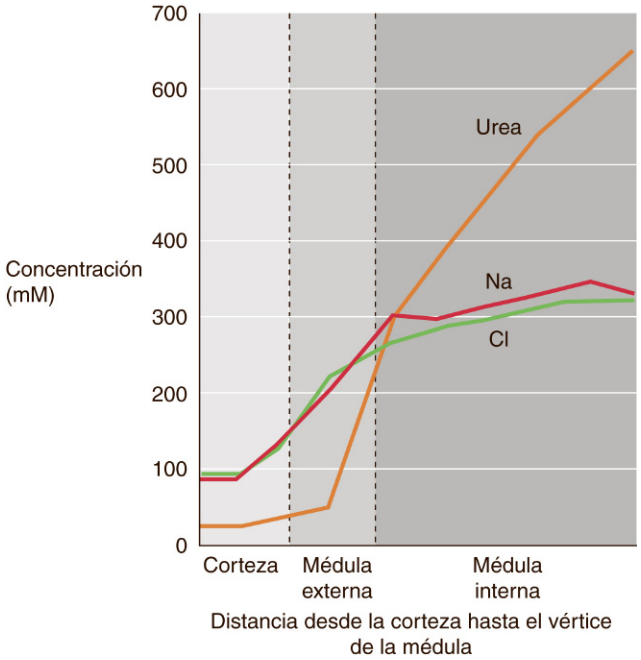


Figura 38-4 Perfiles de concentración del Na^+, el Cl^- y la urea a lo largo del eje corticomedular. Los datos proceden de perros hidropénicos. (Datos de Ullrich KJ, Kramer K, Boylan JW: Present knowledge of the counter-current system in the mammalian kidney. Progr Cardiovasc Dis 3:395-431, 1961.)

urea hacia la luz tubular (v. fig. 38-5, paso 2). Parte de la reabsorción de urea se produce a lo largo de la RAG hasta el TCC (v. fig. 38-5, paso 3). Finalmente, el CCMI reabsorbe urea (v. fig. 38-5, paso 4). El efecto neto es que el riñón excreta menos urea hacia la orina que la que filtra. Dependiendo del flujo de orina (v. fig. 36-2), el porcentaje excretado puede ser tan bajo como el 15% (flujo de orina mínimo) o tan alta como el 65% o más (flujo de orina máximo. Como estamos interesados en comprender el papel de la urea en el establecimiento de un intersticio medular hiperosmótico, en la figura 38-5 consideramos un ejemplo en el que la AVP máxima produce un flujo de orina mínimo (es decir, antidiuresis), una situación que ya se mostró en la figura 38-2*A*.

A medida que el líquido tubular va avanzando por el RAG, la concentración de urea se va haciendo varias veces mayor que la plasmática porque cerca del 100% de la carga filtrada de urea se mantiene, aunque los segmentos iniciales de la nefrona hayan reabsorbido agua. Todos los segmentos de la nefrona, desde la RAG al CCME inclusive, muestran permeabilidades bajas a la urea. Sin embargo, en presencia de AVP todos los segmentos, desde el TCI hasta el final de la nefrona, tienen una permeabilidad a la urea alta y reabsorben líquido continuamente. Como resultado, la [urea] luminal aumenta gradualmente, partiendo desde el TCI y alcanzando una concentración de 8 a 10 veces mayor que en el plasma sanguíneo en el momento en el que el líquido del túbulo llega al final del CCME.

El **CCMI** difiere de manera importante de los tres segmentos distales precedentes: aunque la AVP aumenta *solamente la permeabilidad del agua* en el TCI, el TCC y el CCME, en el CCMI aumenta la *permeabilidad* al agua y la de la *urea*. La concentración luminal de urea en el CCMI y la elevada permeabilidad a la urea de la membrana apical (gracias al transportador **UT-A1;** v. pág. 770) y de la membrana basolateral (gracias al **UT-A3**) favorecen la difusión facilitada de salida de la urea desde la luz del CCMI, a través de las células del CCMI y hacia el intersticio medular (v. fig. 38-5, paso 4). Como resultado, la urea se acumula en el intersticio y contribuye a la mitad de la osmolalidad en la porción más profunda de la médula interna. Además, en la porción externa de la médula interna se produce la reabsorción activa de urea a través de un transportador de Na/urea situado en la membrana apical de la porción inicial del CCMI.

Debido a la acumulación de urea en el intersticio medular interno, su concentración es mayor en el intersticio que en la luz de la **RDF** y la **RAF** de las nefronas yuxtamedulares (es decir, asa larga). Este gradiente de concentración impulsa la urea hacia la RDF gracias al UT-A2 y hacia la RAF gracias a un transportador no identificado (v. fig. 38-5, paso 2). La secreción de urea hacia la RDF y la RAF se justifica por dos observaciones importantes: en primer lugar, aparece más urea (es decir, un porcentaje mayor de la carga filtrada) desde la RAF que la que entró en la RDF. En segundo lugar, como ya se ha señalado, la concentración de urea en la RAG es considerablemente mayor que en el plasma.

Reciclado de la urea Los procesos que acabamos de describir, es decir: 1) absorción de urea desde el CCMI hacia el intersticio (v. fig. 38-5, paso 4), 2) secreción de la urea desde el intersticio hacia las ramas finas (v. fig. 38-5, paso 2) y 3) el aporte de urea hacia la corteza y de vuelta a través de segmentos de la nefrona desde la RAG y el CCMI, son los tres elementos de un bucle. Este **reciclado de la urea** es responsable del aumento de la [urea] en la médula interna. Una pequeña fracción de la urea que deposita el CCMI en el intersticio se desplaza hacia los vasos rectos (v. fig. 38-5, paso 5), de modo que es eliminada de la médula y devuelta hacia las nefronas superficiales o a la circulación general.

La discusión previa se centraba en la situación de *antidiuresis,* en la cual las cifras de AVP son altas y el riñón concentra la urea en la médula interna. La situación contraria describe la *diuresis acuosa,* cuando las cifras de AVP circulantes son bajas. El riñón reabsorbe *menos* agua a lo largo del TCI, el TCC, el CCME y el CCMI. Además, con cifras bajas de AVP el CCMI tiene una permeabilidad *menor* a la urea y al agua. Asimismo, la urea puede secretarse activamente gracias a un intercambiador apical de Na-urea situado en la membrana apical de las porciones más distales del CCMI. Por tanto, durante la diuresis acuosa la concentración de urea intersticial es menor y aparece más urea en la orina.

El intercambio de contracorriente de los vasos rectos y el flujo sanguíneo relativamente bajo minimizan el descenso de la hiperosmolalidad medular

El esquema simplificado para el multiplicador de contracorriente presentado en la figura 38-3 no incluía a los vasos sanguíneos. Si fuésemos a introducir simplemente un vaso sanguíneo recto y permeable desde la papila a la corteza, o viceversa, el flujo sanguíneo disminuiría pronto la hiperosmolalidad papilar que es crucial para concentrar la orina. La figura 38-6*A* muestra a un riñón hipotético con solamente vasos rectos *descendentes*. En este caso la sangre fluiría desde la corteza a la papila y luego saldría del riñón. Como la pared del vaso sanguíneo es permeable a solutos pequeños y al agua, la osmolalidad de la sangre aumentaría gradualmente desde 300 a 1.200 mOsm durante este tránsito desde la corteza a la papila, reflejando una pérdida de agua o una ganancia de solutos. Como estos movimientos ocurren a expensas del intersticio medular, la sangre disminuiría la hiperosmolalidad del intersticio. Cuanto mayor sea el flujo

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

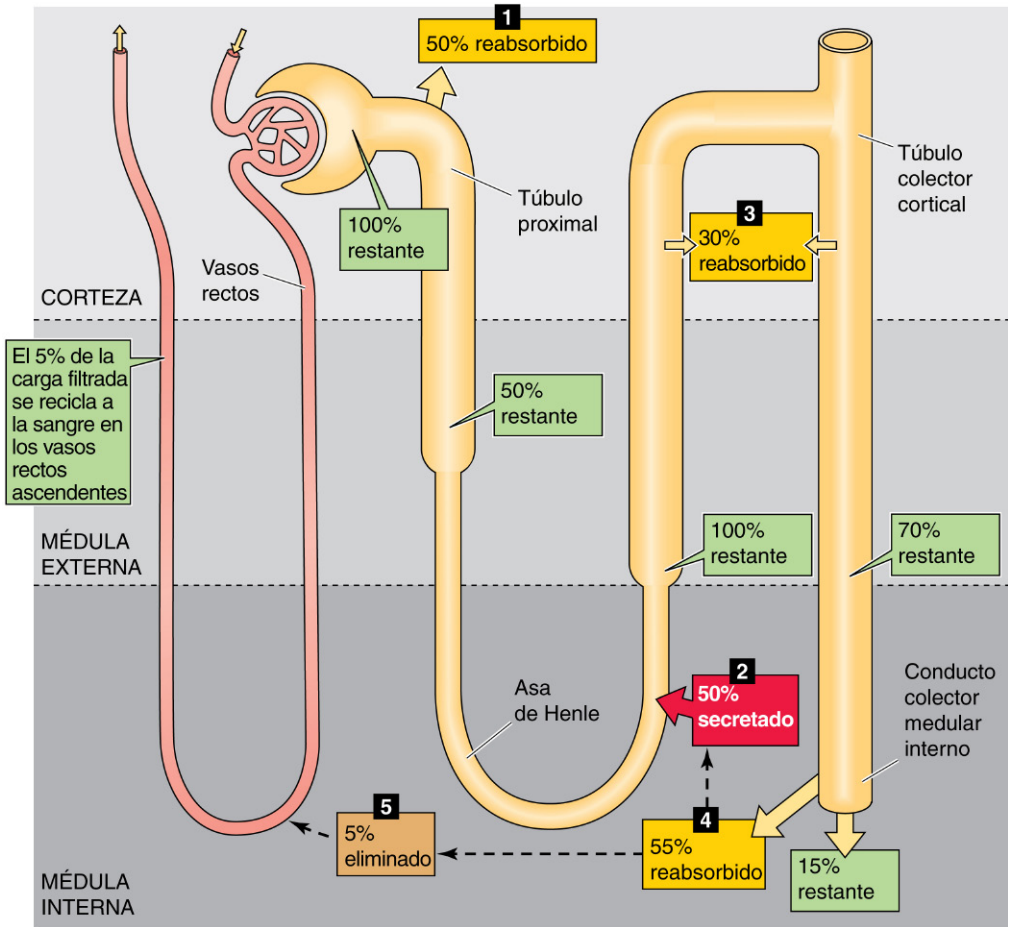


Figura 38-5 Reciclado de la urea. En condiciones de restricción de agua (antidiuresis), los riñones excretan aproximadamente el 15% de la urea filtrada. Los cuadros en amarillo numerados indican el porcentaje de la carga filtrada que *reabsorben* diferentes segmentos de la nefrona. El cuadro en rojo indica el porcentaje de la carga filtrada *secretada* por la RFA y el cuadro marrón indica el porcentaje de la carga filtrada *transportada hacia fuera* por los vasos rectos. Los cuadros en verde indican el porcentaje de la carga filtrada que permanece en la luz en diferentes localizaciones. Los valores en los cuadros son aproximaciones. N38-8

sanguíneo a través de este vaso sanguíneo recto-sin bucles, mayor será el lavado medular.

El riñón solventa el problema del lavado medular de dos formas. En primer lugar, comparado con el flujo sanguíneo en la corteza renal, que es uno de los más elevados (por gramo de tejido) de cualquier tejido en el cuerpo, el flujo sanguíneo a través de la médula es relativamente escaso y se corresponde a no más del 5% al 10% del flujo plasmático renal normal. Este flujo bajo supone un compromiso entre la necesidad de aportar nutrientes y oxígeno a la médula y la necesidad de evitar la disminución de la hiperosmolalidad medular.

En segundo lugar, y bastante más relevante, es que el riñón utiliza una configuración en horquilla, de manera que los vasos rectos descendentes y ascendentes entran y salen por la misma región, lo que genera un eficaz **mecanismo de intercambio a contracorriente** (v. fig. 38-6*B*) de los vasos sanguíneos. Los vasos rectos tienen una configuración en horquilla pero carecen de capacidad para el transporte activo. Comencemos con la estratificación osmótica en el intersticio medular que el multiplicador de contracorriente generó en presencia de valores altos de AVP. Esta estratificación osmótica se debe en parte a un gradiente de $[Na^+] + [Cl^-]$, pero también a un gradiente de concentración de la urea entre la corteza y la papila dirigido de la misma forma (v. fig. 38-4). El NaCl y la urea difunden hacia la luz de los vasos rectos descendentes a medida que la sangre isoosmótica entra en el medio hiperosmótico de la médula, que posee concentraciones altas de NaCl y urea, mientras que el agua se mueve en la dirección contraria. Esta entrada de urea hacia los vasos rectos ocurre mediante difusión facilitada mediada por los transportadores de urea **UT-B1** y **UT-B2** (v. pág. 770). El resultado es que la osmolalidad de la sangre aumenta a medida que la sangre se aproxima al vértice de la horquilla del asa. Cuando la sangre gira y se encamina de cara a la corteza en el interior de los vasos rectos ascendentes, desarrolla a la larga una concentración de solutos mayor que el intersticio que lo rodea. Como consecuencia, el NaCl y la urea difunden ahora desde la luz de los vasos rectos hacia el intersticio, mientras que el agua se mueve hacia los vasos rectos ascendentes.

Vistos en conjunto, estos procesos de intercambio pasivo no solo provocan que los vasos rectos *descendentes* ganen solutos y pierdan agua, sino también que los vasos *ascendentes* pierdan solutos y ganen agua. De este modo, a cualquier nivel, los vasos descendentes y ascendentes intercambian solutos y agua a través y

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N38-8 Reabsorción de la urea en la nefrona distal

Colaboración de Erich Windhager y Gerhard Giebisch

De la urea filtrada en el glomérulo, el túbulo proximal reabsorbe aproximadamente el 50% mediante arrastre de solventes (v. pág. 770), dejando otro 50% en la luz de la nefrona a medida que el líquido entra en la RDF. Como las ramas finas de las nefronas yuxtamedulares (que constituyen hasta el 10% de todas las nefronas) se sumergen en la médula interna (recuérdese que estas son las *únicas* nefronas cuyas asas de Henle se sumergen en la médula interna; v. fig. 33-2), en condiciones antidiuréticas máximas secretan una cantidad de urea equivalente al 50% de la carga total de urea filtrada sumada a lo largo de todas las nefronas. En otras palabras, en el momento en el que el líquido luminal de las nefronas yuxtamedulares alcanza el inicio de la RAG, el contenido de urea luminal debe ser un porcentaje extremadamente alto de la carga filtrada de estas nefronas. Por otra parte, las *nefronas superficiales* tienen el 50% de su carga de urea filtrada restante (el porcentaje no absorbido por sus túbulos proximales) en el momento en el que el líquido llega al inicio de su RAG. Realizando un promedio para la totalidad de las nefronas, las nefronas yuxtamedulares con cifras altas de urea y las nefronas superficiales con valores bajos, el líquido que entra «por término medio» en la RAG tiene una cantidad de urea que se corresponde con el 100% de la carga total filtrada para la totalidad del riñón. Esto es el 100% en el cuadro verde que apunta a la RAG en la figura 38-5.

En la figura 38-5 se señala que en el momento en el que el líquido tubular llega a la unión de la médula externa con la médula interna, solamente permanece el 70% de la carga total filtrada de urea. Como la RAG, el TCD, el TCN y el TCC presentan permeabilidades bajas a la urea, resulta algo sorprendente que haya desaparecido el 30%. El cuadro 3 de la figura muestra que el 30% de la carga total filtrada de urea está reabsorbiéndose. Dos acontecimientos contribuyen a este 30%: 1) en las relativamente pocas nefronas situadas yuxtamedularmente, la [urea] en la RAG y en el TCC es muy alta, proporcionando un gradiente para la pérdida pasiva de urea a la corteza, donde la [urea] intersticial es algo mayor que la del plasma (es decir, unos 5 mM). 2) En el sistema del conducto colector, el líquido procedente de numerosas nefronas superficiales (cada una de ellas con una cantidad relativamente baja de su carga filtrada de urea restante) se mezcla con las relativamente pocas nefronas yuxtamedulares (cada una de ellas con bastante más de su carga de urea filtrada restante), produciendo una mezcla con un valor de urea restante intermedio. De este modo, la mezcla de unos pocos cientos porcentuales restantes (procedentes de las nefronas yuxtamedulares) con el 50% restante (procedente de las nefronas superficiales) contribuye al descenso global del porcentaje de urea restante hasta el 70%.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

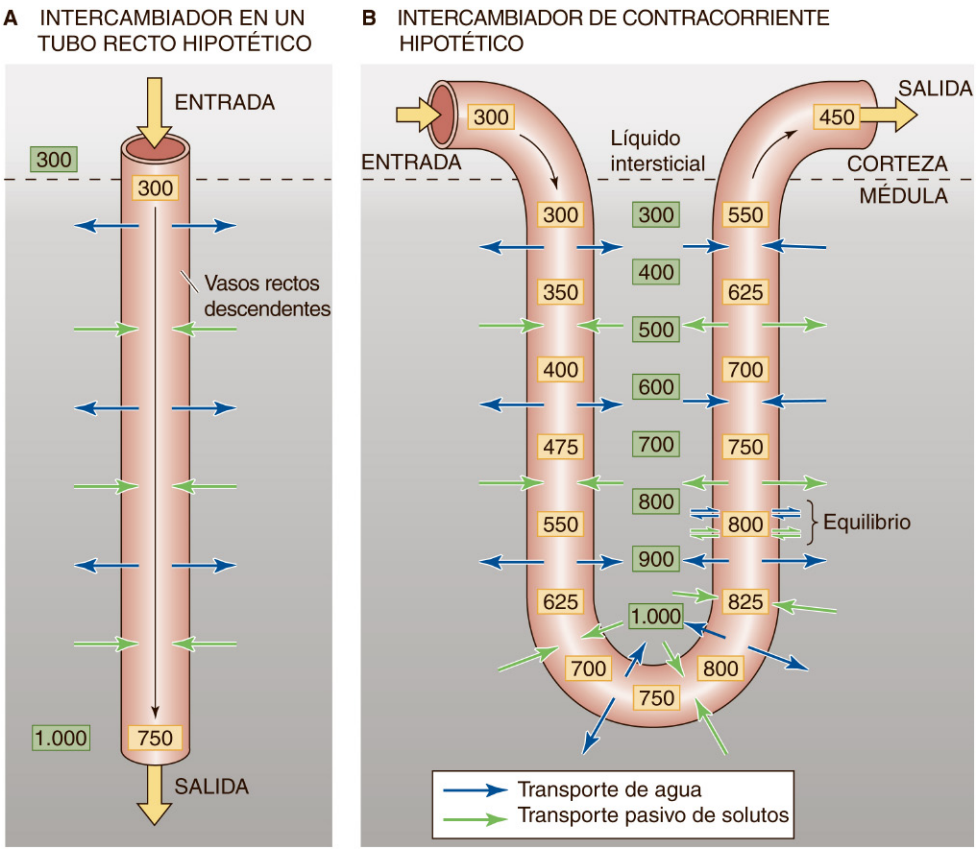


Figura 38-6 Modelo del intercambio a contracorriente. **A,** Si la sangre fluyese simplemente desde la corteza a la médula a través de un tubo recto, entonces la sangre que sale de la médula tendría una osmolalidad alta (750 mOsm), eliminando el gradiente de osmolalidad del intersticio medular. Las cifras de los cuadros en amarillo indican la osmolalidad (en mOsm) en el interior de los vasos rectos y las cifras en los recuadros en verde indican la osmolalidad del líquido intersticial. **B,** Si la sangre fluyese entrando y saliendo de la médula a través de un asa en forma de horquilla, el agua abandonaría el vaso y el soluto entraría a lo largo de la totalidad del vaso descendente y en parte del vaso ascendente. A lo largo del resto del vaso ascendente los flujos de agua y de soluto están invertidos. El efecto neto es que la sangre que sale de la médula es menos hiperosmótica que la de **A** (450 frente a 750 mOsm), de manera que el riñón preserva mejor el gradiente osmótico en la médula. Los valores de los cuadros son aproximaciones. (Datos de un modelo de Pitts RF: Physiology of the Kidney and Body Fluids. Chicago, Year Book, 1974.)

a expensas del intersticio medular. El soluto recircula desde el vaso ascendente a través del intersticio y hacia el vaso descendente. Por el contrario, el mecanismo de intercambio de contracorriente también «cortocircuita» el agua pero en la dirección opuesta, desde el vaso descendente a través del intersticio y hacia el vaso ascendente. El efecto neto es que el intercambiador de contracorriente tiende a atrapar solutos y a expulsar agua desde la médula, minimizando de este modo la disipación del gradiente de osmolalidad corticomedular. N38-4

La masa total de solutos y agua que abandona la médula cada minuto a través de los vasos rectos *ascendentes* debe ser mayor que el flujo de entrada total de solutos y agua hacia la médula mediante los vasos rectos *descendentes*. En lo que respecta al *balance de solutos,* los túbulos renales depositan continuamente NaCl y urea en el intersticio medular. De este modo, en el estado estable, los vasos rectos deben eliminar estos solutos para que formen cristales de NaCl y urea en el intersticio medular. Casi toda la urea del intersticio de la médula interna procede del CCMI (v. fig. 38-5, paso 4) y en el estado estable la mayor parte abandona el intersticio a través de la RAF (v. fig. 38-5, paso 2). La sangre de los vasos rectos arrastra el balance o el exceso de urea (v. fig. 38-5, paso 5). Los vasos rectos también transportan el exceso de NaCl que entra en el intersticio desde la rama ascendente del asa de Henle y, hasta cierto punto, desde los CCM (v. fig. 38-2).

En lo referente al *balance del agua* en el interior de la médula, la rama descendente del asa de Henle, en presencia de AVP, y el CCM ceden continuamente agua al intersticio medular (v. fig. 38-2). Los vasos rectos ascendentes eliminan este exceso de agua desde la médula.

El efecto neto del manejo del balance de solutos y el agua en la médula es que los vasos rectos ascendentes extraen más sal y más agua que las que retiran los vasos rectos descendentes. N38-5

El CCM genera una orina concentrada mediante osmosis impulsada por el gradiente osmótico generado entre el intersticio medular y la luz

Mientras que el asa de Henle actúa como un *multiplicador contracorriente* y los vasos rectos con forma de bucle actúan como

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N38-4 Disposiciones anatómicas entre los vasos rectos y las ramas finas en la médula

Colaboración de Erich Windhager y Gerhard Giebisch

Aunque en algunas especies los vasos rectos ascendentes y descendentes están íntimamente entremezclados en haces vasculares en el interior de la médula, este contacto estrecho entre los vasos ascendentes y descendentes no es necesario para crear un intercambiador de contracorriente efectivo. Solo es preciso que los vasos del mismo nivel se equilibren con el mismo líquido intersticial.

N38-5 Osmolalidad de los vasos rectos ascendentes frente a los descendentes

Colaboración de Gerhard Giebisch y Eric Windhager

Como se muestra en la figura 38-2*A*, el efecto neto del manejo del balance de solutos y agua en la médula es que los vasos rectos ascendentes transportan mayores *cantidades* de sal y de agua que los vasos rectos descendentes. Aunque no se han llevado a cabo mediciones precisas, es probable que la *concentración* de sal, y por tanto la osmolalidad de la sangre que abandona los vasos rectos ascendentes, supere a la de la sangre que entra en los vasos rectos descendentes en una cantidad bastante pequeña, quizás de unos 10 a 30 mOsm.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

un *intercambiador contracorriente,* el CCM actúa como un *intercambiador de tubo recto* o sin bucles. La pared del CCM tiene tres propiedades de permeabilidad importantes: 1) en ausencia de AVP es relativamente impermeable al agua, a la urea y al NaCl a lo largo de toda su longitud; 2) la AVP aumenta su permeabilidad al agua a lo largo de toda su longitud, y 3) la AVP aumenta su permeabilidad a la urea a lo largo de la porción terminal del tubo (CCMI). El conducto colector atraviesa un intersticio medular que posee una osmolalidad estratificada creciente desde la corteza hasta el vértice de la papila. Así pues, a lo largo de toda la longitud del túbulo, el gradiente osmótico a través del epitelio del conducto colector favorece la reabsorción de agua desde la luz al intersticio.

Un factor que lo complica todo es que los dos solutos, NaCl y urea, contribuyen al gradiente osmótico a través de la pared del túbulo. A medida que el líquido va desplazándose desde la unión corticomedular hasta el vértice de la papila, el gradiente de [NaCl] a través de la pared del túbulo siempre favorece la reabsorción osmótica del agua (fig. 38-7). En el caso de la urea la situación es justamente la contraria. Sin embargo, como el TCI, el TCC y el CCME son relativamente impermeables a la urea, la reabsorción de agua predomina en presencia de AVP y causa un aumento gradual de la [urea] luminal en estos segmentos. Como la concentración de urea intersticial es baja en la corteza, una elevación de la [urea] luminal en el TCI y el TCC se *opondrá* a la reabsorción de agua en estos segmentos. Incluso cuando el túbulo cruza la unión corticomedular, discurre hacia la papila y está rodeado de líquido intersticial con una concentración de urea creciente y el gradiente de urea transepitelial sigue favoreciendo el movimiento de agua hacia el lumen, lo que supone una dificultad añadida para la concentración osmótica del líquido del túbulo.

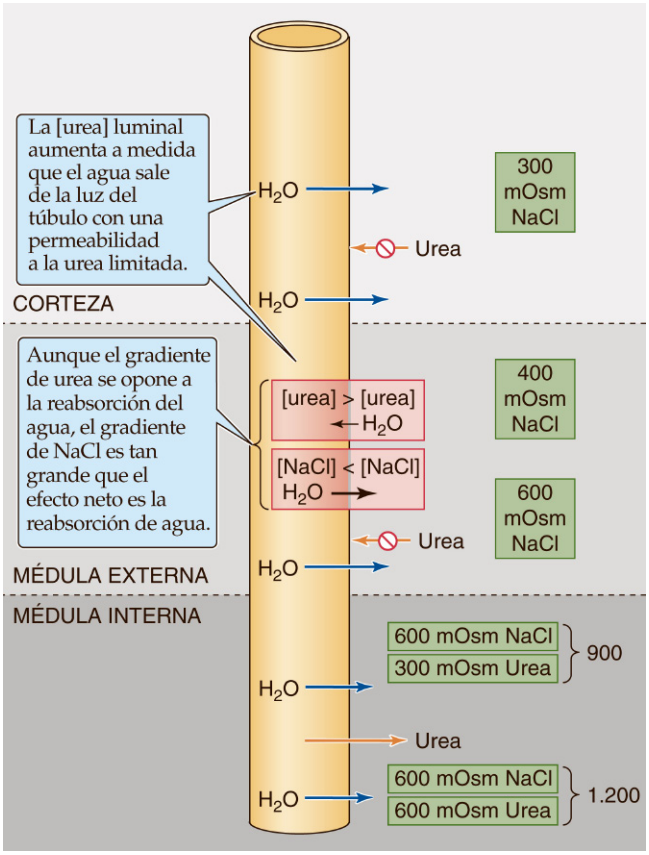


Figura 38-7 Efectos opuestos de los gradientes de NaCl y urea sobre la capacidad de concentración de la orina durante la antidiuresis. Las cifras en los recuadros en verde indican las osmolalidades (en mOsm) del líquido intersticial.

El CCMI compensa parcialmente este problema adquiriendo una permeabilidad elevada a la urea en respuesta a la AVP. El resultado es un coeficiente de reflexión para la urea relativamente bajo (σ_{urea}; v. pág. 468), lo que convierte la diferencia transepitelial de la [urea] en una diferencia menor en la presión osmótica efectiva (v. págs. 132-133). Así pues, la reabsorción del agua continúa desde el CCMI, aunque la concentración de urea en el líquido del túbulo exceda a la del intersticio. La combinación de una [NaCl] intersticial alta y un σ_{NaCl} alto (σ_{NaCl} = 1,0), junto con un σ_{urea} bajo (σ_{urea} = 0,74) promueven la *reabsorción* de agua impulsada por el NaCl. La elevada permeabilidad a la urea inducida por la AVP tiene el efecto adicional de elevar la concentración de urea intersticial, lo cual reduce aún más el efecto adverso de la [urea] luminal alta sobre la reabsorción del agua.

Si la urea luminal se opone a la formación de orina concentrada, ¿por qué evolucionaron los riñones de los mamíferos para tener cifras altas de urea en la luz de los túbulos y los conductos colectores? Existen al menos dos motivos. En primer lugar, como la urea es el producto nitrogenado desechable más importante del cuerpo, la capacidad del riñón para lograr una [urea] urinaria alta disminuye la necesidad de excretar volúmenes grandes de agua con la finalidad de eliminar los desechos nitrogenados. En segundo lugar, como ya hemos visto, el riñón se aprovecha en realidad de la urea, al menos *indirectamente,* para generar una orina concentrada al máximo. En presencia de AVP la permeabilidad del CCMI a la urea es alta, de modo que grandes cantidades de urea pueden entrar en el intersticio medular. La [urea] intersticial alta sirve de combustible para incrementar la [NaCl] luminal en la RDF, lo que a su vez suministra la energía necesaria para el efecto unitario de la RAF, creando de este modo una [NaCl] medular interna alta que es *directamente* responsable de la concentración de la orina.

Como ya se ha comentado previamente en este apartado, la composición del intersticio medular interno determina la composición de la orina final. Sin embargo, hasta cierto punto la composición final de la orina y el flujo de orina también influyen en la composición del intersticio. La figura 38-2 demuestra que la osmolalidad del intersticio medular es mucho más baja y que la estratificación de la osmolalidad desde la corteza al vértice papilar es mucho menor durante la diuresis acuosa que durante la antidiuresis. Dos factores contribuyen al menor grado de estratificación osmótica en condiciones de diuresis acuosa cuando las cifras de AVP son bajas. En primer lugar, se mueve menos urea desde la luz del CCMI hacia el intersticio debido a la baja permeabilidad para la urea del CCMI y a la baja permeabilidad al agua de los segmentos proximales, que de otra manera concentrarían la orina. En segundo lugar, los CCM reabsorben parte del agua a pesar de que las cifras de AVP sean bajas, y esta agua diluye al intersticio medular. Los motivos para esta aparente paradoja son los siguientes: 1) incluso aunque la AVP sea baja, la permeabilidad al agua no es cero; 2) el TCI y el TCC presentan un volumen de líquido al CCM mucho mayor porque absorben menos agua cuando las concentraciones de AVP son bajas, y 3) el líquido tubular es más hipoosmótico, lo que da lugar a un gradiente osmótico mayor para el movimiento transepitelial del agua. Con valores de AVP

booksmedicos.org

booksmedicos.org

bajos este gradiente osmótico mayor vence el efecto de la menor permeabilidad al agua.

En la tabla 38-2 se resumen los factores que modulan la capacidad de concentración de la orina.

REGULACIÓN MEDIANTE ARGININA-VASOPRESINA

Las neuronas con soma de gran tamaño situadas en los núcleos paraventricular y supraóptico del hipotálamo sintetizan AVP, un nonapéptido conocido también como ADH. Estas neuronas empaquetan la AVP y la transportan a lo largo de sus axones hasta la neurohipófisis, donde se libera a través de una brecha en la barrera hematoencefálica hacia la circulación sistémica (v. págs. 844-845). En el capítulo 40 comentamos cómo el aumento de la osmolalidad plasmática y la disminución del volumen circulante efectivo aumentan la liberación de AVP. La ADH ejerce efectos sinérgicos sobre dos órganos diana. En primer lugar, con niveles circulantes bastante altos, como los observados en el shock hipovolémico, la AVP actúa sobre el músculo liso vascular para provocar *vasoconstricción* (v. pág. 553) y de este modo elevar la presión arterial. En segundo lugar, y lo que es más importante, la AVP actúa sobre el riñón, donde es el principal regulador de la excreción de agua. La AVP aumenta la reabsorción de agua al incrementar: 1) la permeabilidad al agua de los túbulos y conductos colectores; 2) la reabsorción de NaCl en el RAG, y 3) la reabsorción de urea en el CCMI.

La AVP aumenta la permeabilidad al agua en todos los segmentos de la nefrona situados más allá del TCD

Del agua que queda en el TCD, el riñón reabsorbe un porcentaje variable en los segmentos que van desde el TCI hasta el final de la nefrona. El porcentaje final de absorción de agua está bajo el control de la AVP circulante.

La figura 38-8 resume la permeabilidad al agua de varios segmentos de la nefrona. La permeabilidad al agua es máxima en

TABLA 38-2 Factores que modulan la concentración y la dilución de la orina

1. Gradiente osmótico del intersticio medular desde la unión corticomedular a la papila:
   a. **Longitud de las asas de Henle:** Las especies con asas largas (p. ej., roedores del desierto) concentran más que aquellas con asas cortas (p. ej., castor).
   b. **Tasa de reabsorción activa del NaCl en la RAG:** el aumento del aporte luminal de Na^+ a la RAG (TFG o fracción de filtración alta y reabsorción de Na^+ baja en el túbulo proximal) favorece la reabsorción de NaCl, mientras que un aporte de Na^+ bajo (TFG baja, aumento de la reabsorción proximal de líquido y Na^+) reduce la capacidad de concentración. Una tasa de renovación alta de la bomba de Na-K favorece la reabsorción de NaCl, mientras que la inhibición del transporte (p. ej., diuréticos de asa) reduce la capacidad de concentración.
   c. **Contenido proteico de la dieta:** una dieta rica en proteínas, hasta cierto punto, favorece la producción de urea y de este modo la acumulación en el intersticio medular interno, y aumenta la capacidad de concentración.
2. **Flujo sanguíneo medular:** un flujo sanguíneo bajo favorece una osmolalidad intersticial alta. Un flujo sanguíneo alto lava los solutos medulares.
3. **Permeabilidad osmótica de los túbulos y conductos colectores al agua:** la AVP favorece la permeabilidad al agua y por tanto la reabsorción de agua.
4. **Flujo luminal en el asa de Henle y en el conducto colector:** un flujo alto (diuresis osmótica) disminuye la eficiencia del multiplicador de contracorriente y por tanto reduce la osmolalidad del intersticio medular. En el CCM un flujo alto reduce el tiempo disponible para que se equilibren el agua y la urea.
5. **Fisiopatología:** la diabetes insípida (DI) central reduce las cifras plasmáticas de AVP, mientras que la DI nefrogénica reduce la sensibilidad renal a la AVP (v. cuadro 38-1).

TFG, tasa de filtración glomerular.

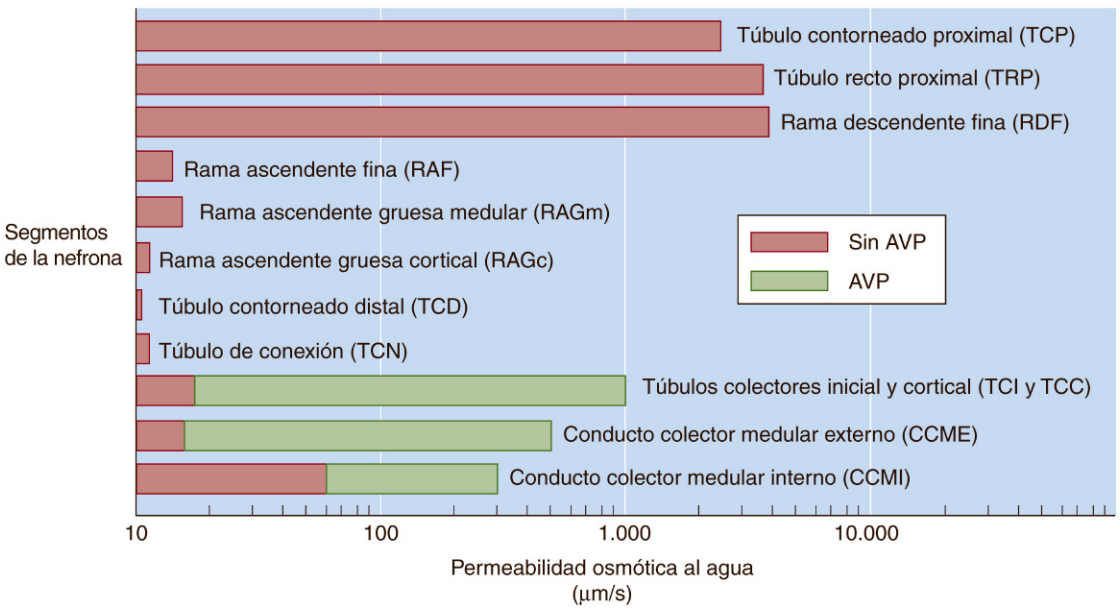


Figura 38-8 Permeabilidad al agua en diferentes segmentos de la nefrona. Obsérvese que la escala del eje *x* es logarítmica. (Modificada de Knepper MA, Rector FC: Urine concentration and dilution. En Brenner BM [ed.]: The Kidney. Philadelphia, WB Saunders, 1996, pp. 532-570.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

el túbulo proximal y en la RDF. La permeabilidad al agua, constitutivamente alta en estos segmentos refleja la presencia abundante de canales de agua **AQP1** (v. pág. 110) en las membranas apical y basolateral.

En marcado contraste con el túbulo proximal y la RDF, los pocos segmentos siguientes, desde la RAF al túbulo de conexión, tienen constitutivamente permeabilidades al agua sumamente bajas. En ausencia de AVP, los siguientes segmentos tubulares, TCI y TCC, tienen permeabilidades al agua bastante bajas, mientras que los CCM son prácticamente impermeables a ella. Sin embargo, la AVP aumenta de forma espectacular las permeabilidades al agua de los túbulos colectores (TCI y TCC) y de los conductos (CCME y CCMI) haciendo que el canal para el agua **AQP2** se inserte en la membrana apical (v. más adelante). Un tercer tipo de canal de agua, el **AQP3,** está presente en las membranas celulares basolaterales de los CCM. Al igual que el AQP1, el AQP3 es *insensible* a la AVP.

Dados los gradientes osmóticos favorables comentados en los apartados previos, las concentraciones altas de AVP hacen que se produzca una reabsorción de agua sustancial en segmentos de la nefrona sensibles a la AVP. Por el contrario, cuando los valores circulantes de AVP son bajos, por ejemplo tras la ingesta de grandes cantidades de agua, la permeabilidad al agua de estos segmentos de la nefrona sigue siendo baja. Por tanto, el líquido que abandona el TCD permanece hipoosmótico mientras fluye hacia segmentos más distales de la nefrona. De hecho, en ausencia de AVP la absorción continuada de NaCl hace que el líquido del túbulo sea incluso más hipoosmótico, lo que da origen a un volumen grande de orina diluida (v. fig. 38-1).

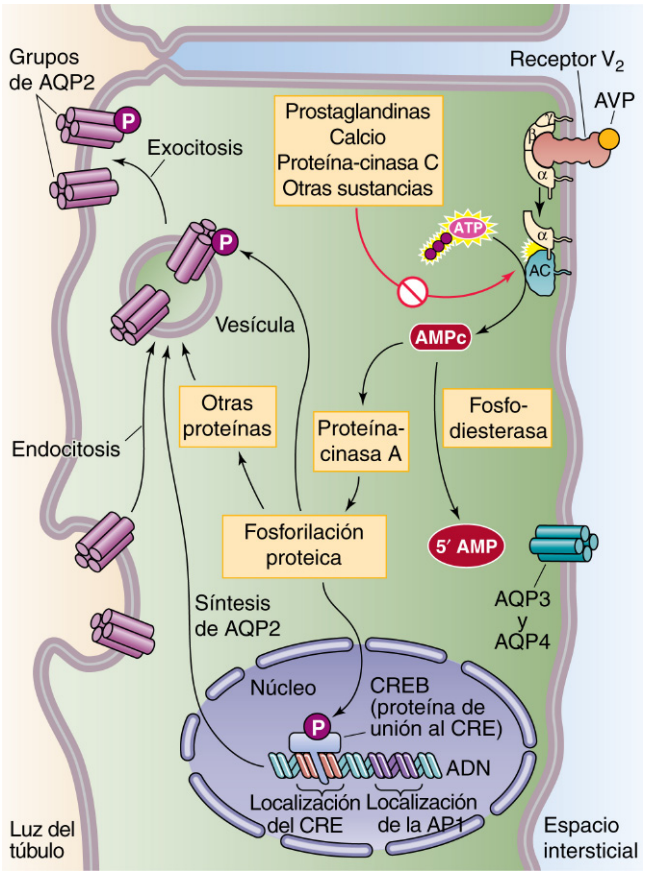


Figura 38-9 Mecanismo celular de la acción de la AVP en los túbulos y conductos colectores. AC, adenilato-ciclasa; AP1, activador de la proteína 1; CRE, elemento de respuesta al AMPc.

La AVP, vía AMPc, hace que las vesículas que contienen AQP2 se fusionen con las membranas apicales de las células principales de los túbulos y los conductos colectores

La AVP se une a receptores V_2 en la membrana basolateral de las células principales del TCI hasta el final de la nefrona (fig. 38-9). La unión al receptor activa a la proteína G heterotrimérica G_s, estimulando a la adenilato-ciclasa para generar AMPc (v. págs. 56-57). Esta última activa a la proteína-cinasa A que fosforila a la AQP2 y a proteínas adicionales que desempeñan un papel en el tráfico de vesículas intracelulares que contienen AQP2 y la fusión de estas vesículas con la membrana apical. Estos canales de agua son sensibles a la AVP, no en el sentido de que la AVP aumenta la conductancia de cada canal, sino más bien por el hecho de que aumenta la *densidad* de canales en la membrana apical. N38-6 En condiciones de AVP baja, los canales de agua AQP2 están principalmente en la membrana de las vesículas intracelulares, inmediatamente por debajo de la membrana apical (subapicales). En la membrana de dichas vesículas los canales de agua AQP2 están presentes en forma de **agregóforos,** es decir, agregados de proteínas AQP2. Bajo la influencia de la AVP, las vesículas subapicales que contienen AQP2 se mueven hacia la membrana apical de las células principales de los túbulos y los conductos colectores. Estas vesículas se fusionan con la membrana apical mediante exocitosis (v. págs. 34-35), aumentando de este modo la densidad de AQP2. Cuando empiezan a disminuir las concentraciones de AVP en la sangre, la endocitosis recupera los agregados que contienen canales para el agua desde la membrana apical y los envía de vuelta hacia el depósito citoplásmico de vesículas.

La permeabilidad de la membrana apical de las células principales no solo depende de las concentraciones de AVP, sino también de otros factores. Por ejemplo, las elevadas $[Ca^{2+}]_i$ y de $[Li^+]$ inhiben a la adenilato-ciclasa, disminuyendo de este modo la $[AMPc]_i$ y reduciendo la permeabilidad del agua con la consiguiente diuresis. Una inhibición similar de la inserción del AQP2, y por tanto una disminución de la permeabilidad del agua, tiene lugar cuando determinadas sustancias alteran la integridad del citoesqueleto, como la colchicina. Por el contrario, los inhibidores de la fosfodiesterasa (p. ej., teofilina), que aumenta la $[AMPc]_i$, tienden a incrementar la permeabilidad osmótica del agua. Además de regular el tráfico de entrada y salida de AQP2 de la membrana apical a corto plazo, la AVP regula la abundancia de la proteína AQP2 a largo plazo.

La AVP aumenta la reabsorción de NaCl en la médula externa y la reabsorción de urea en el CCMI, incrementando la capacidad de concentración de la orina

La AVP favorece la reabsorción de agua, no solo mediante el aumento de la permeabilidad al agua de los túbulos y conductos colectores, sino también incrementando los gradientes osmóticos a través de las paredes del CCMI y quizás del CCME. En la médula *externa* la AVP actúa a través de la vía del AMPc para aumentar la reabsorción de NaCl en la RAG. La AVP actúa estimulando el cotransporte apical de Na/K/Cl y el reciclado de K^+ a través de la membrana apical (v. págs. 766-768). El efecto neto es aumentar la osmolalidad del intersticio medular externo y potenciar de este modo el gradiente osmótico con el fin de favorecer la reabsorción de agua en el CCME. Además, la AVP estimula el crecimiento de las células de la RAG en animales que están genéticamente desprovistos

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N38-6 Efectos múltiples de la arginina-vasopresina sobre la actividad del AQP2

Colaboración de Erich Windhager y Gerhard Giebisch

En la página 818 mencionamos que la AVP actúa a través del AMPc y de la proteína-cinasa A (PKA) para fosforilar al AQP2 y a otras proteínas. Una consecuencia de estos fenómenos de fosforilación es aumentar el tráfico de AQP2 desde los depósitos vesiculares hasta la membrana apical de las células del conducto colector. De este modo, la AVP aumenta la **densidad de AQP2** en la membrana apical; es decir, el número de canales de agua por unidad de área de la membrana apical.

Además, la PKA también fosforila propiamente al AQP2 y a la proteína de unión al elemento de respuesta del AMPc (CREB; v. pág. 89). La fosforilación del CREB estimula a largo plazo la síntesis de AQP2, tal y como se indica en la figura 38-9.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CUADRO 38-1 Diabetes insípida

La **diabetes insípida (DI)** es un trastorno bastante inusual que tiene dos variedades. En la primera, la **DI *central*** o neurogénica, la causa es una secreción de AVP insuficiente. La lesión puede situarse a la altura del hipotálamo (donde las neuronas sintetizan la AVP) o en la hipófisis (donde las neuronas liberan la AVP). La DI central puede ser idiopática, familiar o secundaria a cualquier trastorno del hipotálamo o de la hipófisis, como lesiones, tumores, infecciones o procesos autoinmunes. En la segunda variedad, la **DI *nefrogénica* (DIN),** los riñones responden de un modo inadecuado a cifras normales o incluso elevadas de AVP circulante debido a defectos familiares o adquiridos. El 90% de los casos familiares se debe a mutaciones en el gen *AVPR2* ligado al cromosoma X que codifica al receptor V_2 y el 10% a mutaciones en el gen *AQP2*. La DIN adquirida puede asociarse a anomalías electrolíticas (p. ej., estados de hipopotasemia o de $[Ca^{2+}]$ plasmáticas altas **N36-14**), a la nefropatía asociada a la anemia drepanocítica y a diferentes fármacos (sobre todo sales de litio y colchicina).

Tanto en la DI central como en la nefrogénica los pacientes manifiestan poliuria y polidipsia. Si los pacientes no tienen acceso al agua por sus propios medios (p. ej., lactantes o ancianos encamados), el trastorno puede dar lugar a una hipernatremia notable, hipotensión y shock. Es normal que la primera sospecha del médico se suscite cuando se impide al paciente del acceso al agua o a otros líquidos. El paciente se deshidrata con rapidez y en una determinación aleatoria de la $[Na^+]$ plasmática se obtiene un valor muy alto.

El médico puede confirmar el diagnóstico de DI fácilmente mediante una prueba de privación de líquidos. El paciente continuará produciendo una gran cantidad de orina diluida a pesar de la necesidad de conservar líquidos. Si padece una DI *central*, la administración de una dosis subcutánea de AVP aumentará rápidamente la osmolalidad de la orina en >50%. Por el contrario, en los pacientes con DI *nefrogénica* el aumento de la osmolalidad de la orina será menor.

El tratamiento de la DI consiste en **acetato de desmopresina (DDAVP)** (v. fig. 56-10), un análogo sintético de la AVP que los pacientes pueden recibir por vía intranasal. La DI nefrogénica, en la cual los riñones son resistentes a los efectos de la hormona, no responde al tratamiento con DDAVP. En ellos lo mejor será tratar la enfermedad de base. También puede resultar de gran ayuda administrar un diurético (para generar natriuresis) y restringir la ingesta dietética de Na^+ para inducir un estado de hipovolemia, lo que favorecerá a su vez la reabsorción proximal de NaCl y agua y por tanto moderará la poliuria.

El flujo de orina elevado en la DI se asocia a tasas bajas de excreción de solutos. Por tanto, el médico debe distinguir la DI de otros estados de **poliuria** acompañados de tasas elevadas de excreción de solutos en la orina **(diuresis osmótica).** La causa más frecuente de esta última entidad es una **diabetes mellitus** no tratada. En este caso, la poliuria se debe a una hiperglucemia que conduce a la presencia de una cantidad elevada de glucosa que superará a la capacidad del túbulo proximal para recuperarla desde la luz (v. págs. 772-773). Otra causa de diuresis osmótica es la administración de solutos escasamente reabsorbibles, como manitol.

En otra clase completamente diferente de poliurias se engloba la **polidipsia primaria,** un trastorno psiconeurótico en el que los pacientes beben grandes cantidades de líquido. Mientras que la privación simple de agua resulta beneficiosa para el paciente con una polidipsia primaria, agravará la situación en el paciente con DI.

CUADRO 38-2 Papel de las acuaporinas en el transporte renal de agua

Mientras que la AQP1 es el canal para el agua responsable del movimiento transcelular de una gran cantidad de líquido en el túbulo proximal y la RDF, tres isoformas proteicas del canal del agua, AQP2, AQP3 y AQP4, están presentes en las células principales de los conductos colectores. Estos canales regulan el transporte de agua en los túbulos y conductos colectores. La AQP2 apical es la base de la regulación por la AVP de la permeabilidad del agua. La AQP3 y la AQP4 están presentes en la membrana basolateral de las células principales, donde proporcionan una vía de salida para el movimiento del agua hacia el líquido peritubular.

La regulación del agua a corto y a largo plazo dependerá de que el sistema de la AQP2 esté intacto. En la regulación a corto plazo la AVP vía AMPc provoca que las vesículas subapicales que contienen canales para el agua se fusionen con la membrana apical (v. fig. 38-9). Como resultado, aumentará el número de canales y también lo hará de forma notable la permeabilidad al agua. En la regulación a largo plazo, la AVP potencia la transcripción del gen *AQP2* aumentando la abundancia de proteína AQP2 en las células principales.

Las mutaciones de varios genes AQP dan lugar a una pérdida de función y a anomalías notables en el balance del agua. Algunos ejemplos son la disminución brusca de la absorción de líquido a lo largo del túbulo proximal en los animales en los que el gen AQP1 fue suprimido y en los pacientes con mutaciones del gen para la AQP2 con diabetes insípida nefrogénica (v. cuadro 38-1). Durante el tercer trimestre del embarazo puede surgir una situación interesante, donde la elevación de los valores plasmáticos de vasopresinasa, una aminopeptidasa que degrada a la AVP, puede dar lugar a un cuadro clínico de diabetes insípida central.

Los estados de retención anormal de líquidos, como la insuficiencia cardíaca congestiva, la cirrosis hepática, el síndrome nefrótico y el embarazo, pueden acompañarse a menudo de un aumento de la expresión de la AQP2. Además, algunas situaciones como la insuficiencia renal aguda y crónica, la polidipsia primaria, el consumo de una dieta pobre en proteínas y el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (v. cuadro 38-3) se asocian a un aumento de las concentraciones de AQP2 en la membrana apical.

de AVP. Esta hormona estimula también la reabsorción de Na^+ en el TCC, en gran medida gracias a la activación de canales apicales de Na^+ (ENaC). Estas observaciones en la RAG y el TCC se llevaron a cabo en roedores. En los seres humanos los mecanismos de la RAG y el TCC puede que tengan una relevancia menor.

La AVP aumenta la permeabilidad de la urea en los dos tercios terminales del CCMI de la médula *interna* (v. págs. 811-813). El aumento de la $[AMPc]_i$ dependiente de la AVP activa la inserción de las vesículas que contienen AQP2, lo que también da lugar a una fosforilación de los transportadores de urea apical UT-A1 y basolateral UT-A3 (v. pág. 770) que aumentan su actividad. El resultado es un aumento sustancial en la reabsorción de urea y por tanto una concentración de urea intersticial alta que es la responsable indirecta (v. pág. 816) de la generación de un gradiente osmótico que impulsa la reabsorción de agua en la médula interna (cuadros 38-1, 38-2 y 38-3).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CUADRO 38-3 Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética

El **síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH)** es lo opuesto a la diabetes insípida. Los pacientes con SIADH secretan ADH (es decir, AVP) o sustancias parecidas a la AVP en cantidades que son inapropiadamente *altas*, dada la baja osmolalidad plasmática y la ausencia de hipovolemia. De este modo, la osmolalidad de la orina será inapropiadamente elevada y los pacientes son incapaces de excretar las sobrecargas de agua con normalidad. Como resultado se produce un aumento del agua corporal total, la sangre se vuelve hipoosmolar, disminuye la concentración plasmática de Na^+ **(hiponatremia)** y las células se hinchan. Cuando la [Na^+] plasmática disminuye sustancialmente, el edema celular puede ocasionar cefaleas, náuseas, vómitos y cambios de conducta. A la larga pueden aparecer estupor, coma y crisis convulsivas.

Antes de establecer un diagnóstico de SIADH el médico debe descartar otras causas de hiponatremia con valores aparentemente adecuados de AVP. En el capítulo 40 comentamos cómo la osmolalidad plasmática (v. pág. 844) y un volumen circulante efectivo (v. pág. 843) regulan *apropiadamente* la secreción de AVP. El SIADH tiene cuatro causas principales:

1. Ciertos **tumores malignos** (p. ej., carcinoma broncogénico, sarcomas, linfomas y leucemias) liberan AVP o sustancias parecidas a la AVP.
2. **Algunos trastornos craneales** (p. ej., traumatismos craneales, meningitis y abscesos cerebrales) pueden aumentar la liberación de AVP.
3. **Algunos trastornos pulmonares no malignos** (p. ej., tuberculosis, neumonía y abscesos) y la ventilación con presión positiva también pueden ocasionar un SIADH. N38-7
4. Varios **fármacos** pueden estimular la liberación de AVP (p. ej., clofibrato, fenotiazinas), aumentar la sensibilidad de los túbulos renales a la AVP (p. ej., clorpropamida), o ambas cosas (p. ej., carbamazepina).

Lo más adecuado es dirigir el tratamiento al trastorno subyacente, combinado con restricción de líquidos en caso de necesidad y si fuese conveniente desde el punto de vista clínico. Los pacientes con hiponatremia grave y síntomas notorios deben recibir una atención urgente. La infusión de Na^+ hiperosmótico suele ser eficaz, pero la corrección debe realizarse de forma gradual, ya que pueden ocasionarse lesiones neurológicas graves debido a los cambios rápidos en el volumen de las neuronas, y en especial en el área pontina del tronco encefálico.

BIBLIOGRAFÍA

La lista de referencias está disponible en www.StudentConsult.com.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N38-7 Trastornos pulmonares que provocan un síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

Varias entidades pulmonares crónicas no malignas, como la ventilación con presión positiva, impiden el retorno venoso. El resultado es una disminución del estiramiento de los receptores auriculares (v. fig. 23-7). Como se comentó en la página 547, las fibras aferentes procedentes de dichos receptores de estiramiento no solo se proyectan hacia el bulbo (donde producen efectos cardiovasculares), sino también hacia neuronas hipotalámicas que sintetizan y liberan AVP. La disminución del estiramiento auricular aumenta la liberación de AVP. De este modo, las entidades pulmonares anteriormente mencionadas dan lugar a un síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

BIBLIOGRAFÍA

Libros y revisiones

Agre P, Preston GM, Smyth BL, et al. Aquaporin CHIP: The archetypal molecular water channel. Am J Physiol 1993;265:F463-76.

Greger R. Transport mechanisms in thick ascending limb of Henle's loop of mammalian nephron. Physiol Rev 1985;65:760-97.

Knepper MA, Saidel GM, Hascall VC, Dwyer T. Concentration of solutes in the renal inner medulla: Interstitial hyaluronan as a mechano-osmotic transducer. Am J Physiol Renal Physiol 2003;284:F433-46.

Moeller HB, Fenton RA. Cell biology of vasopressin-regulated aquaporin-2 trafficking. Pflugers Arch 2012;464:133-44.

Sands JM, Layton HE. Urine concentrating mechanism and its regulation. In: Seldin DW, Giebisch G, editors. The Kidney: Physiology and Pathophysiology. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000.

Sands JM, Layton HE. The physiology of urinary concentration: An update. Semin Nephrol 2009;29:178-95.

Sasaki W, Ishibashi K, Marumo F. Aquaporin-2 and -3: Representatives of two subgroups of the aquaporin family colocalized in the kidney collecting duct. Annu Rev Physiol 1998;60:199-220.

Seldin DW, Giebisch G, editors. The Kidney: Physiology and Pathophysiology. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000.

Shayakul C, Hediger MA. The SLC14 gene family of urea transporters. Pflugers Arch 2004;447:603-9.

Tsukaguchi H, Shayakul C, Berger UV, Hediger MA. Urea transporters in kidney: Molecular analysis and contribution to the urinary concentrating process. Am J Physiol 1998;275:F319-24.

Artículos de revista

Deen PMT, Verdijk MAJ, Knoers NVAM, et al. Requirement of human renal water channel AQP-2 for vasopressin-dependent concentration of urine. Science 1994;264:92-5.

Gottschalk CW, Mylle M. Micropuncture study of composition of loop of Henle fluid in desert rodents. Am J Physiol 1959;204:532-5.

Grantham JJ, Burg MB. Effect of vasopressin and cyclic AMP on permeability of isolated collecting tubules. J Clin Invest 1970;49:1815-26.

Lassiter WE, Gottschalk CW, Mylle M. Micropuncture study of net transtubular movement of water and urea in nondiuretic kidney. Am J Physiol 1964;200:1139-46.

Potter EA, Stewart G, Smith CP. Urea flux across MDCK-mUT-A2 monolayers is acutely sensitive to AVP, cAMP, and $[Ca^{2+}]_i$. Am J Physiol Renal Physiol 2006;291:F122-128.

Sanjana VM, Robertson CR, Jamison RL. Water extraction from the inner medullary collecting tubule system: A role for urea. Kidney Int 1976;10:139-46.

Stewart GS, King SL, Potter EA, Smith CP. Acute regulation of mUT-A3 urea transporter expressed in a MDCK cell line. Am J Physiol Renal Physiol 2007;292:F1157-1163.

Pallone TL, Edwards A, Ma T, et al. The intrarenal distribution of blood flow. Adv Organ Biol 2000;9:75-92.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CAPÍTULO 39

TRANSPORTE DE ÁCIDOS Y BASES

Gerhard Giebisch, Erich E. Windhager y Peter S. Aronson

Los pulmones y los riñones son los principales responsables de la regulación del balance ácido-base de la sangre (v. cap. 28). Dicha función la realizan controlando de manera independiente los dos sistemas de amortiguación más importantes del cuerpo: el CO_2 y el HCO_3^- (fig. 39-1). En el capítulo 31 comentamos el control que ejercen los pulmones sobre la [CO_2]. En este veremos el papel de los riñones sobre el control de la [HCO_3^-] plasmática.

BALANCE ÁCIDO-BASE Y MANEJO RENAL GLOBAL DE LOS ÁCIDOS

Mientras los pulmones excretan una gran cantidad de CO_2 formado por el metabolismo, los riñones desempeñan un cometido crucial para la excreción de ácidos no volátiles

Los riñones desempeñan un papel crucial para desembarazarse del exceso de ácido que acompaña a la ingesta de alimentos o que se forma en determinadas reacciones metabólicas. La producción de **CO_2** es, con mucho, la fuente potencial más importante de producción de ácido (tabla 39-1, sección A) a través de la oxidación de hidratos de carbono, lípidos y la mayoría de los aminoácidos (v. págs. 1185-1187). Un adulto que ingiera una dieta occidental normal producirá unos 15.000 mmol/día de CO_2. Este CO_2 actuaría como un ácido si formase H^+ y HCO_3^- (v. pág. 630). Afortunadamente, los pulmones excretan esta cantidad prodigiosa de CO_2 gracias a su difusión a través de la barrera alveolocapilar (v. pág. 673), impidiendo que el CO_2 forme H^+.

Sin embargo, el metabolismo genera también **ácidos no volátiles,** como ácido sulfúrico, ácido fosfórico y diferentes ácidos orgánicos que los pulmones no pueden manejar (v. tabla 39-1, sección B). Además, el metabolismo genera **bases no volátiles** que finalizan en la producción de HCO_3^- (v. tabla 39-1, sección C). Restando la base generada metabólicamente del ácido generado metabólicamente, nos quedaría una producción endógena neta de H^+ de unos 40 mmol/día para una persona de 70 kg. Los ácidos fuertes presentes en una dieta cetogénica occidental normal (20 mmol/día de H^+ ganados) y las pérdidas obligatorias de bases en las deposiciones (10 mmol/día de OH^- perdidos) suponen una carga ácida adicional para el cuerpo de unos 30 mmol/día. Así pues, el cuerpo se enfrenta a una carga total de ácidos no volátiles (es decir, no CO_2) de unos 70 mmol/día, o el equivalente a 1 mmol/kg de peso corporal, procedentes del metabolismo, la dieta y las pérdidas intestinales. Los riñones gestionan esta carga ácida «dividiendo» los 70 mmol/día de ácido carbónico (H_2CO_3): excretando unos 70 mmol/día de H^+ por la orina y transportando simultáneamente unos 70 mmol/día de HCO_3^- nuevo hacia la sangre. Una vez en la sangre, este HCO_3^- nuevo neutralizaría la carga diaria de 70 mmol de ácidos no volátiles.

Si no fuera por el control estricto de la excreción de H^+ por parte del riñón, la carga diaria de 70 mmol de ácidos no volátiles disminuiría progresivamente el pH plasmático y durante dicho proceso agotaría los depósitos de bases del cuerpo, y en especial de HCO_3^-. El resultado sería la muerte por un proceso de acidificación implacable. De hecho, uno de los síntomas característicos de la insuficiencia renal es una acidosis grave ocasionada por la retención de ácido. **N39-1** Los riñones monitorizan continuamente los parámetros acidobásicos del líquido extracelular (LEC) y ajustan su ritmo de excreción de ácidos para mantener el pH del LEC dentro de un margen estrecho.

En resumen, aunque los pulmones excretan una cantidad extremadamente grande de un ácido *potencial* en forma de CO_2, los riñones desempeñan un cometido igualmente esencial en la defensa del balance ácido-base normal, ya que representan la única ruta efectiva para neutralizar a los ácidos *no volátiles.*

Para mantener el balance ácido-base, los riñones no solo deben reabsorber la práctica totalidad del HCO_3^- filtrado, sino que deben secretar también los ácidos no volátiles generados

En términos de balance ácido-base, la tarea más importante del riñón es secretar ácido a la orina y de este modo neutralizar a los ácidos no volátiles que genera el metabolismo. Sin embargo, antes de que el riñón pueda empezar a lograr esta meta, debe afrontar un problema asociado e incluso más serio: recuperar del líquido tubular la práctica totalidad del HCO_3^- filtrado por los glomérulos.

Los glomérulos filtran cada día 180 litros de plasma sanguíneo y cada litro contiene 24 mmol de HCO_3^-, de manera que la carga filtrada diaria de HCO_3^- es 180 l × 24 mM = 4.320 mmol. Si este HCO_3^- filtrado se quedase en la orina, el resultado sería equivalente a una carga ácida en la sangre de 4.320 mmol, lo que supondría una acidosis metabólica catastrófica (v. pág. 635). Los riñones evitan este problema recuperando la práctica totalidad del HCO_3^- filtrado gracias a la secreción de H^+ hacia la luz tubular y ajustando los 4.320 mmol/día de HCO_3^- filtrado hacia CO_2 y H_2O.

Una vez que el riñón recupera la práctica totalidad del HCO_3^- filtrado (es decir, 4.320 mmol/día), ¿cómo gestiona la carga ácida de 70 mmol/día producida por el metabolismo, la dieta y las pérdidas intestinales? Si vertiésemos simplemente los 70 mmol de ácido no volátil a los 1,5 litros de orina «sin amortiguar» producidos cada día, la [H^+] urinaria sería de 0,070 mol/1,5 l = 0,047 M, lo cual se correspondería con un pH de 1,3. El pH urinario más bajo que

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N39-1 Acidosis de origen renal

Colaboración de Erich Windhager y Gerhard Giebisch

Cualquier descenso global en la capacidad de los riñones para excretar la carga diaria de unos 70 mmol de ácidos no volátiles conducirá al desarrollo de acidosis metabólica. En el sentido estricto del término, la acidosis tubular renal (ATR) es una acidosis que se desarrolla como consecuencia de la disfunción de los túbulos renales. Además, una disminución global de la masa renal útil y de la TFG, como la que aparece en la nefropatía terminal, también conduce a una acidosis de origen renal. Un sistema para organizar estas afecciones reconoce cinco tipos de ATR:

- **Acidosis urémica** o ATR de insuficiencia glomerular. El problema fundamental es un descenso en la cantidad total de NH_3 que puede sintetizar el túbulo proximal a partir de la glutamina (v. págs. 829-831).
- **ATR proximal (tipo 2).** Una disfunción específica del túbulo proximal reduce la cantidad total de HCO_3^- que reabsorben estos segmentos de la nefrona.
- **ATR distal clásica (tipo 1).** Una disfunción específica del túbulo distal reduce la cantidad total de HCO_3^- que pueden reabsorber estos segmentos de la nefrona. Los mecanismos pueden consistir en mutaciones de proteínas clave implicadas en la secreción distal de H^+, como las bombas de H y los intercambiadores de Cl-HCO_3.
- **ATR generalizada (tipo 4).** Una disfunción global del túbulo distal secundaria a un déficit de aldosterona o por resistencia a la aldosterona (v. pág. 835) conduce a una reducción neta de la excreción de ácido.
- **ATR de tipo 3.** Defectos inusuales en la CA II dan lugar a defectos en la secreción proximal y distal de H^+.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

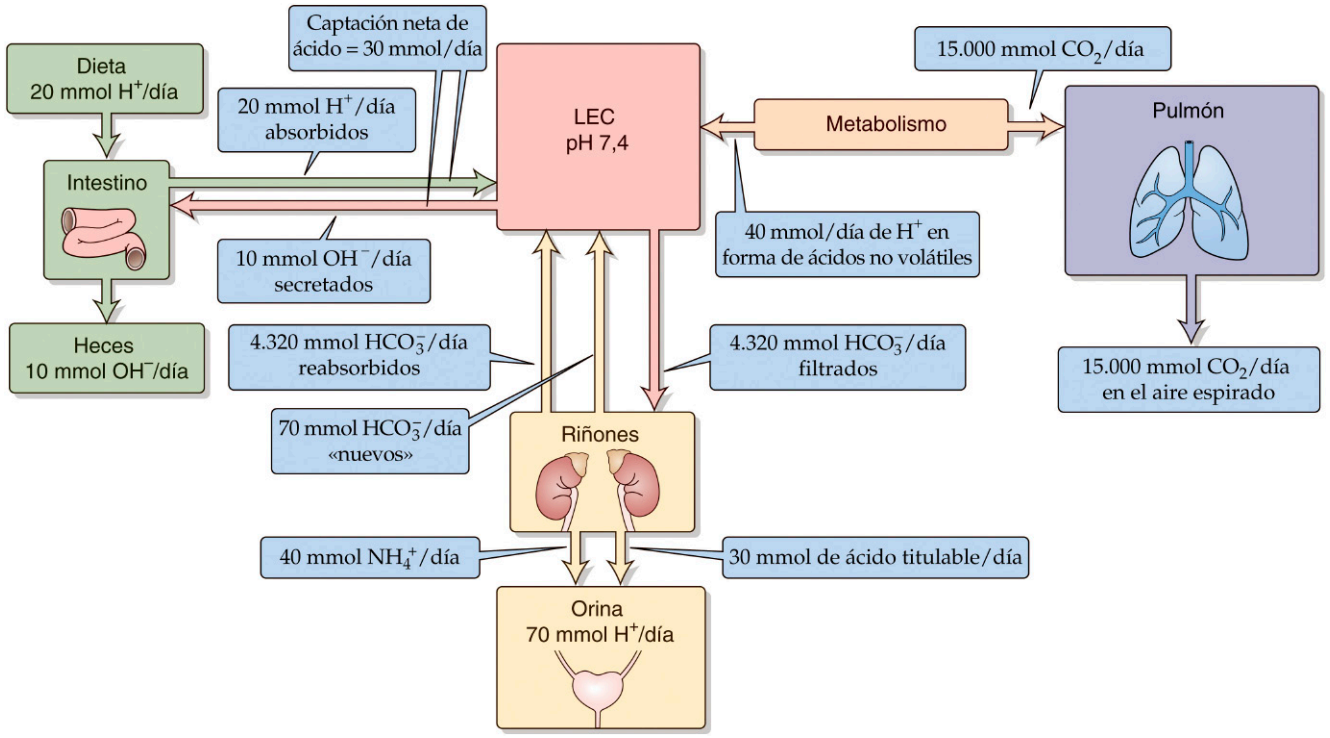


Figura 39-1 Balance ácido-base. Todos los valores son para una persona de 70 kg que consuma una dieta occidental cetogénica normal. Los valores en los cuadros son aproximaciones.

TABLA 39-1 Fuentes metabólicas de ácidos y bases no volátiles

A. Reacciones que producen CO_2 (meramente un ácido potencial)

1. Oxidación completa de hidratos de carbono neutros y grasa → $CO_2 + H_2O$
2. Oxidación de la *mayoría* de los aminoácidos neutros → Urea + $CO_2 + H_2O$

B. Reacciones que producen ácidos no volátiles

1. Oxidación de aminoácidos que contienen sulfuro → Urea + $CO_2 + H_2O + H_2SO_4 \rightarrow 2\ H^+ + SO_4^{2-}$ (ejemplos: metionina, cisteína)
2. Metabolismo de compuestos que contienen fósforo → $H_3PO_4 \rightarrow H^+ + H_2PO_4^-$
3. Oxidación de aminoácidos *catiónicos* → Urea + $CO_2 + H_2O + H^+$ (p. ej., lisina$^+$, arginina$^+$)
4. Producción de ácidos orgánicos no metabolizables → $HA \rightarrow H^+ + A^-$ (p. ej., ácido úrico, ácido oxálico)
5. Oxidación incompleta de hidratos de carbono y grasa → $HA \rightarrow H^+ + A^-$ (p. ej., ácido láctico, cetoácidos)

C. Reacciones que producen bases no volátiles

1. Oxidación de aminoácidos *aniónicos* → Urea + $CO_2 + H_2O + HCO_3^-$ (p. ej., glutamato$^-$, aspartato$^-$)
2. Oxidación de aniones orgánicos → $CO_2 + H_2O + HCO_3^-$ (p. ej., lactato$^-$, acetato$^-$)

pueden alcanzar los riñones es aproximadamente de 4,4, lo cual se corresponde con una $[H^+]$ de unos tres órdenes de magnitud menor que la necesaria para excretar los 70 mmol/día de ácidos no volátiles. Los riñones solventan este problema uniendo los H^+ a los amortiguadores que el riñón puede excretar dentro del margen fisiológico de los valores de pH de la orina. Algunos de estos amortiguadores los *filtra* el riñón, como fosfato, creatinina y urato. El fosfato es el amortiguador filtrado no volátil más importante gracias a su p*K* favorable de 6,8 y a su tasa de excreción relativamente elevada. El otro amortiguador urinario importante es el NH_3/NH_4^+ *sintetizado* por el riñón. Después de difundir hacia la luz tubular, el NH_3 reacciona con el H^+ secretado para formar NH_4^+. Los riñones pueden responder a la necesidad del cuerpo para excretar cargas crecientes de H^+ mediante incrementos adaptativos en la síntesis de NH_3 y en la excreción de NH_4^+.

Los riñones no se limitan a eliminar los 70 mmol/día de ácidos no volátiles filtrándolos y excretándolos en la orina, sino que el cuerpo se enfrenta a la **carga de ácido** de 70 mmol/día en tres pasos:

Paso 1: el HCO_3^- extracelular neutraliza la *mayor* parte de la carga de H^+:

$$HCO_3^- + \underbrace{H^+}_{\text{Carga ácida}} \rightarrow CO_2 + H_2O \qquad \textbf{(39-1)}$$

De este modo, el HCO_3^- disminuye en una cantidad que es igual a los H^+ que se consumen y en el proceso se produce una cantidad equivalente de CO_2. Los amortiguadores diferentes HCO_3^- (v. pág. 635) en la sangre neutralizan la mayor parte de la carga de H^+ restante:

$$B^- + \underbrace{H^+}_{\text{Carga ácida}} \rightarrow BH \qquad \textbf{(39-2)}$$

Así pues, B^- también disminuye en una cantidad equivalente a la que se consume de H^+. Una fracción diminuta de la carga de H^+ (<0,001%; v. fig. 28-7, panel 2A) se escapa de la amortiguación en forma de HCO_3^- o B^-. Este H^+ restante es el responsable de un pequeño descenso en el pH extracelular.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

TABLA 39-2 Componentes de la excreción urinaria neta de ácido

		1		2		3
Excreción urinaria neta de ácido	=	H^+ excretados unidos a fosfato (como $H_2PO_4^-$), creatinina y ácido úrico	+	H^+ excretados unidos a NH_3 (como NH_4^+)	–	Excreción del HCO_3^- filtrado

Paso 2: los pulmones excretan el CO_2 formado por el proceso de la ecuación 39-1. El cuerpo no excreta el HB generado en el proceso de la ecuación 39-2, sino que lo convierte de nuevo a B^-, como se comenta más adelante.

Paso 3: los riñones regeneran el HCO_3^- y el B^- en el LEC creando HCO_3^- nuevo a un ritmo equivalente al ritmo de producción de H^+ (es decir, 70 mmol/día). De este modo, en el transcurso de un día, a través de las venas renales salen de los riñones 70 mmol más de HCO_3^- que los que entraron por las arterias renales. La mayor parte de este HCO_3^- nuevo restaura el HCO_3^- consumido mediante la neutralización de ácidos no volátiles, de manera que se mantiene la $[HCO_3^-]$ extracelular en torno a 24 mM. El resto de este HCO_3^- nuevo regenera el B^-:

$$HCO_3^- + BH \rightarrow \underbrace{B^-}_{\text{Base regenerada}} + CO_2 + H_2O \qquad \textbf{(39-3)}$$

De nuevo, los pulmones excretan el CO_2 formado, tal y como se indica en la ecuación 39-3, aparte de excretar el CO_2 formado por el proceso en la ecuación 39-1. Así pues, al generar HCO_3^- nuevo, los riñones mantienen constantes los valores de HCO_3^- y de las formas desprotonadas de amortiguadores diferentes al HCO_3^- (B^-) en el LEC.

En la tabla 39-2 se enumeran los tres componentes de la excreción ácida urinaria neta. Desde el punto de vista histórico, al componente 1 se le conoce como **ácido titulable,** la cantidad de base que debería añadirse a una muestra de orina para elevar el pH de vuelta hasta el pH del plasma sanguíneo. El ácido titulable *no* abarca a los H^+ que excreta el riñón en forma de NH_4^+, que es el componente 2. Como el p*K* del equilibrio entre NH_3/NH_4^+ es mayor de 9, la práctica totalidad del amortiguador amonio total en la orina está en forma de NH_4^+, y titulando la orina desde un pH ácido a un pH de 7,4 no convertirá mucho NH_4^+ en NH_3. Si no se perdiese HCO_3^- filtrado en el componente 3, la generación de HCO_3^- nuevo por parte de los riñones sería la suma de los componentes 1 y 2. En la medida en la que el HCO_3^- filtrado se pierde por la orina, el HCO_3^- nuevo debería superar a la suma de los componentes 1 y 2. N39-2

Los riñones también pueden controlar el HCO_3^- y el B^- después de una **sobrecarga alcalina,** producida, por ejemplo, tras la ingestión de álcalis (bases) o por vómitos (lo que da lugar a una pérdida de HCl, equivalente a una ganancia de $NaHCO_3$). El riñón responde disminuyendo la excreción neta de ácido, es decir, reduciendo bruscamente las tasas de excreción de ácido titulable y de NH_4^+. El resultado es una disminución en la producción de nuevo HCO_3^-. Con una sobrecarga de bases muy alta también aumenta la excreción urinaria de HCO_3^- y podría superar a las tasas combinadas de ácido titulable y de excreción de NH_4^+. En otras palabras, el *componente 3* en la tabla 39-2 supera a la suma de los componentes 1 y 2, de modo que la «excreción ácida neta» se vuelve negativa y el riñón se convierte en un excretor neto de bases. En este caso, los riñones devuelven menos HCO_3^- al LEC a través de las venas renales que la cantidad que entró en el riñón a través de las arterias renales.

El H^+ secretado titula el HCO_3^- al CO_2 (reabsorción de HCO_3^-) y también titula los amortiguadores diferentes al HCO_3^- y al NH_3 producido endógenamente

Como hemos visto, el riñón es capaz de reabsorber la práctica totalidad del HCO_3^- filtrado y de excretar el ácido adicional hacia la orina en forma de ácido titulable y NH_4^+. El asunto en común de estos tres procesos es la **secreción de H^+** desde la sangre al lumen. Así pues, los H^+ secretados pueden tener tres destinos. Pueden titular 1) el HCO_3^- filtrado; 2) el fosfato filtrado (u otros amortiguadores que contribuyan al «ácido titulable»), y 3) el NH_3 secretado, y en menor medida el filtrado.

Titulación del HCO_3^- filtrado («reabsorción de HCO_3^-») La práctica totalidad del HCO_3^- filtrado se recupera mediante una reabsorción extensa (>99,9%). Como comentamos al principio en la página 825, el riñón reabsorbe HCO_3^- en zonas especializadas situadas a lo largo de la nefrona. Sin embargo, independientemente de la zona, el mecanismo básico de la reabsorción de HCO_3^- es el mismo (fig. 39-2*A*): los H^+ transportados hacia la luz por las células tubulares titulan el HCO_3^- filtrado a CO_2 más H_2O. Una forma para realizar dicha titulación consiste en la reacción de los H^+ con HCO_3^- para formar H_2CO_3, el cual se disocia a su vez para dar lugar a H_2O y CO_2. Sin embargo, la reacción $H_2CO_3 \rightarrow H_2O + CO_2$ es demasiado lenta como para convertir la totalidad de la carga de HCO_3^- filtrado a CO_2 más H_2O. La anhidrasa carbónica (CA) N18-3, presente en numerosos segmentos tubulares sortea esta reacción lenta fragmentando el HCO_3^- en CO_2 y OH^- (v. tabla 39-1). Los H^+ secretados neutralizan este OH^-, de manera que el efecto neto es acelerar la producción de H_2O y CO_2.

Las membranas apicales de estos túbulos secretores de H^+ son sumamente permeables al CO_2, de manera que el CO_2 producido en la luz, así como el H_2O, difunden hacia la célula tubular. En el interior de la célula tubular, el CO_2 y el H_2O regeneran a los H^+ intracelulares y al HCO_3^- con la ayuda de la CA. Finalmente, la célula exporta estos dos productos, desplazando de este modo H^+ hacia el exterior de la membrana apical en dirección a la luz tubular y sacando el HCO_3^- a través de la membrana basolateral en dirección a la sangre. De este modo, por cada H^+ secretado a la luz desaparece un HCO_3^- desde la luz y aparece un HCO_3^- en la sangre. Sin embargo, ¡el HCO_3^- que desaparece desde la luz y el HCO_3^- que aparece en la sangre *no* son la misma molécula! Para secretar H^+ y seguir manteniendo el pH intracelular dentro de límites fisiológicos estrechos (v. págs. 644-645), la célula coordina de cerca la secreción apical de H^+ y la salida basolateral de HCO_3^-.

Merece la pena volver a recalcar dos puntos. En primer lugar, la reabsorción de HCO_3^- no representa la excreción neta de H^+ hacia la orina. Simplemente previene la pérdida de las bases filtradas. En segundo lugar, aunque la reabsorción de HCO_3^- es simplemente un esfuerzo de recuperación, este proceso consume por un gran margen la fracción más importante de los H^+ secretados a la luz tubular. Por ejemplo, para recuperar los 4.320 mmol de HCO_3^- filtrados cada día se necesita una excreción de 4.320 mmol de H^+, lo

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N39-2 Excreción urinaria de carboxilatos

Colaboración de Peter Aronson y Gerhard Giebisch

Además de la pérdida de HCO_3^- filtrado en la orina, la excreción de aniones orgánicos que pueden sufrir conversión a HCO_3^- (p. ej., lactato, citrato) representaría una pérdida de bases a la orina, lo que en principio necesitaría tenerse en cuenta durante el cómputo de la excreción ácida renal neta. Como el túbulo proximal normalmente reabsorbe casi todos estos carboxilatos (v. pág. 779), este componente de pérdida de bases es menor en la mayoría de las circunstancias.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

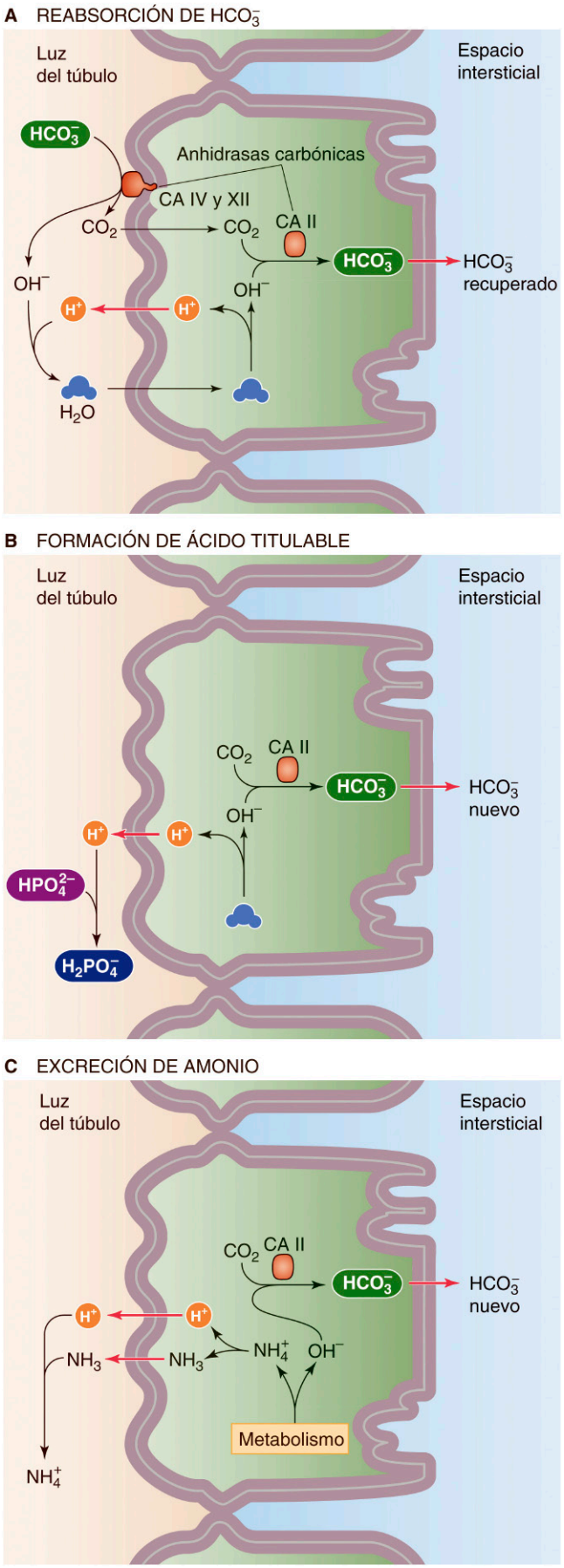


Figura 39-2 Titulación de los amortiguadores luminales mediante los H^+ secretados. **A** y **B,** Modelos genéricos de secreción de H^+ en localizaciones diferentes a lo largo de la nefrona. Las flechas en rojo representan los diversos mecanismos de transporte. **C,** Manejo del amonio por el túbulo proximal.

que supone bastante más de la secreción adicional de 70 mmol/día de H^+ necesaria para neutralizar a los ácidos no volátiles.

Titulación de los amortiguadores no HCO_3^- filtrados (formación de ácido titulable) Los H^+ secretados hacia los túbulos pueden reaccionar con amortiguadores diferentes al HCO_3^- y el NH_3. El ajuste de los amortiguadores diferentes al NH_3 y al HCO_3^- (B^-), fundamentalmente HPO_4^{2-}, creatinina y urato, con sus ácidos débiles conjugados (HB), constituye el ácido titulable comentado en la página 823.

$$H^+ + B^- \rightarrow \underbrace{BH}_{\text{Ácido titulable}} \qquad \textbf{(39-2)}$$

El aceptor de protones más importante en esta categoría de amortiguadores excretados en la orina es el HPO_4^{2-}, aunque la creatinina también aporta una contribución importante; el urato y otros amortiguadores tienen una contribución menor. En la figura 39-2*B* se muestra el destino de los H^+ protonando el fosfato desde su forma divalente (HPO_4^{2-}) a su forma monovalente ($H_2PO_4^-$). Como el pH luminal bajo inhibe al cotransportador apical de Na/fosfato (NaPi) en el túbulo proximal y el NaPi transporta $H_2PO_4^-$ con menos eficacia que el HPO_4^{2-} (v. págs. 785-786), los riñones tienden a excretar fosfato unido a H^+ en la orina. Por cada H^+ que se transfiere a la luz para titular el HPO_4^{2-}, la célula tubular genera un HCO_3^- nuevo y lo transfiere a la sangre (v. fig. 39-2*B*).

¿En qué medida contribuye el «ácido titulable» a la excreción neta de ácido? Los tres factores siguientes determinan el ritmo con el que actúan estos tres amortiguadores como vehículos para la excreción de ácido:

1. **Cantidad de amortiguador en el filtrado glomerular y en la orina final.** Por ejemplo, la carga filtrada (v. pág. 732) de HPO_4^{2-}es el producto de la [HPO_4^{2-}] plasmática y de la tasa de filtración glomerular (TFG). Las concentraciones plasmáticas de fosfato pueden oscilar entre 0,8 y 1,5 mM (v. pág. 1054). Por tanto, el incremento de la [HPO_4^{2-}] plasmática les permite a los riñones excretar más H^+ en la orina en forma de $H_2PO_4^-$. Por el contrario, la disminución de la TFG (como sucede en la insuficiencia renal crónica) reduce la cantidad de HPO_4^{2-} disponible para la amortiguación, disminuye la excreción de ácido titulable y de este modo contribuye a la aparición de acidosis metabólica. A la larga, el parámetro fundamental es la cantidad de amortiguador excretado en la orina. En el caso del fosfato, la fracción de la carga filtrada que excreta el riñón aumenta de forma notable a medida que la [fosfato] plasmática supera a la saturación máxima (T_m; v. pág. 786). En el ejemplo de una [fosfato] plasmática de 1,3 mM, el riñón reabsorbe aproximadamente el 90% y en la orina aparecen unos 30 mmol/día.
2. **p*K* del amortiguador.** El amortiguador (p. ej., fosfato, creatinina, urato) debe tener un valor de p*K* que esté entre el pH del filtrado glomerular y el pH de la orina final para que sea eficaz como aceptor de H^+. Por ejemplo, si el pH del plasma sanguíneo fuese de 7,4, entonces solamente el 20% de su fosfato (pK = 6,8) estará en forma de $H_2PO_4^-$ (tabla 39-3). Incluso aunque la orina final fuese solo levemente ácida, con un pH de 6,2, cerca del

booksmedicos.org

booksmedicos.org

TABLA 39-3 Titulación de amortiguadores

	% AMORTIGUADOR PROTONADO		
pH	FOSFATO (p*K* = 6,8)	URATO (p*K* = 5,8)	CREATININA (p*K* = 5,0)
7,4	20,1	2,5	0,4
6,2	79,9	28,5	5,9
4,4	99,6	96,2	79,9

80% del fosfato en la orina estará en forma de $H_2PO_4^-$. En otras palabras, el riñón habría titulado cerca del 60% del fosfato filtrado desde HPO_4^{2-} a $H_2PO_4^-$. Como la creatinina posee un p*K* de 5,0, la reducción del pH del líquido del túbulo desde 7,4 a 6,2 aumentará el porcentaje de la protonación desde el 0,4% hasta solamente el 6%. Sin embargo, el urato posee un p*K* de 5,8, de modo que la reducción del pH desde 7,4 a 6,2 aumentará su porcentaje de protonación desde el 2,5 al 28,5%.

3. **pH de la orina.** Independientemente del p*K* del amortiguador, cuanto más bajo sea el pH urinario, más protonado estará el amortiguador y mayor será la cantidad de ácido excretada con dicho amortiguador. Como hemos comentado, la reducción del pH del líquido tubular desde 7,4 a 6,2 aumenta la protonación de la creatinina desde 0,4% hasta solamente el 6%. Sin embargo, si el pH de la orina final fuese de 4,4, el porcentaje de protonación de la creatinina aumentaría hasta el 80% (v. tabla 39-3). Así pues, la creatinina se convierte en un amortiguador más eficaz durante la acidosis, cuando el riñón acidifica al máximo la orina.

Titulación del NH_3 filtrado y secretado (excreción de amonio) La tercera clase de aceptores de H^+ luminales es el NH_3. Sin embargo, a diferencia del HCO_3^- o de las bases que dan lugar a un aumento del «ácido titulable» (p. ej., HPO_4^{2-}), la filtración glomerular solamente contribuye con una cantidad despreciable de NH_3, porque la [NH_3] plasmática es extremadamente baja. En lugar de ello, el NH_3 urinario procede principalmente de su difusión hacia la luz desde la célula del túbulo proximal (v. fig. 39-2*C*) y parte del NH_4^+ accede a la luz directamente a través del intercambiador apical de Na-H NHE3. En el caso del túbulo proximal, la conversión de glutamina a α-cetoglutarato (α-KG) genera dos iones de NH_4^+ que forman dos iones NH_3 y dos iones H^+. Además, el metabolismo del α-KG genera dos iones OH^- que la CA convierte a iones HCO_3^-. Es entonces cuando este HCO_3^- nuevo entra en la sangre. N39-3

En resumen, cuando las células del túbulo renal secretan H^+ hacia la luz, estos H^+ titulan simultáneamente tres clases de amortiguadores: 1) HCO_3^-; 2) HPO_4^{2-} y otros amortiguadores que se convierten en el «ácido titulable», y 3) NH_3. Cada uno de estos tres amortiguadores compite con los otros dos por los H^+ disponibles. En nuestro ejemplo, los riñones excretan 4.390 mmol/día de H^+ hacia la luz del túbulo. Los riñones utilizan la mayor parte de este ácido secretado, 4.320 mmol/día o cerca del 98% del total, para recuperar el HCO_3^- filtrado. El equilibrio del total de H^+ secretados, 70 mmol/día, lo usan los riñones para generar HCO_3^- nuevo.

TRANSPORTE ÁCIDO-BASE EN LOS DIFERENTES SEGMENTOS DE LA NEFRONA

La mayor parte de los segmentos de la nefrona secretan H^+ en un grado variable.

La nefrona recupera prácticamente todo el HCO_3^- filtrado en el túbulo proximal (80%), la rama ascendente gruesa (10%) y la nefrona distal (10%)

El riñón reabsorbe la fracción más grande del HCO_3^- filtrado (cerca del 80%) a lo largo del túbulo proximal (fig. 39-3*A*). Hacia el final del túbulo proximal, el pH luminal disminuye hasta 6,8, lo cual representa solo un modesto gradiente transepitelial de H^+ comparado con el pH del plasma de 7,4. Así pues, el túbulo proximal posee un sistema de gran capacidad y de gradiente bajo para secretar H^+. La rama ascendente gruesa del asa de Henle (RAG) reabsorbe otro 10% adicional del HCO_3^- filtrado, de modo que cuando el líquido tubular llega al túbulo contorneado distal (TCD), el riñón ya ha recuperado casi el 90% del HCO_3^- filtrado. El resto de la nefrona distal, desde el TCD hasta el conducto colector medular interno (CCMI), reabsorbe casi todo el 10% restante del HCO_3^- filtrado. Aunque la porción final de la nefrona solamente reabsorbe una fracción pequeña del HCO_3^- filtrado, puede reducir el pH luminal hasta un valor de 4,4. De este modo, los túbulos y conductos colectores constituyen un sistema de transporte para los H^+ de baja capacidad y con un gradiente alto.

La cantidad de HCO_3^- que se pierde en la orina depende del pH de la orina. Si la [CO_2] en la orina fuese la misma que en la sangre, y si el pH de la orina fuese de 5,4, la [HCO_3^-] en la orina sería de 0,24 mM, lo que supondría el 1% de los 24 mM en la sangre (v. pág. 630). Para una diuresis diaria de 1,5 litros, los riñones excretarían unos 0,36 mmol/día de HCO_3^-. Para una carga de HCO_3^- filtrada de 4.320 mmol/día, esta pérdida representa una fracción de excreción de casi un 0,01%. En otras palabras, los riñones recuperan casi el 99,99% del HCO_3^- filtrado. Del mismo modo, a un pH urinario con una acidez casi máxima del 4,4, la [HCO_3^-] en orina sería solamente de 0,024 mM. Por tanto, los riñones excretarían solamente 36 µmol/día del HCO_3^- filtrado y reabsorberían el 99,999%.

La nefrona genera HCO_3^- nuevo, sobre todo en el túbulo proximal

El riñón genera HCO_3^- nuevo por dos vías (v. fig. 39-3*B*). Titula los amortiguadores filtrados, como el HPO_4^{2-}, para producir «ácido titulable», y titula el NH_3 secretado a NH_4^+. En las personas sanas, la excreción de NH_4^+ es la más importante de las dos vías y contribuye aproximadamente al 60% de la excreción *neta* de ácido o de HCO_3^- nuevo.

Formación de ácido titulable La magnitud con la que un amortiguador concreto contribuye al ácido titulable (v. fig. 39-2*B*) depende de la cantidad del amortiguador en la luz y del pH luminal. El ácido titulable debido al *fosfato* ya es sustancial al final del túbulo proximal (tabla 39-4), si bien el túbulo proximal reabsorbe cerca del 80% del fosfato filtrado. El motivo es que el pH luminal iguala al p*K* del amortiguador al final del túbulo proximal. El ácido titulable secundario al fosfato solo aumenta levemente a lo largo del túbulo distal clásico (es decir, TCD, túbulo de conexión [TCN] y parte inicial del túbulo colector [TCI]), ya que la secreción de ácido supera ligeramente a la reabsorción de fosfato. El ácido titulable secundario al fosfato aumenta más a medida que el pH luminal disminuye hasta 4,4 a lo largo de los conductos colectores en ausencia de una reabsorción significativa de fosfato.

Aunque el túbulo proximal tardío secreta creatinina, el ácido titulable debido a la *creatinina* (v. tabla 39-4) es minúsculo al final del túbulo proximal, ya que el pH luminal es mucho mayor que el

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N39-3 Secreción de amonio en el conducto colector medular

Colaboración de Erich Windhager, Gerhard Giebisch, Emile Boulpaep y Walter Boron

La secreción de amonio por el conducto colector medular es crucial para la excreción renal de NH_4^+. Como se describe en la figura 39-5*C*, la RAG de las nefronas yuxtamedulares reabsorben parte de este NH_4^+ y lo depositan en el intersticio medular, donde se disocia en amonio y amoníaco según el equilibrio $NH_4^+ \rightleftharpoons NH_3 + H^+$. Como se señalaba en la figura 39-5*D*, este NH_4^+ intersticial (y NH_3) puede tener tres destinos: 1) parte se recicla de vuelta a la porción tardía del túbulo proximal y la rama descendente fina del asa de Henle, 2) parte sortea la corteza al secretarse hacia el conducto colector medular y 3) parte se lava por la sangre para ser exportado al hígado.

El mecanismo de la vía (2) se muestra en la figura 39-5*E*. El NH_3 difunde desde el intersticio medular a través de la célula tubular hacia la luz. El NH_3 se mueve gracias a miembros de la familia Rh en las membranas basolateral y apical. La expulsión en paralelo del H^+ a través de la membrana apical de la célula del conducto colector proporciona el H^+ luminal que posteriormente ajusta el NH_3 luminal al NH_4^+, el cual se excreta. Este bombeo de H luminal también genera OH^- en el interior de las células. Aunque no se muestra en la figura 39-5*E*, la CA intracelular convierte este OH^- recién creado (junto con H_2O) en HCO_3^-, y los intercambiadores basolaterales de Cl-HCO_3 exportan entonces este HCO_3^- recién creado al intersticio. Por supuesto, el HCO_3^- es lavado a la larga y se elimina de la sangre. De este modo, por cada NH_4^+ formado en la luz del conducto colector mediante esta ruta la célula tubular transfiere un HCO_3^- «nuevo» a la sangre.

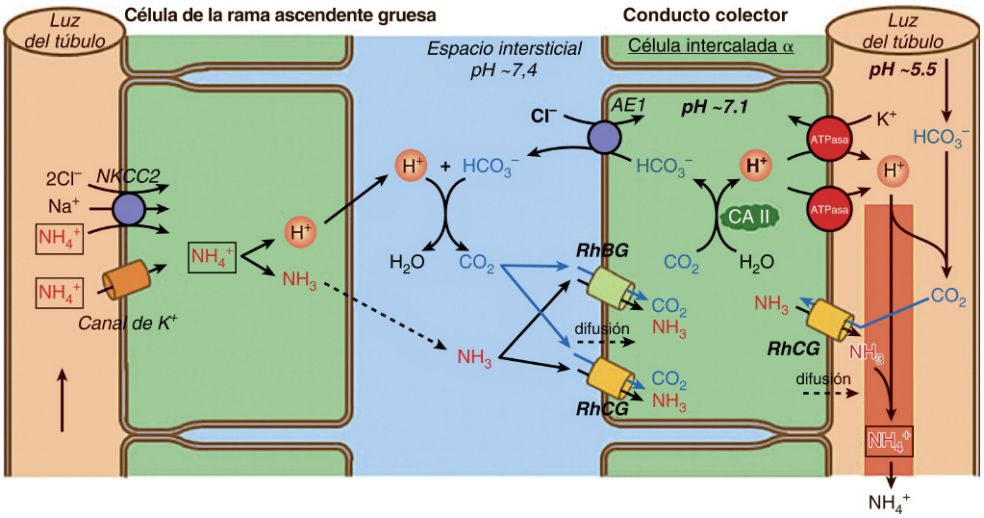
La figura 39-5*E* también muestra que la bomba de Na-K también puede transportar NH_4^+ directamente a la célula del conducto colector. Este NH_4^+ intracelular puede disociarse entonces en NH_3 (que puede difundir a la luz) y H^+ (que se mueve hacia la luz gracias a la bomba de H apical), con la formación a la larga de NH_4^+ en la luz. El NH_4^+ que entra en la luz del conducto colector mediante esta ruta *no* genera un ion HCO_3^- nuevo.

La eFigura 39-1 muestra el modelo más reciente sobre la regulación del NH_3 y el CO_2 por la RAG.

BIBLIOGRAFÍA

Geyer RR, Musa-Aziz R, Qin X, Boron WF. Relative CO_2/NH_3 selectivities of mammalian aquaporins 0-9. Am J Physiol Cell Physiol 2013;304:C985-94.

Weiner ID, Verlander JW. Ammonia transport in the kidney by Rhesus glycoproteins. Am J Physiol Renal Physiol 2014;306(10):F1107-20.



eFigura 39-1 Modelo propuesto para el transporte de CO_2 y NH_3 a través de las membranas apical y basolateral de la RAG y las células intercaladas α en el conducto colector. Las flechas de puntos representan la difusión posible del CO_2 o el NH_3 a través de las membranas plasmáticas. NKCC2, Cotransportador 2 de Na/K/Cl. (Reproducido con la autorización de Geyer RR, Parker MD, Toye AM, et al: Relative CO_2/NH_3 permeabilities of human RhAG, RhBG and RhCG. J Membrane Biology 246(12):915-926, F8, 2013.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

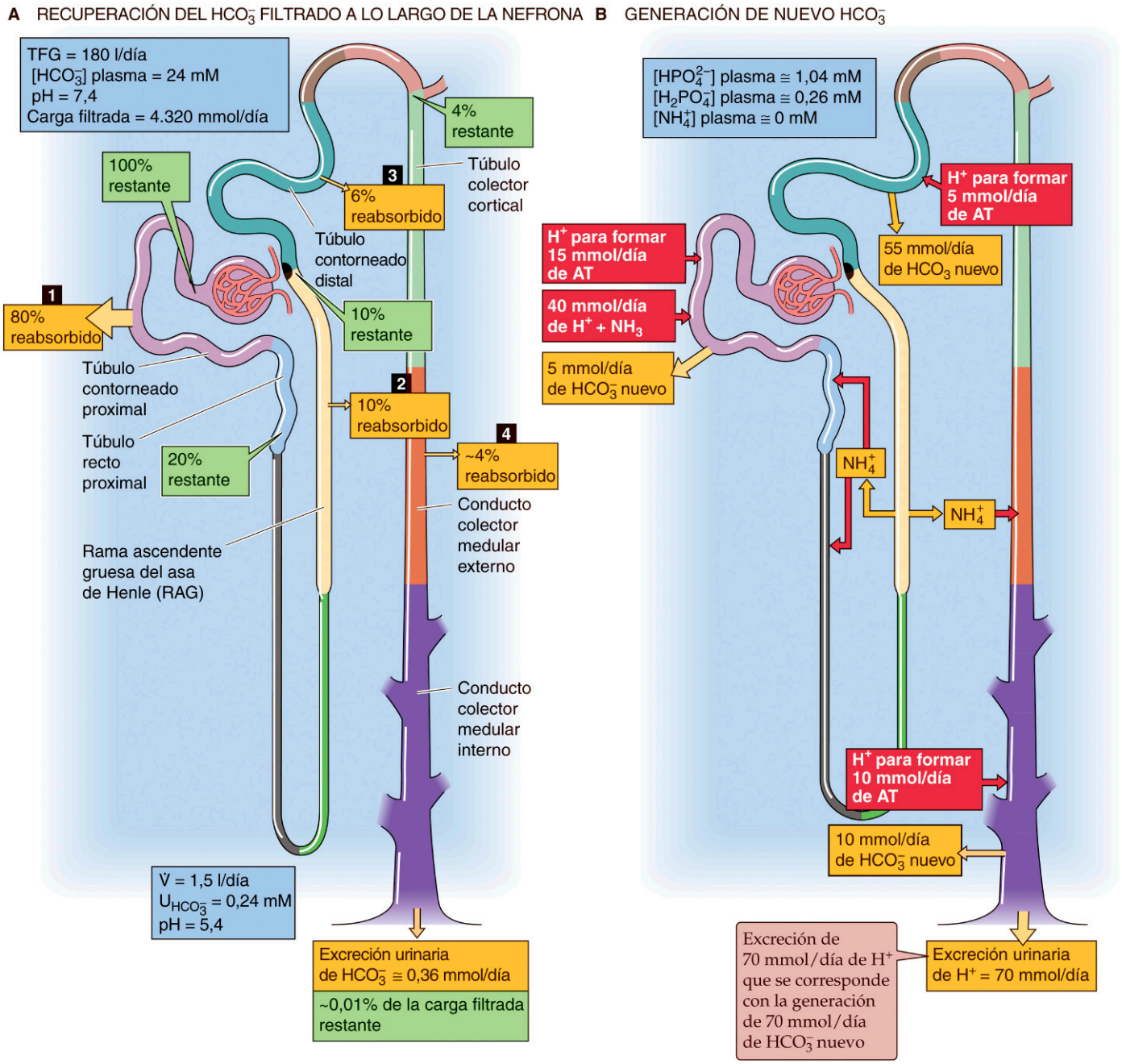


Figura 39-3 Manejo ácido-base a lo largo de la nefrona. En **A,** los cuadros numerados en amarillo indican el porcentaje de la carga filtrada reabsorbida por los diferentes segmentos de la nefrona. Los cuadros en verde indican el porcentaje de la carga filtrada que permanece en la luz en diferentes localizaciones. En **B,** los cuadros en rojo indican las moléculas de la secreción ácida asociadas a la formación de ácido titulable (AT) o a la secreción de NH_4^+. Los cuadros en amarillo indican la nueva formación de HCO_3^- o la reabsorción de NH_4^+ por la RAG. Los valores de los cuadros son aproximaciones.

p*K* de la creatinina. Sin embargo, la acidez titulable secundaria a la creatinina aumenta sustancialmente a lo largo de los conductos colectores a medida que el pH luminal cae en picado. La orina contiene la forma protonada de otros pequeños ácidos orgánicos (p. ej., ácidos úrico, láctico, pirúvico y cítrico) que también contribuyen a la cantidad de ácido titulable.

Excreción de NH_4^+ Del HCO_3^- nuevo que genera la nefrona, el 60% (unos 40 mmol/día) es el producto de la excreción neta de NH_4^+ (v. fig. 39-3*B*), que a su vez es el resultado de cinco procesos: 1) el túbulo proximal secreta en realidad algo más de 40 mmol/día de NH_4^+; 2) la RAG reabsorbe parte del NH_4^+ y lo deposita en el intersticio; 3) parte de este NH_4^+ intersticial se recicla de vuelta al túbulo proximal y la rama descendente fina (RDF); 4) parte del NH_4^+ intersticial entra en la luz del conducto colector, y finalmente 5) parte del NH_4^+ intersticial entra en los vasos rectos y abandona el riñón. Como veremos en la página 831, el hígado utiliza parte de este NH_4^+ para generar urea en un proceso que consume HCO_3^-. De este modo, la cantidad neta de HCO_3^- nuevo atribuible a la excreción de NH_4^+ es (1) − (2) + (3) + (4) − (5).

booksmedicos.org

booksmedicos.org

TABLA 39-4 Acidez titulable de la creatinina y el fosfato a lo largo de la nefrona*

		FOSFATO		CREATININA		SUMA DEL ÁCIDO TITULABLE DEBIDO A FOSFATO Y CREATININA (mmol/día)
	pH	CARGA FILTRADA RESTANTE (%)	ÁCIDO TITULABLE SECUNDARIO A P_i (mmol/día)	CARGA FILTRADA RESTANTE (%)	ÁCIDO TITULABLE SECUNDARIO A CREATININA (mmol/día)	
Espacio de Bowman	7,4	100	0	100	0	0
Final del TP	6,8	20	14,0	120†	0,2	14,2
Final del TCI	6,0	10	15,5	120	1,7	17,2
Orina final	5,4	10	17,8	120	5,5	23,3

P_i, fosfato inorgánico; TP, túbulo proximal.
*Obsérvese que otros amortiguadores en la orina contribuyen a la acidez titulable *total*, la cual aumenta con la cantidad excretada de cada amortiguador y con los descensos en el pH de la orina. En este ejemplo asumimos que la concentración plasmática de fosfato es de 1,3 mM, la concentración plasmática de creatinina es de 0,09 mM y que la TFG es de 180 l/día.
†Asumimos que el túbulo proximal secreta una cantidad de creatinina que equivale al 20% de la carga filtrada.

TRANSPORTE ÁCIDO-BASE A NIVEL CELULAR Y MOLECULAR

La secreción de ácido desde la sangre a la luz, ya sea para la reabsorción del HCO_3^- filtrado, para la formación de ácido titulable o para la excreción de NH_4^+, comparte tres pasos: 1) transporte de H^+ (derivados del H_2O) desde la célula tubular a la luz, que dejan tras de sí OH^- intracelular; 2) conversión del OH^- intracelular a HCO_3^- en un proceso catalizado por la CA, y 3) transporte de HCO_3^- de nueva formación desde la célula tubular a la sangre. Además, como la potencia amortiguadora de los amortiguadores no HCO_3^- filtrados no es lo suficientemente alta como para que acepten suficientes H^+ luminales, la formación adecuada de HCO_3^- nuevo obliga a que el riñón genere amortiguador *de novo*. Este amortiguador es el NH_3.

Los H^+ se mueven a través de la membrana apical desde la célula tubular a la luz mediante un intercambio de Na-H, un bombeo electrogénico de H y un bombeo K-H

Aunque en principio el riñón podría acidificar el líquido tubular secretando H^+ o reabsorbiendo OH^- o HCO_3^-, la secreción de H^+ parece ser responsable en exclusiva de la acidificación del líquido tubular. Existen al menos tres mecanismos que pueden expulsar H^+ a través de la membrana apical, pero no todos ellos están presentes en cualquier célula.

Intercambiador de Na-H De las isoformas conocidas del NHE (v. pág. 124), el **NHE3** es particularmente relevante para el riñón, ya que mueve más H^+ desde la célula tubular a la luz que cualquier otro transportador. N39-4 El NHE3 no solo está presente a lo largo de todo el túbulo proximal (fig. 39-4*A, B*) sino también en la RAG (v. fig. 39-4*C*) y en el TCD.

El NHE3 apical secreta H^+ intercambiándolos por Na^+ luminal. Como dicho proceso está impulsado por un gradiente notable de Na^+ entre la luz y la célula (v. pág. 115), la secreción apical de H^+ depende en última instancia de la actividad de la bomba de Na-K basolateral.

El grupo carboxilo terminal de los NHE tiene lugares para su fosforilación por diversas proteína-cinasas. Por ejemplo, la proteína-cinasa A (PKA) fosforila al NHE apical en el túbulo proximal inhibiéndolo. Tanto la hormona paratiroidea (PTH) como la dopamina inhiben al NHE3 vía PKA.

Bomba electrogénica de H Un segundo mecanismo para la secreción apical de H^+ desde las células tubulares es la bomba electrogénica de H, una ATPasa de tipo vacuolar (v. págs. 118-119). La bomba de H impulsada por ATP puede establecer notables gradientes de concentración transepiteliales de H^+, reduciendo de este modo el pH de la orina a valores entre 4,0 y 5,0. Por el contrario, el NHE3, que depende de un gradiente de Na^+ diez veces mayor a través de la membrana apical, es incapaz de generar un gradiente de H^+ mayor de una unidad de pH.

Las bombas electrogénicas de H se localizan fundamentalmente en un subgrupo de células intercaladas (células α) del TCN, el TCI y el túbulo colector cortical (TCC) y en células del CCMI y el conducto colector medular externo (CCME; fig. 39-4*D*). Sin embargo, las bombas de H también están presentes en la membrana apical del túbulo proximal (v. fig. 39-4*A, B*), la RAG (v. fig. 39-4*C*) y el TCD. Además, también existe una bomba electrogénica en la membrana basolateral de las células intercaladas de tipo β. N39-5 Las mutaciones en genes que codifican subunidades de esta bomba de H dan lugar a acidosis metabólica (v. pág. 635) en la sangre, una **acidosis tubular renal distal (dATR).**

La regulación de la bomba apical de H consta de varios mecanismos. En primer lugar, el potencial eléctrico transepitelial puede modular la tasa de bombeo de H. Por ejemplo, la aldosterona induce la captación apical de Na^+ por parte de las células principales en el TCC (v. págs. 765-766), ocasionando de este modo un incremento en el potencial negativo de la luz, lo cual estimula a su vez a la bomba de H. En segundo lugar, la aldosterona estimula a la bomba de H con independencia de los cambios en el voltaje. En tercer lugar, la acidosis aumenta el reclutamiento y transporte de moléculas de la bomba hacia las membranas apicales de las células intercaladas α en el TCN, el TCI y el TCC, mientras que la alcalosis ejerce el efecto contrario.

Bomba de intercambio de H-K Un tercer tipo de mecanismo secretor de H^+ está presente en el TCI, el TCC y el CCME (v. fig. 39-4*D*): una bomba electroneutra de H-K (v. págs. 117-118) que guarda relación con la bomba de Na-K. En el riñón existen varias isoformas de la bomba de H-K que muestran diferente sensibilidad a la inhibición por parte de fármacos como el omeprazol, el SCH-28080 y la ouabaína. Es probable que la bomba de H-K no contribuya significativamente a la secreción de ácido en condiciones normales. Sin embargo, el consumo de K^+ (v. pág. 803)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N39-4 NHE renales

Colaboración de Peter Aronson, Emile Boulpaep y Walter Boron

Como se comentó en la página 124 del texto, varios genes relacionados codifican a los NHE. N5-20

El intercambio de Na-H en el túbulo proximal se bloquea mediante la retirada del Na^+ de la luz. Aunque todos los NHE son bastante menos sensibles a la amilorida que los canales epiteliales de Na^+ ENaC (v. págs. 758-759 y fig. 35-4*D*), la **isoforma NHE3** apical en el túbulo proximal es incluso menos sensible a la amilorida que el ubicuo intercambiador o «de mantenimiento» NHE1. La **isoforma NHE1** está presente en las membranas basolaterales de varios segmentos de la nefrona. No está claro el papel de los NHE basolaterales en los segmentos de la nefrona secretores de ácido, como el túbulo proximal; podrían ayudar a regular el pH_i independientemente de la secreción transepitelial de H^+.

Dado el gradiente de concentración 10:1 para el Na^+ desde la luz del túbulo proximal al interior celular, mediante dicho gradiente puede lograrse un gradiente de pH máximo de 1 unidad de pH. De hecho, el túbulo proximal tardío puede llegar a tener un pH luminal tan bajo como ~6,4.

La **isoforma NHE2** está presente en la membrana apical del TCD donde puede participar en el paso apical de la secreción de H^+.

N39-5 La célula intercalada β

Colaboración de Walter Boron, Peter Aronson y Emile Boulpaep

Las bombas electrogénicas de H están presentes en las células intercaladas β (v. fig. 39-9*B*) que, en una primera aproximación, están invertidas con respecto a su disposición en las células intercaladas α (v. fig. 39-4*D*). Describimos las células intercaladas β (β-IC) en la página 834.

La bomba electrogénica de H en las β-IC está presente en la membrana basolateral, mientras que el intercambiador de $Cl\text{-}HCO_3$ está en la membrana apical. De este modo, las α-IC están implicadas en la reabsorción neta de HCO_3^- y las β-IC en la secreción neta de HCO_3^-.

Una diferencia interesante entre las α-IC y las β-IC es que en las primeras el intercambiador de $Cl\text{-}HCO_3$ es una variante del AE1 (el intercambiador de $Cl\text{-}HCO_3$ de los eritrocitos y un miembro de la familia SLC4), mientras que en las células β el intercambiador de $Cl\text{-}HCO_3$ es bastante diferente desde el punto de vista molecular y forma parte de la familia SLC26.

Aparte de cambiar desde las α-IC a las β-IC, la secreción de HCO_3^- también puede estimularse mediante un aumento del aporte luminal de Cl^-, lo cual promueve el intercambio de Cl^- luminal por HCO_3^- intracelular gracias al intercambiador apical de $Cl\text{-}HCO_3$.

Una molécula denominada **hensina** controla la conversión de las células intercaladas β a las α. La deleción genética de la hensina en el túbulo da lugar a una **acidosis tubular renal distal (dATR),** ya que los ratones secretan HCO_3^- inadecuadamente y, por tanto, se vuelven deficientes de HCO_3^- en la sangre.

BIBLIOGRAFÍA

Al-Awqati Q: 2007 Homer W. Smith Award: Control of terminal differentiation in epithelia. J Am Soc Nephrol 19:443-449, 2008.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

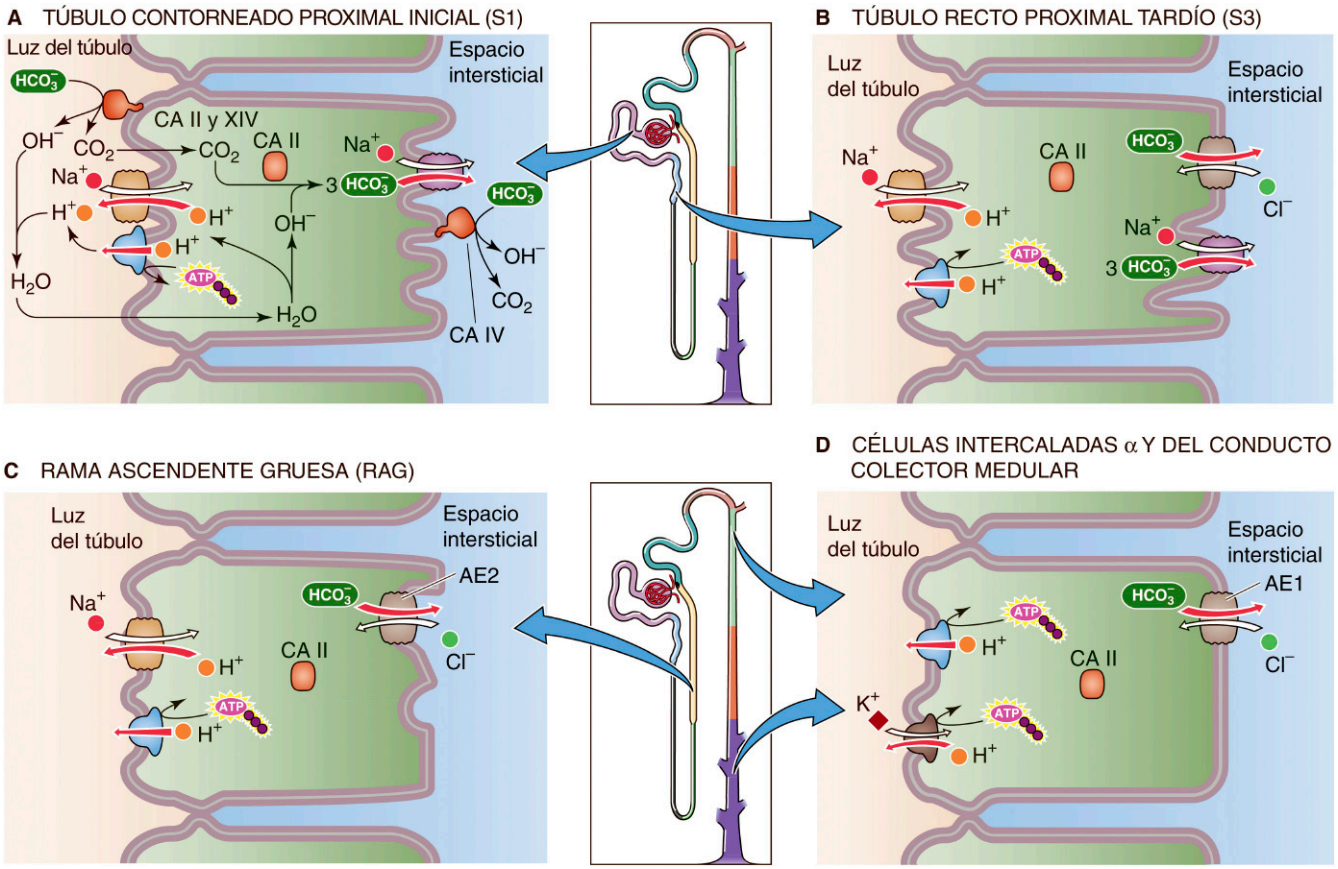


Figura 39-4 Modelos celulares de la secreción de H^+.

induce la expresión de la bomba de H-K, con lo cual se recupera K^+ luminal y, como efecto secundario, se aumenta la secreción de H^+. Esta secreción de H^+ contribuye a la alcalosis metabólica que se observa a menudo en pacientes con hipopotasemia (alcalosis metabólica hipopotasémica).

Las CA en la luz y el citoplasma estimulan la secreción de H^+ al acelerar la interconversión de CO_2 y HCO_3^-

Las CA N18-3 desempeñan un papel importante en la acidificación renal al catalizar la interconversión del CO_2 a HCO_3^-. La inhibición de las CA por sulfamidas, como la acetazolamida, ralentiza intensamente la secreción de ácido. Las CA pueden actuar en tres lugares distintos de las células tubulares secretoras de ácido (v. fig. 39-4): la cara extracelular de la membrana apical, el citoplasma y la cara extracelular de la membrana basolateral. Dos CA son especialmente importantes para las células tubulares. La CA II está presente en el citoplasma, mientras que la CA IV está acoplada a través de un enlace de GPI (v. pág. 13) al exterior de las membranas apical y basolateral, sobre todo en las células del túbulo proximal.

CA apical (CA IV) En ausencia de CA apical, los H^+ secretados se acumulan en la luz y se inhibe el intercambio de Na-H y la secreción de H^+. La CA apical impide que la luz se vuelva notablemente ácida al promover la conversión del HCO_3^- luminal a CO_2 más OH^-, mitigando de este modo sustancialmente la inhibición. De este modo, la CA favorece que haya tasas de reabsorción de HCO_3^- altas a lo largo del túbulo proximal inicial (v. fig. 39-4*A*).

En la nefrona distal (v. fig. 39-4*D*), la secreción de H^+ depende menos de la CA luminal que en el túbulo proximal inicial por dos motivos. En primer lugar, el ritmo de secreción de H^+ es menor que en el túbulo proximal. De este modo, la conversión sin catalizar del H^+ luminal y el HCO_3^- a CO_2 y H_2O puede mantenerse con más facilidad con una menor tasa de secreción de H^+. En segundo lugar, la bomba electrogénica de H en los túbulos y los conductos colectores puede expulsar H^+ en contra de un gradiente muy alto. Por tanto, incluso en ausencia de CA, los conductos colectores pueden elevar sustancialmente la $[H^+]$ luminal, acelerando de este modo la reacción no catalizada por la ley de acción de masas.

CA citoplásmica (CA II) La CA citoplásmica acelera la conversión del CO_2 intracelular y el OH^- a HCO_3^- (v. fig. 39-4). Como resultado, la CA II aumenta el aporte de H^+ para su expulsión apical y el suministro de HCO_3^- para el paso de la salida basolateral de HCO_3^-. Las células intercaladas del TCN, el TCI y el TCC (implicadas en el transporte ácido-base) contienen CA II, mientras que las células principales carecen de esta enzima.

CA basolateral (CA IV y CA XII) Aún no se comprende con detalle el papel que desempeñan la CA IV y la CA XII (una proteína de membrana integral con un dominio catalítico extracelular). N39-6

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N39-6 Anhidrasa carbónica en la membrana basolateral

Colaboración de Walter Boron

Aunque se sabe desde hace años que las anhidrasas carbónicas (CA) están presentes en la membrana basolateral del túbulo proximal (CA IV, CA XII), no ha sido hasta hace bien poco que los estudios experimentales han arrojado luz sobre la relevancia de dicha observación. En la membrana basolateral, o en su proximidad, existen dos clases distintas de CA: 1) la CA II citoplásmica o soluble, y 2) una o más CA unidas a la membrana (p. ej., CA IV, CA XII) con su dominio catalítico orientado al líquido intersticial. La CA XIV renal abunda en los roedores, pero es prácticamente indetectable en los riñones del ser humano y de los conejos. El papel de la CA XIV en los roedores puede ser una adaptación de una actividad relativamente baja de la CA IV del roedor debido a una sustitución G63Q.

CA II

Según varios artículos, la CA II soluble se une de manera reversible a un sitio en el grupo carboxilo terminal citosólico de ciertos transportadores de HCO_3^- de la familia SLC4. Entre ellos están el cotransportador electrogénico de Na/HCO_3 NBCe1 responsable de la inmensa mayoría del flujo de salida de HCO_3^- a través de la membrana basolateral del túbulo proximal (v. fig. 39-4*A*). Según un punto de vista, la función de la CA II unida consiste en proporcionar HCO_3^- como sustrato para que el NBCe1 lo exporte al lado basolateral de la célula tubular según la reacción

$$CO_2 + OH^- \xrightarrow{CA\,II} HCO_3^- \qquad \textbf{(NE 39-1)}$$

Los datos publicados concuerdan con la hipótesis de que la CA II unida, pero no la libre, aumenta el transporte de HCO_3^-.

Según una visión alternativa que está surgiendo del laboratorio de Walter Boron, el papel de la CA II es muy diferente. Los datos preliminares sugieren que el NBCe1 transporta CO_3^{2-}. Así pues, al operar con una estoiquiometría aparente de Na^+:HCO_3^- de 1:3, como parece suceder en el túbulo proximal, el NBCe1 podría transportar en realidad 1 Na^+, 1 CO_3^{2-} y 1 HCO_3^- fuera de la célula a través de la membrana basolateral. Podríamos imaginar que 1 ion Na^+ y 3 iones HCO_3^- se aproximan a la membrana basolateral desde el citoplasma. El NBCe1 expulsa directamente el Na^+ y 1 HCO_3^-. El segundo HCO_3^- se disocia para aportar el CO_3^{2-} que exportará el NBCe1:

$$HCO_3^- \rightarrow CO_3^{2-} + H^+ \qquad \textbf{(NE 39-2)}$$

El tercer HCO_3^- produce OH^- en una reacción catalizada por la CA II:

$$HCO_3^- \xrightarrow{CA\,II} CO_2 + OH^- \qquad \textbf{(NE 39-3)}$$

y este OH^- neutraliza al H^+ recién formado:

$$H^+ + OH^- \rightarrow H_2O \qquad \textbf{(NE 39-4)}$$

Como resultado, el NBCe1 exportaría 1 Na^+, 1 HCO_3^- y 1 CO_3^{2-}. De los 3 iones de HCO_3^- originales que llegaron a la membrana basolateral, permanecerán en el citoplasma 1 átomo de carbono, 2 átomos de hidrógeno y 3 átomos de oxígeno en forma de CO_2 + H_2O. Según la propuesta alternativa del laboratorio de Boron, el CO_2 y el H_2O saldrían por la membrana basolateral a través de otra ruta. También de acuerdo con esta visión alternativa, el papel de la CA II sería amortiguar los H^+ que se acumulan en el lado intracelular de la membrana a medida que se forma CO_3^{2-} a partir de HCO_3^-. Los datos preliminares del laboratorio de Boron señalan que la presencia de CA II *no* estimula la corriente eléctrica transportada por el NBCe1, al menos cuando se expresan en ovocitos de *Xenopus*.

CA extracelulares

Según la propuesta clásica, el papel de las CA que están de cara al LEC basolateral sería consumir el HCO_3^- exportado por el NBCe1 según la reacción siguiente:

$$HCO_3^- \xrightarrow{CA} CO_2 + OH^- \qquad \textbf{(NE 39-5)}$$

Según esta visión, al consumir el HCO_3^- recién exportado, la CA estimularía al NBCe1.

Según la hipótesis alternativa adelantada por el laboratorio de Boron, el papel de estas CA extracelulares es justo lo contrario que el de la CA II citoplásmica. Recuérdese que esta hipótesis propone que el NBCe1 exporta directamente 1 Na^+, 1 HCO_3^- y 1 CO_3^{2-}, y que 1 CO_2 y 1 H_2O salen por una ruta paralela. La CA extracelular ayudaría al acoplamiento de 1 CO_2, 1 H_2O y 1 CO_3^{2-} para formar 2 iones HCO_3^-, los cuales difundirían a continuación alejándose de la membrana hacia el LEC. De hecho, los datos preliminares demuestran que la expresión de la CA IV en la superficie del ovocito de *Xenopus* reduce notablemente la magnitud de la alcalinización producida a medida que el NBCe1 exporta «HCO_3^-» desde la célula. Además, el bloqueo de la CA IV con acetazolamida aumenta la magnitud de la alcalinización en más de dos veces. Finalmente, los datos preliminares demuestran que el bloqueo de la CA IV prácticamente no tiene ningún efecto sobre la corriente transportada por el NBCe1. Así pues, podría ser que el papel de la CA extracelular no fuese estimular al NBCe1, sino minimizar el tamaño de los cambios del pH en la superficie extracelular de la célula.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Inhibición de la CA La administración de fármacos que bloquean las CA, como la acetazolamida, inhibe con fuerza la reabsorción de HCO_3^- a lo largo de la nefrona dando lugar a la excreción de una orina alcalina. Como la acetazolamida reduce la absorción de Na^+, HCO_3^- y agua, este fármaco es un **diurético** (es decir, favorece la excreción de orina). N39-7 Sin embargo, a pesar de la completa inhibición de la CA, se mantiene una pequeña cantidad de secreción de H^+ y de reabsorción de HCO_3^-. Este transporte restante está relacionado en parte con reacciones lentas de hidratación y rehidratación no catalizadas y en parte por el aumento del H_2CO_3 luminal, que puede difundir hacia el interior de la célula a través de la membrana apical (imitando la captación de CO_2 y H_2O).

El flujo de salida de HCO_3^- a través de la membrana basolateral se produce mediante cotransporte electrogénico de Na/HCO_3 e intercambio de $Cl\text{-}HCO_3$

La regulación del pH intracelular de las células tubulares secretoras de ácido exige que la secreción de H^+ a través de la membrana apical esté íntimamente unida y perfectamente compensada con la expulsión de HCO_3^- a través de la membrana basolateral. Existen dos mecanismos responsables del transporte de HCO_3^- desde la célula al líquido peritubular: el cotransporte electrogénico de Na/HCO_3 y el intercambio de $Cl\text{-}HCO_3$.

Cotransporte electrogénico de Na/HCO_3 En las células tubulares proximales, el cotransportador electrogénico de Na/HCO_3 NBCe1 (v. pág. 122) es responsable de gran parte del transporte de HCO_3^- a través de la membrana basolateral. El NBCe1 (SLC4A4) se expresa en niveles máximos en la porción S1 del túbulo proximal (v. fig. 39-4*A*) y va disminuyendo su abundancia de forma gradual en los segmentos más distales del túbulo proximal (v. fig. 39-4*B*). El NBCe1 es una proteína de 1.035 aminoácidos con un peso molecular de 130 kDa. El 4,4′-diisotiocianoestilbeno-2,2′-disulfonato (DIDS), un inhibidor de la mayoría de los transportadores de HCO_3^-, también inhibe al NBCe1. Debido a que este transportador suele transportar tres iones de HCO_3^- por cada ión de Na^+ en las células del túbulo proximal, las fuerzas electroquímicas impulsoras provocan el paso de estos iones desde la célula a la sangre. El NBCe1 renal transporta dos cargas negativas *netas* y, por tanto, es electrogénico. Las mutaciones en el genoma humano que disminuyen tanto la actividad del NBCe1 como la disposición de NBCe1 en la membrana basolateral causan una acidosis metabólica grave denominada **acidosis tubular renal proximal (pATR).** N39-8

La acidosis crónica metabólica y respiratoria, la hipopotasemia y la hiperfiltración aumentan la actividad del NBCe1. Como cabría esperar, varios factores dan lugar a cambios paralelos en las actividades del cotransportador de Na/HCO_3 basolateral y del NHE3 apical minimizando los cambios en el pH celular y en la $[Na^+]$. De este modo, la angiotensina II (ANG II) y la proteína-cinasa C (PKC) estimulan a ambos transportadores, mientras que la PTH y la PKA inhiben a ambos de forma notable.

Intercambio de $Cl\text{-}HCO_3$ En el segmento S3 del túbulo proximal, así como en la RAG y en los túbulos y conductos colectores, los intercambiadores de $Cl\text{-}HCO_3$ participan en el transporte ácido-base transepitelial. El intercambiador aniónico AE1 (v. págs. 124-125) está en las membranas basolaterales de las células intercaladas α del TCN, el TCI y el TCC (v. fig. 39-4*D*). El AE2 basolateral está presente en la RAG (v. fig. 39-4*C*) y en el TCD.

El NH_4^+ se sintetiza en los túbulos proximales, se reabsorbe en parte en el asa de Henle y se secreta pasivamente en los conductos colectores papilares

Como vimos en nuestra descripción acerca del manejo segmentario del NH_4^+ (v. págs. 826-827 y fig. 39-3*B*), el **túbulo proximal** es el lugar más importante para la síntesis de NH_4^+, si bien la mayor parte de los segmentos tubulares tienen la capacidad para formar NH_4^+. El túbulo proximal forma NH_4^+ en gran parte a partir de glutamina (fig. 39-5*A*), la cual accede a las células tubulares desde el líquido luminal y peritubular gracias a cotransportadores acoplados al Na^+. En el interior de la mitocondria, la glutaminasa disocia la glutamina en NH_4^+ y glutamato, y a continuación la glutamato deshidrogenasa disocia el glutamato en α-KG y un segundo NH_4^+. El amonio es un ácido débil que puede disociarse para formar H^+ y NH_3. Como el p*K* del equilibrio NH_3/NH_4^+ es de 9,2, la relación NH_3/NH_4^+ es 1:100 a un pH de 7,2. Mientras que el NH_4^+ catiónico no atraviesa con rapidez la mayor parte de las membranas celulares, el NH_3 neutro difunde a través de la mayoría de las membranas celulares, aunque no por todas, gracias a canales para gas. N39-3 Cuando el NH_3 difunde desde una célula del túbulo proximal o del conducto colector relativamente alcalino hacia la luz más ácida, el NH_3 se queda «atrapado» en la luz después de amortiguar a los H^+ recién secretados para formar un NH_4^+ relativamente impermeable (v. fig. 39-5*A*). El NH_3 no solo difunde a través de la membrana apical, sino que el NHE3 apical secreta directamente parte del NH_4^+ hacia la luz del túbulo proximal (y el NH_4^+ toma el lugar de los H^+).

Una segunda consecuencia de la síntesis de NH_4^+ es que el subproducto α-KG participa en la gluconeogénesis, que indirectamente genera iones HCO_3^-. Como se muestra en la figura 39-5*A*, el metabolismo de dos glutaminas genera cuatro NH_3 y dos α-KG. La gluconeogénesis de estos dos α-KG, junto con los cuatro H^+, forman una molécula de glucosa y cuatro iones HCO_3^-. Como consecuencia, por cada NH_4^+ secretado a la luz tubular la célula secreta un HCO_3^- nuevo hacia el líquido peritubular.

En las nefronas yuxtamedulares que poseen asas de Henle largas, la **RDF** puede reabsorber y secretar NH_3, si bien predomina la secreción. El líquido tubular puede volverse alcalino a lo largo de la RDF, titulando el NH_4^+ a NH_3 y favoreciendo la reabsorción de NH_3. Por otra parte, la reabsorción de NH_4^+ por la RAG (v. el párrafo siguiente) crea un gradiente a favor de la difusión de NH_3 desde el intersticio hacia la luz de la RDF. El modelado de estos procesos predice la secreción neta de NH_3 hacia la RDF en la médula externa (v. fig. 39-5*D*). En la **rama ascendente fina,** la reabsorción de NH_4^+ puede producirse gracias a la difusión del NH_4^+ al intersticio.

A diferencia de los segmentos más proximales, la **RAG** *reabsorbe* NH_4^+ (v. fig. 39-5*C*). De este modo, gran parte del NH_4^+ secretado por el túbulo proximal y la RDF no alcanza el TCD. Como una de las características inusuales de la membrana apical de la RAG es su escasa permeabilidad al NH_3, la RAG capta NH_4^+ a través de la membrana apical gracias a dos mecanismos de transporte, el cotransportador Na/K/Cl y los canales de K^+. De hecho, la inhibición del cotransportador Na/K/Cl bloquea en un porcentaje significativo la reabsorción del NH_4^+, lo que sugiere que el NH_4^+ puede sustituir al K^+ en el cotransportador. El amonio abandona la célula a través de la membrana basolateral, probablemente como NH_3 gracias a un canal de gas, y como NH_4^+ transportado por un NHE, lo que conduce a la acumulación de NH_4^+ en la médula renal.

El NH_4^+ que se ha acumulado en el intersticio de la médula tiene tres destinos posibles (v. fig. 39-5*D*). En primer lugar,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N39-7 Acción diurética de la acetazolamida, un inhibidor de la CA

Colaboración de Gerhard Giebisch y Erich Windhager

Como se describe en el cuadro 40-3 y en la tabla 40-3, la acetazolamida (un inhibidor potente de las CA) produce diuresis al inhibir el componente de reabsorción de Na^+ del túbulo proximal que está acoplado a la reabsorción de HCO_3^-.

Pueden consultarse más detalles de las CA en **N18-3**.

N39-8 Cotransportador electrogénico de Na/HCO_3 NBCe1

Colaboración de Walter Boron

El NBCe1 es un miembro de la familia SLC4 de transportadores de solutos. Parece que todos los miembros de esta familia presentan la misma topología: 1) un gran N terminal citoplásmico (Nt) que abarca cerca del 40% de la proteína; 2) un gran dominio transmembrana grande (TMD) que consta de 10 a 14 segmentos transmembrana (TM) y que abarca el 50% de la proteína, y 3) un corto C terminal citoplásmico (Ct) que abarca al 10% de la proteína.

El gen *SLC4A4* codifica tres variantes conocidas del NBCe1 que difieren entre sí en sus extremos Nt y Ct. El túbulo proximal expresa la variante NBCe1-A que posee una actividad funcional sumamente elevada. Las otras variantes, siendo la más ubicua la NBCe1-B y la forma «cerebral» NBCe1-C, tienen un Nt diferente. Esta diferencia dota a estos transportadores de una actividad funcional baja, bien por una reducción de su tráfico a la membrana o bien por una disminución de su actividad intrínseca. Sin embargo, una proteína soluble denominada IRBIT parece revertir dicha inhibición. No obstante, la variante NBCe1-A en el túbulo proximal es la más rápida.

Parece que el NBCe1-A opera en el túbulo proximal con una estoiquiometría de 1 Na^+ por cada 3 iones de HCO_3^-. De este modo, cada fenómeno de transporte mueve dos cargas negativas fuera de la célula y, por tanto, hace que el potencial de membrana basolateral (V_{bl}) sea más positivo. El potencial de inversión del NBCe1-A está muy próximo al V_{bl}. Como consecuencia, la despolarización de la célula inhibe el flujo de salida de Na/HCO_3 o puede incluso revertir la dirección del transporte y causar una captación basolateral de Na/HCO_3.

Se conocen al menos 10 mutaciones de origen natural en el ser humano del NBCe1. Desde una perspectiva molecular, estas mutaciones causan un pobre funcionamiento o una focalización defectuosa en la membrana plasmática adecuada (es decir, la membrana basolateral en el caso del NBCe1-A de las células del túbulo proximal). Desde una perspectiva clínica, estas mutaciones de origen natural tienen un efecto devastador sobre el paciente, causando una **pATR grave** y otros problemas que, en función de la mutación, conducen a talla baja, discapacidad intelectual y déficit oculares.

BIBLIOGRAFÍA

Boron WF, Boulpaep EL. Intracellular pH regulation in the renal proximal tubule of the salamander. Basolateral HCO_3^- transport. J Gen Physiol 1983;81:53-94.

Parker MD, Boron WF. The divergence, actions, roles, and relatives of sodium-coupled bicarbonate transporters. Physiol Rev 2013;93:803-959.

Parker MD, Boron WF. Sodium-coupled bicarbonate transporters. In: Alpern RJ, Hebert SC, editors. The Kidney. Burlington, MA: Academic Press; 2007. p. 1481-97.

Romero MF, Fulton CM, Boron WF. The SLC4 family of HCO_3^- transporters. Pflugers Arch 2004;477:495-509.

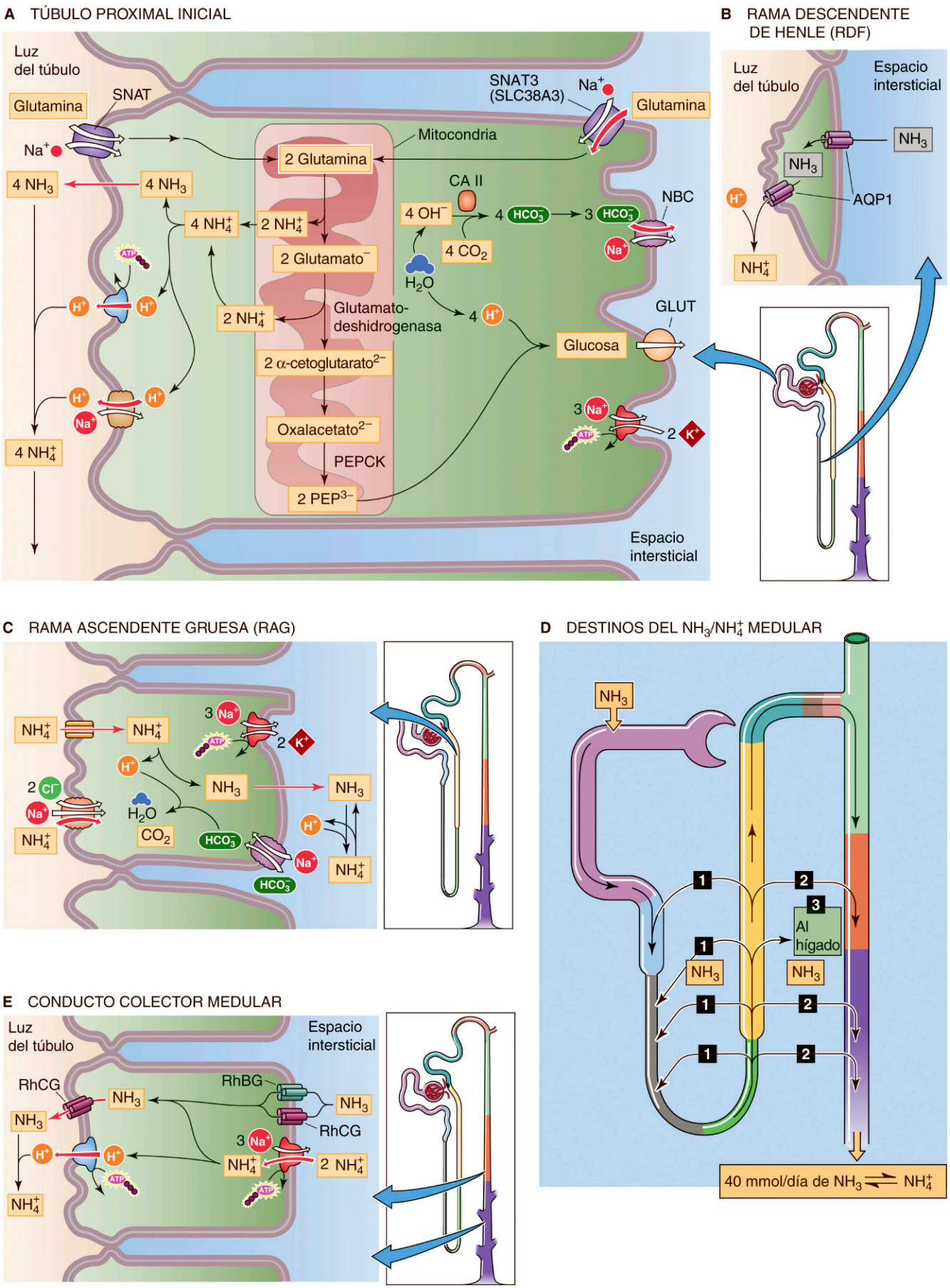
Romero MF, Hediger MA, Boulpaep EL, Boron WF. Expression cloning of the renal electrogenic Na/HCO_3 cotransporter. Nature 1997;387:409-13.

Toye AM, Parker MD, Daly CM, et al. The Human NBCe1-A mutant R881C, associated with proximal renal tubular acidosis, retains function but is mistargeted in polarized renal epithelia. Am J Physiol Cell Physiol 2006;291:788-801.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org



booksmedicos.org

booksmedicos.org

Figura 39-5 Manejo del amonio. **B,** La secreción de NH_4^+ en las nefronas yuxtamedulares al lumen de la RDF se produce principalmente en la porción externa de la médula. En **D,** los tres cuadros numerados indican los tres destinos del NH_4^+ reabsorbido por la RAG. GLUT, transportador de glucosa; NBC, cotransportador de Na/HCO_3; PEP, fosfoenolpiruvato.

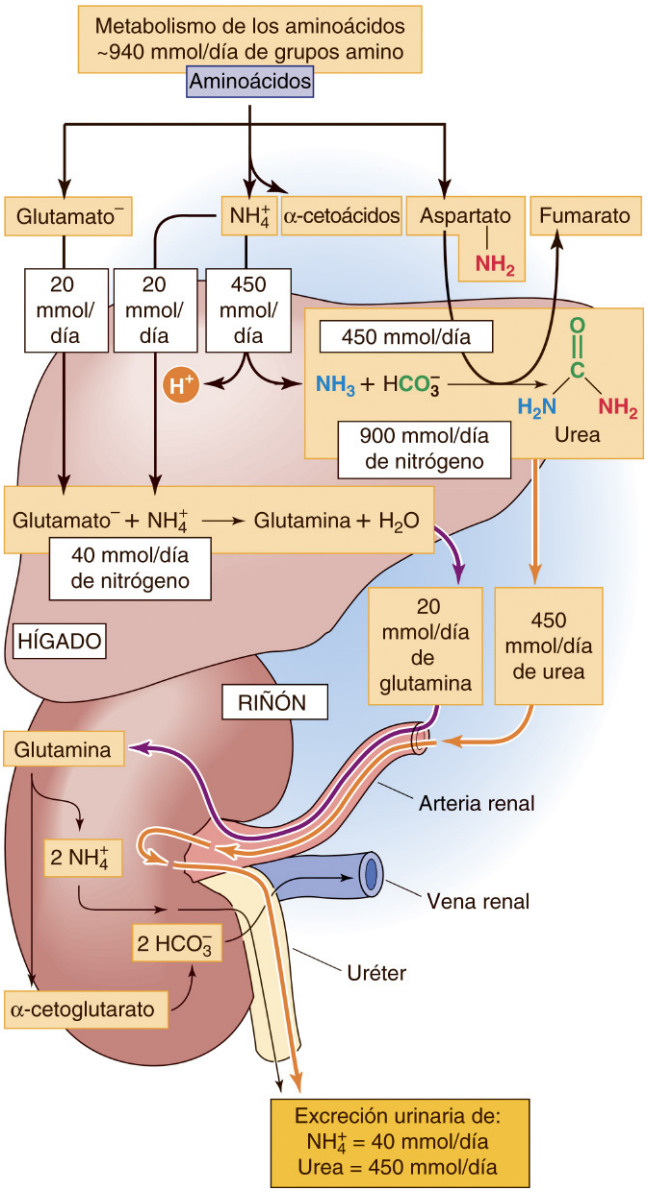


Figura 39-6 Cooperación entre el hígado y el riñón para la excreción del nitrógeno derivado de la degradación de los aminoácidos. En este ejemplo asumimos una liberación de 940 mmol/día de grupos amino, lo que da lugar a la excreción urinaria de 450 mmol/día de urea (900 mmol/día de nitrógeno en forma de amino) y 40 mmol/día de NH_4^+. Los valores en los cuadros son aproximaciones.

parte se disocia en H^+ y NH_3, el cual accede entonces a la luz de la porción tardía del túbulo proximal y a la porción inicial de la RDF (v. fig. 39-5*D*). Este NH_3 probablemente difunde a través del canal de agua de la acuaporina 1 (AQP1) (v. cap. 5) presente tanto en la membrana basolateral como en la apical de dichos túbulos. El H^+ luminal atrapa entonces al NH_3 en forma de NH_4^+ (v. fig. 39-5*B*). De este modo, el NH_4^+ se **recicla** entre el túbulo proximal/RDF y la RAG.

En segundo lugar, parte del NH_4^+ intersticial se disocia en H^+ y NH_3, el cual entra entonces en la luz de los conductos colectores medulares (v. fig. 39-5*D*). El NH_3 difunde hacia el interior de la célula a través de la membrana basolateral gracias a canales de gas RhBG y RhCG, y a continuación entra en la luz a través del RhCG, donde el NH_3 se combina con los H^+ secretados para formar NH_4^+ (v. fig. 39-5*E*). Asimismo, la bomba de Na-K puede transportar NH_4^+ (en sustitución del K^+) hacia el interior celular de los conductos colectores medulares. En la medida en la que el NH_4^+ se mueve directamente desde la RAG al conducto colector medular, **evita** las porciones corticales de la nefrona distal. Este atajo impide que las porciones corticales de la nefrona distal pierdan NH_3 mediante difusión desde la luz hacia el intersticio cortical, minimizando de este modo la entrada de NH_3 tóxico a la circulación.

En tercer lugar, una pequeña fracción del NH_4^+ medular entra en los vasos rectos. Este **lavado** de NH_4^+ devuelve el nitrógeno a la circulación sistémica para su eventual detoxificación por el hígado. En el estado estacionario, el aumento de NH_4^+ en la médula conduce a un aumento brusco de la $[NH_4^+]$ a lo largo del eje corticomedular.

Las interacciones hepatorrenales son de suma importancia en el proceso global de excreción del NH_4^+ (fig. 39-6), ya que el hígado sintetiza glutamina (v. pág. 965), que es el material de inicio principal para la producción renal de NH_4^+. El hígado elimina unos 1.000 mmol/día de grupos amino durante el catabolismo de los aminoácidos. Algunos de estos grupos amino se convierten en NH_4^+ mediante reacciones de desaminación y algunos finalizan como grupos amino en el glutamato o el aspartato mediante reacciones de transaminación.

De los aproximadamente 1.000 mmol/día de los grupos amino catabolizados, el hígado detoxifica aproximadamente el 95% mediante la producción de urea (v. pág. 965), excretada posteriormente por los riñones (v. pág. 770). Un $-NH_2$ de la urea procede de un NH_4^+ que se había disociado para formar NH_3 y H^+, el otro $-NH_2$ procede del aspartato, y el C=O procede del HCO_3^- (v. fig. 39-6). El resultado neto es la generación de urea y el consumo de *dos* HCO_3^-, considerando que el H^+ generado consume otro HCO_3^-.

El hígado detoxifica el 5% restante de los grupos amino catabolizados mediante la conversión del NH_4^+ y el glutamato a glutamina (v. fig. 39-6). Esta reacción no genera equivalentes acidobásicos. Las células del túbulo proximal captan esta glutamina hepática y la usan como fuente de NH_4^+ que secretan hacia la luz tubular mientras generan un HCO_3^- nuevo (v. fig. 39-5*A*).

Así pues, los dos mecanismos hepatorrenales para la eliminación de los grupos amino catabolizados ejercen efectos opuestos sobre el HCO_3^-. Por cada grupo amino catabolizado excretado en forma de urea, el hígado *consume* el equivalente de un HCO_3^-. Por cada grupo amino catabolizado excretado en forma de NH_4^+ por la vía de la glutamina, el túbulo proximal *produce* un HCO_3^- nuevo (v. fig. 39-6). En la medida que el riñón excreta NH_4^+, el hígado consume menos HCO_3^-, ya que sintetiza urea (cuadro 39-1). N39-9

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N39-9 Excreción renal neta de amonio

Colaboración de Peter Aronson y Gerhard Giebisch

Como se señaló en el texto, un componente del «HCO_3^- nuevo» creado por el túbulo proximal discurre en paralelo a la generación de NH_4^+ en la luz del túbulo proximal. Sin embargo, la generación de este HCO_3^- nuevo se revierte en la medida en la que el NH_4^+ reabsorbido por la RAG hacia el intersticio medular es captado posteriormente por los vasos rectos y devuelto al hígado para la producción de urea (v. fig. 39-6). Así pues, la resecreción de NH_4^+ desde el intersticio medular a la luz del conducto colector (para su excreción en la orina) es crucial para optimizar la eficiencia de la generación de HCO_3^- nuevo por parte del riñón y equilibrar de este modo la producción neta de ácido.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CUADRO 39-1 Acidosis tubular renal

Colaboración de Mark D. Parker

La acidosis tubular renal (ATR) es una etiqueta amplia que se aplica a un grupo de trastornos que comprometen la regulación acidobásica renal. La ATR se caracteriza por una disminución de la capacidad para eliminar H^+ en la orina o por la pérdida de HCO_3^-, y ambas pueden dar lugar a una disminución del pH plasmático (es decir, acidosis metabólica), y en los niños a un deterioro grave del desarrollo físico e intelectual. La ATR puede aparecer después de una alteración más generalizada de la función renal (p. ej., como un efecto secundario de una medicación, una enfermedad autoinmunitaria, el mieloma múltiple) o puede deberse a mutaciones en genes que codifican las proteínas de regulación acidobásica renal. La ATR se clasifica en cuatro tipos, cada uno con una serie de causas y de manifestaciones clínicas distintas. Además, podemos definir un quinto tipo de ATR que se asocia a la nefropatía terminal.

ATR distal o de tipo 1

La ATR distal (dATR) se debe a una excreción deficiente de los H^+ por los segmentos distales de la nefrona. En consecuencia, los pacientes con esta variante no son capaces de acidificar convenientemente la orina y pueden manifestar acidosis metabólica. Entre las causas genéticas de la dATR están mutaciones en el **intercambiador AE1 del Cl-HCO_3** y en subunidades de la **bomba de H,** ya que ambos son componentes cruciales de la maquinaria secretora de H^+ en las células intercaladas α (v. fig. 39-4*D*). En los pacientes con **dATR incompleta,** el pH de la sangre no está afectado gracias a que los mecanismos compensadores (p. ej., función del túbulo proximal) permanecen intactos; en estos individuos, la acidosis metabólica solamente ocurre después de una carga de ácido. Las manifestaciones de la dATR pueden consistir en hipopotasemia, cálculos renales, anemia hemolítica (secundaria a la pérdida de función del AE1 en los eritrocitos) y pérdidas auditivas (secundarias a la pérdida de función de la bomba de H en la cóclea).

ATR proximal o de tipo 2

La ATR proximal (pATR) se debe a la incapacidad de las células del túbulo proximal para reabsorber el HCO_3^- filtrado o para generar HCO_3^- nuevo. En consecuencia, los pacientes con pATR manifiestan una acidosis metabólica grave y una pérdida de HCO_3^- por la orina. Defectos genéticos en el **cotransportador de Na/HCO_3 NBCe1** provocan esta variedad de ATR por el papel clave de dicha proteína en la mediación del movimiento del HCO_3^- hacia el torrente circulatorio (v. fig. 39-4A). Otras causas son el síndrome de Fanconi (p. ej., debido a mieloma múltiple, intoxicación por plomo) y la toxicidad por acetazolamida. Las manifestaciones de la pATR pueden consistir en hipopotasemia y defectos del desarrollo en los niños, como problemas oculares y una dentición defectuosa (que en parte se debe a la pérdida de función del NBCe1 en el ojo y en el órgano del esmalte).

ATR de tipo 3

La ATR de tipo 3 es una combinación rara de las ATR de los tipos 1 y 2 y se asocia a defectos en la **CA II,** un componente compartido de los mecanismos de regulación acidobásicos en los túbulos distal y proximal. Clínicamente se manifiesta por osteopetrosis secundaria a la pérdida de función de la CA II en los osteoclastos (v. pág. 1056).

ATR hiperpotasémica o de tipo 4 (hipoaldosteronismo)

La ATR hiperpotasémica es una variante leve de acidosis causada por una insuficiencia de aldosterona o por insensibilidad renal a la aldosterona. La insuficiente estimulación de los receptores de los mineralocorticoides en las células intercaladas α disminuye directamente los H^+ (v. pág. 835); la insuficiente estimulación de estos receptores en las células principales disminuye la secreción de K^+, lo que conduce a la hiperpotasemia responsable de la acidosis metabólica por varios mecanismos (v. pág. 835).

Acidosis urémica

La pérdida de masa renal funcional en la nefropatía terminal compromete la amoniogénesis total. N39-1

Tratamiento

Los tratamientos para la ATR varían en función de los signos clínicos en cada caso, pero por lo general se centran en la corrección de la acidosis metabólica mediante la administración de HCO_3^- o sales de citrato **(terapia alcalina por vía oral).** Otras terapias son la administración de diuréticos (p. ej., hidroclorotiazida) para estimular la secreción renal de H^+.

REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN ÁCIDA RENAL

Diversos estímulos fisiológicos y fisiopatológicos pueden modular la secreción renal de H^+ y la síntesis de NH_3. La mayor parte de estos factores producen cambios coordinados en el transporte ácido-base apical y basolateral, así como en la producción de NH_3.

La acidosis respiratoria estimula la secreción renal de H^+

Los cuatro trastornos fundamentales del pH son la acidosis y la alcalosis respiratoria, y la acidosis y la alcalosis metabólica (v. fig. 28-11*A*). En cada caso, la línea de defensa inicial e instantánea es la actuación de los amortiguadores, tanto en los compartimentos extracelular como intracelular, con el fin de *minimizar* la magnitud de los cambios del pH (v. págs. 628-629). Sin embargo, el *restablecimiento* del pH a un valor lo más cercano posible al «normal» exige respuestas compensadoras más lentas por parte de los pulmones o los riñones.

En la acidosis respiratoria, en la que el trastorno fundamental es un aumento de la P_{CO_2} arterial, la respuesta compensadora es un aumento de la secreción renal de H^+, lo que se traduce en un aumento de la producción de HCO_3^- nuevo mediante la excreción de NH_4^+. Lo contrario ocurre en la alcalosis respiratoria. Estos cambios en la secreción de H^+ tienden a corregir los cocientes distorsionados de $[HCO_3^-]/[CO_2]$ que ocurren en los trastornos acidobásicos respiratorios primarios.

La acidosis respiratoria estimula la secreción de H^+ al menos de tres maneras. En primer lugar, una elevación *aguda* del P_{CO_2} estimula directamente a las células del túbulo proximal para que secreten H^+, como se demuestra mediante la aplicación de soluciones en las que es posible variar la P_{CO_2} sin alterar el pH basolateral o la $[HCO_3^-]$. N39-10 Así pues, las células del túbulo proximal detectan directamente el CO_2 basolateral. En parte, el mecanismo es la inserción exocitótica de bombas de H en las membranas apicales de las células del túbulo proximal. En segundo lugar, la acidosis respiratoria aguda también provoca la inserción exocitótica de bombas de H en las membranas apicales de las células intercaladas en segmentos de la nefrona distal. En tercer lugar, la acidosis respiratoria *crónica* da lugar a respuestas adaptativas que regulan al alza a los transportadores acidobásicos. Por ejemplo, la acidosis respiratoria aumenta la actividad del NHE3 apical y el NBCe1

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N39-10 Aplicación de soluciones fuera del equilibrio (*out-of-equilibrium* [OOE]) para comprobar la quimiosensibilidad del túbulo proximal

Colaboración de Walter Boron

Como se describe en **N28-4**, el laboratorio de Walter Boron diseñó una técnica de mezclado rápido que posibilita la generación de soluciones de CO_2/HCO_3^- fuera del equilibrio (*out-of-equilibrium* [OOE]) con prácticamente cualquier combinación de $[CO_2]$, $[HCO_3^-]$ y pH, siempre y cuando el pH deseado no se aleje más de unas pocas unidades de pH de la neutralidad.

Recientemente, el laboratorio ha aplicado las soluciones OOE de CO_2/HCO_3^- para profundizar en el conocimiento de la forma en la que el túbulo proximal detecta trastornos ácido-base y traduce dicha información para modificar la tasa a la cual el túbulo reabsorbe HCO_3^- (es decir, mueve HCO_3^- desde la luz al lado basolateral del túbulo). La estrategia era aislar un solo túbulo proximal y perfundir su luz con una solución del 5% CO_2/22 mM HCO_3^-/pH 7,4, así como con ^{3}H-metoxiinulina como marcador de volumen. Recogiendo el líquido una vez que había discurrido por la luz y analizando posteriormente sus $[HCO_3^-]$ y [^{3}H-metoxiinulina], los investigadores fueron capaces de calcular la tasa del volumen de reabsorción (J_V, es decir, la tasa a la que el túbulo mueve agua desde la luz hasta la superficie basolateral del túbulo, medido en nanolitros por minuto por milímetro de longitud del túbulo) y la tasa de reabsorción de HCO_3^- (J_{HCO_3}, medido en picomoles por minuto por milímetro de longitud del túbulo). Los investigadores perfundieron la superficie basolateral (bl) del túbulo con una solución que fluía con rapidez y que era la «estándar» equilibrada al 5% CO_2/22 mM HCO_3^-/pH 7,4 o una solución OOE en la que variaban uno por uno la $[CO_2]_{bl}$, la $[HCO_3^-]_{bl}$ o el pH_{bl}. Así pues, fueron capaces de observar los efectos de la modificación de la composición acidobásica basolateral sobre el J_V y el J_{HCO_3}.

Lo que observaron fue bastante sorprendente. Cuando los investigadores elevaban la $[CO_2]_{bl}$ desde 0 a 4,8 mM, con una $[HCO_3^-]_{bl}$ fija de 22 mM y un pH_{bl} fijo de 7,40, comprobaban que el J_{HCO_3} *aumentaba* de forma gradual. Este resultado es el que cabría esperar de lo aprendido acerca de la compensación metabólica ante una acidosis respiratoria (v. pág. 641). Es decir, el riñón debe responder al aumento de la $[CO_2]_{bl}$, la parte «respiratoria» de la acidosis respiratoria, reabsorbiendo más HCO_3^- y, por tanto, tendiendo a restablecer el pH sanguíneo hacia un valor más alcalino. Sin embargo, a los investigadores les sorprendió observar que los aumentos en el J_{HCO_3} no se acompañaban de los incrementos esperables en el J_V (es decir, el $NaHCO_3$ adicional reabsorbido por el túbulo proximal debería haberse acompañado de agua osmóticamente obligada, lo cual debería haber elevado apreciablemente el J_V).

Cuando los investigadores elevaron la $[HCO_3^-]_{bl}$ desde 0 a 44 mM, con una $[CO_2]_{bl}$ fija de 1,2 mM y un pH_{bl} fijo de 7,40, observaron que el J_{HCO_3} *disminuía* de manera gradual. Este resultado es lo que cabría esperar para la respuesta del riñón a la alcalosis metabólica causada por una anomalía fuera del riñón. Es decir, el riñón debe responder a la elevación de la $[HCO_3^-]_{bl}$, la parte «metabólica» de una alcalosis metabólica, reabsorbiendo menos HCO_3^- y tendiendo, por tanto, a restablecer el pH sanguíneo hacia un valor más ácido. Sin embargo, a los investigadores les sorprendió comprobar que los descensos en el J_{HCO_3} no se acompañaban de las disminuciones previsibles en el J_V (es decir, como el túbulo reabsorbía menos $NaHCO_3$, también debería reabsorber menos agua osmóticamente obligada, de manera que el J_V debería haber descendido apreciablemente).

Finalmente, cuando los investigadores elevaron el pH_{bl} desde 6,8 a 8,0 mM, con una $[CO_2]_{bl}$ fija de 1,2 mM y una $[HCO_3^-]_{bl}$ fija de 22 mM, observaron que el J_{HCO_3} *¡no variaba!* Debería haberse esperado que una alcalosis basolateral (la parte de «alcalosis» de la alcalosis metabólica o respiratoria) hubiera causado que el túbulo reabsorbiese menos HCO_3^- y tendiese, por tanto, a restablecer el pH sanguíneo hacia un valor más ácido. En estos experimentos, el pH intracelular de las células tubulares cambiaba apreciablemente, pero ni el cambio en el pH, intracelular o basolateral, desencadenaba un cambio en el J_{HCO_3} o el J_V.

Estos experimentos condujeron a que los investigadores formulasen la conclusión de que el túbulo proximal es incapaz de detectar el pH por sí mismo. En lugar de eso, propusieron que la célula del túbulo proximal dispone de sensores para el CO_2 basolateral y el HCO_3^- basolateral. En otras palabras, parece que el túbulo proximal regula el pH sanguíneo detectando los dos amortiguadores más importantes del cuerpo. La activación de los sensores de CO_2 desencadenaría un aumento de la reabsorción de $NaHCO_3$, pero con una disminución compensadora de la reabsorción de otros solutos, La activación de los sensores de HCO_3^- desencadenaría una disminución de la reabsorción de $NaHCO_3$ junto con un aumento compensador en la reabsorción de otros solutos. Los efectos compensadores sobre otros solutos servirían para estabilizar la presión arterial.

BIBLIOGRAFÍA

Zhao J, Zhou Y, Boron WF. Effect of isolated removal of either basolateral HCO_3^- or basolateral CO_2 on HCO_3^- reabsorption by rabbit S2 proximal tubule. Am J Physiol Renal Physiol 2003;285:F359-69.

Zhou Y, Zhao J, Bouyer P, Boron WF. Evidence from renal proximal tubules that HCO_3^- and solute reabsorption are acutely regulated not by pH but by basolateral HCO_3^- and CO2. Proc Natl Acad Sci U S A 2005;102(10):3875-80. Epub 22 de febrero de 2005.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

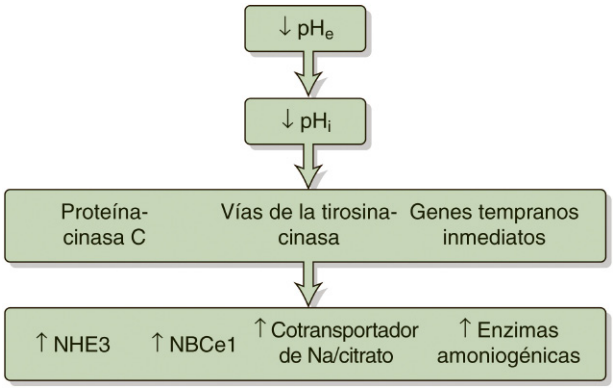


Figura 39-7 Efectos de la acidosis crónica sobre la función del túbulo proximal. La intensificación de la reabsorción de citrato sódico es una defensa frente a la acidosis gracias a la conversión del citrato a HCO_3^-. El precio pagado es una mayor propensión hacia la formación de cálculos, ya que el citrato luminal reduce la formación de cálculos al establecer complejos con el Ca^{2+}. De hecho, los pacientes acidóticos tienden a padecer cálculos renales que contienen calcio.

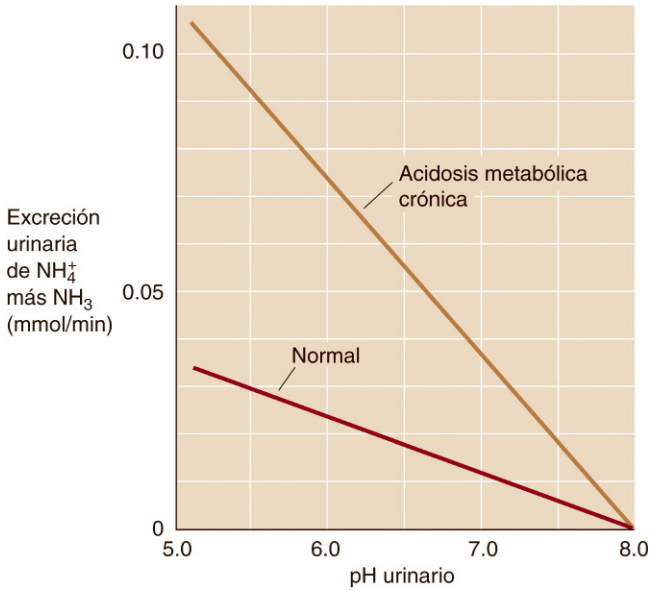


Figura 39-8 Efecto de la acidosis metabólica crónica sobre la excreción total de NH_4^+ en la orina final. (Datos de Pitts RF: Renal excretion of acid. Fed Proc 7:418–426, 1948.)

basolateral en el túbulo proximal. Estos cambios adaptativos le permiten al riñón producir una compensación metabólica a la acidosis respiratoria (v. pág. 641).

La acidosis metabólica estimula la secreción proximal de H^+ y la producción de NH_3

La primera respuesta compensadora a la acidosis metabólica es un aumento de la ventilación alveolar que se desprenderá del CO_2 (v. pág. 710) y de este modo corrige la distorsión del cociente $[HCO_3^-]/[CO_2]$ en la acidosis metabólica primaria. Los riñones también participan en la respuesta compensadora, asumiendo por supuesto que la acidosis no es una consecuencia de una nefropatía. Las células del túbulo proximal pueden detectar directamente una disminución *aguda* de la $[HCO_3^-]$ basolateral, lo que da lugar a la estimulación de la secreción proximal de H^+. La acidosis metabólica estimula la inserción y la actividad de bombas de H apicales en las células intercaladas de la nefrona distal. El mecanismo podría ser la existencia de receptores acoplados a proteína G y sensibles a protones en la membrana basolateral de las células intercaladas y en una adenilato-ciclasa soluble sensible al HCO_3^- en el citoplasma.

En la acidosis metabólica *crónica,* las respuestas adaptativas del túbulo proximal probablemente sean similares a las ya mencionadas para la acidosis respiratoria crónica. Entre ellas están la regulación al alza del NHE3 apical y las bombas electrogénicas de H, así como un NBCe1 basolateral (fig. 39-7), reflejando quizás incrementos en el número de transportadores en la superficie de las membranas. La activación paralela de transportadores apicales y basolaterales puede minimizar los cambios en el pH_i, aumentando mientras tanto la reabsorción transepitelial de HCO_3^-. Parece que esta regulación al alza implica a proteína-cinasas intracelulares, como la familia Src de receptores asociados a tirosina-cinasas (v. pág. 70). La endotelina parece desempeñar un cometido crucial para la regulación al alza del NHE3 en la acidosis metabólica crónica.

Aparte del aumento en la secreción de H^+, el otro ingrediente necesario para producir HCO_3^- nuevo es el aumento de la producción de NH_3. En conjunto, los dos aumentan la excreción de NH_4^+. De hecho, la excreción de NH_4^+ a la orina aumenta de forma notoria como resultado de la respuesta adaptativa a la acidosis metabólica crónica (fig. 39-8). De este modo, la capacidad para aumentar la síntesis de NH_3 es un elemento importante de la defensa renal frente a las sobrecargas acidóticas. De hecho, los riñones van excretando una fracción progresivamente mayor de H^+ urinarios en forma de NH_4^+ a medida que va desarrollándose la acidosis metabólica crónica. Como consecuencia, la excreción de ácido titulable va volviéndose progresivamente un porcentaje menor de la excreción ácida total.

La estimulación adaptativa de la síntesis de NH_3 en respuesta a un descenso del pH_i supone la estimulación de la glutaminasa y la fosfoenolpiruvato carboxicinasa (PEPCK). La estimulación de la glutaminasa mitocondrial aumenta la conversión de la glutamina a NH_4^+ y glutamato (v. fig. 39-5*A*). La estimulación de la PEPCK favorece la gluconeogénesis y de este modo la conversión del α-KG (el producto de la desaminación del glutamato) a glucosa.

La alcalosis metabólica reduce la secreción proximal de H^+ e incluso puede provocar la secreción de HCO_3^- en el TCC

La figura 39-9*A* ilustra la respuesta del túbulo proximal a la alcalosis metabólica. Como se muestra en la curva superior, cuando los capilares peritubulares tienen una $[HCO_3^-]$ fisiológica, el incremento de la $[HCO_3^-]$ *luminal* condiciona que aumente bruscamente la secreción de H^+ hasta una $[HCO_3^-]$ luminal de unos 45 mM. El motivo es que el incremento luminal de HCO_3^- constituye un amortiguador adicional que minimiza la acidificación luminal en la cercanía de los transportadores apicales de H^+.

Como se muestra en la curva inferior de la figura 39-9*A*, cuando la $[HCO_3^-]$ en la sangre peritubular es mayor de lo normal, es decir, durante la alcalosis metabólica, la secreción de H^+ es menor para cualquier $[HCO_3^-]$ luminal. La explicación más plausible es que la célula del túbulo proximal detecta directamente el aumento de la $[HCO_3^-]$ plasmática, disminuyendo la tasa a la cual el NHE3 mueve H^+ desde la célula a la luz y el movimiento del HCO_3^- por el NBCe1 desde la célula a la sangre.

Hasta ahora hemos comentado el efecto de la alcalosis metabólica sobre la secreción de H^+ por el túbulo proximal. La alca-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

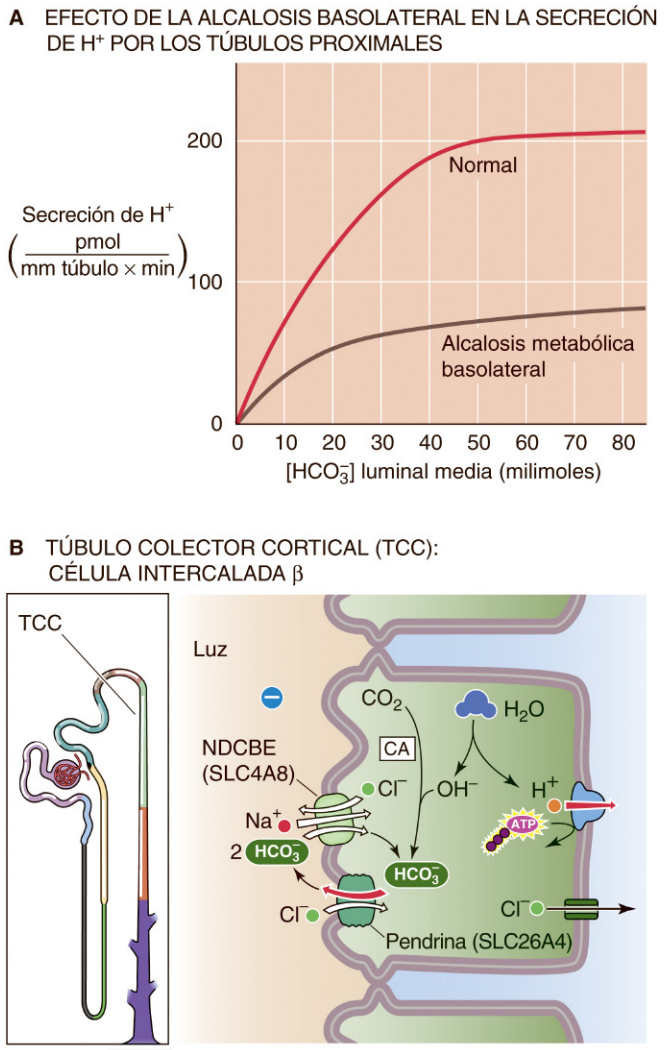


Figura 39-9 Efecto de la alcalosis metabólica crónica sobre el transporte renal ácido-base. (Datos de Alpern RJ, Cogan MG, Rector FC: Effects of extracellular fluid volume and plasma bicarbonate concentration on proximal acidification in the rat. J Clin Invest 71:736–746, 1983.)

losis metabólica puede dar lugar a cambiar de secretar H^+ a secretar HCO_3^- a la luz del TCI y el TCC. Las **células intercaladas α** en el TCI y el TCC secretan H^+ usando una bomba de H apical y un intercambiador de Cl-HCO_3 basolateral que es un AE1 (SLC4A1; v. fig. 39-4*D*). La alcalosis metabólica, a lo largo de varios días, cambia la población de células intercaladas aumentando la proporción de **células intercaladas β** (v. fig. 39-9*B*) N39-5 a expensas de las células α. Como las células β muestran una disposición de las bombas de H y los intercambiadores de Cl-HCO_3 invertida con respecto a las de las membranas apicales y basolaterales de las células α, *secretan* HCO_3^- hacia la luz y tienden a corregir así la alcalosis metabólica. El intercambiador de Cl-HCO_3 apical en las células β es la **pendrina** (SLC26A4; v. tabla 5-4).

Al contrario de lo que sucede en la alcalosis crónica, la *acidosis* crónica altera la distribución de los tipos de células intercaladas en la nefrona distal en favor de las células α secretoras de ácido (v. fig. 39-4*D*) sobre las células intercaladas β secretoras de bases.

Un aumento de la TFG incrementa la llegada de HCO_3^- a los túbulos favoreciendo la reabsorción de HCO_3^- (balance glomerulotubular para el HCO_3^-)

Un aumento del flujo luminal o de la $[HCO_3^-]$ luminal aumentan de manera notoria la reabsorción de HCO_3^-, N39-11 probablemente mediante una elevación de la $[HCO_3^-]$ efectiva (y por tanto del pH) en el microambiente que rodea a los transportadores de H^+ en las microvellosidades del borde en cepillo. El aumento del flujo se traduce en una mayor secreción de H^+, ya que un pH luminal alto estimula al NHE3 y a las bombas de H situadas en las microvellosidades del túbulo proximal. Esta dependencia del flujo, que supone un ejemplo del balance glomerulotubular (GT) (v. pág. 763), es importante porque minimiza la pérdida de HCO_3^- y de este modo el desarrollo de acidosis metabólica cuando aumenta la TFG. Por el contrario, este balance GT de la reabsorción de HCO_3^- también impide que aparezca una *alcalosis* metabólica cuando disminuye la TFG. La dependencia del flujo de la reabsorción de HCO_3^- también es responsable de la estimulación del transporte de H^+ que ocurre después de una nefrectomía unilateral (es decir, de la extirpación de un solo riñón) cuando en el riñón restante aumenta su TFG en respuesta a la pérdida de tejido renal.

La contracción del volumen extracelular estimula la secreción renal de H^+ a través de la ANG II, la aldosterona y la actividad simpática

Una disminución del *volumen circulante efectivo* estimula la reabsorción de Na^+ a través de cuatro vías paralelas (v. págs. 838-840), incluyendo la activación del eje renina-angiotensina-aldosterona (y, por tanto, un aumento de las concentraciones de ANG II) y la estimulación de los nervios simpáticos renales (y, por tanto, la liberación de noradrenalina). Tanto la ANG II como la noradrenalina estimulan el intercambio de Na-H en el túbulo proximal. Como el túbulo proximal acopla el transporte de Na^+ y H^+, la contracción del volumen no solo aumenta la reabsorción de Na^+ sino también la secreción de H^+. Del mismo modo, la ANG II estimula la secreción de ácido desde las células intercaladas α en la nefrona distal. La expansión del volumen ejerce el efecto contrario. A una escala de tiempo mayor, la hipovolemia también aumenta las concentraciones de aldosterona, fomentando de este modo la secreción de H^+ en los conductos colectores corticales y medulares (v. más adelante). Así pues, la regulación del volumen circulante efectivo prevalece sobre la regulación del pH plasmático. N39-12

La hipopotasemia aumenta la secreción renal de H^+

Como se comentó en la página 803, los trastornos acidobásicos pueden causar cambios en la homeostasia del K^+. También es cierto lo contrario. Como uno de los efectos colaterales de la hipopotasemia es un aumento de la secreción renal de H^+, a menudo se asocia esta con alcalosis metabólica. Varias líneas experimentales han demostrado que la hipopotasemia da lugar a un incremento notable del intercambio apical de Na-H y del cotransporte basolateral de Na/HCO_3 en el túbulo proximal. Como sucede en otras células, en las del túbulo disminuye el pH durante el vaciamiento del K^+ (v. pág. 645). La acidificación celular crónica resultante puede dar lugar a respuestas adaptativas que activan el intercambio de Na-H y el cotransporte electrogénico de Na/HCO_3, presumiblemente por los mismos mecanismos que estimulan la secreción de H^+ en la acidosis crónica (v. fig. 39-7). La hipopotasemia también aumenta notablemente la síntesis de NH_3 y la excreción de NH_4^+ en el túbulo proximal, aumentando de este modo la excreción urinaria

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N39-11 Dependencia del flujo de la reabsorción de HCO_3^-

Colaboración de Gerhard Giebisch y Erich Windhager

En el texto señalamos que la elevación de la [HCO_3^-] luminal o del flujo luminal aumenta la reabsorción de HCO_3^-. Un mecanismo probable se menciona en el texto: cuanto mayor sea el flujo o mayor sea la [HCO_3^-] luminal, mayor será el pH y la [HCO_3^-] en la capa no agitada que rodea a las microvellosidades de la membrana apical. Además, el incremento del flujo también aumenta la fuerza de deslizamiento que actúa sobre el cilio central de cada célula del túbulo proximal. Parece que cuanto mayor sea la inclinación del cilio con el flujo, mayor será la señal para incrementar la reabsorción de solutos (como $NaHCO_3$) y del agua. Esta hipótesis justificaría al menos una parte del balance glomerulotubular para la reabsorción de HCO_3^- (v. pág. 834) y fracción de Na^+ reabsorbida (v. pág. 763).

N39-12 Efecto de la ingesta dietética de Na^+ sobre la actividad del NHE3 del túbulo proximal

Colaboración de Gerhard Giebisch y Erich Windhager

Una disminución de la *ingesta dietética de* Na^+ da lugar a un descenso del volumen circulante efectivo (es decir, contracción de volumen), con lo que aumenta la actividad del NHE3 apical. Este efecto es evidente, incluso si se valora la actividad en vesículas de la membrana del borde en cepillo extraídas de un animal. El consumo de una dieta rica en Na^+ tiene el efecto contrario.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

de H^+ y de NH_4^+. Finalmente, la hipopotasemia también estimula el intercambio apical de K-H en las células intercaladas α del TCI y el TCC (v. pág. 799) y favorece la secreción de H^+ como efecto secundario de la retención de K^+.

Así como la hipopotasemia puede mantener la alcalosis metabólica, la hiperpotasemia se asocia a menudo a *acidosis* metabólica. Uno de los factores que contribuyen podría ser la menor excreción de NH_4^+, quizás por una menor síntesis en las células del túbulo proximal, posiblemente por un aumento del pH intracelular. Además, con una $[K^+]$ luminal alta en la RAG, el K^+ compite con el NH_4^+ por la captación de los cotransportadores apicales de Na/K/Cl y los canales de K^+, reduciendo de este modo la reabsorción de NH_4^+. Como resultado, la disminución de los niveles de NH_4^+ en el intersticio medular suministra menos NH_3 para su difusión en el conducto colector medular. Finalmente, con una $[K^+]$ alta en el intersticio medular, el K^+ compite con el NH_4^+ por la captación a través de las bombas basolaterales de Na-K del conducto colector medular. Los efectos netos son una menor excreción de NH_4^+ y acidosis.

Tanto los glucocorticoides como los mineralocorticoides estimulan la secreción de ácido

La insuficiencia suprarrenal crónica (v. pág. 1019) da lugar a retención de ácido y potencialmente, a una acidosis metabólica que puede resultar mortal. Tanto los glucocorticoides como los mineralocorticoides estimulan la secreción de H^+, pero en lugares diferentes a lo largo de la nefrona.

Los **glucocorticoides** (p. ej., cortisol) favorecen la actividad de intercambio de Na-H en el túbulo proximal y de este modo estimulan la secreción de H^+. Asimismo, inhiben la reabsorción de fosfato elevando la disponibilidad luminal de aniones amortiguadores para su titulación por los H^+ secretados.

Los **mineralocorticoides** (p. ej., aldosterona) estimulan la secreción de H^+ gracias a tres mecanismos coordinados, uno directo y dos indirectos. En primer lugar, los mineralocorticoides estimulan *directamente* la secreción de H^+ en los túbulos y conductos colectores mediante el aumento de la actividad de la bomba electrogénica de H y el intercambiador basolateral de $Cl\text{-}HCO_3$ (v. fig. 39-4*D*). En segundo lugar, los mineralocorticoides estimulan *indirectamente* la secreción de H^+ favoreciendo la reabsorción de Na^+ en los conductos colectores (v. pág. 766), lo cual aumenta el voltaje negativo de la luz. Este aumento de la negatividad puede estimular a la bomba electrogénica de H apical en las células intercaladas α para secretar ácido. En tercer lugar, los mineralocorticoides, sobre todo cuando se administran durante períodos prolongados y conjuntamente con una ingesta elevada de Na^+, pueden causar el vaciamiento del K^+ y aumentar *indirectamente* la secreción de H^+ (v. págs. 834-835).

Los diuréticos pueden modificar la secreción de H^+ en función de cómo influyan sobre el voltaje transepitelial, el volumen del LEC y la $[K^+]$ del plasma

Los efectos de los diuréticos sobre la secreción renal de H^+ N39-13 varían sustancialmente de un diurético a otro en función de su lugar de acción y su mecanismo. Desde el punto de vista del balance ácido-base, los diuréticos pueden dividirse en dos grupos amplios: aquellos que promueven la excreción de una orina relativamente alcalina y aquellos que tienen el efecto contrario.

Al primer grupo pertenecen los inhibidores de la CA y los diuréticos ahorradores de K^+. Los **inhibidores de la CA** dan lugar a la excreción de una orina alcalina al inhibir la secreción de H^+. Su efecto máximo tiene lugar en el túbulo proximal, pero también inhiben la secreción de H^+ por la RAG y las células intercaladas en la nefrona distal. Los **diuréticos ahorradores de K^+,** como amilorida, triamtereno y las espironolactonas también reducen la excreción de ácido. Tanto la amilorida como el triamtereno inhiben los canales epiteliales de Na^+ (ENaC; v. págs. 758-759) en los túbulos y conductos colectores condicionando que la luz sea más positiva, de manera que a la bomba electrogénica de H le resulta más difícil secretar iones de H^+ hacia la luz. Las espironolactonas disminuyen la secreción de H^+ al interferir con la acción de la aldosterona.

El segundo grupo de diuréticos, los que tienden a *aumentar* la excreción ácida urinaria y que a menudo inducen alcalosis, abarcan a **diuréticos de asa** como la furosemida (que inhibe al cotransportador apical de Na/K/Cl en la RAG) y a **diuréticos tiazídicos** como la clorotiazida (que inhibe al cotransportador apical de Na/Cl en el TCD). Estos diuréticos actúan mediante tres mecanismos. En primer lugar, todos causan cierto grado de contracción de volumen y, por tanto, aumentan las concentraciones de ANG II y aldosterona (v. págs. 841-842), y ambas favorecen la excreción de H^+. En segundo lugar, estos diuréticos aumentan el suministro de Na^+ a los túbulos y conductos colectores, incrementando de este modo la captación electrogénica de Na^+, elevando el voltaje negativo de la luz y favoreciendo la secreción de H^+. En tercer lugar, este grupo de diuréticos da lugar a *pérdidas* de K^+; como se comentó en las páginas 834-835, el vaciamiento de K^+ favorece la secreción de H^+.

BIBLIOGRAFÍA

La lista de referencias está disponible en www.StudentConsult.com.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N39-13 Efecto de los diuréticos sobre la excreción renal de H^+

Colaboración de Erich Windhager y Gerhard Giebisch

En el cuadro 40-3 y en la tabla 40-3 se resumen algunos de los efectos de las diferentes clases de diuréticos y se enumeran las dianas proteicas de estos diuréticos en el riñón.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

BIBLIOGRAFÍA

Libros y revisiones

Alper SL. Genetic diseases of acid-base transporters. Annu Rev Physiol 2002;64:899-923.

Bobulescu IA, Moe OW. Na^+/H^+ exchangers in renal regulation of acid-base balance. Semin Nephrol 2006;26:334-44.

Brown D, Wagner CA. Molecular mechanisms of acid-base sensing by the kidney. J Am Soc Nephrol 2012;23:774-80.

Fry AC, Karet FE. Inherited renal acidoses. Physiology (Bethesda) 2007;22:202-11.

Good DW. Ammonium transport by the thick ascending limb of Henle's loop. Annu Rev Physiol 1994;56:623-47.

Igarashi T, Inatomi J, Sekine T, et al. Mutations in SLC4A4 cause permanent isolated proximal renal tubular acidosis with ocular abnormalities. Nat Genet 1999;23:264-6.

Karet FE. Mechanisms in hyperkalemic renal tubular acidosis. J Am Soc Nephrol 2009;20:251-4.

Laing CM, Toye AM, Capasso G, Unwin RJ. Renal tubular acidosis: Developments in our understanding of the molecular basis. Int J Biochem Cell Biol 2005;37:1151-61.

Moe OW. Acute regulation of proximal tubule apical membrane Na/H exchanger NHE-3: Role of phosphorylation, protein, trafficking, and regulatory factors. J Am Soc Nephrol 1999;10:2412-25.

Purkerson JM, Schwartz GJ. The role of carbonic anhydrases in renal physiology. Kidney Int 2007;71:103-15.

Rose BD, Post TW. Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders. 5th ed. New York: McGraw-Hill; 2001.

Seldin DW, Giebisch G, editors. The Kidney: Physiology and Pathophysiology. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000.

Stone DK, Xie XS. Proton translocating ATPases: Issues in structure and function. Kidney Int 1988;33:767-74.

Wakabayashi S, Shigekawa M, Pouysségur J. Molecular physiology of vertebrate Na^+/H^+ exchangers. Physiol Rev 1997;77:51-74.

Wall SM. Recent advances in our understanding of intercalated cells. Curr Opin Nephrol Hypertens 2005;14:480-4.

Artículos de revista

Aronson PS, Nee J, Suhm MA. Modifier role of internal H in activating the Na-H exchanger in renal microvillus membrane vesicles. Nature 1982;299:161-3.

Boron WF, Boulpaep EL. Intracellular pH regulation in the renal proximal tubule of the salamander: Basolateral HCO_3^- transport. J Gen Physiol 1983;81:53-94.

Bruce LJ, Cope DL, Jones GK, et al. Familial distal renal tubular acidosis is associated with mutations in the red cell anion exchanger (Band 3, AE1) gene. J Clin Invest 1997;100:1693-707.

Fry AC, Karet FE. Inherited renal acidoses. Physiology (Bethesda) 2007;22:202-11.

Geibel J, Giebisch G, Boron WF. Angiotensin II stimulates both Na-H exchange and Na/HCO_3 cotransport in the rabbit proximal tubule. Proc Natl Acad Sci U S A 1990;87:7917-20.

Igarashi T, Inatomi J, Sekine T, et al. Mutations in SLC4A4 cause permanent isolated proximal renal tubular acidosis with ocular abnormalities. Nat Genet 1999;23:264-6.

Karet FE. Mechanisms in hyperkalemic renal tubular acidosis. J Am Soc Nephrol 2009;20:251-4.

Karet FE, Finberg KE, Nelson RD, et al. Mutations in the gene encoding B1 subunit of H^+-ATPase cause renal tubular acidosis with sensorineural deafness. Nat Genet 1999;21:84-90.

Laing CM, Toye AM, Capasso G, Unwin RJ. Renal tubular acidosis: Developments in our understanding of the molecular basis. Int J Biochem Cell Biol 2005;37:1151-61.

McKinney TD, Burg MB. Bicarbonate transport by rabbit cortical collecting tubules: Effect of acid and alkali loads *in vivo* on transport *in vitro*. J Clin Invest 1977;60:766-8.

Petrovic S, Wang Z, Ma L, Soleimani M. Regulation of the apical Cl^-/HCO_3^- exchanger pendrin in rat cortical collecting duct in metabolic acidosis. Am J Physiol Renal Physiol 2003;284:F103-12.

Piermarini PM, Verlander JW, Royaux IE, Evans DH. Pendrin immunoreactivity in the gill epithelium of a euryhaline elasmobranch. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2002;283:R983-92.

Quentin F, Chambrey R, Trinh-Trang-Tan MM, et al. The Cl^-/HCO_3^- exchanger pendrin in the rat kidney is regulated in response to chronic alterations in chloride balance. Am J Physiol Renal Physiol 2004;287:F1179-1188.

Romero MF, Hediger MA, Boulpaep EL, Boron WF. Expression cloning of the renal electrogenic Na/HCO_3 cotransporter. Nature 1997;387:409-13.

Royaux IE, Wall SM, Karniski LP, et al. Pendrin, encoded by the Pendred syndrome gene, resides in the apical region of renal intercalated cells and mediates bicarbonate secretion. Proc Natl Acad Sci U S A 2001;98:4221-6.

Schwartz GJ, Al-Awqati Q. Carbon dioxide causes exocytosis of vesicles containing H^+ pumps in isolated perfused proximal and collecting tubules. J Clin Invest 1985;75:1638-44.

Sly WS, Hewett-Emmett D, Whyte MP, et al. Carbonic anhydrase II deficiency identified as the primary defect in the autosomal recessive syndrome of osteopetrosis with renal tubular acidosis and cerebral calcification. Proc Natl Acad Sci U S A 1983;80:2752-6.

Smith AN, Skaug J, Choate KA, et al. Mutations in ATP6N1B, encoding a new kidney vacuolar proton pump 116-kD subunit, cause recessive distal renal tubular acidosis with preserved hearing. Nat Genet 2000;26:71-5.

Sun X, Yang LV, Tiegs BC, et al. Deletion of the pH sensor GPR4 decreases renal acid excretion. J Am Soc Nephrol 2010;21:1745-55.

Verlander JW, Hassell KA, Royaux IE, et al. Deoxycorticosterone upregulates PDS *(Slc26a4)* in mouse kidney. Role of pendrin in mineralocorticoid-induced hypertension. Hypertension 2003;42:356-62.

Wall SM, Hassell KA, Royaux IE, et al. Localization of pendrin in mouse kidney. Am J Physiol Renal Physiol 2003;284:F229-41.

Wang T, Malnic G, Giebisch G, Chan YL. Renal bicarbonate reabsorption in the rat. IV. Bicarbonate transport mechanisms in the early and late distal tubule. J Clin Invest 1993;91:2776-84.

Zhou Y, Zhao J, Bouyer P, Boron WF. Evidence from renal proximal tubules that HCO_3^- and solute reabsorption are acutely regulated not by pH but by basolateral HCO_3^- and CO_2. Proc Natl Acad Sci U S A 2005;102:3875-80.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CAPÍTULO 40

INTEGRACIÓN DEL BALANCE DE LAS SALES Y EL AGUA

Gerhard Giebisch, Erich E. Windhager y Peter S. Aronson

Dos sistemas de control distintos, pero íntimamente interrelacionados, regulan el volumen y la osmolalidad del líquido extracelular (LEC). La regulación del **volumen del LEC** es importante para mantener la presión arterial, ya que esta es esencial para que la perfusión y la función tisular sean las adecuadas. El cuerpo regula el volumen del LEC ajustando su contenido total de NaCl. También es importante regular la **osmolalidad extracelular,** ya que las osmolalidades hipotónicas (v. págs. 131-132) o hipertónicas (v. pág. 131) condicionan cambios en el volumen celular que pueden comprometer seriamente la función celular y en especial en el sistema nervioso central (SNC). El cuerpo regula la osmolalidad extracelular ajustando su contenido de agua total. Estos dos mecanismos homeostáticos para el volumen del LEC y para la osmolalidad, utilizan sensores distintos, transductores hormonales diferentes y diversos efectores (tabla 40-1). Sin embargo, comparten algo en común: algunos de sus efectores, aunque son diferentes, se localizan en el riñón. En el caso del volumen del LEC, el sistema de control modula la excreción urinaria de Na^+. En el caso de la osmolalidad, el sistema de control modula la excreción urinaria de agua libre de solutos o simplemente de agua libre (v. págs. 806-807).

Balance del sodio Como veremos más adelante, el mantenimiento del volumen del LEC, o balance del Na^+, depende de señales que reflejan la idoneidad de la circulación, o lo que se denomina volumen circulante efectivo. Los barorreceptores de alta y baja presión envían señales aferentes al cerebro (v. págs. 536-537) que traducen esta «señal de volumen» en varias respuestas que pueden afectar al volumen del LEC o a la presión arterial a corto o a largo plazo. Los efectos a corto plazo (en el transcurso de segundos a minutos) tienen lugar gracias a que el sistema nervioso autónomo y una serie de mecanismos humorales modulan la actividad del corazón y de los vasos sanguíneos para controlar la presión arterial. Los efectos a largo plazo (en el transcurso de horas a días) constan de mecanismos nerviosos, humorales y hemodinámicos que modulan la excreción renal de Na^+ (v. págs. 763-769). En la primera parte de este capítulo comentaremos la totalidad del bucle de retroalimentación en el cual la excreción de Na^+ actúa como efector.

¿Por qué el contenido de Na^+ del cuerpo es el principal determinante del volumen del LEC? El Na^+, con sus aniones asociados Cl^- y HCO_3^-, es el principal constituyente osmótico del volumen del LEC; cuando las sales de sodio se mueven, el agua debe seguirlas. Como por lo general el cuerpo mantiene la osmolalidad del LEC dentro de unos márgenes estrechos (p. ej., ~290 miliosmoles/kg, o 290 mOsm), se deduce que el contenido de Na^+ de la totalidad del cuerpo controlado por los riñones debería ser el determinante principal del volumen del LEC. Un ejemplo simple ilustra este punto. Si se favoreciese la excreción renal de Na^+ y de sus aniones acompañantes en 145 miliequivalentes (meq) cada uno, es decir, la cantidad de soluto presente normalmente en 1 litro de LEC, los riñones deberían excretar un litro adicional de orina para evitar que se produjese una disminución grave de la osmolalidad. Por otra parte, si se añadiesen 145 mmol de NaCl «seco» al LEC sería preciso añadir 1 litro de agua al LEC; esta cantidad añadida podría lograrse mediante la ingestión de agua o bien mediante la reducción de la excreción renal de agua libre. Cambios relativamente pequeños en la excreción de Na^+ conducen a alteraciones notorias en el volumen del LEC. Por tanto, se necesitan mecanismos de control precisos y sensibles para salvaguardar y regular el contenido de Na^+ del cuerpo.

Balance de agua El mantenimiento de la osmolalidad, o balance de agua, depende de receptores hipotalámicos que detectan cambios en la osmolalidad plasmática. Estos receptores envían señales a áreas del cerebro que: 1) controlan la sed, y de este modo regulan la ingesta de agua libre, y 2) controlan la producción de arginina vasopresina (AVP), conocida también como hormona antidiurética (ADH), y de este modo regulan la excreción de agua libre por los riñones. Ya empezamos a comentar la excreción renal de agua en la página 806. En la segunda parte de este capítulo comentaremos la totalidad del bucle de retroalimentación, en el cual la excreción de agua es meramente el punto final.

¿Por qué el contenido de agua del cuerpo es el principal determinante de la osmolalidad? La osmolalidad del cuerpo se define como el cociente de osmoles de la totalidad del cuerpo frente al contenido de agua corporal total (v. pág. 102). Aunque el sistema de control del volumen del LEC puede regular la cantidad de osmoles *extracelulares,* ejerce un efecto escaso sobre los osmoles de la *totalidad del cuerpo.* Los osmoles de la totalidad del cuerpo dependen, en gran medida, del medio *intracelular,* ya que el compartimento intracelular es mayor que el del LEC y su composición de solutos está regulada estrechamente. Los osmoles de la totalidad del cuerpo no varían sustancialmente, salvo durante el crecimiento o durante ciertos estados patológicos, como la diabetes mellitus (en la que el exceso de glucosa aumenta la osmolalidad total del cuerpo). El cuerpo puede controlar la osmolalidad controlando el agua independientemente del control del Na^+.

CONTROL DEL VOLUMEN DEL LÍQUIDO EXTRACELULAR

La ingesta de Na^+ a través del aparato gastrointestinal se iguala en un estado estacionario con la salida de Na^+ por vías renales y extrarrenales

Los dos solutos principales del LEC son el Na^+ y el Cl^-. El **sodio** es uno de los iones más abundantes en el cuerpo, totalizando

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

booksmedicos.org

booksmedicos.org

TABLA 40-1 Comparación de los sistemas que controlan el volumen y la osmolalidad del LEC

	REGULACIÓN DEL VOLUMEN DEL LEC Y DE LA PRESIÓN ARTERIAL	REGULACIÓN DE LA OSMOLALIDAD	
¿Qué se detecta?	Volumen circulante efectivo	Osmolalidad del plasma	
Sensores	Seno carotídeo, arco aórtico, arteriola renal aferente, aurículas	Osmorreceptores hipotalámicos	
Vías eferentes	Eje renina-angiotensina-aldosterona, sistema nervioso simpático, AVP, ANP	AVP	Sed
Efector	*Corto plazo:* corazón, vasos sanguíneos *Largo plazo:* riñón	Riñón	Cerebro: conducta de beber
¿Qué se afecta?	*Corto plazo:* presión arterial *Largo plazo:* excreción de Na^+	Excreción renal de agua	Ingesta de agua

~58 meq/kg de peso corporal. Aproximadamente el 65% del Na^+ total se localiza en el LEC y entre un 5% y un 10% adicional está en el líquido intracelular (LIC). El Na^+ extracelular e intracelular, que supone entre el 70% y el 75% de los depósitos de todo el cuerpo, puede intercambiarse fácilmente gracias a su capacidad para equilibrarse rápidamente con Na^+ radioactivo inyectado. El 25-30% restante de las reservas de Na^+ del cuerpo está unido en forma de compuestos de apatita y Na^+ en el hueso. La concentración de Na^+ en el plasma y en el líquido intersticial oscila normalmente entre 135 y 145 mM.

El **cloro** totaliza ~33 meq/kg de peso corporal. Aproximadamente el 85% es extracelular y el 15% restante intracelular. Así pues, todo el Cl^- es fácilmente intercambiable. La [Cl^-] del plasma y del líquido intersticial oscila normalmente entre 100 y 108 mM. Los cambios en el Cl^- corporal total suelen estar influenciados por los mismos factores y en la misma dirección que los cambios en el Na^+ de la totalidad del cuerpo. Durante los trastornos acidobásicos surgen excepciones, ya que el metabolismo del Cl^- puede cambiar independientemente del Na^+.

Por definición, el contenido de agua y electrolitos en la totalidad del cuerpo es constante en el estado estacionario. En el caso del Na^+, este concepto puede expresarse como:

$$\text{Ingesta oral de } Na^+ = \text{salida renal de } Na^+ + \text{salida extrarrenal de } Na^+ \quad \textbf{(40-1)}$$

En circunstancias normales, la salida extrarrenal de Na^+ es despreciable. Sin embargo, pérdidas importantes de líquido desde el aparato gastrointestinal (p. ej., por vómitos, diarrea) o la piel (p. ej., por una sudoración excesiva o quemaduras extensas) pueden suponer una pérdida extrarrenal de Na^+ sustancial. El riñón responde a estos déficits disminuyendo la excreción renal de Na^+. Por el contrario, en condiciones de una ingesta excesiva de Na^+ los riñones excretarán dicho exceso.

Los riñones aumentan la excreción de Na^+ en respuesta a un aumento del volumen del LEC, pero no a un aumento de la concentración extracelular de Na^+

A diferencia de otros muchos mecanismos renales de excreción de electrolitos, la excreción renal de Na^+ depende de la *cantidad* de este ion en el cuerpo y no de su *concentración* en el LEC. Como la cantidad de Na^+ es el producto del volumen del LEC por la concentración extracelular de Na^+, y como el sistema osmorregulador mantiene constante la osmolalidad plasmática dentro de unos márgenes estrechos, en realidad es el *volumen* del LEC el que actúa como señal para la homeostasia del Na^+.

La figura 40-1*A* demuestra la respuesta renal a un incremento o un decremento escalonado y brusco de la ingesta de Na^+. Una persona que pese 70 kg empieza una ingesta inusualmente baja de Na^+ de 10 mmol/día, aparejada con una diuresis igualmente baja. Cuando el individuo aumenta bruscamente la ingesta dietética de Na^+ desde 10 a 150 mmol/día y mantiene esta cifra durante varios días, también aumentará la excreción urinaria de Na^+, aunque retrasada con respecto a la ingesta. Este período inicial en el que la ingesta de Na^+ supera a su pérdida se conoce como estado de **balance positivo de Na^+.** Al cabo de unos 5 días, la excreción urinaria de Na^+ aumentará para equilibrarse con la ingesta, tras lo cual dejará de aumentar la cantidad de Na^+ corporal total. En este ejemplo hemos supuesto que la retención acumulada de Na^+ es de 140 mmol.

El incremento abrupto en el Na^+ dietético elevará la osmolalidad plasmática, estimulando de este modo la sed y liberando AVP. Como la persona tiene acceso libre al agua y como los riñones rescatan agua en respuesta a la AVP (v. págs. 817-819), el volumen de agua libre aumentará. Este incremento en el agua libre no solo impedirá que aumente la [Na^+] y la osmolalidad, sino que también producirá una ganancia de peso, que en este ejemplo será de 1 kg (v. fig. 40-1*A*). Este peso se corresponde en nuestro ejemplo con la acumulación de 140 mmol de Na^+ y del agua libre acompañante, lo que constituye 1 litro de suero salino isotónico. En el nuevo estado estacionario, solamente habrá aumentado volumen del compartimento *extracelular.* El volumen *intracelular* no variará, porque al final no existe ninguna fuerza impulsora para que el agua atraviese las membranas celulares (es decir, la osmolalidad extracelular será normal). En su lugar, la leve expansión del volumen del LEC les indicará a los riñones que aumenten su ritmo de excreción de Na^+. La *concentración* extracelular de Na^+ permanecerá invariable durante este período y, por tanto, no puede indicar que aumente la excreción de Na^+.

Cuando la persona de nuestro ejemplo reduce más tarde la ingesta de Na^+ al valor inicial de 10 mmol/día (v. fig. 40-1*A*), la excreción de Na^+ disminuirá hasta que un nuevo estado balanceado (entradas = salidas) es reestablecido. Inmediatamente después de la reducción de la ingesta de Na^+, este ion quedará transitoriamente desequilibrado. Esta vez tendremos un período con un **balance negativo de Na^+,** en el cual las salidas superarán a las entradas. Durante este período, el volumen del LEC disminuirá en 1 litro y se recuperará el peso. De nuevo, la *concentración* extracelular de Na^+ permanecerá invariable durante este período transitorio.

La ingestión de cantidades crecientes de Na^+ da lugar a la *retención* de cantidades progresivamente mayores en el estado estacionario y, por tanto, a la acumulación de un volumen de LEC progresivamente creciente. La excreción urinaria de Na^+ aumenta linealmente con esta elevación del Na^+ retenido, tal y como se muestra en la figura 40-1*B*. El sistema de control que relaciona tan

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

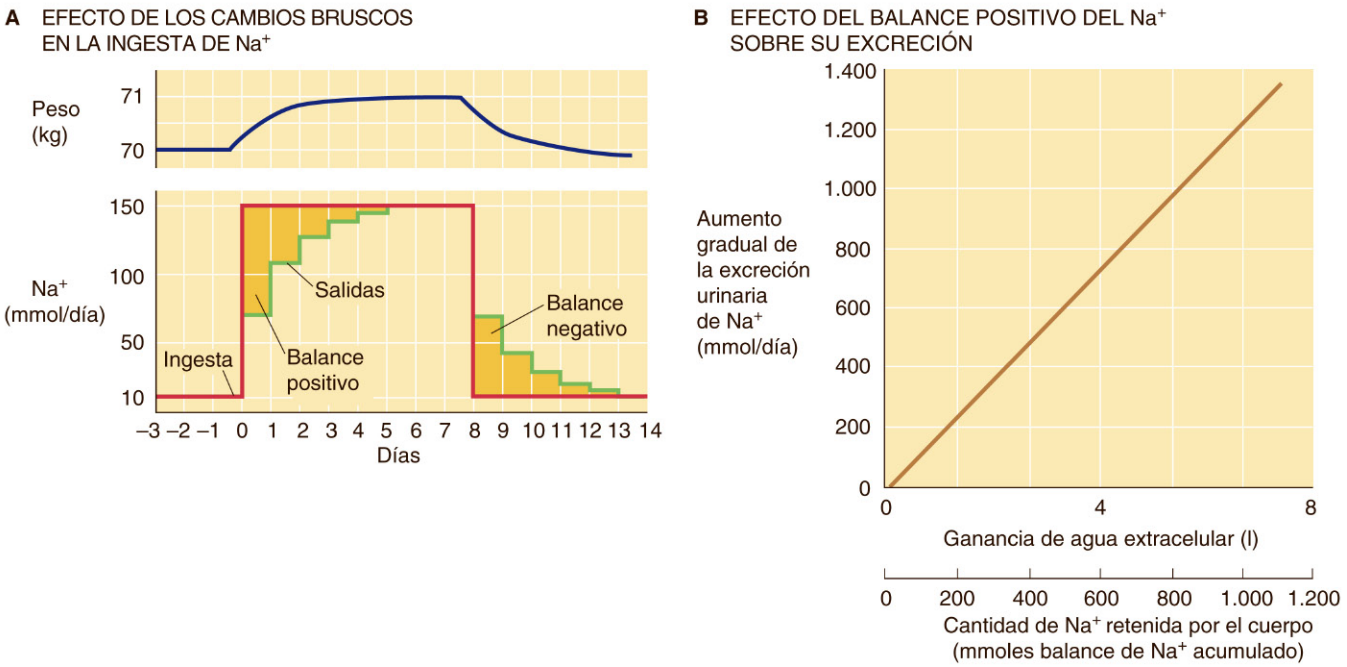


Figura 40-1 Balance del Na^+. En **A,** la curva roja muestra la cinética de la ingesta dietética de Na^+ y la curva verde muestra la excreción de Na^+. El área de color dorado entre las dos curvas al principio del experimento se corresponde con la cantidad de Na^+ acumulada en todo el cuerpo de 140 mmol. Este Na^+ adicional, disuelto en 1 litro de LEC, es el responsable de la ganancia de 1 kg de peso *(curva azul).* (**B,** Datos de Walser M: Phenomenological analysis of renal regulation of sodium and potassium balance. Kidney Int 27:837–841, 1985.)

estrechamente la excreción urinaria de Na^+ con el volumen del LEC es extremadamente sensible. En nuestro ejemplo hipotético (v. fig. 40-1*A*) con una persona de 70 kg y un volumen de LEC inicial de 17 litros, la expansión del volumen del LEC en 1 litro, o lo que es lo mismo, de un 6%, multiplicará por 15 la excreción urinaria de Na^+ en el estado estacionario (es decir, desde 10 mmol/día a 150 mmol/día en la fig. 40-1*A*). Los individuos normales desde el punto de vista fisiológico pueden mantener el balance de Na^+ con una dieta prácticamente exenta de este ion (1 a 2 mmol/día) sin manifestar signos evidentes de disminución del volumen del LEC. Por el contrario, incluso con el consumo de una dieta rica en Na^+ (200 mmol/día frente a los 100 mmol/día «normales» de una dieta occidental), los signos clínicos del exceso de volumen del LEC, como es el edema, estarán ausentes.

La excreción de Na^+ está regulada por el volumen circulante efectivo más que por el volumen del LEC global

Si bien hemos mencionado que la expansión global del volumen del LEC es una señal para que aumente la excreción urinaria de Na^+, esto sería una simplificación excesiva. Solo ciertas regiones del compartimento del LEC son importantes para dicha señalización. Para que una expansión del volumen del LEC estimule la excreción de Na^+, ya sea de forma aguda o crónica, la expansión debe ser evidente en todas las regiones del compartimento del LEC en las que están situados los sensores de volumen de dicho compartimento, es decir, en los compartimentos llenos de sangre. *El volumen del LEC* no es un factor crucial por sí mismo para la regulación de la excreción renal de Na^+.

El parámetro crítico que reconoce el cuerpo es el **volumen circulante efectivo** (v. págs. 554-555) y no es algo que podamos identificar anatómicamente. En lugar de esto, el volumen circulante efectivo es el volumen de sangre *funcional* que refleja la magnitud de la perfusión tisular en regiones concretas y que se pone de manifiesto por la plenitud del llenado o la presión en el interior de sus vasos sanguíneos. Normalmente, los cambios en el volumen circulante efectivo discurren en paralelo con los del volumen del LEC total. Sin embargo, esta relación puede verse distorsionada en algunas enfermedades, como la insuficiencia cardíaca congestiva, el síndrome nefrótico o la cirrosis hepática. En estos tres casos, el volumen circulante *efectivo* es bajo y condiciona que se retenga Na^+. Por ejemplo, en la insuficiencia cardíaca congestiva, y en particular cuando el edema es extenso, el volumen total del LEC aumentará de forma notable. Sin embargo, un gasto cardíaco bajo es incapaz de expandir los compartimentos clave llenos de sangre. Como resultado, la reabsorción de Na^+ por parte de los túbulos renales se mantiene en valores altos (es decir, la excreción urinaria de Na^+ es inadecuadamente baja en comparación con la ingesta), lo que exacerbará la congestión sistémica (cuadro 40-1). N40-1

Los descensos en el volumen circulante efectivo activan a cuatro vías efectoras paralelas para disminuir la excreción renal de Na^+

En la figura 40-2 se muestran los elementos del bucle de retroalimentación que controlan al volumen circulante efectivo. Tal y como se resume en la tabla 40-2, los sensores que monitorizan los cambios del volumen circulante efectivo son **barorreceptores** localizados en áreas de circulación de alta (v. págs. 534-536) y baja (v. págs. 546-547) presión. Aunque la práctica mayoría se localiza dentro del árbol vascular del tórax, hay otros barorreceptores adicionales en el riñón y sobre todo en las arteriolas aferentes (v. pág. 730), así como en el SNC y en el hígado. De las presiones en dichas localizaciones, la presión de perfusión renal es la más importante para la regulación a largo plazo de la excreción de Na^+ y, por tanto, de la presión arterial, ya que el aumento de la resistencia al flujo sanguíneo renal (p. ej., por estenosis de la arteria renal) provocará una hipertensión mantenida (cuadro 40-2). Los sensores mostrados

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N40-1 Efecto de la postura y de la inmersión en el agua sobre la excreción de Na^+

Colaboración de Gerhard Giebisch y Erich Windhager

En la página 838 presentamos la insuficiencia cardíaca congestiva como ejemplo de un comportamiento no paralelo del volumen del LEC por una parte y el volumen circulante efectivo por la otra. Otros dos ejemplos que dependen del efecto de la gravedad son la postura y la inmersión en el agua.

La excreción urinaria de Na^+ es mínima en bipedestación (es decir, cuando la perfusión torácica es la menor), mayor al tumbarse (decúbito) y máxima cuando la persona se sumerge hasta la barbilla durante varias horas en agua templada. Durante la inmersión, la presión hidrostática del agua comprime los tejidos y, por tanto, los vasos y en concreto las venas en las extremidades y en el abdomen, favoreciendo de este modo el retorno venoso al tórax. La posición de decúbito, y en mayor medida la inmersión en el agua, desplazan sangre hacia los vasos torácicos aumentando el denominado volumen sanguíneo central (v. pág. 449). Por el contrario, la posición de bipedestación disminuye el volumen sanguíneo intratorácico. Los vasos torácicos son inmunes a esta compresión, ya que su presión extravascular (es decir, la presión intrapleural; v. pág. 606) no se ve afectada por el agua. De este modo, solo es el aumento del retorno venoso lo que estimula a los sensores vasculares para incrementar la excreción de Na^+. Este ejemplo demuestra claramente que solamente porciones especiales del compartimento del LEC desempeñan cometidos cruciales en la detección del volumen del LEC.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CUADRO 40-1 Expansión y contracción del volumen

El cuerpo retiene líquido isoosmótico cuando persiste la ingesta de Na^+ a la vista de una alteración en la excreción renal de este ion (p. ej., durante la insuficiencia renal). El resultado es una expansión del volumen plasmático y del compartimento del líquido intersticial. En un extremo, el incremento del volumen intersticial puede ser tan intenso que se hinchen los tejidos subepidérmicos (p. ej., alrededor de los tobillos). Cuando el médico presiona con un dedo contra la piel y luego lo retira, la huella digital permanece en el tejido dando lugar a lo que se conoce como **edema con fóvea.** No todos los casos de edema de extremidades inferiores reflejan una retención de Na^+ y líquido en todo el cuerpo. Por ejemplo, la obstrucción venosa del retorno sanguíneo desde las extremidades inferiores puede causar edema local en las piernas. Los pacientes con esta afección deberían elevar sus pies siempre que fuese posible y deberían llevar medias de compresión.

El líquido puede acumularse en ciertos espacios transcelulares (v. pág. 102), como la cavidad pleural (derrame pleural) o la cavidad peritoneal (ascitis); dichas entidades reflejan trastornos de las fuerzas de Starling locales o bien un aumento de la permeabilidad a las proteínas secundaria a la inflamación, lo que altera la distribución de líquido entre el plasma y el LEC (v. cuadro 20-1). En los casos de retención anormal de Na^+, el edema se puede corregir parcialmente con una dieta pobre en Na^+. La administración de diuréticos **N40-2** también puede disminuir la sobrecarga de volumen, siempre y cuando los riñones conserven la función suficiente para responder a ellos.

Una pérdida excesiva de Na^+ en la orina puede deberse a trastornos de su reabsorción a lo largo de la nefrona y dar lugar a que se encoja notablemente el volumen del LEC. Como el volumen plasmático forma parte del volumen del LEC, las reducciones significativas pueden afectar gravemente a la circulación culminando en la aparición de un **shock hipovolémico** (v. pág. 583). Entre las causas renales de disminución del volumen del LEC están el uso prolongado de diuréticos de asa potentes (v. pág. 757), la diuresis osmótica (v. cuadro 35-1) durante una diabetes mellitus mal controlada, la insuficiencia suprarrenal con cifras bajas de aldosterona y la fase de recuperación tras una insuficiencia renal aguda o al aliviarse una obstrucción urinaria.

TABLA 40-2 Receptores de volumen del LEC

Sensores vasculares «centrales»
Alta presión
AYG (arteriola renal aferente)
Seno carotídeo
Arco aórtico
Baja presión
Aurículas cardíacas
Vasculatura pulmonar
Sensores en el SNC (menos importantes)
Sensores en el hígado (menos importantes)

en la figura 40-2 generan cuatro señales hormonales o nerviosas diferentes (vías 1 a 4 en la figura).

En la primera vía, el riñón propiamente dicho detecta la reducción del volumen circulante efectivo y estimula directamente a una vía efectora hormonal, el sistema **renina-angiotensina-aldosterona** descrito en el apartado desde la página 841. Asimismo, como veremos a partir de la página 843, el aumento de la presión de

CUADRO 40-2 Hipertensión renal

En la década de 1930, Goldblatt produjo una hipertensión experimentalmente en animales sometidos a una nefrectomía unilateral colocando una pinza quirúrgica alrededor de la arteria renal del riñón restante (hipertensión monorrenal de Goldblatt). La constricción podía ajustarse de modo que no causase isquemia renal, sino solamente una reducción de la presión de perfusión distalmente a la pinza. Esta maniobra estimulaba a los barorreceptores renales dando lugar a un aumento rápido de la síntesis y la secreción de renina desde el riñón pinzado. La liberación de renina alcanzaba un máximo al cabo de 1 hora. Las cifras de ANG I aumentaban rápidamente a medida que la ANG I se escindía del angiotensinógeno. La ECA, presente fundamentalmente en los pulmones, pero también en los riñones, convierte entonces rápidamente la ANG I en ANG II. De este modo, a los pocos minutos de pinzar la arteria renal podía apreciarse una elevación mantenida de la presión arterial sistémica. Dicha elevación estable recién establecida normalizaba más tarde la presión en la arteria renal distalmente a la constricción. Desde este momento y en adelante, las concentraciones circulantes de renina y de ANG II disminuían hasta los valores normales en el transcurso de 5 a 7 días, mientras que la presión arterial sistémica se mantenía anormalmente alta. La elevación precoz de la presión arterial es el resultado del mecanismo vasoconstrictor de la renina-angiotensina que se activa mediante la reducción inducida experimentalmente de la presión y el flujo en la arteria renal distalmente al lugar de la constricción. La fase más tardía de la hipertensión sistémica es el resultado de la liberación de aldosterona y de la retención de agua y sal.

El pinzamiento parcial unilateral de una arteria renal en un animal por lo demás sano también produce hipertensión **(hipertensión birrenal de Goldblatt).** Al igual que en el modelo monorrenal, el riñón pinzado aumentará su síntesis y secreción de renina. Posteriormente, la renina aumentará las concentraciones sistémicas de ANG II y, aparte del efecto sobre el riñón pinzado, provocará que el riñón contralateral no pinzado retenga sal y agua. Al igual que en el modelo monorrenal, la hipertensión resultante tiene una fase de vasoconstricción precoz y una fase tardía dependiente de volumen. Estos modelos de hipertensión demuestran que el riñón puede desempeñar un cometido crucial como barorreceptor a largo plazo. De este modo, cuando el aumento de la resistencia en la arteria renal provoca la disminución de la presión de perfusión intrarrenal, el resto del cuerpo, incluidos los barorreceptores centrales, experimentan la hipertensión mantenida y no pueden contrarrestarla.

En los dos modelos de hipertensión de Goldblatt, la administración de inhibidores de la ECA puede disminuir la presión arterial. De hecho, la inhibición de la ECA es eficaz desde el punto de vista terapéutico, incluso después de que se hayan normalizado los valores circulantes de renina y ANG II. El motivo es que la hipertensión mantenida supone una mayor conversión *intrarrenal* de ANG I a ANG II (a través de la ECA renal) y la ANG II favorece la reabsorción proximal de Na^+. De hecho, las mediciones directas demuestran que, incluso después de que las cifras *circulantes* de renina y ANG II hayan vuelto a la normalidad, los valores *intrarrenales* de ECA y de ANG II se mantienen elevados. Los inhibidores de la ECA disminuyen las cifras sistémicas e intrarrenales de ANG II.

Estos modelos experimentales se corresponden con ciertas variedades de hipertensión humana, como la hipertensión producida por tumores del AYG secretores de renina y por todos los tipos de deterioro patológico de la irrigación arterial renal. De este modo, la coartación de aorta, en la cual la aorta está constreñida por encima del nivel de las arterias renales, pero por debajo de las arterias que van a la cabeza y a las extremidades superiores, conduce invariablemente a hipertensión. La hipertensión renal también puede deberse a estenosis de una arteria renal, causada, por ejemplo, por un engrosamiento ateroesclerótico de la pared vascular.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N40-2 Sensibilidad de la respuesta natriurética al aumento de volumen del líquido extracelular

Colaboración de Erich Windhager y Gerhard Giebisch

La figura 40-1*B* muestra un ejemplo hipotético de cómo varía la excreción urinaria de Na^+ (eje *y*) en respuesta a incrementos en el volumen de agua extracelular isotónica (parte superior del eje *x*) o a la cantidad de Na^+ retenido por el cuerpo (parte inferior del eje *x*). En el ejemplo de la figura, la excreción urinaria de Na^+ aumenta en unos 120 mmol/día por cada 100 mmol de retención acumulada de Na^+. Esta proporcionalidad viene indicada por la pendiente de la línea. Sin embargo, no es preciso que dicha pendiente sea la misma en todas las personas.

La respuesta natriurética en un paciente con una retención anormal de Na^+ debe ser menos sensible de lo normal (es decir, la pendiente de la línea de la fig. 40-1*B* debe ser menos pronunciada). En otras palabras, en respuesta a un incremento de la ingesta de Na^+, el paciente debería acumular más Na^+ y agua (es decir, debería expandir su volumen más que una persona normal) para intentar estimular lo suficiente a los riñones con el fin de que se desencadenase la respuesta natriurética necesaria para restaurar el balance de Na^+ (es decir, para lograr un estado estacionario en el que la excreción urinaria se equilibrase con la ingesta dietética).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

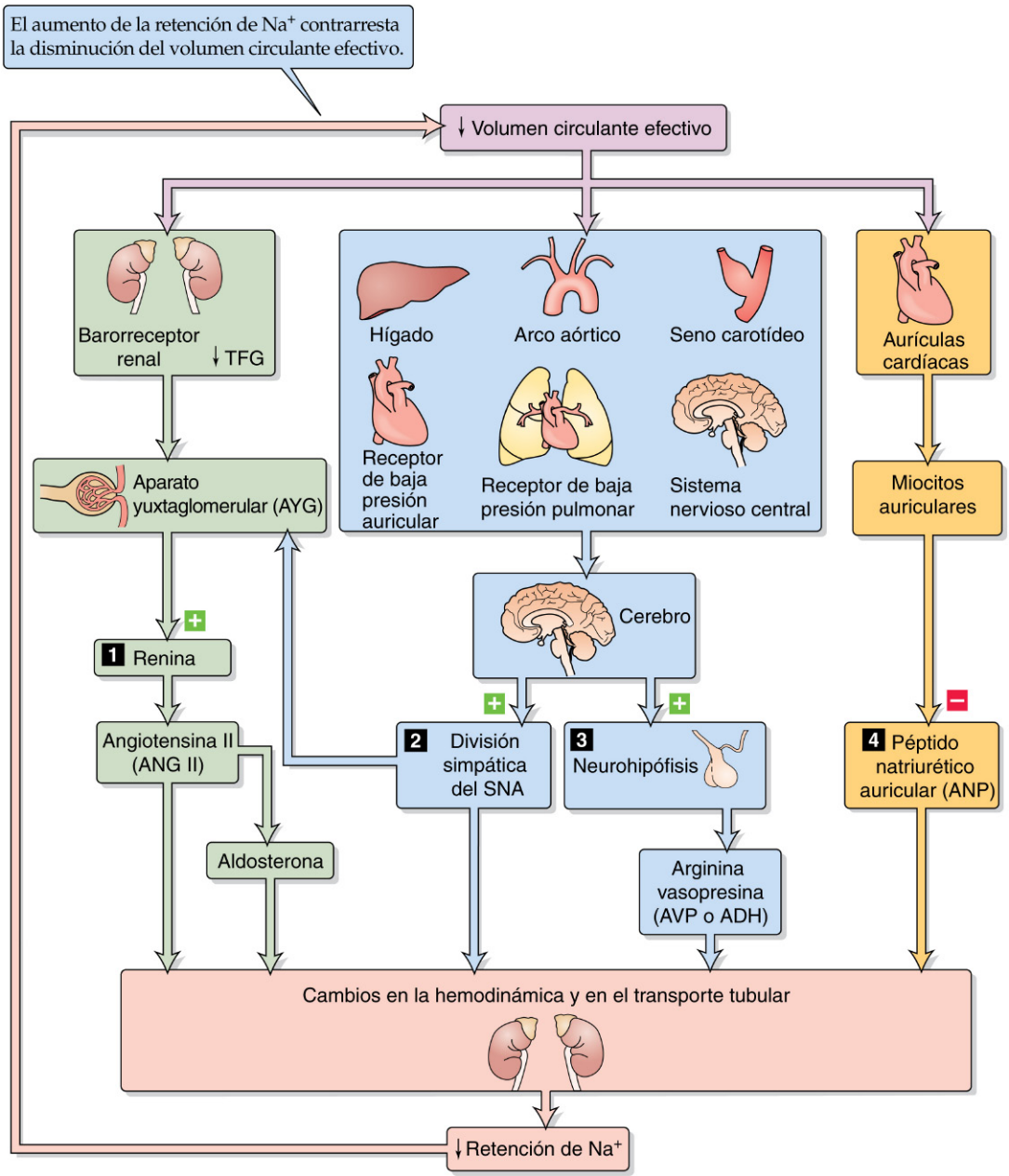


Figura 40-2 Control mediante retroalimentación del volumen circulante efectivo. Un volumen circulante efectivo bajo activa a cuatro vías efectoras paralelas (numeradas de 1 a 4) que actúan sobre el riñón, cambiando la hemodinámica o modificando el transporte de Na^+ por las células del túbulo renal. SNA, sistema nervioso autónomo.

perfusión renal puede incrementar la excreción de Na^+ con independencia del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

La segunda y la tercera vías efectoras son nerviosas. Los barorreceptores detectan descensos en el volumen circulante efectivo y los comunican a través de neuronas aferentes hasta el bulbo del tronco encefálico. Desde el bulbo raquídeo parten dos tipos de señales eferentes que actúan finalmente sobre el riñón. En una, el aumento de actividad de la **división simpática** del sistema nervioso autónomo reduce el flujo sanguíneo renal y estimula directamente la reabsorción de Na^+, reduciendo de este modo su excreción (comentado en las págs. 842-843). En la otra vía efectora, la **neurohipófisis** incrementa su secreción de AVP, lo que conduce a la conservación de agua (comentado en la p. 843). Este mecanismo de la AVP solamente se activa después de grandes descensos del volumen circulante efectivo.

La vía final es hormonal. La disminución del volumen circulante efectivo reduce la liberación de **péptido natriurético auricular (ANP),** disminuyendo de este modo la excreción de Na^+ (comentado en la pág. 843).

Las cuatro vías efectoras paralelas corrigen el cambio primario del volumen circulante efectivo. Un aumento de dicho volumen favorece la excreción de Na^+ (reduciendo de este modo el volumen del LEC), mientras que un descenso de dicho volumen inhibirá la excreción de Na^+ (elevando, por tanto, el volumen del LEC).

Una característica importante de la excreción renal de Na^+ es la redundancia bidireccional de los mecanismos de control. En primer lugar, las vías eferentes pueden actuar conjuntamente sobre un solo efector dentro del riñón. Por ejemplo, aferencias simpáticas y factores hemodinámicos/físicos actúan a menudo sobre los túbulos proximales, En segundo lugar, una vía eferente puede

booksmedicos.org

booksmedicos.org

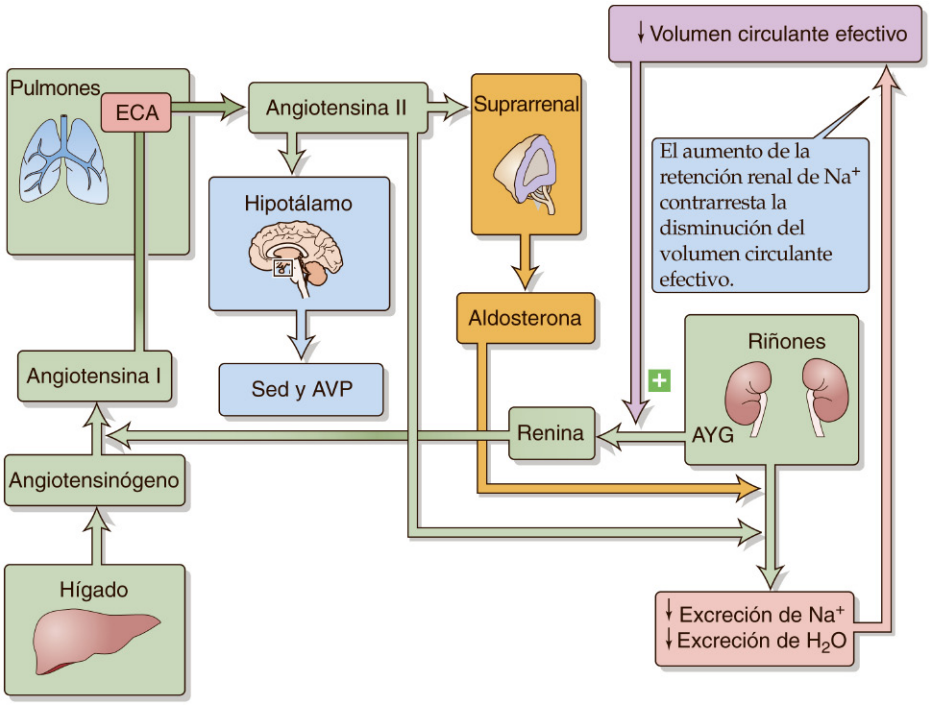


Figura 40-3 Eje renina-angiotensina-aldosterona.

actuar en diferentes zonas efectoras. Por ejemplo, la angiotensina II (ANG II) favorece *directamente* la retención de Na^+ al estimular el intercambio apical de Na-H en las células tubulares (v. fig. 35-4) e *indirectamente* mediante una disminución del flujo plasmático renal (v. pág. 746).

El aumento de actividad del eje renina-angiotensina-aldosterona es la primera de las cuatro vías paralelas que corrigen un volumen circulante efectivo bajo

El eje **renina-angiotensina-aldosterona** (fig. 40-3) favorece la retención de Na^+ a través de las acciones de la ANG II y la aldosterona. En la página 1029 pueden consultarse más detalles de este eje en el contexto de la fisiología de la corteza suprarrenal.

El **angiotensinógeno,** N23-12 conocido también como sustrato de la renina, es una α_2-globulina sintetizada por el hígado y liberada a la circulación sistémica. Los depósitos hepáticos de angiotensinógeno son pequeños. Otra proteína, la **renina,** N40-4 se sintetiza y se almacena en gránulos característicos de las **células granulares** del **aparato yuxtaglomerular** (**AYG;** v. pág. 727) renal. Como se comentará más adelante (v. pág. 841), los descensos del volumen circulante efectivo estimularán la liberación de renina desde dichas células, la cual es una proteasa que escinde un enlace peptídico próximo al extremo C terminal del angiotensinógeno liberando al decapéptido **angiotensina I (ANG I).** La **enzima convertidora de la angiotensina (ECA)** elimina rápidamente los dos aminoácidos del extremo C terminal de la ANG I fisiológicamente inactiva para formar el octapéptido fisiológicamente activo **ANG II.** La ECA está presente en la superficie luminal de los endotelios vasculares de todo el cuerpo y abunda en el rico endotelio pulmonar. La ECA en el riñón, y en particular en las células endoteliales de las arteriolas aferentes y eferentes, y también en el túbulo proximal, puede producir la suficiente cantidad de ANG II para ejercer efectos vasculares *locales.* Así pues, el riñón recibe ANG II desde tres fuentes: 1) ANG II sistémica procedente de la circulación general, originándose en su mayor parte en la circulación pulmonar; 2) los vasos renales generan ANG II a partir de ANG I, y 3) las células del túbulo proximal, que contienen renina y ECA, secretan ANG II a su luz. Tanto en la circulación como en la luz tubular, las aminopeptidasas escinden la ANG II en los heptapéptidos ANG III [ANG-(2-8)] y ANG-(1-7) que son biológicamente activas.

El factor principal que controla las concentraciones plasmáticas de ANG II es la liberación de renina desde las células granulares del AYG. Una disminución del volumen circulante efectivo se comunica con el AYG de tres maneras, estimulando de este modo la liberación de renina (v. fig. 40-2):

1. **Disminución de la presión arterial sistémica (efecto simpático sobre el AYG).** Un volumen circulante bajo detectado por los barorreceptores localizados en la circulación arterial central (v. pág. 534) les indicará a los centros de control bulbares para que aumenten la actividad simpática de salida hacia el AYG, lo que a su vez aumentará la liberación de renina. La desnervación renal o los antagonistas β-adrenérgicos (p. ej., propranolol) inhiben la liberación de renina.
2. **Disminución de la concentración de NaCl en la mácula densa (sensor de NaCl).** La disminución del volumen circulante efectivo tiende a aumentar la fracción de filtración (lo inverso de la secuencia mostrada en la fig. 34-10), incrementando de este modo la reabsorción de Na^+ y líquido por parte del túbulo proximal (v. pág. 842) y reduciendo el flujo del líquido tubular a través del asa de Henle. La reabsorción de Na^+ en la rama ascendente gruesa (RAG) disminuye entonces la $[Na^+]$ luminal más que si el flujo tubular fuese mayor. El descenso resultante de la [NaCl] luminal en la mácula densa estimulará la liberación de renina.
3. **Disminución de la presión de perfusión renal (barorreceptor renal).** Los receptores de estiramiento en las células granulares (v. pág. 727) de las arteriolas *aferentes* detectan la disminución de la distensión asociada a un volumen circulante efectivo bajo. Este descenso del estiramiento reduce la $[Ca^{2+}]_i$, lo que aumentará la liberación de renina e iniciará una cascada que tiende a favorecer la reabsorción de Na^+ y a aumentar de este modo la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N40-4 Liberación de renina desde las células granulares

Colaboración de Erich Windhager y Gerhard Giebisch

Como se señaló en el texto, las células granulares son uno de los dos tipos de células en las que la exocitosis de una hormona *disminuye* en respuesta a una elevación de la $[Ca^{2+}]_i$. Por ejemplo, la célula granular se despolariza si se eleva la $[K^+]_e$. Esta despolarización probablemente abra a canales de Ca^{2+} voltaje-dependientes (v. pág. 191) o que disminuya la expulsión de Ca^{2+} mediante un intercambiador de Na-Ca (v. págs. 123-124). En cualquier caso, aumentará la $[Ca^{2+}]_i$ y se bloqueará la liberación de renina. Del mismo modo, la aplicación de ionóforos de Ca^{2+}, que son compuestos que aumentan la permeabilidad de la membrana celular al Ca^{2+}, también elevan la $[Ca^{2+}]_i$ y disminuyen la liberación de renina.

Los incrementos en las concentraciones de AMPc tienen el efecto contrario a la elevación de la $[Ca^{2+}]_i$, de modo que las elevaciones en la $[AMPc]_i$ *estimulan* la liberación de renina desde las células granulares. Por el contrario, las sustancias que inhiben la actividad de la adenilato-ciclasa (p. ej., antagonistas β-adrenérgicos, agonistas α-adrenérgicos y agonistas del receptor de la adenosina A_1) disminuyen la $[AMPc]_i$ e inhiben por tanto la liberación de renina.

BIBLIOGRAFÍA

Kurtz A. Cellular control of renin secretion. Rev Physiol Biochem Pharmacol 1989;113:1-38.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

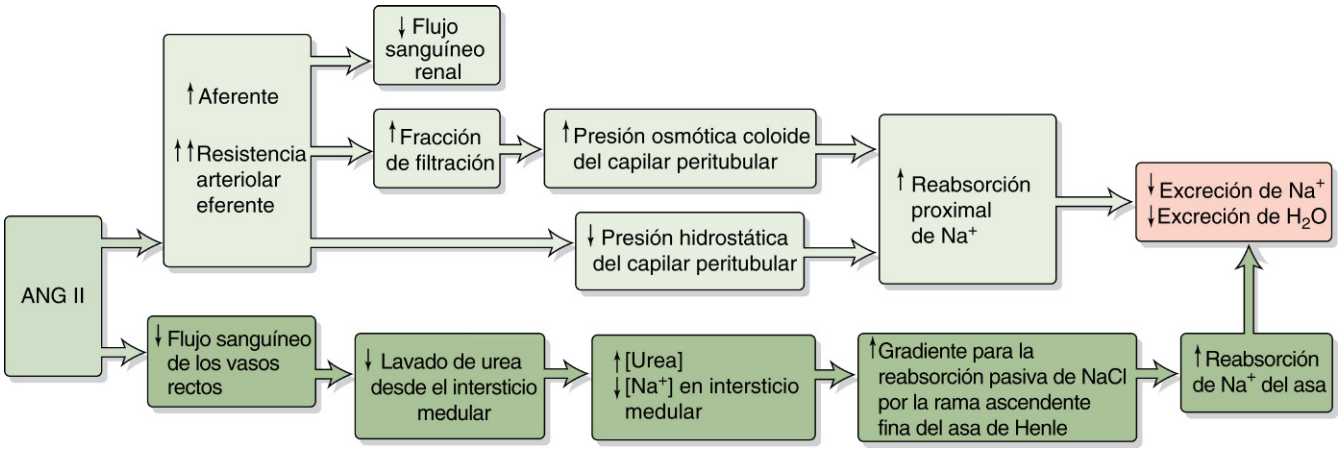


Figura 40-4 Acciones hemodinámicas de la ANG II sobre la reabsorción de Na^+.

presión arterial. Por el contrario, un aumento de la distensión (volumen extracelular alto) inhibirá la liberación de renina.

La estimulación anterior de la liberación de renina a través de una *disminución* en la $[Ca^{2+}]_i$ N40-4 va en contra de la mayoría de los procesos secretores activados por el Ca^{2+}, en los que un *incremento* en la $[Ca^{2+}]_i$ estimula la secreción (v. pág. 221). Otra excepción es la célula principal de la glándula paratiroides, en la que un aumento de la $[Ca^{2+}]_i$ inhibe la secreción de hormona paratiroidea (PTH) (v. págs. 1060-1061).

El AMPc intracelular parece actuar como segundo mensajero para la liberación de renina. Las sustancias que activan a la adenilato-ciclasa N40-5 favorecen la secreción de renina, presumiblemente a través de la proteína-cinasa A. Aún está por esclarecer si los efectos de la $[AMPc]_i$ y la $[Ca^{2+}]_i$ son independientes o secuenciales. N40-3

Existen otros factores que también modulan la liberación de renina. Las prostaglandinas E_2 e I_2 y la endotelina activan la liberación de renina. Entre las sustancias que amortiguan la liberación de renina están la ANG II (que representa un bucle de retroalimentación corto), la AVP, el tromboxano A_2, concentraciones plasmáticas elevadas de K^+ y el óxido nítrico.

La ANG II ejerce varias acciones importantes:

1. **Estimulación de la liberación de aldosterona desde las células de la glomerulosa en la corteza suprarrenal** (v. pág. 1028). La aldosterona promueve a su vez la reabsorción de Na^+ en el túbulo distal y en los túbulos y conductos colectores (v. pág. 766).
2. **Vasoconstricción de vasos renales y otros vasos sistémicos.** La ANG II aumenta la reabsorción de Na^+ alterando la hemodinámica renal, probablemente de dos formas (fig. 40-4). En primer lugar, la ANG II a concentraciones altas constriñe a las arteriolas eferentes más que a las aferentes, incrementando de este modo la fracción de filtración y reduciendo la *presión hidrostática* en los capilares peritubulares situados distalmente. Este aumento de la fracción de filtración también incrementa la concentración de proteínas en la sangre distal y de este modo se eleva la *presión osmótica coloidal* de los capilares peritubulares. Los cambios en cada una de estas fuerzas de Starling favorecen la captación de lo reabsorbido desde el intersticio peritubular hacia los capilares peritubulares (v. págs. 763-765) y por tanto favorecerán la reabsorción de Na^+ y líquido por el túbulo proximal. En segundo lugar, la ANG II disminuye el flujo sanguíneo medular a través de los vasos rectos. Un flujo sanguíneo bajo disminuye el lavado medular de NaCl y urea (v. págs. 813-815), elevando de este modo la [urea] en el intersticio medular y potenciando la reabsorción de Na^+ a lo largo de la rama ascendente fina del asa de Henle (v. pág. 811).
3. **Potenciación de la retroalimentación tubuloglomerular.** La ANG II eleva la sensibilidad y disminuye el punto de control del mecanismo de retroalimentación tubuloglomerular (v. págs. 750-751), de manera que un aumento en el suministro de Na^+ y líquido a la mácula densa desencadenará un descenso más notorio de la tasa de filtración glomerular (TFG).
4. **Potenciación del intercambio de Na-H.** La ANG II favorece la reabsorción de Na^+ en el túbulo proximal, la RAG y el túbulo colector inicial (v. págs. 765-766).
5. **Hipertrofia renal.** A lo largo de un tiempo prolongado, la ANG II induce hipertrofia de las células del túbulo renal.
6. **Estimulación de la sed y de la liberación de AVP.** La ANG II actúa sobre el hipotálamo aumentando la sensación de sed y estimulando la secreción de AVP desde la neurohipófisis, y ambas acciones aumentan la cantidad de agua libre en todo el cuerpo. Este efecto de la ANG II representa una intersección entre los sistemas que regulan el volumen circulante efectivo y la osmolalidad.

El aumento de la actividad nerviosa simpática, el aumento de la AVP y la disminución del ANP son las otras tres vías paralelas que corrigen un volumen circulante efectivo bajo

Actividad nerviosa simpática renal La segunda de las cuatro vías efectoras paralelas para controlar el volumen circulante efectivo es el sistema nervioso simpático. El aumento de la actividad de los nervios simpáticos renales tiene dos efectos *directos* sobre la reabsorción del Na^+ (v. pág. 766): 1) aumento de la resistencia vascular renal y, 2) aumento de la reabsorción de Na^+ por las células tubulares. Además, el incremento del tono simpático ejerce un efecto *indirecto,* favoreciendo la liberación de renina desde las células granulares (v. apartado previo). Estas acciones múltiples del tráfico simpático al riñón reducen la TFG y favorecen la reabsorción de Na^+, aumentando de este modo la retención de Na^+ e incrementando el volumen circulante efectivo.

En la vida diaria (es decir, en una situación sin estrés), el papel de la actividad nerviosa simpática sobre el riñón parece ser como mucho modesto. Sin embargo, la inervación simpática puede desempeñar cierto cometido cuando se pone en entredicho la homeostasia del volumen. Por ejemplo, una ingesta baja de Na^+ disminuye la excreción renal de este ion; la denervación renal amortigua esta respuesta. Otro ejemplo sería la hemorragia, en la cual los nervios simpáticos renales surgen como elementos importantes para la preservación del volumen del LEC. Por el contrario, la

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N40-3 Funciones sistémicas y locales del aparato yuxtaglomerular

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

El AYG desempeña dos funciones aparentemente opuestas: mantener una TFG constante (retroalimentación tubuloglomerular o TGF) y mantener una presión arterial constante en todo el cuerpo modulando la liberación de renina. La TGF (v. págs. 750-751) es un fenómeno local, mientras que la liberación de renina tiene consecuencias sistémicas (v. págs. 841-842).

En el caso de la **retroalimentación tubuloglomerular** (es decir, la respuesta *local*), la disminución de la presión de perfusión renal, la reducción de la carga filtrada o el aumento de la reabsorción de líquido proximal conducen a una disminución del flujo de líquido del túbulo más allá de la mácula densa, así como a un descenso del aporte y de la concentración de Na^+. A los pocos segundos de un trastorno transitorio y mediante un mecanismo desconocido, la TGF dilata la arteriola aferente de la misma nefrona intentando aumentar la tasa de filtración glomerular de una nefrona aislada (TFGNA) y restablecer el líquido y el Na^+ a dicha mácula densa en particular.

Por el contrario, en el caso de la **liberación de renina** (es decir, la respuesta *sistémica*), un descenso mantenido en la presión arterial o una contracción del volumen extracelular reducen el aporte de líquido a numerosas máculas densas, dando lugar a que se libere renina. La renina, a su vez, aumenta las concentraciones locales y sistémicas de ANG II. Aparte de causar una vasoconstricción general, la ANG II *constriñe* a las arteriolas glomerulares aferentes y eferentes, disminuyendo de este modo la TFG. Este efecto es el contrario del que produce la TGF: la TGF dilata una sola arteriola aferente, mientras que la liberación de renina constriñe a numerosas arteriolas aferentes y eferentes.

La TGF podría considerarse un mecanismo diseñado para mantener una TFGNA constante, mientras que la liberación de renina está encaminada a mantener la presión arterial mediante una vasoconstricción sistémica y renal (es decir, efectos hemodinámicos), así como a disminuir la TFGNA y fomentar la reabsorción tubular de Na^+ (efecto de retención de Na^+). La TGF es un control fino minuto a minuto de la TFGNA que puede verse superado por los efectos a un plazo intermedio o largo de la respuesta poderosa de la renina, la cual entra en juego cuando el volumen plasmático y la presión arterial se ponen en peligro. Es preciso recalcar que la liberación de renina no solo está gobernada por el AYG, sino también por otros mecanismos, y en particular por cambios en la actividad de los nervios simpáticos (v. págs. 842-843).

N40-5 Otros factores que activan la adenilato-ciclasa en las células glomerulares

Colaboración de Gerhard Giebisch y Erich Windhager

Las sustancias que activan la adenilato-ciclasa en las células granulares del AYG estimulando de este modo la liberación de renina son la forskolina, los agonistas β-adrenérgicos, los agonistas del receptor de la adenosina A_2, la dopamina y el glucagón. Además, el AMPc y los inhibidores de la fosfodiesterasa exógena favorecen la secreción de renina. Todas estas sustancias presumiblemente actúan a través de la proteína-cinasa A.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

expansión del volumen intravascular aumentará la excreción renal de Na^+; la denervación renal reducirá también esta respuesta, pero en este caso de forma aguda.

Arginina-vasopresina (hormona antidiurética) Como se comentará más adelante (v. pág. 844), la neurohipófisis libera AVP fundamentalmente en respuesta a incrementos en la *osmolalidad* extracelular. De hecho, la AVP aumenta sobre todo la permeabilidad al agua de la nefrona distal favoreciendo la retención de agua (v. págs. 817-818). Sin embargo, la neurohipófisis también libera AVP en respuesta a reducciones grandes del volumen circulante efectivo (p. ej., hemorragia), y las acciones secundarias de la AVP, como la vasoconstricción (v. pág. 553) y la promoción de la retención de Na^+ (v. págs. 766-768), son respuestas apropiadas a este tipo de estímulo.

Péptido natriurético auricular De los cuatro efectores paralelos que corrigen un volumen circulante bajo (v. fig. 40-2), el ANP es el único que lo hace *disminuyendo* su actividad. Como su nombre implica, el ANP favorece la natriuresis (es decir, la excreción de Na^+). Los miocitos auriculares sintetizan y almacenan ANP y lo liberan en respuesta al estiramiento (sensor volumétrico de baja presión; v. pág. 547). De este modo, una reducción del volumen circulante efectivo inhibe la liberación de ANP y reducirá la excreción de Na^+. El ANP desempeña un papel en la respuesta diurética a la redistribución del LEC y del volumen plasmático hacia el tórax durante la inmersión en el agua o los vuelos espaciales (v. pág. 1233).

El ANP ejerce infinidad de efectos sinérgicos (v. pág. 768) sobre la hemodinámica y el transporte por los túbulos renales a través de un receptor guanilato-ciclasa (v. págs. 66-67) que favorecen la excreción renal de Na^+ y agua. N40-6 Aunque inhibe directamente el transporte de Na^+ en el conducto colector medular interno, sus acciones principales son **hemodinámicas,** aumentando la TFG y también el flujo sanguíneo cortical y medular. También disminuye la liberación de renina, inhibe independientemente la secreción de aldosterona por la glándula suprarrenal y disminuye la liberación de AVP. En resumen, una disminución del volumen circulante efectivo conduce a un descenso de la liberación de ANP y a una reducción neta de la excreción de Na^+ y agua.

Una presión arterial alta eleva la excreción de Na^+ a través de mecanismos hemodinámicos con independencia de los cambios producidos en el volumen circulante efectivo

Hemos visto que la expansión del volumen circulante efectivo estimula a sensores que incrementan la excreción de Na^+ a través de cuatro vías efectoras paralelas (v. fig. 40-2). Sin embargo, el riñón también puede modular la excreción de Na^+ en respuesta a cambios puramente hemodinámicos, como en los dos ejemplos siguientes.

Disminución aguda y elevada de la presión arterial Si el balance glomerulotubular (GT) (v. pág. 763) fuese perfecto, la disminución de la TFG causaría una disminución lineal de la excreción de Na^+ (fig. 40-5, línea azul). Sin embargo, una disminución aguda de la TFG mediante el pinzamiento parcial de la aorta provocará un descenso brusco no lineal de la excreción urinaria de Na^+ (v. fig. 40-5, curva roja). Cuando la TFG disminuye lo suficiente, los riñones solo excretarán cantidades trazas de Na^+ en un volumen de orina pequeño. Esta respuesta refleja sobre todo el transporte en el túbulo distal clásico (v. pág. 765), que continúa reabsorbiendo Na^+ a una tasa alta a pesar del descenso en el aporte de Na^+.

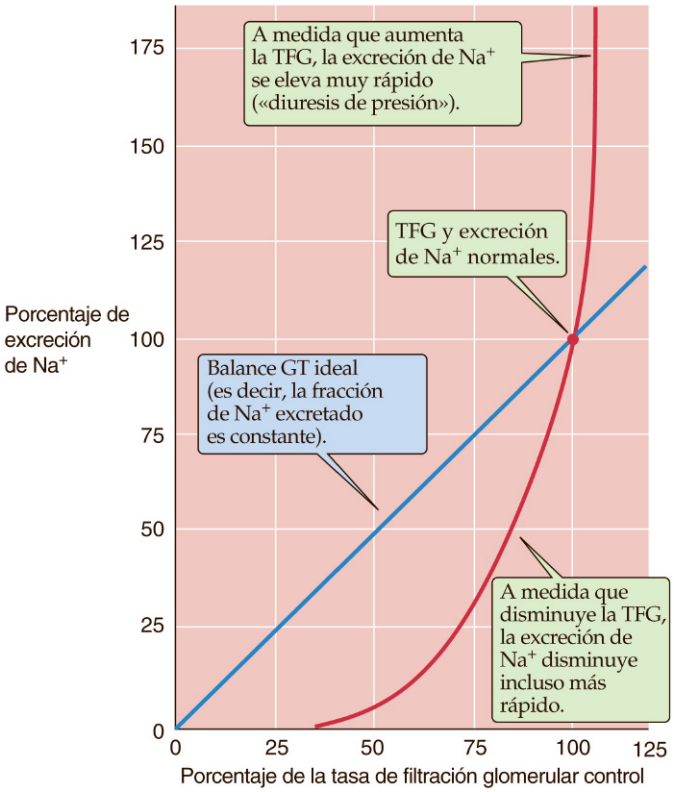


Figura 40-5 Efecto de los cambios en la TFG sobre la excreción urinaria de Na^+. La línea azul representa el balance glomerulotubular (GT) ideal. La curva roja resume los datos de perros. Los investigadores redujeron la TFG inflando un globo en la aorta por encima del nivel de las arterias renales. Aumentaron la TFG comprimiendo las arterias carótidas y de este modo aumentaban la presión arterial. (Datos de Thompson DD, Pitts RF: Effects of alterations of renal arterial pressure on sodium and water excretion. Am J Physiol 168:490–499, 1952.)

Gran aumento de la presión arterial El aumento del volumen circulante efectivo se acompaña en algunas situaciones de un incremento de la presión arterial. Algunos ejemplos son el hiperaldosteronismo primario y la enfermedad de Liddle, N23-14 que son estados con una reabsorción distal de Na^+ anormalmente elevada. El exceso de reabsorción del Na^+ conduce a una presión arterial alta y a una natriuresis compensadora inducida por la presión. Un motivo para esta diuresis por presión es que la hipertensión aumentará la TFG incrementando la carga de Na^+ filtrada, lo que a su vez aumentará la excreción urinaria de este ion (v. fig. 40-5, línea azul). Sin embargo, existen al menos otros cuatro mecanismos que contribuyen a la natriuresis (v. fig. 40-5, curva roja). En primer lugar, el aumento del volumen circulante efectivo inhibe el eje renina-angiotensina-aldosterona y de este modo reduce la reabsorción de Na^+ (v. págs. 765-766). En segundo lugar, una presión arterial elevada aumenta el flujo sanguíneo en los vasos rectos, lavando la médula de solutos y reduciendo la hipertonicidad intersticial de la médula (v. págs. 813-815) y disminuyendo a la larga la reabsorción pasiva de Na^+ en la rama ascendente fina (v. pág. 811). En tercer lugar, un aumento de la presión arterial conduce, mediante un mecanismo desconocido, a una reducción inmediata en el número de intercambiadores apicales de Na-H en el túbulo proximal. Este efecto se revierte al normalizarse la presión arterial. Finalmente, la hipertensión da lugar a un aumento de la presión en los capilares peritubulares, reduciendo de este modo la reabsorción en el túbulo proximal (factores físicos; v. pág. 763).

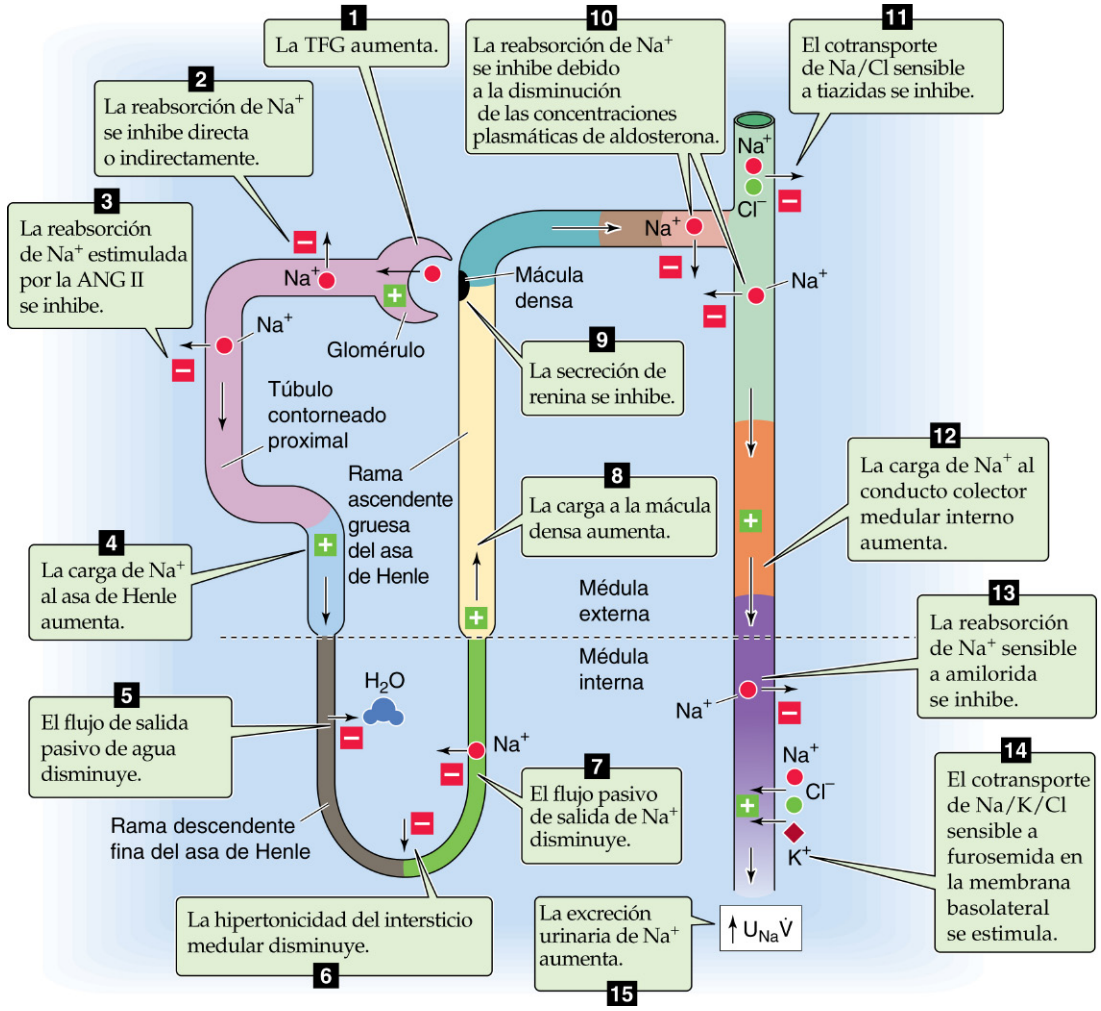
© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N40-6 Lugares de acción en el riñón del péptido natriurético auricular

Colaboración de Erich Windhager y Gerhard Giebisch



eFigura 40-1 Lugares de acción del ANP. $U_{Na}\dot{V}$, ritmo de excreción urinaria del sodio. (Datos de Atlas SA, Maack T: Atrial natriuretic factor. In Windhager E (ed): Handbook of Physiology, Section 8: Renal Physiology. New York, Oxford University Press [for American Physiological Society], 1992, pp 1577–1674.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CONTROL DEL CONTENIDO DE AGUA (OSMOLALIDAD EXTRACELULAR)

El agua supone la mitad o más del peso corporal (un 60% en los varones y un 50% en las mujeres; v. pág. 102) y se distribuye entre los compartimentos del LIC y del LEC. Los cambios en el contenido de agua corporal total en ausencia de cambios en el contenido de solutos del cuerpo conducen a cambios en la osmolalidad ante los cuales el SNC es sumamente sensible. Las desviaciones de la osmolalidad de ±15% conducen a trastornos graves de la función del SNC. Por dicho motivo, la osmorregulación resulta crucial.

Dos elementos controlan el contenido de agua y de este modo la osmolalidad de la totalidad del cuerpo: 1) los riñones, que controlan la excreción de agua (v. págs. 806-807), y 2) los mecanismos de la sed, que controlan la ingesta oral de agua. Estos dos mecanismos efectores forman parte de bucles de retroalimentación negativos que comienzan en el hipotálamo. Un aumento de la osmolalidad estimulará a osmorreceptores independientes para que secreten AVP (la cual disminuye la excreción renal de agua libre) y para que desencadenen la sed (la cual, si se satisface, aumentará la ingesta de agua libre). Como resultado, los dos bucles de retroalimentación complementarios estabilizan la osmolalidad y, por tanto, la [Na^+].

El aumento de la osmolalidad plasmática estimula una serie de osmorreceptores hipotalámicos que desencadenan la liberación de AVP, inhibiendo la excreción de agua

Un aumento de la osmolalidad del LEC es la señal más importante para la secreción de AVP desde la neurohipófisis. Una serie elegante de estudios en animales llevados a cabo por Verney en la década de 1940 estableció que, al infundir una solución hiperosmótica de NaCl en la *arteria carótida,* se detenía bruscamente la diuresis acuosa establecida (fig. 40-6*A*). La infusión de la misma cantidad de NaCl hiperosmótico en la *circulación periférica* tiene muy pocas consecuencias, ya que la solución hiperosmolar se diluye cuando llega a los vasos cerebrales. Por tanto, la región osmosensible es intracraneal. La extirpación quirúrgica de la neurohipófisis abole el efecto de la infusión de NaCl hiperosmótico en la carótida (v. fig. 40-6*B*). Sin embargo, la inyección de extractos neurohipofisarios al animal inhibía la diuresis, con independencia de que estuviese intacta la neurohipófisis. Trabajos posteriores demostraron que el extracto neurohipofisario de Verney contenía una «hormona antidiurética», conocida ahora como AVP, que secreta la neurohipófisis en respuesta a un aumento de la osmolalidad plasmática. La ingestión de volúmenes amplios de agua provoca una disminución de la osmolalidad plasmática, conduciendo a una reducción de la secreción de AVP.

La osmolalidad plasmática en los individuos sanos es de unos 290 mOsm. El **umbral** para la liberación de AVP es algo menor, en torno a 280 mOsm (fig. 40-7, curva roja). Un incremento, aunque sea solo del 1% por encima de este valor, bastará para producir un incremento detectable de la [AVP] plasmática, la cual aumentará vertiginosamente con incrementos adicionales de la osmolalidad. De este modo, la hiperosmolalidad conduce a un aumento de los valores de AVP, lo que completaría el bucle de retroalimentación al hacer que los riñones retuviesen agua libre (v. págs. 817-818).

Aunque los cambios en la [NaCl] plasmática suelen ser los responsables de las variaciones de la osmolalidad plasmática, otros solutos pueden hacer lo mismo. Por ejemplo, el manitol hipertónico imita la acción del NaCl sobre la estimulación de la liberación de AVP. Sin embargo, un aumento equivalente de la osmolalidad extracelular por la urea tiene pocas consecuencias sobre las cifras plasmáticas de AVP. El motivo es que las membranas celulares

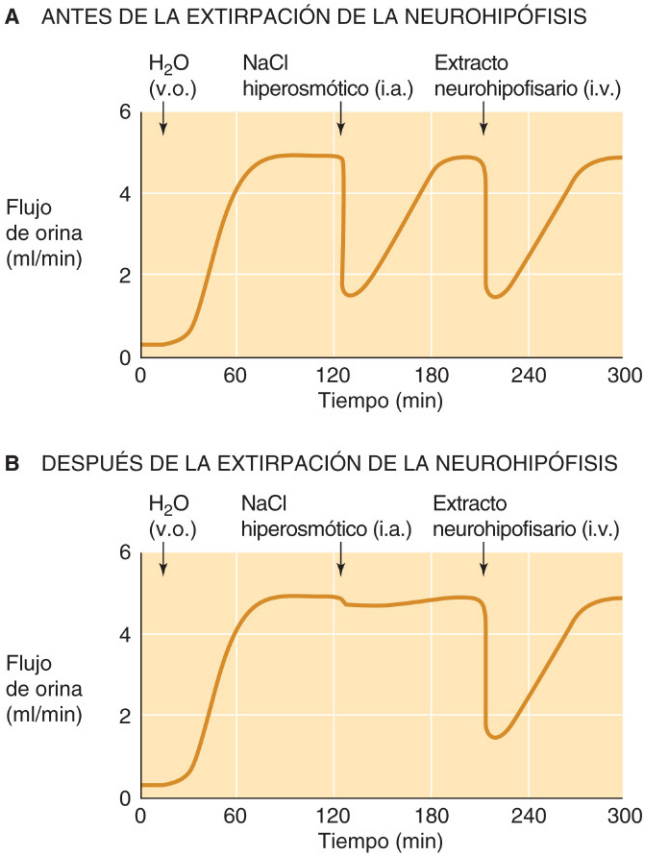


Figura 40-6 Detección de la osmolalidad sanguínea en el cerebro de perro. i.a., inyección intraarterial (carótida); i.v., inyección intravenosa; v.o., vía oral. (Datos de Verney EG: The antidiuretic hormone and the factors which determine its release. Proc Royal Soc Lond B 135:25–106, 1947.)

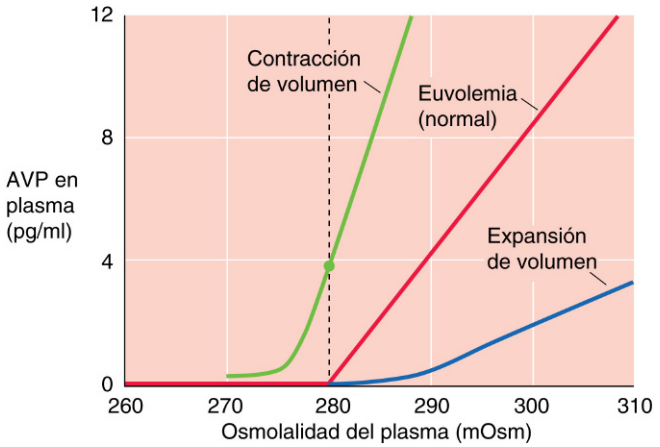


Figura 40-7 Dependencia de la liberación de AVP de la osmolalidad plasmática. (Datos de Robertson GL, Aycinena P, Zerbe RL: Neurogenic disorders of osmoregulation. Am J Med 72:339–353, 1982.)

son sumamente permeables a la urea y, por tanto, ejerce una baja osmolalidad efectiva o tonicidad (v. págs. 132-133) y de este modo es muy poco eficaz para encoger a las células.

Las neuronas hipotalámicas sintetizan AVP y la transportan a lo largo de sus axones hasta la hipófisis, donde la almacenan en terminales nerviosos antes de su liberación

Los osmorreceptores del SNC parecen estar localizados en dos áreas carentes de barrera hematoencefálica: el órgano vasculoso de la

booksmedicos.org

booksmedicos.org

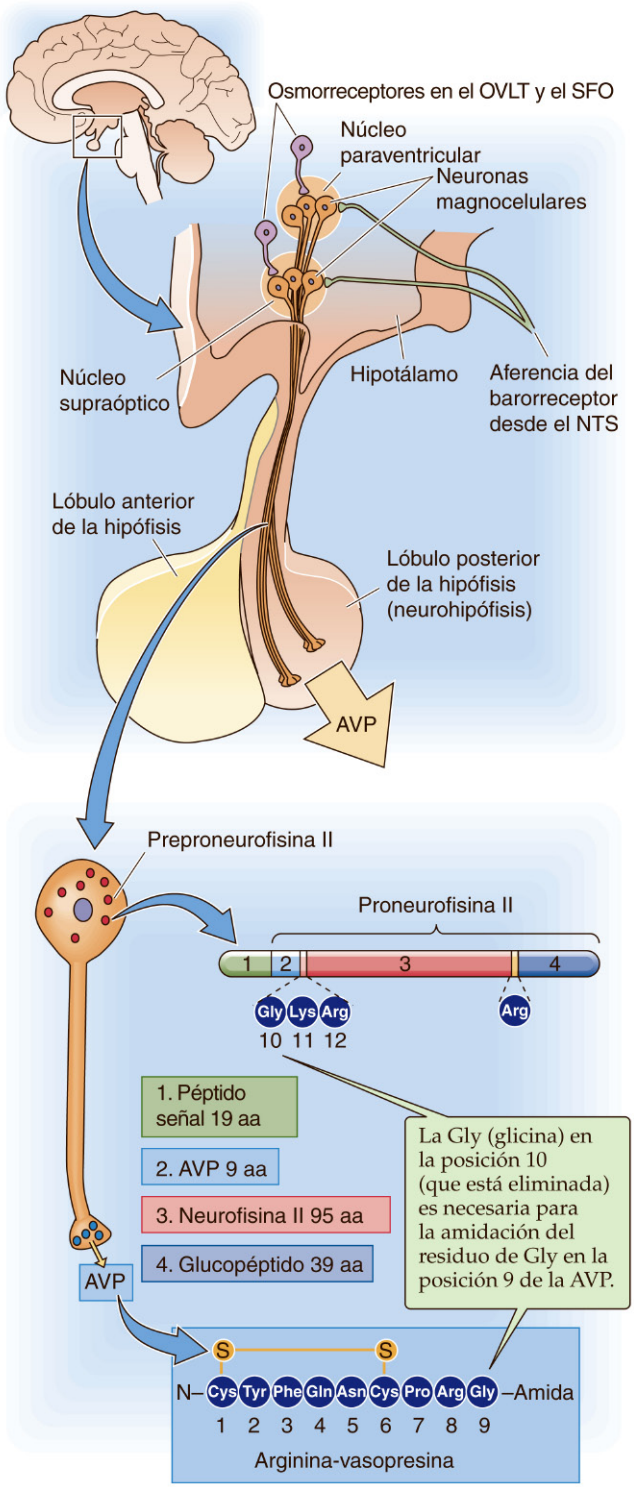


Figura 40-8 Control de la síntesis y liberación de AVP por los osmorreceptores. Los osmorreceptores se localizan en el OVLT y el SFO, dos áreas con la barrera hematoencefálica interrumpida. Las señales procedentes de los barorreceptores auriculares de baja presión discurren por el nervio vago hasta el núcleo del tracto solitario (NTS); una segunda neurona transmite la señal al hipotálamo. aa, aminoácidos.

lámina terminal (OVLT) y el órgano subfornical (SFO), dos de los órganos circunventriculares (v. págs. 284-285). Neuronas específicas en estas regiones (fig. 40-8) son capaces de detectar cambios en la osmolalidad del *plasma*. Una elevación de la osmolalidad incrementa la actividad de canales catiónicos mecanosensibles situados en la membrana neuronal, lo que conduce a una despolarización y de este modo a un aumento de la frecuencia de los potenciales de acción. La hipoosmolalidad causa un descenso sorprendente de la frecuencia. Las neuronas osmosensibles se proyectan a neuronas de gran diámetro (magnocelulares) situadas en los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo anterior (v. fig. 40-8). Estas neuronas sintetizan AVP, la empaquetan en gránulos y transportan dichos gránulos a lo largo de sus axones hasta las terminales nerviosas en el lóbulo posterior de la hipófisis, que forma parte del cerebro (v. págs. 979-981). Al ser estimuladas por las neuronas osmosensibles, estas **neuronas magnocelulares** liberan la AVP almacenada en la neurohipófisis, una zona que también carece de barrera hematoencefálica, y de esta manera la hormona accede a la circulación general.

En los seres humanos y en la mayoría de los mamíferos, la hormona antidiurética es AVP, la cual es codificada por ARN mensajero a partir de la preproneurofisina II. Tras la escisión del péptido señal, la prohormona resultante, la proneurofisina II, contiene AVP, neurofisina II (NpII) y un glucopéptido (v. fig. 40-8). Estos tres componentes se obtienen tras el corte de la prohormona en el interior del gránulo secretor. La AVP posee nueve aminoácidos con un puente disulfuro que conecta dos residuos de cisteína. Mutaciones de la NpII alteran la secreción de AVP, lo que sugiere que la NpII ayudará en el procesamiento o en la secreción de AVP.

Las concentraciones de AVP circulantes dependen tanto de su tasa de liberación desde la neurohipófisis como de su tasa de degradación. El factor de mayor importancia para controlar la *liberación de AVP* es la osmolalidad plasmática. Sin embargo, como veremos más adelante, otros factores también modulan la secreción de esta hormona.

Dos órganos, el hígado y el riñón, contribuyen a la *degradación de la AVP* y al rápido declive de sus concentraciones cuando ha cesado la secreción. La semivida de la AVP en la circulación es de 18 minutos. Las enfermedades hepáticas y renales pueden deteriorar la degradación de la AVP y pueden contribuir, por tanto, a la retención de agua. Por ejemplo, la congestión del hígado y el deterioro de la función renal que acompañan a la insuficiencia cardíaca pueden comprometer la degradación de la AVP condicionando que las concentraciones circulantes sean inadecuadamente altas. Por el contrario, la actividad vasopresinasa placentaria durante el embarazo puede acelerar la degradación de la AVP.

El aumento de la osmolalidad puede estimular un segundo grupo de osmorreceptores que desencadenan la sed promoviendo la ingesta de agua

La segunda vía eferente del sistema osmorregulador es la **sed,** la cual regula la ingesta oral de agua. Al igual que los osmorreceptores que desencadenan la liberación de AVP, los osmorreceptores que activan la sensación de la sed se localizan en los dos órganos circunventriculares, el OVLT y el SFO. Al igual que los osmorreceptores que desencadenan la liberación de AVP, los que activan la sed responden al encogimiento celular provocado por soluciones hiperosmolares. Sin embargo, estas neuronas osmorreceptoras de la sed son diferentes de las neuronas osmorreceptoras de la AVP en el OVLT y el SFO.

La hiperosmolalidad desencadena dos mecanismos de control por retroalimentación paralelos que finalizan en un punto común (fig. 40-9): el aumento de la cantidad de agua libre en todo el cuerpo. En respuesta a la hiperosmolalidad, los osmorreceptores de la AVP en el hipotálamo activan a otras neuronas para que también la liberen. El resultado es la inserción de canales de agua de acuaporina 2 (AQP2) en el conducto colector del riñón, un aumento de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

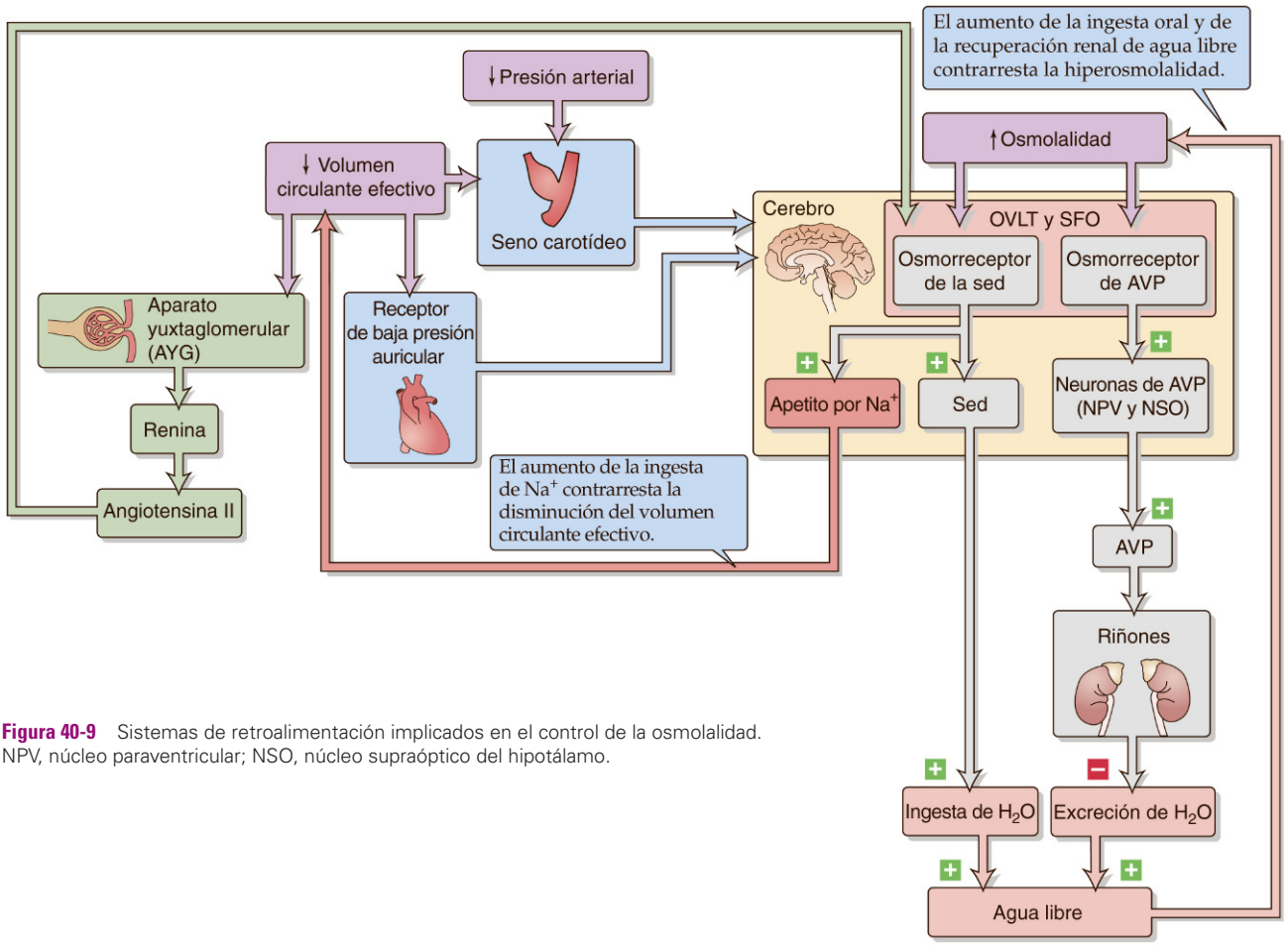


Figura 40-9 Sistemas de retroalimentación implicados en el control de la osmolalidad. NPV, núcleo paraventricular; NSO, núcleo supraóptico del hipotálamo.

la reabsorción de agua y, por tanto, una menor *excreción* de agua libre. En respuesta a la hiperosmolalidad, los osmorreceptores de la sed estimularán el apetito por el agua, lo que conducirá a un aumento de la *ingesta* de agua libre. El efecto neto es un aumento en la cantidad de agua libre en todo el cuerpo y, por tanto, una reducción de la osmolalidad.

Varios estímulos no osmóticos también aumentan la secreción de AVP

Aunque el incremento de la osmolalidad plasmática es el principal desencadenante de la liberación de AVP, otros estímulos diferentes también lo hacen, como el descenso del **volumen circulante efectivo** o la presión arterial y la gestación. Por el contrario, la expansión de volumen disminuirá la liberación de esta hormona.

Reducción del volumen circulante efectivo Como se señaló en la página 846, un simple aumento del 1% en la *osmolalidad* plasmática estimulará la liberación de AVP en una cantidad detectable. Sin embargo, se necesitarán reducciones bastante mayores del *volumen circulante efectivo* (del 5 al 10%) para estimular la liberación de cantidades similares de AVP. No obstante, una vez que se supera el elevado umbral para la liberación no osmótica de AVP, su liberación aumentará de forma vertiginosa si sigue disminuyendo el volumen. La interacción entre los estímulos osmóticos y de volumen sobre la liberación de AVP se muestra en la figura 40-7, en la que se representa que el volumen circulante efectivo modifica la **pendiente** de la relación entre las concentraciones plasmáticas de AVP y la osmolalidad, así como el **umbral** osmótico para la liberación de AVP. A una osmolalidad fija, la contracción del volumen (v. fig. 40-7, curva verde) aumentará la tasa de liberación de AVP. Por tanto, durante la disminución del volumen, una osmolalidad plasmática baja (p. ej., 280 mOsm) que normalmente suprimiría la liberación de AVP, permite que continúe la secreción de la hormona (v. fig. 40-7, punto verde). Esta desviación hacia la izquierda del umbral de la osmolalidad para la liberación de AVP se acompaña de un aumento de la pendiente, que refleja una mayor sensibilidad de los osmorreceptores a los cambios de la osmolalidad.

En la figura 40-9 se resumen las tres vías a través de las cuales la disminución del volumen circulante efectivo y una presión arterial baja aumentan la liberación de AVP: 1) una reducción de la presión en la aurícula izquierda, debida a la disminución del volumen, vía receptores de baja presión de la aurícula izquierda disminuye la frecuencia de descarga de las aferencias vagales (v. pág. 547). Estas aferencias envían las señales a neuronas situadas en el tronco encefálico en el núcleo del tracto solitario, provocando que las neuronas magnocelulares del hipotálamo liberen AVP (v. fig. 40-8). De hecho, a una osmolalidad constante, la secreción de AVP varía de forma inversa con la presión de la aurícula izquierda. 2) Un volumen circulante efectivo bajo activa a las células granulares del AYG para que liberen renina. Esto conduce a la formación de ANG II, que actúa sobre receptores en el OVLT y el SFO para estimular la liberación de AVP. 3) Y lo que es más importante, un descenso de la presión arterial condiciona igualmente que los barorreceptores de alta presión del seno carotídeo estimulen la liberación de AVP (v. págs. 534-536).

Dos ejemplos clínicos en los que la reducción del volumen circulante efectivo da lugar a incrementos en la AVP son el **shock**

booksmedicos.org

booksmedicos.org

hemorrágico grave y el **shock hipovolémico** (p. ej., shock secundario a una pérdida excesiva de LEC, como sucede durante el cólera). En ambos casos, la retención de agua causada por la liberación de AVP es responsable de la hiponatremia acompañante. En la primera parte de este capítulo dijimos que una respuesta adecuada a la disminución del volumen circulante efectivo consistía en retener Na^+ (es decir, suero salino isotónico). ¿Por qué retiene el cuerpo también agua libre en respuesta al shock? Si se compara con el suero salino isotónico, el agua libre es menos eficaz como expansor del volumen del LEC (v. pág. 135). No obstante, en casos de profunda necesidad, el cuerpo utiliza la retención de agua libre para ayudar a expandir el volumen extracelular (y el plasma). Claramente, el cuerpo está dispuesto a tolerar cierta hipoosmolalidad de los líquidos corporales al precio de mantener un volumen sanguíneo adecuado.

Un ejemplo clínico en el que la reducción del volumen circulante efectivo puede dar lugar a un aumento *inapropiado* de las concentraciones de AVP es la **insuficiencia cardíaca congestiva** (v. pág. 838). En esta situación, la retención de agua puede ser tan intensa que el paciente desarrolla **hiponatremia** (es decir, hipoosmolalidad).

Expansión de volumen Al contrario de lo que sucede en la contracción del volumen, la *expansión* crónica del volumen reduce la secreción de AVP como consecuencia de una desviación hacia la derecha del umbral hacia osmolalidades mayores y por la disminución de la pendiente (v. fig. 40-7, curva azul). En otras palabras, la expansión del volumen disminuye la sensibilidad de los osmorreceptores centrales a los cambios en la osmolalidad plasmática. Un ejemplo clínico es el **hiperaldosteronismo.** Con una sed y una excreción de agua normales, la retención crónica de Na^+ secundaria al hiperaldosteronismo expandiría isotónicamente el volumen del LEC dejando invariable la $[Na^+]$ plasmática. Sin embargo, como la expansión crónica del volumen regula a la baja la liberación de AVP, los riñones no retienen la cantidad de agua adecuada, por lo que aparece **hipernatremia** (es decir, elevación de la $[Na^+]$ plasmática) y una leve hiperosmolalidad (cuadro 40-3).

Embarazo Durante la gestación se producen a menudo desviaciones hacia la izquierda en el umbral para la liberación de AVP y la sed. Estos cambios probablemente reflejen la acción de la gonadotropina coriónica sobre la sensibilidad de los osmorreceptores. Por lo general, la gestación suele asociarse a un descenso de unos 8 a

CUADRO 40-3 Diuréticos

Los diuréticos inhiben irreversiblemente la reabsorción de Na^+ en regiones concretas de la nefrona aumentando la excreción de Na^+ y agua, creando un balance negativo de Na^+ y contrayendo, por tanto, el volumen del LEC. Hablando como es debido, estos fármacos deberían denominarse **natriuréticos** para recalcar su uso con el fin de promover la excreción de Na^+. Esto contrasta con los fármacos **acuaréticos** (p. ej., antagonistas del receptor de la vasopresina o ARV) que favorecen la excreción de agua con un efecto escaso o nulo sobre la excreción de Na^+. No obstante, es una costumbre llamar diuréticos a los fármacos natriuréticos.

Los médicos utilizan los diuréticos para tratar la hipertensión y el edema (v. cuadro 20-1) secundario a insuficiencia cardíaca, cirrosis hepática o síndrome nefrótico. El punto en común de estas enfermedades edematosas es el desplazamiento anormal de LEC sacándolo del volumen circulante *efectivo,* lo cual activa a las vías de retroalimentación. Las consecuencias son una retención de Na^+ y la expansión del volumen extracelular *total.* Sin embargo, esta expansión que da lugar a que se forme edema, no basta para corregir el descenso subyacente del volumen circulante *efectivo.* El motivo de que la mayor parte de este volumen extracelular añadido sea inefectivo y no restablezca el volumen circulante efectivo no es intuitivo, sino que refleja el cuadro patológico que inició el edema en primer lugar. De este modo, para tratar las enfermedades edematosas es preciso generar un balance negativo de Na^+, lo que podría lograrse mediante una restricción dietética estricta de Na^+ o mediante el uso de diuréticos. Los diuréticos también son de utilidad para tratar la hipertensión. Aunque la causa primaria de la hipertensión no siempre es un aumento del volumen circulante efectivo, una medida frecuentemente eficaz para disminuir la presión arterial consiste en fomentar la excreción de Na^+.

Clasificación

El lugar de acción y el mecanismo de actuación de los diuréticos determinan la magnitud y la naturaleza de su respuesta (tabla 40-3). Tanto desde el punto de vista químico como funcional, los diuréticos son sumamente heterogéneos. Por ejemplo, la acetazolamida produce diuresis al inhibir a la anhidrasa carbónica y, por tanto, al componente de la reabsorción de Na^+ del túbulo proximal que está acoplado a la reabsorción de HCO_3^-. El efecto diurético de la hidroclorotiazida se debe en gran medida a su capacidad para inhibir el cotransporte de Na/Cl en el túbulo contorneado distal. La espirinolactona (que imita a la aldosterona) inhibe competitivamente a los receptores de mineralocorticoides en las células principales del túbulo colector inicial y cortical. El manitol (fructosa reducida) es un potente diurético osmótico (v. cuadro 35-1) que reduce el transporte neto de Na^+ en el túbulo proximal y en la RAG al causar retención de agua en la luz y al disminuir la $[Na^+]$ luminal.

Un diurético ideal debería favorecer la excreción de una orina con una composición parecida a la del LEC, pero estos diuréticos no existen. En realidad, los diuréticos no solo inhiben la reabsorción de Na^+ y de su agua osmóticamente obligada, sino que interfieren en la regulación renal de Cl^-, H^+, K^+ y Ca^{2+}, así como en la capacidad de concentración de la orina. **N40-7** De este modo, muchos diuréticos alteran el patrón electrolítico normal del plasma. En la tabla 40-4 se resumen los efectos secundarios más frecuentes del uso de diuréticos sobre la composición electrolítica del LEC. Estos desarreglos electrolíticos son consecuencias predecibles del mecanismo de acción de cada uno en zonas concretas del túbulo.

Suministro de los diuréticos hasta sus lugares de acción

En general, los diuréticos inhiben a transportadores o a canales en las membranas apicales de las células tubulares. ¿Cómo llegan hasta allí? Las proteínas plasmáticas se unen a muchos diuréticos, de manera que la concentración libre de diurético en el agua plasmática puede ser bastante baja. Así pues, la filtración glomerular solamente puede aportar una cantidad modesta del líquido tubular. Sin embargo, los transportadores de cationes y aniones orgánicos en el segmento S3 del túbulo proximal pueden secretar diuréticos y producir, por tanto, concentraciones luminales altas. Por ejemplo, el sistema basolateral de transportadores de *aniones* orgánicos que traslada al paraaminohipurato (v. págs. 779-781) también secreta tiazidas, furosemida y ácido etacrínico. Los transportadores de *cationes* orgánicos (v. págs. 783-784) secretan amilorida. La reabsorción subsiguiente de líquido a lo largo de la nefrona concentra aún más a los diuréticos en la luz del túbulo. No resulta sorprendente que las nefropatías

(Continúa)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N40-7 Efectos secundarios de los diuréticos

Colaboración de Erich Windhager y Gerhard Giebisch

Como se ha señalado en el texto, el diurético perfecto, que no existe, produciría un aumento de la excreción urinaria de líquido libre de proteínas con una composición en cierto modo idéntica a la del LEC. Sin embargo, los diuréticos no solo inhiben la reabsorción de Na^+ y del agua osmóticamente obligada, sino que además interfieren en la regulación renal de Cl^-, H^+, K^+ y Ca^{2+}, así como en la capacidad de concentración de la orina.

1. **[Cl^-] urinaria.** Con la excepción de los inhibidores de la anhidrasa carbónica, todos los diuréticos favorecen la excreción de orina con una [Cl^-] alta. El cociente [Cl^-]/[Na^+] es mayor en la orina que en el plasma.
2. **pH urinario.** La acetazolamida da lugar a la excreción de una orina relativamente alcalina debido a que inhibe la reabsorción de HCO_3^- en el túbulo proximal, De este modo, la acetazolamida produce una acidosis metabólica leve. Por el contrario, los diuréticos de asa y las tiazidas dan lugar a la excreción de una orina rica en Cl^- y pobre en HCO_3^-, lo que tiende a inducir alcalosis metabólica.
3. **[K^+] urinaria.** Algunos diuréticos reciben la denominación de *ahorradores de* K^+ porque tienden a conservar K^+ en el cuerpo. Estos diuréticos, entre los que se incluyen la amilorida, el triamtereno y la espironolactona, bloquean solo una fracción pequeña de la reabsorción de Na^+, pero disminuyen la secreción de K^+ a través de canales apicales de K^+ al hiperpolarizar la membrana de la célula apical. También pueden inducir hiperpotasemia al inhibir el movimiento catiónico pasivo. Esta hiperpotasemia puede dar lugar a acidosis metabólica (v. pág. 835).
4. **[Ca^{2+}] urinaria.** Con la excepción de las clorotiazidas, la mayoría de los diuréticos favorecen la excreción de Ca^{2+}. Interfieren en la reabsorción pasiva de Ca^{2+} a través de la vía paracelular, tanto en el túbulo proximal como en la RAG (v. pág. 787). El flujo luminal elevado en el túbulo proximal producido por la diuresis disminuye la reabsorción de Ca^{2+} mediante su arrastre por solventes. En la RAG, los diuréticos de asa disminuyen el potencial positivo de la luz que normalmente impulsa la reabsorción pasiva de Ca^{2+}.
5. **Osmolalidad de la orina.** Los diuréticos de asa disminuyen la capacidad de concentración de la orina al inhibir el transporte de Na^+ en la RAG (v. pág. 811).

En la tabla 40-4 se resumen los efectos clínicos secundarios del tratamiento diurético.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CUADRO 40-3 Diuréticos *(cont.)*

comprometan el suministro de los diuréticos y que ocasionen una resistencia a la acción de estos. N40-8

Respuesta de los segmentos de la nefrona situados distalmente al lugar de acción de los diuréticos

El túbulo proximal reabsorbe el porcentaje más amplio del Na^+ filtrado; el asa de Henle, el túbulo contorneado distal y los conductos colectores recuperan porcentajes menores. Así pues, la intuición nos podría sugerir que el túbulo proximal fuese la mejor diana para los diuréticos. Sin embargo, los efectos secundarios en segmentos de la nefrona más distales pueden mitigar sustancialmente el efecto principal de un diurético. La inhibición del transporte de Na^+ por el túbulo proximal eleva el aporte de este ion a segmentos situados más distalmente y casi siempre estimula su reabsorción en dichas zonas (v. pág. 765). Como resultado de esta recuperación distal de Na^+, la acción diurética global de los fármacos que actúan proximalmente (p. ej., acetazolamida) es relativamente débil.

Un diurético es más potente si actúa más allá del túbulo proximal, una condición que cumplen los diuréticos de asa al inhibir el transporte de Na^+ a lo largo de la RAG. Aunque normalmente la RAG reabsorbe solamente del 15% al 25% de la carga de Na^+ filtrada, la capacidad de reabsorción de los segmentos de la nefrona más distales es limitada. Así pues, los diuréticos de asa son actualmente los más potentes. Como los segmentos de la nefrona situados distalmente a la RAG poseen una capacidad modesta para reabsorber Na^+, los diuréticos cuyas dianas son estos segmentos no son tan potentes como los diuréticos de asa. No obstante, los diuréticos que actúan distalmente también son importantes, ya que sus efectos son bastante duraderos. Además, los fármacos que actúan sobre los túbulos de conexión y colectores son **ahorradores de K^+** (es decir, tienden a conservar K^+ en el cuerpo).

A veces resulta ventajoso utilizar dos diuréticos que actúen en zonas diferentes de la nefrona generando un efecto sinérgico. De este modo, si la administración exclusiva de un diurético de asa logra una diuresis inadecuada, su acción podría complementarse añadiendo una tiazida, que bloqueará el efecto compensador del túbulo contorneado distal para reabsorber Na^+.

Amortiguación de la acción diurética con una utilización prolongada

La administración prolongada de un diurético puede dar lugar a una pérdida mantenida de peso corporal, pero solo una natriuresis transitoria. N40-9 La mayor parte del declive de la excreción de Na^+ ocurre porque la disminución del volumen circulante efectivo inducida por el fármaco desencadena una retención de Na^+ mediada por un aumento de la actividad de la inervación simpática renal (lo que reduce la TFG), aumentando la secreción de ANG II y aldosterona, y disminuyendo la secreción de ANP. La hipertrofia o el aumento de actividad de los segmentos tubulares situados más distalmente al lugar de acción principal del diurético también pueden contribuir a la menor eficacia del fármaco durante una administración prolongada.

TABLA 40-3 Acción de los diuréticos

LUGAR	FÁRMACO	«DIANA» MOLECULAR FINAL	REGULACIÓN FISIOLÓGICA DE LA «DIANA»		PÁGINA DE REFERENCIA PARA LA DIANA
			ESTIMULADOR	INHIBIDOR	
TCP	Acetazolamida	Anhidrasa carbónica			págs. 828-829
TCP	Dopamina	Intercambiador de Na-H (NHE3)	ANG II, actividad nerviosa simpática, agonistas α-adrenérgicos	Dopamina	pág. 827
RAG	Diuréticos de asa: Furosemida Bumetanida Ácido etacrínico	Cotransportador de Na/K/Cl (NKCC2)	Aldosterona	PGE_2	pág. 757
TCD	Tiazidas Metolazona	Cotransportador de Na/Cl (NCC)	ANG II Aldosterona		pág. 758
TCC	Amilorida Triamtereno	Canal de Na^+ (ENaC)	ANG II	PGE_2	págs. 758-759
TCC	Espironolactona	Receptor mineralocorticoide	Aldosterona		pág. 766
CCMI	Amilorida	Canal catiónico GMPc dependiente	Aldosterona	ANP	pág. 768
Segmentos permeables al agua	Diuréticos osmóticos (manitol)				

CCMI, conducto colector medular interno; PGE_2, prostaglandina E_2; TCC, túbulo colector cortical; TCD, túbulo contorneado distal; TCP, túbulo contorneado proximal.

10 mOsm en la osmolalidad plasmática. Un cambio similar, aunque menor, puede ocurrir también en la fase tardía del ciclo menstrual.

Otros factores El dolor, las náuseas y varios fármacos (p. ej., morfina, nicotina y dosis altas de barbitúricos) *estimulan* la secreción de AVP. Por el contrario, el alcohol y fármacos que bloqueen el efecto de la morfina (antagonistas opiáceos) *inhibirán* la secreción de AVP y de este modo favorecerán la diuresis. Tiene una gran relevancia clínica la hipersecreción de AVP que puede ocurrir durante el postoperatorio. Además, algunos tumores malignos secretan grandes cantidades de esta hormona. Dicha secreción de cantidades inapropiadas de «hormona antidiurética» da lugar a

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N40-8 Disminución del aporte de diuréticos en la nefropatía

Colaboración de Erich Windhager y Gerhard Giebisch

Como se ha señalado en el texto, los diuréticos no pueden ejercer sus supuestos efectos a menos que tengan el acceso adecuado a sus dianas proteicas en las células tubulares. Las dos rutas de acceso son la filtración y la secreción, y la de la secreción suele ser la más importante.

No resulta sorprendente que las nefropatías puedan comprometer la secreción neta de diuréticos de tres formas. En primer lugar, la capacidad de las células enfermas para secretar diuréticos puede estar alterada (es decir, disminución del transporte). En segundo lugar, la insuficiencia renal da lugar a un aumento de aniones orgánicos en la sangre que de otro modo se habrían secretado. Estos aniones orgánicos pueden inhibir competitivamente el transporte de los diuréticos por el túbulo proximal (es decir, competición). En tercer lugar, en las nefropatías en las que la rotura de la barrera de la filtración glomerular da lugar a proteinuria, la albúmina y otras proteínas que normalmente no están presentes en la luz del túbulo se unen a los diuréticos y reducen de forma notable la concentración del fármaco no unido (es decir, unión).

N40-9 Amortiguación de la acción diurética

Colaboración de Erich Windhager y Gerhard Giebisch

Supongamos que un paciente tiene una ingesta diaria fija de Na^+. Como se ha señalado en el texto, la administración de un diurético provocará un período inicial de aumento de excreción del Na^+ (balance negativo de Na^+) alcanzando un máximo en pocos días, lo que conducirá a una pérdida de peso. Durante la administración prolongada de un diurético, la excreción urinaria de Na^+ se reducirá hasta la normalidad en el transcurso de varios días y el paciente alcanzará un estado estacionario (balance neutro de Na^+) en el que la ingesta y la excreción de Na^+ serán las mismas, y en el que se mantendrá la pérdida de peso inicial.

Al dejar de administrar el fármaco, el paciente experimentará un período transitorio de disminución de excreción urinaria de Na^+ que alcanzará su mínimo al cabo de unos pocos días. Durante este tiempo tendrá lugar un balance positivo de Na. Como resultado, el paciente recuperará el peso perdido durante la fase inicial del tratamiento diurético. Sin embargo, en el transcurso de varios días la excreción de Na^+ volverá a la larga a sus niveles normales a medida que el paciente alcance un nuevo estado estacionario (balance neutro de Na^+), en el cual la ingesta y la excreción de Na^+ vuelven a ser iguales y el paciente mantendrá el peso previo al tratamiento diurético.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

TABLA 40-4 Complicaciones del tratamiento diurético

COMPLICACIÓN	DIURÉTICOS CAUSANTES	SÍNTOMAS	FACTORES ETIOLÓGICOS
Disminución del volumen del LEC	Diuréticos de asa y tiazidas	Astenia, sed, calambres musculares, hipotensión	Reducción rápida del volumen plasmático
Disminución de K^+	Acetazolamida, diuréticos de asa, tiazidas	Debilidad muscular, parálisis, arritmias cardíacas	Estimulación de la secreción distal de K^+ relacionada con el flujo y el Na^+
Retención de K^+	Amilorida, triamtereno, espironolactona	Arritmias cardíacas, calambres musculares, parálisis	Bloqueo del ENaC en el conducto colector
Hiponatremia	Tiazidas, furosemida	Síntomas del SNC, coma	Bloqueo del transporte de Na^+ en el segmento de la nefrona impermeable al agua
Alcalosis metabólica	Diuréticos de asa, tiazidas	Arritmias cardíacas, síntomas del SNC	Excreción excesiva de Cl^- secundaria a la contracción de volumen
Acidosis metabólica	Acetazolamida, amilorida, triamtereno	Hiperventilación, trastornos musculares y neurológicos	Interferencia con la secreción de H^+
Hipercalcemia	Tiazidas	Calcificación tisular anormal, trastornos de la función nerviosa y muscular	Aumento de la reabsorción de Ca^{2+} en el túbulo contorneado distal
Hiperuricemia	Tiazidas, diuréticos de asa	Gota	Disminución del volumen del LEC, lo que activa la reabsorción proximal de líquido y ácido úrico

ENaC, canal epitelial de Na^+.

una retención patológica de agua con dilución de electrolitos plasmáticos, y en particular del Na^+. Si esta situación progresa y no se corrige, puede conducir a un deterioro potencialmente mortal de la función cerebral (v. cuadro 38-3).

La disminución del volumen circulante efectivo y una presión arterial baja también estimulan la sed

Los descensos notables en el volumen circulante efectivo y de la presión arterial no solo estimulan la liberación de AVP, sino que también estimulan intensamente la sensación de sed. De hecho, la hemorragia es uno de los estímulos más potentes de la sed hipovolémica: «la sed entre los heridos del campo de batalla es legendaria» (Fitzsimons). Por tanto, tres estímulos diferentes, como la hiperosmolalidad, la contracción intensa del volumen y los grandes descensos de la presión arterial, conducen a la sensación de sed. Un volumen circulante efectivo bajo y una presión arterial baja estimulan los centros de la sed situados en el hipotálamo a través de las mismas vías por las cuales estimulan la liberación de AVP (v. fig. 40-9).

Aparte de estimular la sed, algunas de estas áreas hipotalámicas también están implicadas en la estimulación del deseo por ingerir sal (es decir, apetito por Na^+). En la página 1001 comentaremos el papel del hipotálamo sobre el control del apetito.

La defensa del volumen circulante efectivo suele tener prioridad sobre la defensa de la osmolalidad

El cuerpo regula el *volumen* y la *osmolalidad* del plasma de forma independiente en condiciones normales. Sin embargo, como se comentó en la página 847, esta separación clara de los mecanismos de defensa frente a los desafíos osmóticos y de volumen se rompe cuando ocurren desequilibrios más notorios del metabolismo de los líquidos y de la sal. En general, el cuerpo defiende el volumen a expensas de la osmolalidad. Algunos ejemplos son las reducciones graves del volumen sanguíneo absoluto (p. ej., hemorragia) y los descensos en el volumen circulante, incluso cuando el volumen del LEC pueda expandirse (p. ej., insuficiencia cardíaca congestiva, síndrome nefrótico y cirrosis hepática). Todas estas situaciones estimulan con fuerza a los mecanismos de retención de Na^+ y del agua. Sin embargo, una consecuencia de todo esto puede ser el desarrollo de hiponatremia. N40-10

BIBLIOGRAFÍA

La lista de referencias está disponible en www.StudentConsult.com.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N40-10 Defensa de la osmolalidad a expensas del volumen circulante efectivo durante la deshidratación

Colaboración de Gerhard Giebisch, Erich Windhager, Emile Boulpaep y Walter Boron

Una excepción a la regla de defender el volumen sobre la osmolalidad ocurre durante las pérdidas intensas de agua (es decir, durante la deshidratación; v. pág. 1215). En este caso, la hiperosmolalidad que acompaña a la deshidratación estimula al máximo la secreción de AVP y la sed (v. fig. 40-9). Por supuesto, una deshidratación grave también reduce el volumen corporal total. Sin embargo, esta pérdida de agua libre ocurre a expensas del agua intracelular (~60%) y del agua extracelular (~40%). Así pues, la deshidratación no supone un riesgo tan importante para el volumen circulante efectivo como la pérdida aguda de un volumen equivalente de sangre. Como la deshidratación disminuye el volumen circulante efectivo, podría pensarse que el eje renina-angiotensina-aldosterona daría lugar a una retención de Na^+. Sin embargo, puede ocurrir justo lo contrario, posiblemente porque la hiperosmolalidad hace que las células de la glomerulosa de la médula suprarrenal se vuelvan menos sensibles a la ANG II y reduzcan por tanto la liberación de aldosterona. De este modo, los riñones se vuelven incapaces para retener adecuadamente el Na^+. Como consecuencia, el efecto neto en la deshidratación grave es un intento por corregir la hiperosmolalidad mediante la ingesta y retención de agua, así como por la pérdida de Na^+ (es decir, natriuresis), la cual tiene lugar porque las cifras de aldosterona son inadecuadamente bajas para el volumen circulante efectivo. Por tanto, en la deshidratación grave, el cuerpo viola el principio de defender el volumen sobre la osmolalidad.

Si se produce una deshidratación durante la práctica de un ejercicio, el impulso para preservar el volumen circulante efectivo triunfará sobre la regulación térmica (v. pág. 1215) compensando la vasodilatación precoz de la piel y del músculo activo. Podemos inferir que la deshidratación inducida por el ejercicio, al activar la sed y la secreción de AVP (v. párrafo anterior), dará lugar a una corrección de la hiperosmolalidad y a un aumento del volumen circulante efectivo que, una vez más, le permitirá al individuo sudar y regular eficazmente la temperatura corporal total.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

BIBLIOGRAFÍA

Libros y revisiones

Bernstein PL, Ellison DH. Diuretics and salt transport along the nephron. Semin Nephrol 2011;31(6):475-82.

Bonny O, Rossier BC. Disturbances of Na/K balance: Pseudohypoaldosteronism revised. J Am Soc Nephrol 2002;13:2399-414.

Bourque CW. Central mechanisms of osmosensation and systemic osmoregulation. Nat Rev Neurosci 2008;9(7):519-31. Epub May 29, 2008.

Bourque CW, Oliet SHR. Osmoreceptors in the central nervous system. Annu Rev Physiol 1997;59:601-19.

Crowley SD, Coffman TM. In hypertension, the kidney rules. Curr Hypertens Rep 2007;9(2):148-53.

DiBona GF. Physiology in perspective: The wisdom of the body. Neural control of the kidney. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2005;289(3):R633-41.

Fitzsimons JT. Angiotensin, thirst and sodium appetite. Physiol Rev 1998;78:583-686.

Gutkowska J, Antunes-Rodrigues J, McCann SM. Atrial natriuretic peptide in brain and pituitary gland. Physiol Rev 1997;77:465-515.

Nader PC, Thompson JR, Alpern RJ. Complications of diuretic use. Semin Nephrol 1988;8:365-87.

Navar LG, Zou L, Von Thun A, et al. Unraveling the mystery of Goldblatt hypertension. News Physiol Sci 1998;13:170-6.

Rennke HG, Denker BD. Renal Pathophysiology: The Essentials. 3rd ed Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins; 2009.

Rolls BJ, Rolls ET. Thirst. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 1982.

Schrier RW. Use of diuretics in heart failure and cirrhosis. Semin Nephrol 2011;31(6):503-12.

Artículos de revista

Chou CL, Marsh DJ. Role of proximal convoluted tubule in pressure diuresis in the rat. Am J Physiol 1986;251:F283-9.

Clark BA, Brown RS, Epstein FH. Effect of atrial natriuretic peptide on potassium-stimulated aldosterone secretion: Potential relevance to hypoaldosteronism in man. J Clin Endocrinol Metab 1992;75:399-403.

Gurley SB, Riquier-Brison AD, Schnermann J, et al. AT1A angiotensin receptors in the renal proximal tubule regulate blood pressure. Cell Metab 2011;13(4):469-75.

Iino Y, Imai M. Effects of prostaglandins on Na transport in isolated collecting tubules. Pflugers Arch 1978;373(2):125-32.

Mason WT. Supraoptic neurones of rat hypothalamus are osmosensitive. Nature 1980;287:154-7.

Oliet SHR, Bourque CW. Mechanosensitive channels transduce osmosensitivity in supraoptic neurons. Nature 1993;364:341-3.

Rabkin R, Share L, Payne PA, et al. The handling of immunoreactive vasopressin by the isolated perfused rat kidney. J Clin Invest 1979;63:6-13.

Verney EG. The antidiuretic hormone and the factors which determine its release. Proc R Soc London B Biol Sci 1947;135:25-106.

Yang LE, Maunsbach AB, Leong PKK, McDonough AA. Differential traffic of proximal tubule Na^+ transporters during hypertension or PTH: NHE3 to base of microvilli vs. NaPi2 to endosomes. Am J Physiol Renal Physiol 2004;287:F896-906.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Página deliberadamente en blanco

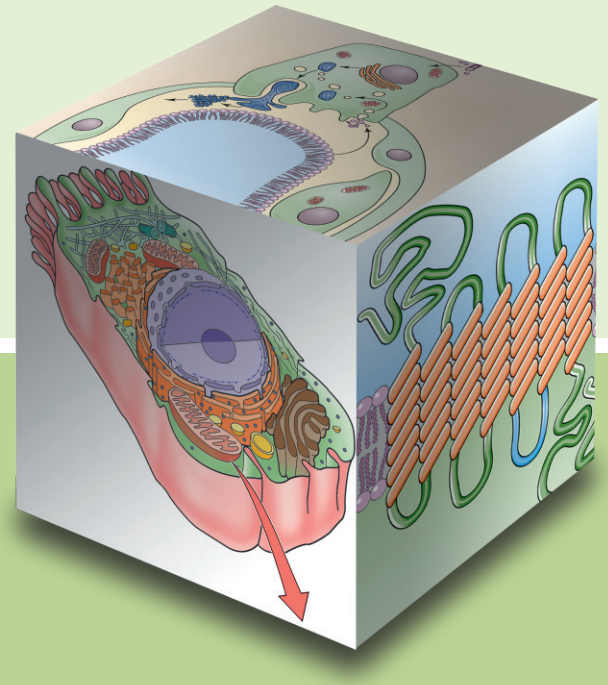
booksmedicos.org

booksmedicos.org

SECCIÓN VII

SISTEMA GASTROINTESTINAL

Capítulo 41 Organización del sistema gastrointestinal, pág. 852
Capítulo 42 Función gástrica, pág. 863
Capítulo 43 Páncreas y glándulas salivales, pág. 879
Capítulo 44 Movimiento de fluidos y electrolitos intestinales, pág. 899
Capítulo 45 Digestión y absorción de nutrientes, pág. 914
Capítulo 46 Función hepatobiliar, pág. 944



booksmedicos.org

booksmedicos.org

CAPÍTULO 41

ORGANIZACIÓN DEL SISTEMA GASTROINTESTINAL

Henry J. Binder

VISIÓN GENERAL DE LOS PROCESOS DIGESTIVOS

El tracto gastrointestinal es un tubo especializado en toda su longitud en el procesamiento secuencial de los alimentos

El tracto gastrointestinal (GI) se compone de órganos huecos dispuestos desde la boca hasta el ano y diversos órganos y glándulas accesorias que proporcionan secreciones a dichos órganos huecos (fig. 41-1). Cada uno de estos órganos huecos, que están separados entre sí por esfínteres dispuestos en localizaciones específicas, se ha desarrollado para cumplir una función especializada. La boca y la orofaringe son responsables de trocear los alimentos en pedazos pequeños y lubricarlos, iniciar la digestión de los hidratos de carbono y las grasas, y propulsar los alimentos hacia el esófago. El esófago sirve de conducto hacia el estómago. El estómago (v. cap. 42) almacena temporalmente los alimentos y también inicia la digestión removiéndolos y secretando proteasas y ácido. El intestino delgado (v. caps. 44 y 45) continúa la tarea de la digestión y es el sitio principal para la absorción de nutrientes. El intestino grueso (v. caps. 44 y 45) reabsorbe fluidos y electrolitos y también almacena la materia fecal antes de su expulsión del organismo. Los órganos y las glándulas accesorias comprenden las glándulas salivales, el páncreas y el hígado. El páncreas (v. cap. 43) segrega enzimas digestivas en el duodeno, además de segregar HCO_3^- para neutralizar el ácido gástrico. El hígado segrega bilis (v. cap. 46), que es almacenada en la vesícula biliar para ser liberada al duodeno durante la ingesta de alimentos. La bilis contiene ácidos biliares, que desempeñan un papel fundamental en la digestión de las grasas.

Aunque la anatomía de la pared del tracto GI varía a lo largo de su longitud, algunos aspectos estructurales son comunes a todos los segmentos. En la figura 41-2 se muestra la sección transversal de una parte genérica de estómago o intestino en la que se observa la estructura característica en capas de mucosa, submucosa, músculo y serosa.

La **mucosa** se compone de una capa epitelial, así como de una capa subyacente de tejido conjuntivo laxo, conocida como **lámina propia,** que contiene capilares, neuronas entéricas y células inmunitarias (p. ej., mastocitos), así como una delgada capa de músculo liso conocida como *lamina muscularis mucosae* (capa muscular de la mucosa). La superficie de la capa epitelial es aumentada gracias a varios mecanismos. La mayoría de las células poseen microvellosidades en sus superficies apicales. Además, la capa de células epiteliales puede crear evaginaciones para formar **vellosidades** o invaginaciones para dar lugar a **criptas** (o glándulas). Por último, a nivel macroscópico, la mucosa se organiza en grandes pliegues.

La **submucosa** se compone de tejido conjuntivo laxo y vasos sanguíneos de mayor tamaño. La submucosa también puede contener glándulas que producen material que segregan en la luz del tubo GI.

La **capa muscular,** la *muscularis externa,* se compone de dos capas de músculo liso. La capa interna es circular, mientras que la externa es longitudinal. Las neuronas entéricas se localizan entre estas dos capas musculares.

La **serosa** es una capa envolvente de tejido conjuntivo que se encuentra cubierta por células epiteliales escamosas.

La asimilación de las sustancias de los alimentos de la dieta requiere procesos de digestión y absorción

En condiciones basales, el cuerpo humano requiere ~30 kcal/kg de peso corporal al día (v. pág. 1170). Este aporte de nutrientes suele provenir de la ingesta por vía oral de múltiples sustancias presentes en los alimentos que son asimiladas por el tracto GI. Aunque a través de la piel y del epitelio pulmonar penetran en el organismo cantidades antigénicas de proteínas, el aporte calórico no tiene lugar por otras rutas diferentes al tracto GI. Tanto en el intestino delgado como en el grueso tiene lugar la absorción de agua y electrolitos, pero solo en el intestino delgado tiene lugar la absorción de lípidos, hidratos de carbono y aminoácidos. Sin embargo, incluso en ausencia de un funcionamiento correcto del tracto GI, la alimentación parenteral (es decir, por vía intravenosa) puede proporcionar calorías suficientes para sustentar a los adultos y contribuir al crecimiento de los lactantes prematuros. La nutrición parenteral total se emplea con éxito con carácter prolongado en muchas situaciones clínicas en las que la ingesta por vía oral es imposible o no deseable.

Las sustancias de los alimentos no necesariamente son consumidas en una forma química que pueda ser absorbida directamente por el intestino delgado. Para facilitar la absorción, el tracto GI digiere los alimentos mediante procesos mecánicos y químicos.

La **transformación mecánica** de los alimentos ingeridos comienza en la boca con la masticación. Los individuos edéntulos por lo general precisan cortar los alimentos sólidos en trozos más pequeños antes de comérselos. Los procesos mecánicos que alteran la composición de los alimentos para facilitar su absorción continúan en el estómago (v. pág. 865), tanto para iniciar la digestión enzimática de los lípidos y las proteínas como para permitir el paso del contenido gástrico a través del píloro hacia el duodeno. Este cambio en el tamaño y la consistencia del contenido gástrico es necesario porque los sólidos con un diámetro mayor de 2 mm no pasan a través del píloro.

La forma química mediante la cual son ingeridos y absorbidos los diferentes nutrientes varía en función de cada nutriente

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

booksmedicos.org

booksmedicos.org

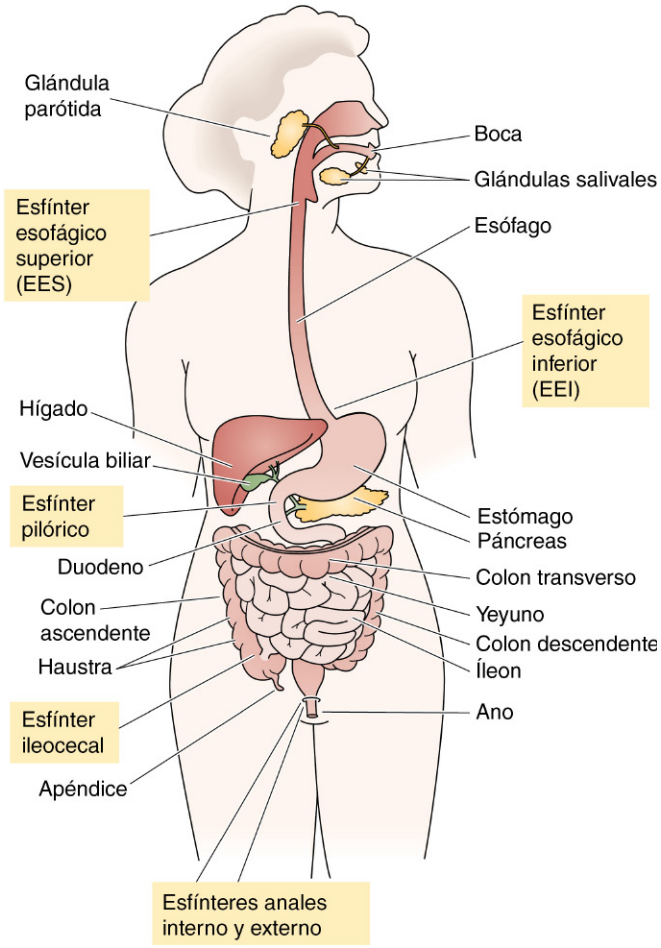


Figura 41-1 Componentes principales del sistema digestivo humano.

específico. Por ejemplo, aunque la mayoría de los lípidos son consumidos en forma de triacilgliceroles, en el intestino delgado son absorbidos como ácidos grasos y monoacilgliceroles, y *no* como triacilgliceroles. Por tanto, son necesarias una serie de reacciones químicas complejas (es decir, la digestión de lípidos) para convertir los triacilgliceroles de la dieta en estas formas lipídicas de menor tamaño (v. pág. 927). De modo parecido, los aminoácidos se encuentran presentes en los alimentos en forma de proteínas y péptidos de gran tamaño, pero únicamente los aminoácidos y los péptidos de pequeño tamaño (principalmente dipéptidos y tripéptidos) son absorbidos en el intestino delgado. Los hidratos de carbono se encuentran presentes en la dieta en forma de almidón, disacáridos y monosacáridos (p. ej., glucosa). Sin embargo, como el intestino delgado absorbe todos los hidratos de carbono como monosacáridos, la mayoría de los hidratos de carbono de la dieta deben sufrir un proceso de digestión química antes de su absorción.

La digestión requiere enzimas segregadas en la boca, el estómago, el páncreas y el intestino delgado

La digestión consiste en la conversión de los nutrientes de los alimentos de la dieta en una forma que pueda ser absorbida por el intestino delgado. En el caso de los hidratos de carbono y los lípidos, estos procesos digestivos son iniciados en la boca por las enzimas salivales y linguales: la amilasa para los hidratos de carbono y la lipasa para los lípidos. La digestión de las proteínas se inicia en el estómago por acción de las proteasas gástricas (es decir, pepsinas), mientras que la digestión lipídica adicional gástrica tiene lugar principalmente como resultado de la lipasa lingual que es deglutida, aunque también se segrega una pequeña cantidad de lipasa gástrica. En la digestión de los hidratos de carbono no participan enzimas secretadas en el estómago.

La digestión se completa en el intestino delgado con la acción de las enzimas pancreáticas y las enzimas del borde en cepillo del intestino delgado. Las enzimas pancreáticas, entre las que se encuentran la lipasa, la quimotripsina y la amilasa, son fundamentales para la digestión de los lípidos, las proteínas y los hidratos de carbono, respectivamente. Las enzimas de la superficie luminal del intestino delgado (p. ej., las dipeptidasas y las disacaridasas del borde en cepillo) finalizan la digestión de las proteínas y los hidratos de carbono. La digestión dependiente de estas enzimas del borde en cepillo se denomina *digestión de membrana*.

El material que accede al intestino delgado incluye productos de la ingesta y productos segregados. El material alimenticio que llega al intestino delgado es muy diferente del material ingerido debido a los procesos mecánicos y químicos que se acaban de exponer. La cantidad que llega al intestino delgado también es significativamente superior al material ingerido. La ingesta de fluidos con la dieta es de 1,5-2,5 l/día, mientras que la cantidad que accede al intestino delgado es de 8-9 l/día. El aumento de volumen se debe a las importantes cantidades de las secreciones salivales, gástricas, biliares, pancreáticas y del intestino delgado. Estas secreciones contienen cantidades elevadas de proteínas, principalmente en forma de enzimas digestivas, como se ha expuesto anteriormente.

La ingesta de alimentos inicia múltiples respuestas endocrinas, neurales y paracrinas

En la digestión de los alimentos participan múltiples procesos secretores, enzimáticos y motores, estrechamente relacionados entre sí. El control necesario se logra mediante procesos neurales y hormonales que son iniciados por sustancias de los alimentos de la dieta. El resultado es una serie de respuestas motoras y secretoras coordinadas. Por ejemplo, los quimiorreceptores, los osmorreceptores y los mecanorreceptores de la mucosa generan en gran parte los estímulos aferentes que inducen las secreciones gástricas y pancreáticas. Estos receptores detectan los contenidos luminales e inician la respuesta neurohumoral.

En la digestión participan tanto mecanismos endocrinos como neurales y paracrinos. Todos ellos incluyen procesos tipo sensor y transmisor. En el mecanismo **endocrino** (v. pág. 47) participa la liberación de un transmisor (p. ej., un péptido) al torrente sanguíneo.

Por ejemplo, las proteínas en el estómago estimulan la liberación de gastrina por parte de las células G antrales. A continuación, la gastrina accede al torrente sanguíneo y estimula la liberación de H^+ por parte de las células parietales del cuerpo del estómago. El mecanismo **neural** consiste en la activación de nervios y neurotransmisores que influyen sobre la actividad secretora o motora. En la transmisión neural de estas respuestas puede participar el **sistema nervioso entérico (SNE;** v. págs. 339-340) o el sistema nervioso central (SNC). Un ejemplo del control neural es la activación del nervio vago en respuesta al olor a comida. La liberación resultante del neurotransmisor **acetilcolina (ACh)** también libera H^+ de las células parietales en el estómago.

El tercer mecanismo de control neurohumoral es **paracrino** (v. pág. 47). Mediante este mecanismo, un transmisor es liberado de una célula sensor y afecta a células adyacentes sin acceder al torrente sanguíneo ni activar neuronas. Por ejemplo, los mecanismos paracrinos ayudan a regular la secreción ácida gástrica a través de las células parietales: la histamina liberada de las denominadas células similares a las enterocromafines (ECL) en el cuerpo del

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

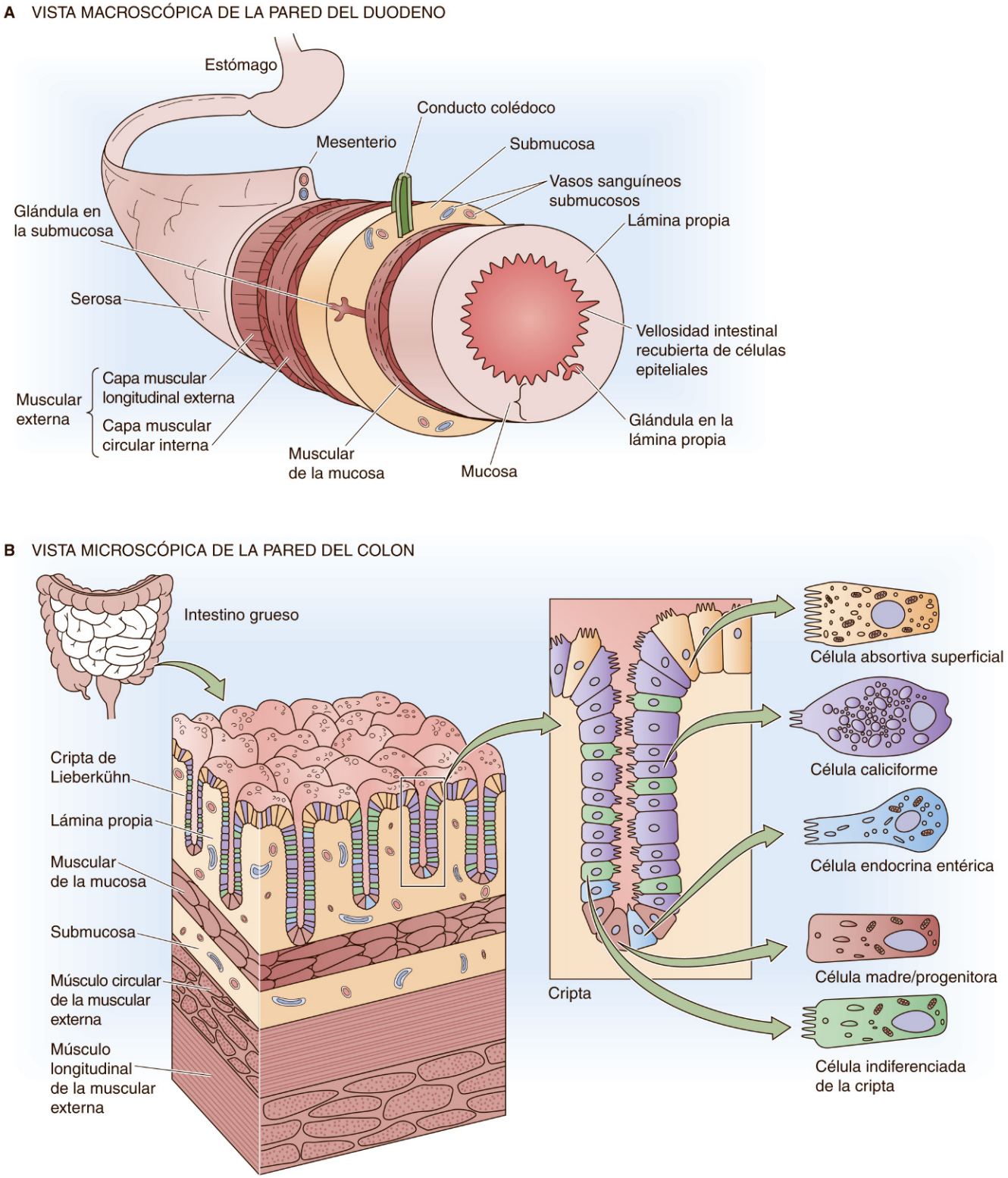


Figura 41-2 Pared del tracto GI. **A,** La pared de un segmento duodenal se compone de las siguientes estructuras, de dentro afuera: capa epitelial con criptas, lámina propia, capa muscular de la mucosa, submucosa, capa circular y longitudinal de la muscular externa y serosa. **B,** El colon posee la misma estructura básica que el intestino delgado. Algunas de las células epiteliales se encuentran en la superficie, mientras que otras se localizan en las criptas que penetran en la pared del colon.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

estómago estimula la liberación de H^+ por las células parietales contiguas.

Además de la respuesta primaria que desencadena la liberación de una o más enzimas digestivas, otras señales ponen fin a estas respuestas secretoras. Las neuronas entéricas son importantes para el inicio y la finalización de las respuestas.

Aunque las respuestas endocrinas, neurales y paracrinas se estudian con mayor frecuencia separadamente, con un esfuerzo considerable por aislar hechos individuales, estas respuestas no se producen como acontecimientos aislados. Por el contrario, cada tipo es parte de una respuesta integrada ante una comida que resulta en la digestión y la absorción de los alimentos. Toda esta serie de pasos que resulta de la ingesta de alimentos puede describirse mejor como una respuesta integrada que incluye vías aferentes y eferentes.

Además de su función relacionada con la nutrición, el tracto GI desempeña papeles importantes en la excreción, el equilibrio hidroelectrolítico y la inmunidad

Aunque sus funciones principales son la digestión y la absorción de nutrientes, el tracto GI también excreta **material de desecho.** Las heces se componen de restos de alimentos no digeridos/no absorbidos, bacterias del colon y sus productos metabólicos y diversos productos excretorios. Estos productos excretorios comprenden: 1) metales pesados como hierro y cobre, cuya ruta de excreción principal es a través de la bilis, y 2) diversos aniones y cationes orgánicos, incluyendo fármacos, que son excretados a través de la bilis pero son reabsorbidos poco o nada tanto en el intestino delgado como en el intestino grueso.

Como se ha expuesto antes, al intestino delgado acceden de 8 a 9 l/día de fluidos, una cantidad que incluye ~1 l/día secretado por el propio intestino. Casi toda esta agua es reabsorbida en el intestino delgado y el intestino grueso; por tanto, el contenido de agua en las heces es relativamente pequeño (~0,1 l/día). La diarrea (el aumento en el contenido líquido y el peso de las heces, > 200 g/día) se debe o al aumento de la secreción de fluidos por el intestino delgado o el grueso, o a la disminución de la reabsorción de fluidos por los intestinos. Un ejemplo clínico importante de diarrea es el cólera, en especial en los países en vías de desarrollo. El cólera puede ser mortal debido al desequilibrio hidroelectrolítico que produce. Así pues, el tracto GI desempeña un papel fundamental en el mantenimiento global del **equilibrio hidroelectrolítico** (v. cap. 44).

El tracto GI también contribuye a la **función inmunitaria.** El sistema inmunitario de mucosas, o **tejido linfoide asociado al intestino** (**GALT,** por sus siglas en inglés: *gut-associated lymphoid tissue*), consiste en agregados organizados de tejido linfoide (p. ej., placas de Peyer; v. fig. 41-2*B*) y poblaciones difusas de células inmunitarias. Estas células inmunitarias comprenden linfocitos que residen entre las células epiteliales que tapizan el intestino, así como linfocitos y mastocitos de la lámina propia. El GALT posee dos funciones principales: 1) proteger frente a potenciales patógenos microbianos, como bacterias, protozoos y virus, y 2) permitir la *tolerancia* inmunológica frente a sustancias de la dieta potencialmente inmunogénicas y las bacterias que residen normalmente de manera principal en la luz del intestino grueso.

El sistema inmunitario de mucosas es importante porque el tracto GI posee el área corporal más extensa en contacto directo con material potencialmente infeccioso, tóxico e inmunogénico. Aproximadamente el 80% de las células productoras de inmunoglobulina se localizan en el intestino delgado. Aunque el GALT interactúa en parte con el sistema inmunitario sistémico, sus modos de operar son diferentes. Por último, existen datos que indican la existencia de comunicación entre los sistemas inmunitarios de mucosas y el GALT en otras superficies mucosas, como el epitelio pulmonar. Otros procesos **defensivos no inmunológicos** también son importantes para la protección frente a potenciales patógenos luminales y para limitar la captación de macromoléculas del tracto GI. Entre los mecanismos no inmunológicos críticos para el mantenimiento de la ecología de la flora intestinal se encuentran la secreción ácida gástrica, la mucina intestinal, la peristalsis y la barrera de permeabilidad de las células epiteliales. Así, mientras que en la luz del intestino delgado de individuos fisiológicamente normales la concentración de bacterias aeróbicas es relativamente baja, individuos con alteraciones peristálticas en el intestino delgado con frecuencia presentan concentraciones considerablemente más elevadas de bacterias aeróbicas y anaeróbicas en el intestino delgado. La consecuencia puede ser diarrea o esteatorrea (es decir, el aumento de excreción fecal de grasas). La manifestación clínica de las alteraciones del peristaltismo intestinal se conoce como *síndrome del asa ciega o síndrome del intestino paralizado*.

REGULACIÓN DE LA FUNCIÓN GASTROINTESTINAL

El SNE es un «minicerebro» con neuronas sensoriales, interneuronas y neuronas motoras

El SNE, una de las tres divisiones del sistema nervioso autónomo (SNA) (v. págs. 339-340), junto con las divisiones simpática y parasimpática, es el mecanismo neural principal en el control de la función GI. Una indicación de la importancia del SNE es el número de neuronas que lo forman. El SNE se compone de ~100 millones de neuronas, aproximadamente la cantidad de neuronas en la médula espinal o en el resto de todo el SNA. El SNE se localiza únicamente en el interior de tejidos GI, pero puede modificarse a través de entradas sinápticas procedentes del cerebro. Las neuronas del SNE se sitúan principalmente, pero no exclusivamente, en una de las dos agrupaciones neuronales (fig. 41-3*A*): el plexo submucoso y el plexo mientérico. El **plexo submucoso** (o **de Meissner**) se localiza en la submucosa únicamente en el intestino delgado y el intestino grueso. El **plexo mientérico** (o **de Auerbach**) se ubica entre las capas musculares circular y longitudinal de todo el tracto GI, desde el extremo proximal del esófago hasta el recto.

El SNE es un circuito de reflejo completo que puede actuar en su totalidad en el interior del tracto GI, sin la participación de la médula espinal o el cerebro cefálico. Al igual que ocurre con otras neuronas, la actividad del SNE es el resultado de la generación de potenciales de acción por neuronas individuales y la liberación de neurotransmisores químicos que afectan a otras neuronas o a células efectoras (es decir, células epiteliales o musculares). El SNE se compone de circuitos sensoriales, conexiones interneuronales y neuronas secretomotoras (v. fig. 41-3*B*). Las neuronas sensoriales (o **aferentes**) monitorizan los cambios en la actividad luminal, incluyendo la distensión (es decir, la tensión del músculo liso), la bioquímica (p. ej., el pH, la osmolalidad o la concentración de nutrientes específicos) y la estimulación mecánica. Estas neuronas sensoriales activan **interneuronas,** que retransmiten la señal que activa neuronas secretomotoras **eferentes,** que a su vez estimulan o inhiben una gran variedad de células efectoras: fibras musculares lisas, células epiteliales que segregan o absorben fluidos y electrolitos, vasos sanguíneos submucosos y células endocrinas entéricas.

La función en gran parte independiente del SNE ha dado origen al concepto de «minicerebro» GI. Como las respuestas eferentes a varios estímulos diferentes a menudo son bastante parecidas, se ha generalizado la teoría de que el SNE posee múltiples respuestas

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

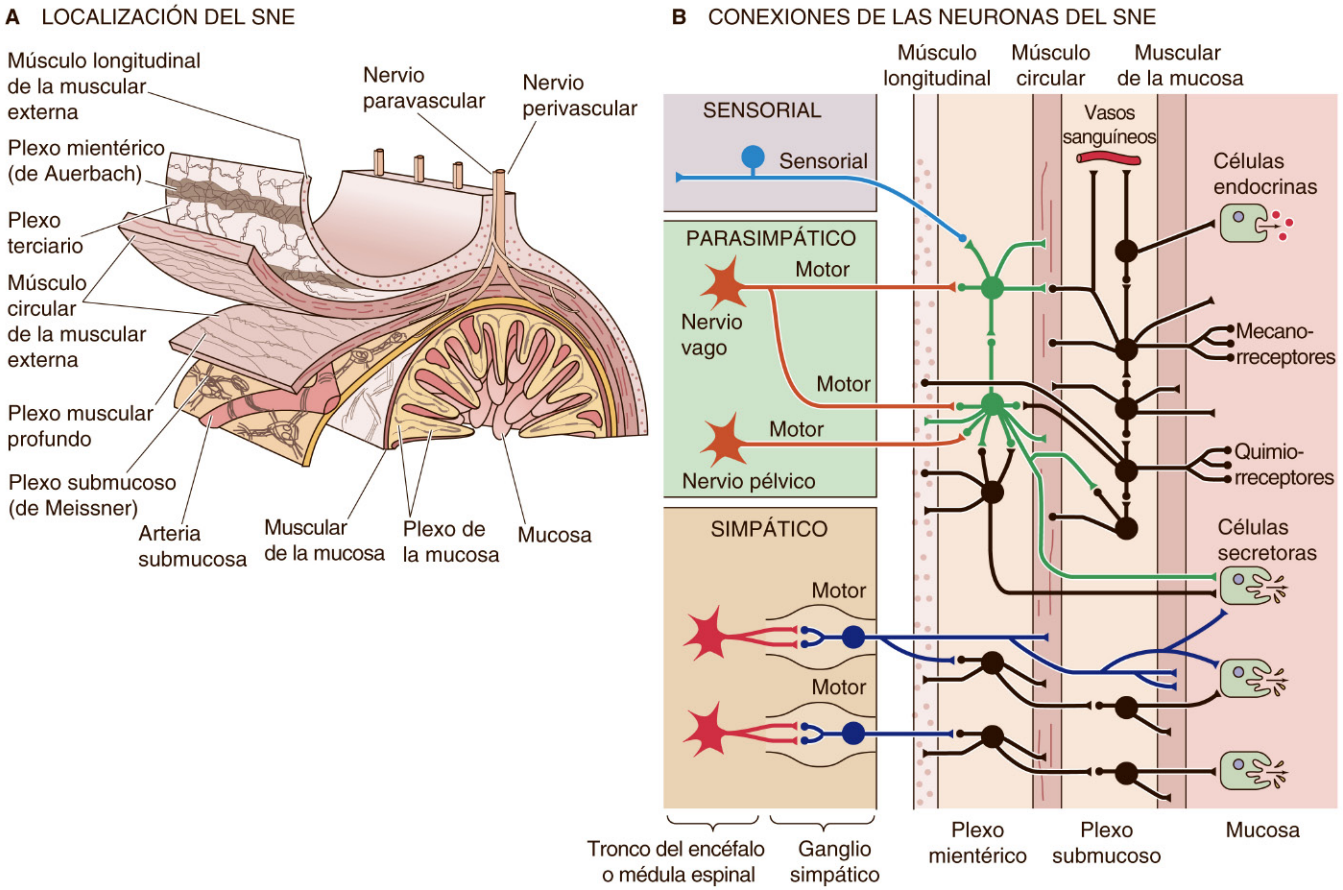


Figura 41-3 Representación esquemática del SNE. **A,** El plexo submucoso (o de Meissner) se localiza entre la muscular de la mucosa y el músculo circular de la muscular externa. El plexo mientérico (o de Auerbach) se localiza entre las capas circular y longitudinal de la muscular externa. Además de estos dos plexos que poseen ganglios, existen otros tres (plexo de la mucosa, plexo muscular profundo y plexo terciario). **B,** El SNE se compone de neuronas sensoriales, interneuronas y motoneuronas. Algunas señales sensoriales viajan centralmente desde el SNE. Tanto la división simpática como la división parasimpática del SNA modulan el SNE. Esta figura ilustra algunos de los circuitos típicos de las neuronas del SNE.

preprogramadas. Por ejemplo, tanto la distensión mecánica del yeyuno como la presencia de una enterotoxina bacteriana en el yeyuno pueden suscitar respuestas idénticas: la estimulación de la secreción abundante de fluidos y electrolitos, junto con contracciones propagadas, propulsivas y coordinadas del músculo liso. Dichas respuestas eferentes preprogramadas probablemente son iniciadas por información sensorial de entrada a las conexiones interneuronales entéricas. Sin embargo, las respuestas eferentes controladas por el SNE también pueden modificarse por medio de entradas sinápticas desde los ganglios autónomos, que a su vez se encuentran bajo el control de la médula espinal y el cerebro (v. pág. 336). N41-1 Además, el SNE recibe entradas sinápticas directamente del cerebro a través de nervios parasimpáticos (es decir, el nervio vago).

La ACh, los péptidos y las aminas bioactivas son los neurotransmisores del SNE que regulan la función epitelial y motora

La **ACh** es el principal neurotransmisor preganglionar y posganglionar que regula tanto la función secretora como la actividad del músculo liso en el tracto GI. Además, muchos otros neurotransmisores se encuentran presentes en las neuronas entéricas. Entre los péptidos, el **péptido intestinal vasoactivo (VIP)** ejerce un papel importante tanto para la inhibición del músculo liso intestinal como para la estimulación de la secreción intestinal de electrolitos y fluidos. Aunque el VIP fue identificado por primera vez en el tracto GI, en la actualidad se sabe que el VIP también es un neurotransmisor cerebral importante (v. tabla 13-1). En la regulación del tracto GI también desarrollan un papel importante otros péptidos (p. ej., encefalinas, somatostatina y la sustancia P), aminas (p. ej., serotonina) y el óxido nítrico (NO).

Nuestro conocimiento de los neurotransmisores del SNE está evolucionando y la lista de agonistas identificados es cada vez más extensa. Además, existen diferencias importantes entre las distintas especies. Con frecuencia los neurotransmisores químicos son identificados en neuronas sin una demostración evidente de su papel fisiológico en la regulación de la función de un órgano. En neuronas individuales se ha identificado más de un neurotransmisor, un hallazgo que sugiere que la regulación de algunas funciones celulares puede precisar más de un neurotransmisor.

El eje intestino-cerebro es un sistema bidireccional que controla la función GI por medio del SNA, hormonas GI y el sistema inmunitario

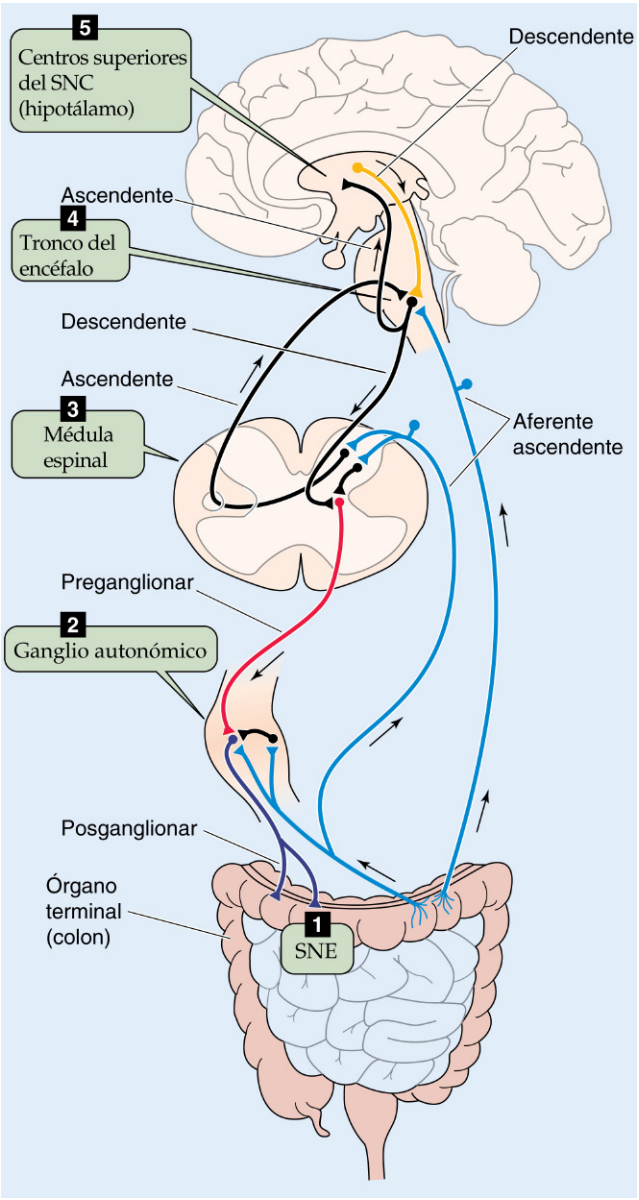
La modificación de diferentes aspectos de la función GI por el cerebro es un hecho bien conocido pero poco entendido. En otras palabras, el control neural del tracto GI depende no solo de nervios

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N41-1 Circuitos de reflejo jerárquico en el SNA

Colaboración de George Richerson



eFigura 41-1 En el nivel más inferior, el SNE es un sistema independiente compuesto por neuronas aferentes, interneuronas y motoneuronas. En un nivel inmediatamente superior, los ganglios autonómicos controlan los órganos terminales autonómicos, incluyendo el SNE. En un nivel más superior, la médula espinal controla ciertos ganglios autonómicos e integra respuestas entre diferentes niveles de la médula espinal. El tronco del encéfalo recibe entradas de aferentes viscerales y coordina el control de todas las vísceras. Por último, los centros del cerebro anterior del SNC reciben aferencias del tronco del encéfalo y coordinan la actividad del SNA a través de aferencias al tronco del encéfalo.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

intrínsecos (es decir, el SNE) sino también de nervios que son extrínsecos al tracto GI. Estas vías extrínsecas se componen de elementos del sistema nervioso parasimpático y, en menor cuantía, del sistema nervioso simpático y se encuentran controlados por centros autonómicos en el tronco encefálico (v. pág. 338).

La inervación **parasimpática** del tracto GI desde la faringe hasta la región distal del colon depende del nervio vago; el tercio distal del colon recibe su inervación parasimpática de los nervios pélvicos (v. fig. 14-4). Las fibras preganglionares de los nervios parasimpáticos utilizan ACh como neurotransmisor y establecen sinapsis con algunas neuronas del SNE (v. fig. 41-3*B*). Estas neuronas del SNE son, por tanto, fibras parasimpáticas posganglionares y sus cuerpos celulares son, en cierto modo, el ganglio parasimpático. Estas fibras parasimpáticas posganglionares utilizan principalmente ACh como neurotransmisor; sin embargo, como se ha expuesto en el apartado anterior, también se encuentran presentes muchos otros neurotransmisores. La estimulación parasimpática (tras una o más sinapsis en una red muy compleja del SNE) aumenta la secreción y la motilidad. Los nervios parasimpáticos también contienen fibras aferentes (v. pág. 339) que transportan información a los centros autonómicos del bulbo raquídeo desde quimiorreceptores, osmorreceptores y mecanorreceptores de la mucosa. El circuito que es iniciado por estas aferencias, integrado por centros autonómicos centrales y completado por las aferencias parasimpáticas mencionadas anteriormente se conoce como **reflejo vagovagal.**

Las fibras **simpáticas** preganglionares del tracto GI sinaptan en neuronas posganglionares de los ganglios paravertebrales (v. fig. 14-3); el neurotransmisor en esta sinapsis es la ACh (v. pág. 341). Las fibras simpáticas posganglionares sinaptan en el SNE o bien inervan directamente células efectoras (v. fig. 41-3*B*).

Además del control ejercido por el SNE y el control mediado por los centros autonómicos del bulbo raquídeo, el tracto GI también es controlado por centros superiores del SNC. La respuesta de lucha o huida, que reduce el flujo sanguíneo al tracto GI, y la visión o el olor a comida, que aumentan la secreción ácida gástrica, son ejemplos de funciones cerebrales que afectan a funciones del tracto GI.

La comunicación entre el tracto GI y los centros superiores del SNC es bidireccional. Por ejemplo, la colecistocinina del tracto GI media, en parte, la aparición de la sensación de saciedad en el cerebro. Además, el péptido liberador de gastrina, un neurotransmisor sintetizado en células del SNE (v. pág. 868), inhibe la secreción ácida gástrica cuando se inyecta experimentalmente en los ventrículos cerebrales. En la tabla 41-1 se resumen las hormonas peptídicas sintetizadas en el tracto GI, así como sus acciones principales.

Además de las comunicaciones a través de «cableado» que median entradas de información sensorial y respuestas motoras

TABLA 41-1 Hormonas peptídicas GI N41-2

HORMONA	FUENTE	DIANA	ACCIÓN
Colecistocinina	Células I duodenales y yeyunales y neuronas del íleon y el colon	Páncreas Vesícula biliar	↑ Secreción enzimática ↑ Contracción
Péptido inhibidor gástrico	Células K duodenales y yeyunales	Páncreas	Exocrina: ↓ absorción de fluidos Endocrina: ↑ liberación de insulina
Gastrina	Células G, antro gástrico	Células parietales del cuerpo gástrico	↑ Secreción de H^+
Péptido liberador de gastrina	Terminaciones del nervio vago	Células G del antro gástrico	↑ Liberación de gastrina
Guanilina	Íleon y colon	Intestino delgado y grueso	↑ Absorción de fluidos
Motilina	Células endocrinas del tracto GI superior	Esfínter esofágico Estómago Duodeno	↑ Contracción del músculo liso
Neurotensina	Células endocrinas, abundantes en el tracto GI	Músculo liso intestinal	Estimulación vasoactiva de liberación de histamina
Péptido YY	Células endocrinas del íleon y el colon	Estómago Páncreas	↓ Secreción ácida mediada por el vago ↑ Secreción de enzimas y fluidos
Secretina	Células S del intestino delgado	Páncreas Estómago	↑ Secreción de HCO_3^- y fluidos por los conductos pancreáticos ↓ Secreción ácida gástrica
Somatostatina	Células D gástricas y duodenales; células δ de los islotes pancreáticos	Estómago Intestino Páncreas Hígado	↓ Liberación de gastrina ↑ Absorción de fluidos/↓ secreción ↑ Contracción del músculo liso ↓ Secreciones endocrinas/exocrinas ↓ Flujo de bilis
Sustancia P	Neuronas entéricas	Neuronas entéricas	Neurotransmisor
VIP	Neuronas del SNE	Intestino delgado Páncreas	↑ Relajación del músculo liso ↑ Secreción del intestino delgado ↑ Secreción pancreática

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N41-2 Hormonas peptídicas GI

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

Las secuencias de aminoácidos de algunas de las hormonas peptídicas incluidas en la tabla 41-1 se exponen en otras partes del texto o a continuación:

- **Colecistocinina (CCK):** la secuencia de aminoácidos se presenta en la figura 42-7*C*.
- **Péptido similar a la colecistocinina (CCK-8):** la secuencia de aminoácidos se presenta en la figura 13-9. Se trata de uno de los distintos productos de la escisión de la CCK**.**
- **Péptido inhibidor gástrico:** véase la tabla 41-1. Péptido de 42 aminoácidos. El código de letras de estos aminoácidos es YAEGTFISD YSIAMDKIHQ QDFVNWLLAQ KGKKNDWKHN ITQ.
- **Gastrina («grande» y «pequeña»):** las secuencias de aminoácidos se presentan en la figura 42-7.
- **Péptido liberador de gastrina (GRP):** la secuencia de aminoácidos se presenta en la figura 13-9.
- **Guanilina (activador de la guanilato-ciclasa 2A):** péptido de 15 aminoácidos. El código de letras de estos aminoácidos es PGTCEICAYA ACTGC.
- **Neurotensina:** la secuencia de aminoácidos se presenta en la figura 13-9.
- **Péptido YY:** el péptido YY (también conocido como PYY-I) consta de 36 aminoácidos. El código de letras de estos aminoácidos es YP IKPEAPGEDA SPEELNRYYA SLRHYLNLVT RQRY. Obsérvese que la secuencia comienza y termina con una Y (es decir, tirosina). El PYY-II carece de los dos primeros residuos de PYY-I (es decir, YP), por lo que posee una longitud de solo 34 aminoácidos (v. pág. 1005).
- **Secretina:** este péptido (v. pág. 876) consta de 27 aminoácidos: HSD GTFTSELSRL REGARLQRLL QGLV.
- **Somatostatina:** la secuencia de aminoácidos se presenta en la figura 13-9.
- **Sustancia P:** la secuencia de aminoácidos se presenta en la figura 13-9.
- **Péptido intestinal vasoactivo (VIP):** la secuencia de aminoácidos se presenta en la figura 13-9.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

de salida, la comunicación por medio del eje intestino-cerebro también requiere la importante participación del **sistema inmunitario.** La regulación neuroinmunitaria de las funciones epiteliales y motoras en el intestino delgado y en el intestino grueso depende principalmente de los **mastocitos** de la lámina propia intestinal. Como los mastocitos son sensibles a los neurotransmisores, pueden procesar la información procedente del cerebro que llega al SNE y también pueden responder a señales de interneuronas del SNE. Los mastocitos también pueden monitorizar la información sensorial entrante desde el lumen intestinal participando de esta manera en la respuesta inmunitaria frente a antígenos extraños. A su vez, los mediadores químicos liberados por los mastocitos (p. ej., la histamina) afectan directamente tanto a las fibras musculares lisas como a las células epiteliales intestinales. Nuestra comprensión sobre cómo modula el sistema inmunitario el control neural de la función GI está evolucionando con rapidez.

En conclusión, los tres componentes en paralelo del eje intestino-cerebro (el SNE, las hormonas GI y el sistema inmunitario) controlan la función GI, una disposición que proporciona una gran redundancia. Dicha redundancia permite un ajuste fino de la regulación de los procesos digestivos y proporciona mecanismos de apoyo o seguridad que aseguran la integridad de las funciones GI, especialmente cuando el funcionamiento se ve alterado (es decir, durante la enfermedad).

MOTILIDAD GASTROINTESTINAL

Las contracciones tónicas y rítmicas del músculo liso son responsables de la acción de batido, la peristalsis y la acción de reservorio

La actividad motora del tracto GI se encarga de tres funciones principales. En primer lugar, produce contracciones segmentarias asociadas con el movimiento no propulsivo de los contenidos luminales. El resultado es el aumento de la mezcla (o **batido**) que favorece la digestión y la absorción de los nutrientes de la dieta. En segundo lugar, la actividad motora GI produce peristalsis, una onda de relajación progresiva seguida de contracción. El resultado es la **propulsión,** o el movimiento propagado de alimentos y sus productos digestivos en dirección caudal, lo que termina eliminando el material no digerido y no absorbido. En tercer lugar, la actividad motora permite que algunos órganos huecos (en especial el estómago y el intestino grueso) alberguen el contenido luminal, ejerciendo una **función de reservorio.** Esta función de reservorio es posible gracias a los **esfínteres** que separan los órganos del tracto GI. Todas estas funciones se logran principalmente por la actividad coordinada del **músculo liso** (v. págs. 243-249).

Las propiedades eléctricas y mecánicas del músculo liso intestinal necesarias para efectuar estas funciones incluyen tanto contracciones tónicas (es decir, mantenidas) como contracciones rítmicas (es decir, contracción y relajación alternantes) de fibras musculares individuales. La contractilidad rítmica intrínseca depende del voltaje de membrana (V_m) de la fibra muscular lisa. El V_m puede oscilar en un rango por debajo del umbral a frecuencias bajas (varios ciclos por minuto), lo que se conoce como **actividad de onda lenta,** o alcanzar un umbral para iniciar un **potencial de acción** verdadero (v. fig. 9-14). El efecto integrado de las ondas lentas y los potenciales de acción determina la actividad del musculo liso del tracto GI. La actividad de ondas lentas ocurre aparentemente porque canales de Ca^{2+} voltaje-dependientes despolarizan la célula y aumentan la $[Ca^{2+}]_i$, a lo que le sigue la apertura de canales de K^+ activados por Ca^{2+}, que termina repolarizando la célula (v. pág. 244).

Estas actividades están reguladas, en gran parte, por estímulos neurales y hormonales. La modulación de la contracción del músculo liso intestinal depende en gran parte de la $[Ca^{2+}]_i$ (v. págs. 246-247). Diversos agonistas regulan la $[Ca^{2+}]_i$ mediante uno de estos dos mecanismos: 1) la activación de receptores ligados a proteína G, que resulta en la formación de inositol 1,4,5-trisfosfato (IP_3) y la liberación de Ca^{2+} de depósitos intracelulares, o 2) la apertura y el cierre de canales de Ca^{2+} de la membrana plasmática. Tanto los neurotransmisores excitatorios como los inhibitorios pueden modular la $[Ca^{2+}]_i$ del músculo liso y, por tanto, su contractilidad. Por lo general, la ACh es el neurotransmisor predominante de las neuronas motoras *excitatorias,* mientras que el VIP y el NO son los neurotransmisores de las neuronas motoras *inhibitorias*. Diferentes señales de entrada neurales u hormonales probablemente aumentan (o reducen) la frecuencia con la que el *V*m supera el umbral y produce un potencial de acción y por tanto aumentan (o reducen) la contractilidad muscular.

Un factor exclusivo adicional en el sistema de control regulatorio mencionado antes es el hecho de que los alimentos luminales y los productos digestivos activan mecanorreceptores y quimiorreceptores, como se expuso anteriormente, lo que induce la liberación de hormonas o estimula el SNE y controla la función del músculo liso. Por ejemplo, los contenidos gástricos con osmolalidad elevada o con una alta concentración lipídica que acceden al duodeno activan los osmorreceptores y quimiorreceptores de la mucosa, lo que aumenta la liberación de colecistocinina y, por tanto, retrasa el vaciado gástrico (v. pág. 878).

Los segmentos del tracto GI poseen fibras musculares circulares y longitudinales y se encuentran separados por esfínteres que constan de músculos circulares especializados

Las capas musculares del tracto GI se componen casi por completo de músculo liso. Entre las excepciones se encuentran el músculo estriado de: 1) el esfínter esofágico superior (EES), que separa la hipofaringe del esófago; 2) el tercio superior del esófago, y 3) el esfínter anal externo. Como se observa en la figura 41-2, las dos capas de músculo liso se disponen en una capa circular interna y una capa longitudinal externa. Los ganglios mientéricos del SNE se localizan entre las dos capas musculares.

Los segmentos del tracto GI a través de los cuales pasan los alimentos son órganos huecos de baja presión que se encuentran separados por músculos circulares especializados, o **esfínteres.** Estos esfínteres actúan como barreras al flujo al mantener una **presión de reposo** positiva que sirve para separar los dos órganos adyacentes, en los que predomina una presión inferior. Los esfínteres, por tanto, regulan el movimiento anterógrado y el retrógrado. Por ejemplo, la presión de reposo del esfínter pilórico controla en parte el vaciamiento del contenido gástrico en el duodeno. En el extremo opuesto del estómago, la presión de reposo del esfínter esofágico inferior (EEI) evita que el contenido gástrico refluya hacia el esófago y provoque la **enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE).** Como norma general, los estímulos proximales a un esfínter causan relajación esfinteriana, mientras que los estímulos distales a un esfínter producen contracción esfinteriana. Los cambios de presión del esfínter están coordinados con las contracciones musculares lisas de los órganos a cada lado. Esta coordinación depende de propiedades intrínsecas del músculo liso del esfínter y de estímulos neurohumorales.

Los esfínteres actúan como válvulas unidireccionales eficaces. Así, durante la deglución se induce relajación del EES, mientras

booksmedicos.org

booksmedicos.org

que el EEI permanece contraído. Únicamente cuando la presión del EES vuelve a su valor inicial, el EEI comienza a relajarse, ~3 segundos después de haber comenzado la deglución. Los trastornos en la actividad del esfínter a menudo se asocian con alteraciones en uno o más de estos procesos reguladores.

La localización de un esfínter determina su función

El tracto GI cuenta con seis esfínteres (v. fig. 41-1), con diferentes presiones de reposo y respuestas a diversos estímulos. Un esfínter adicional, el esfínter de Oddi, regula el movimiento de los contenidos del conducto colédoco al duodeno.

Esfínter esofágico superior El EES separa la faringe de la parte superior del esófago. Está compuesto de músculo estriado y posee la presión de reposo más elevada de todos los esfínteres GI. El mecanismo de la deglución, en el que participan la orofaringe y el EES, está controlado principalmente por el **centro deglutorio** del bulbo raquídeo a través de los nervios craneales V (trigémino), IX (glosofaríngeo), X (vago) y XII (hipogloso). La respiración y la deglución están estrechamente integradas (v. pág. 720).

El EES se encuentra cerrado durante la inspiración, lo que dirige el aire atmosférico hacia la glotis, impidiendo su entrada al esófago. Durante la deglución, la situación se invierte: la glotis se cierra, la respiración se inhibe y el EES se relaja (fig. 41-4). Estos cambios permiten la entrada de alimentos al esófago y no a la vía aérea del tracto respiratorio.

Esfínter esofágico inferior El esófago se encuentra separado del estómago por el EEI, que se compone de músculo liso especializado, distinto desde el punto de vista anatómico y fisiológico del músculo liso adyacente del extremo distal del esófago y de la porción proximal del estómago. Las funciones principales del EEI son: 1) permitir el movimiento coordinado de los alimentos ingeridos hacia el estómago desde el esófago tras su deglución, y 2) evitar el reflujo de los contenidos gástricos hacia el esófago. La deglución o la distensión del esófago resultan en la disminución de la presión del EEI (v. fig. 41-4), lo que permite la entrada de alimento al estómago. La relajación del EEI se produce una vez que el EES recupera su presión de reposo. El tono de reposo del EEI es el resultado de las propiedades miogénicas intrínsecas del músculo del esfínter y de la regulación colinérgica. La relajación del EEI se encuentra mediada por el nervio vago y por propiedades intrínsecas del músculo liso, incluyendo efectos inhibitorios importantes del VIP y el NO.

Las alteraciones de la presión de reposo del EEI y de su relajación en respuesta a la deglución se asocian con frecuencia con síntomas importantes. Por tanto, la disminución de la presión de reposo del EEI se acompaña de reflujo gastroesofágico, que puede causar esofagitis (es decir, inflamación de la mucosa esofágica). El defecto en la relajación del EEI es un componente principal de la **acalasia** (cuadro 41-1), una enfermedad que a menudo cursa con dilatación esofágica (megaesófago) y se asocia con dificultades para la deglución (disfagia).

La deglución y la función del EES y el EEI se encuentran integradas estrechamente en la función del esófago. En condiciones normales, las contracciones del músculo esofágico son casi exclusivamente peristálticas y son iniciadas por la deglución. La deglución inicia la relajación del EES y contracciones propagadas, primero del EES y después de los músculos esofágicos (v. fig. 41-4). Mientras tanto, el EEI ya se ha relajado. El resultado de la onda de avance peristáltica es la propulsión caudal del bolo hacia el estómago.

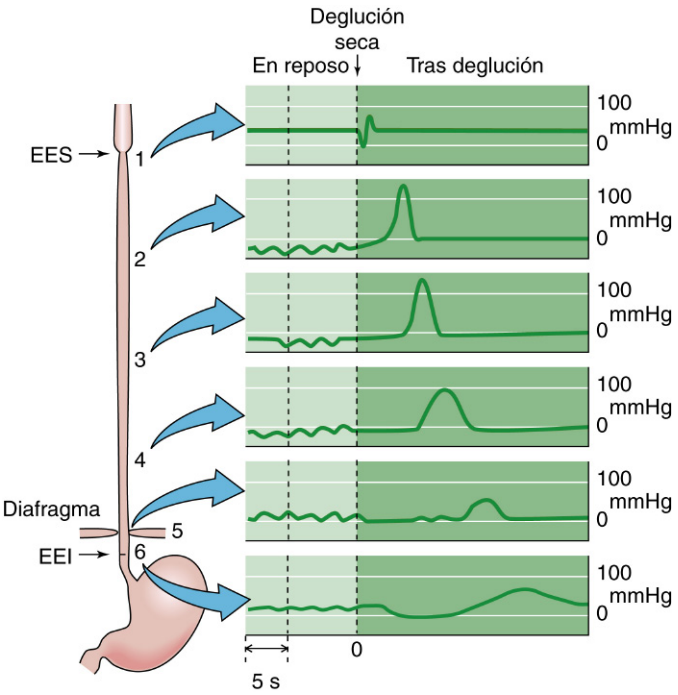


Figura 41-4 Presiones esofágicas durante la deglución. El centro de la deglución (localizado en el bulbo raquídeo) que inicia la deglución incluye el núcleo ambiguo (nervios craneales [NC] IX y X), el núcleo motor dorsal del vago (NC X) y otros. Se muestran registros de presiones intraluminales en diferentes localizaciones esofágicas, desde el EES *(registro 1)* hasta el EEI *(registro 6)*. En el lado izquierdo de los gráficos se muestran las presiones en reposo. Como se expone en el lado derecho, tras una deglución seca, la onda de presión de una «peristalsis primaria» se desplaza secuencialmente bajando a lo largo del esófago en dirección al estómago. (Datos de Conklin JL, Christensen J: Motor functions of the pharynx and esophagus. En Johnson LR [ed.]: Physiology of the Gastrointestinal Tract, 3.ª ed. New York, Lippincott-Raven, 1994, págs. 903-928.)

CUADRO 41-1 Acalasia

La acalasia es una enfermedad relativamente infrecuente asociada con dificultad para la deglución (disfagia) y dilatación del esófago proximal a un área estrechada en la unión gastroesofágica. El término *acalasia* proviene del griego y significa «ausencia de relajación». El área distal estrechada del esófago sugiere la presencia de estenosis. No obstante, resulta sencillo introducir un esofagoscopio en el estómago a través del área estrechada. Estudios posteriores acerca de la motilidad esofágica en los que los investigadores midieron la presión intraesofágica demostraron la presencia de dos defectos en los pacientes con acalasia: 1) falta de relajación del EEI, y 2) peristalsis defectuosa en los dos tercios distales del cuerpo del esófago (es decir, la porción compuesta por músculo liso). La peristalsis se encuentra intacta en el tercio proximal del esófago, compuesto por músculo estriado. En esencia, las partes del esófago compuestas por músculo liso se comportan como una estructura denervada. El defecto fundamental en la acalasia probablemente se relacione con la pérdida selectiva de neuronas inhibitorias intramurales que regulan el EEI, controlado por neurotransmisores como el VIP y el NO. El tratamiento consiste en la distensión física (estiramiento) del EEI con un balón neumático dilatador o en incisiones quirúrgicas del EEI (es decir, miotomía esofágica de Heller mediante abordaje laparoscópico).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

La distensión del esófago (en ausencia de deglución) también inicia contracciones esofágicas propulsivas distales al sitio de la distensión, así como la relajación del EEI. El reflujo de contenidos gástricos hacia la porción esofágica inferior también produce distensión local, sin deglución, y suscita la misma respuesta: contracciones peristálticas que vacían el esófago del material gástrico refluido. La peristalsis iniciada por la deglución se denomina **peristalsis primaria,** mientras que la suscitada por la distensión del esófago se denomina **peristalsis secundaria.** Las contracciones esofágicas tras la deglución son reguladas por el centro deglutorio del bulbo raquídeo, plexos esofágicos intramurales, el nervio vago y procesos miogénicos intrínsecos.

Esfínter pilórico El píloro es el esfínter que separa el estómago del duodeno. La presión del esfínter pilórico regula parcialmente el vaciamiento gástrico y evita el reflujo duodenal-gástrico. Sin embargo, aunque existe un esfínter pilórico específico, es muy corto y constituye una barrera relativamente débil (es decir, solo puede resistir gradientes de presión de poca intensidad). El estómago, el duodeno, la vía biliar y el páncreas (estrechamente relacionados desde el punto de vista embriológico) funcionan como una unidad integrada. De hecho, la contracción y la relajación coordinada del antro, el píloro y el duodeno (lo que en ocasiones se denomina *unidad antroduodenal*) probablemente sean más importantes que la simple presión producida por el músculo liso del píloro. La regulación del vaciamiento gástrico se expone con mayor detalle en las páginas 877-878.

Esfínter ileocecal El **esfínter ileocecal** es una estructura similar a una válvula que separa el íleo y el ciego. Parecido a otros esfínteres GI, el esfínter ileocecal mantiene una presión de reposo positiva y está controlado por el nervio vago, los nervios simpáticos y el SNE. La distensión del íleo produce relajación del esfínter, mientras que la distensión del colon proximal (ascendente) se acompaña de la contracción del esfínter ileocecal. Como consecuencia, el flujo del íleon al colon se encuentra regulado por los contenidos y la presión luminales, tanto proximales como distales al esfínter ileocecal.

Esfínteres anales interno y externo El «esfínter anal» está formado realmente por dos esfínteres, uno interno y otro externo. El **esfínter interno** se compone de músculo liso circular y longitudinal y su control es involuntario. El **esfínter externo,** que circunda el recto, contiene únicamente músculo estriado, pero es controlado por mecanismos voluntarios e involuntarios. La elevada presión de reposo del esfínter anal en conjunto refleja principalmente el tono de reposo del esfínter anal *interno*. La distensión del recto (fig. 41-5*A*), bien por contenidos colónicos (es decir, heces) o de modo experimental por globos inflables, inicia el **reflejo recto-esfinteriano** al relajar el esfínter interno (v. fig. 41-5*B*). Si no se desea defecar, la continencia se mantiene por un reflejo involuntario (mediado por la médula espinal sacra) que contrae el esfínter anal externo (v. fig. 41-5*C*). Si se desea defecar, se pone en marcha una serie de sucesos voluntarios e involuntarios, como la relajación del esfínter anal externo, la contracción de los músculos de la pared abdominal y la relajación de los músculos de la pared pélvica. La flexión de las caderas y el descenso del suelo pélvico facilitan la defecación al minimizar el ángulo entre el recto y el ano. Por el contrario, si se necesita o se desea retrasar la defecación, la contracción voluntaria del esfínter anal externo suele ser suficiente para cancelar la serie de reflejos iniciados por la distensión rectal.

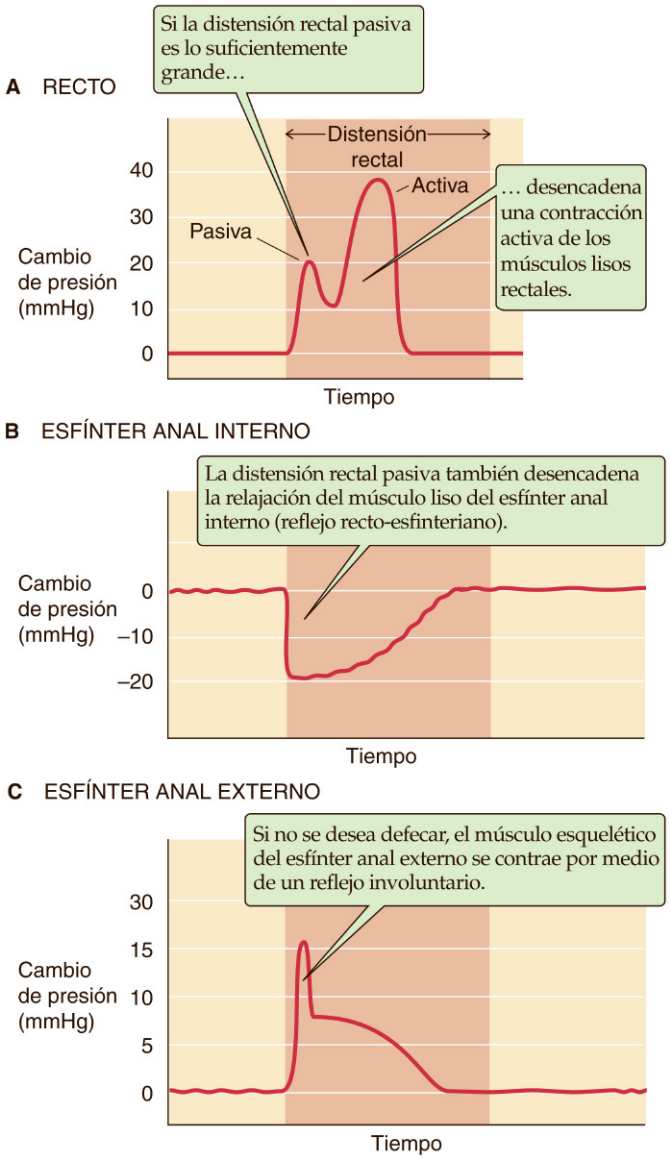


Figura 41-5 Cambios de presión iniciados por la distensión rectal. (Datos de Schuster MM: Simultaneous manometric recording of internal and external anal sphincteric reflexes. Johns Hopkins Med J 116:70-88, 1965.)

La motilidad del intestino delgado logra movimientos de batido y propulsivos y su patrón temporal difiere en condiciones de alimentación y de ayuno

La digestión y la absorción de los nutrientes de la dieta son las funciones principales del intestino delgado y la actividad motora del intestino delgado se relaciona estrechamente con sus papeles digestivo y absortivo. Los dos tipos de actividad motora del intestino delgado son el batido (o mezcla) y la propulsión del bolo de contenidos luminales. El **batido** (que se logra gracias a contracciones segmentarias no propulsivas) mezcla los contenidos luminales con secreciones pancreáticas, biliares y del intestino delgado, lo que favorece la digestión de los nutrientes de la dieta en la luz intestinal. Estas contracciones segmentarias también disminuyen la capa de agua no agitada adyacente a las membranas apicales de las células del intestino delgado, lo que favorece la absorción. Los movimientos de mezcla o batido se producen tras la ingesta y son el resultado de contracciones del músculo *circular* en segmentos limitados en cada extremo por segmentos receptores que se relajan.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

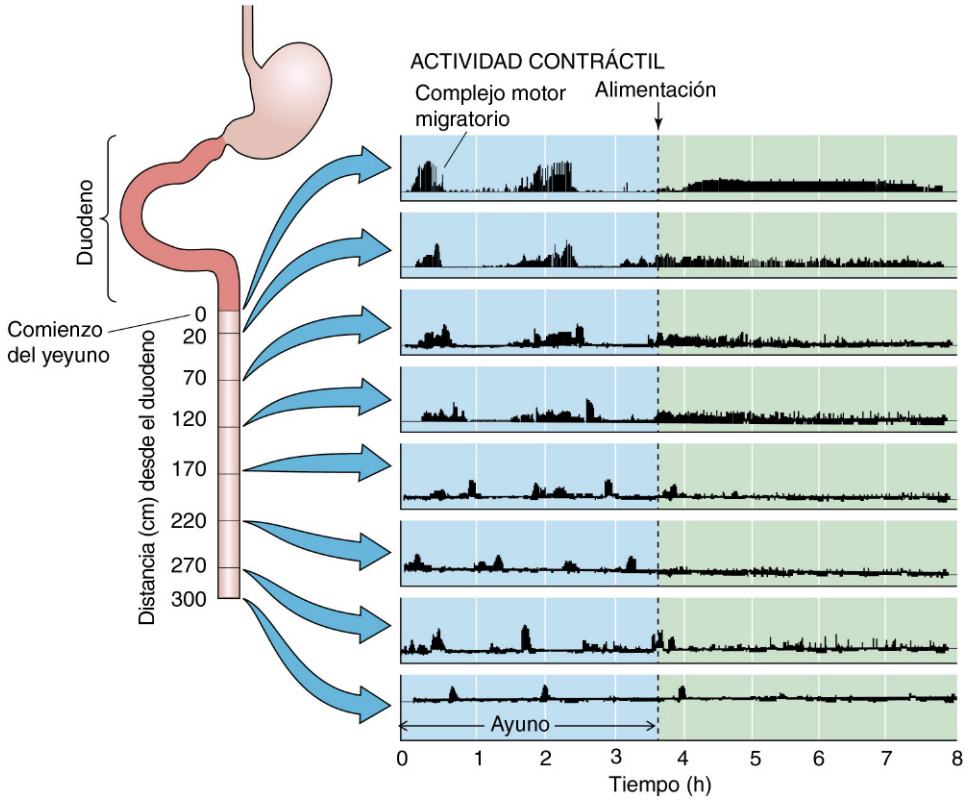


Figura 41-6 Actividad mecánica en condiciones de alimentación y de ayuno. Se muestran los registros de presión intraluminal en el intestino delgado de un perro consciente. Antes de la alimentación *(lado izquierdo),* el patrón es de CMM. La alimentación desencadena un cambio a un patrón diferente, caracterizado por contracciones segmentarias que baten los contenidos y contracciones peristálticas que propulsan los contenidos a lo largo del intestino delgado. (Datos de Itoh Z, Sekiguchi T: Interdigestive motor activity in health and disease. Scand J Gastroenterol Suppl 82:121-134, 1983.)

Sin embargo, el batido no impulsa los contenidos luminales a lo largo del intestino delgado. Por el contrario, la **propulsión** (que se logra gracias a contracciones peristálticas propagadas) resulta en el movimiento en dirección caudal de los contenidos de la luz intestinal, bien para ser absorbidos en localizaciones más distales del intestino delgado o el intestino grueso o bien para ser eliminados con las heces. La propulsión peristáltica se produce como resultado de la contracción del músculo *circular* y la relajación del músculo *longitudinal* en el segmento propulsivo anterior, junto con la relajación del músculo *circular* y la contracción del músculo *longitudinal* en el segmento receptor posterior. Por tanto, el músculo liso circular del intestino delgado participa tanto en los movimientos de batido como en los de propulsión.

Los cambios del V_m de las fibras musculares lisas intestinales incluyen potenciales de acción (v. pág. 244) y actividad de ondas lentas (v. pág. 244). Los patrones de actividad eléctrica y mecánica son diferentes durante los períodos de alimentación y de ayuno. Durante el **estado de ayuno,** el intestino delgado se encuentra relativamente inactivo, pero presenta cambios rítmicos sincronizados tanto en la actividad eléctrica como en la motora (fig. 41-6). El **complejo motor migratorio (CMM)** o complejo mioeléctrico interdigestivo es el término empleado para describir estas contracciones rítmicas del intestino delgado que se observan durante el estado de ayuno. En los seres humanos, los CMM se producen a intervalos de entre 90 y 120 minutos y constan de cuatro fases distintas: 1) un período quiescente prolongado; 2) un período de aumento de la frecuencia de los potenciales de acción y la contractilidad; 3) un período de actividad eléctrica y mecánica máxima que dura algunos minutos, y 4) un período de disminución de la actividad que se fusiona con el siguiente período de inactividad. Durante el período interdigestivo, las partículas con un diámetro >2mm pueden pasar del estómago al duodeno, lo que permite el vaciamiento del material ingerido del estómago (p. ej., huesos, monedas) que no haya podido ser reducido a un tamaño <2 mm. Las contracciones propulsivas lentas que caracterizan las fases 2-4 de los CMM vacían el intestino delgado de su contenido residual, incluyendo alimentos no digeridos, bacterias, células descamadas y secreciones biliares, pancreáticas e intestinales. Los CMM suelen originarse en el estómago y con frecuencia se propagan hasta el extremo distal del íleon, pero ~25% son iniciados en el duodeno y en la porción proximal del yeyuno.

La **ingesta** finaliza los CMM e inicia la aparición del patrón motor de alimentación (v. fig. 41-6). Este último está peor caracterizado que los CMM, pero, como se ha expuesto antes, consiste en contracciones segmentarias (batido), que favorecen la digestión y la absorción, y en contracciones peristálticas (propulsión).

La determinación de los factores principales que regulan los CMM y la transición al patrón de alimentación se ve dificultada por diferencias entre especies y por interacciones complejas entre los múltiples mediadores posibles. Sin embargo, existen datos concluyentes acerca del papel desempeñado por el SNE, uno o más factores humorales y la inervación extrínseca. Un determinante principal del patrón de CMM es la hormona **motilina,** un péptido de 22 aminoácidos sintetizado en la mucosa duodenal y liberado inmediatamente antes del inicio de la fase 3 del ciclo del CMM. La motilina no parece desempeñar un papel en el patrón motor de alimentación. Entre los factores importantes que inducen el patrón de alimentación se encuentran la actividad del nervio vago (porque la simulación de alimentación también finaliza los CMM e inicia el patrón de alimentación) y

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

el contenido calórico y el tipo de alimentos (p. ej., la grasa más que las proteínas) de la comida.

La motilidad del intestino grueso produce movimientos propulsivos y ejerce una función de reservorio

El intestino grueso humano posee cuatro funciones principales. En primer lugar, el colon absorbe grandes cantidades de líquido y electrolitos y convierte el contenido líquido del material ileocecal en heces sólidas o semisólidas. En segundo lugar, el colon absorbe con avidez los ácidos grasos de cadena corta generados por el catabolismo (o la fermentación) de los hidratos de carbono de la dieta que no han sido absorbidos por el intestino delgado. La abundante microflora del colon produce esta fermentación. En tercer lugar, la acumulación de contenido colónico contribuye a la función de reservorio del intestino grueso. En cuarto lugar, el colon elimina su contenido de modo regulado y controlado, principalmente bajo control voluntario. Para ejecutar estas importantes actividades, el intestino grueso actúa funcionalmente como dos órganos distintos. La parte proximal del colon (colon ascendente y transverso) es donde tiene lugar la mayor absorción de fluidos y electrolitos y donde tiene lugar la fermentación bacteriana. La porción distal del colon (o colon descendente y rectosigmoideo) proporciona la desecación final, así como la función de reservorio, y sirve de órgano de almacenamiento del material colónico antes de la defecación.

A diferencia del patrón motor del intestino delgado, en el colon no se observan patrones distintos de contracciones en situaciones de ayuno o de alimentación. De modo similar a la actividad motora del intestino delgado, las contracciones del colon se encuentran reguladas por factores miogénicos, neurogénicos y hormonales. El control parasimpático de los dos tercios proximales del colon depende del nervio vago, mientras que el control parasimpático del colon descendente y rectosigmoideo depende de nervios espinales que se originan de la médula espinal sacra.

El **colon proximal** posee dos tipos de actividad motora, la segmentación no propulsiva y la peristalsis en masa. La **«segmentación» no propulsiva** es generada por la actividad de ondas lentas que produce contracciones del músculo circular que bate los contenidos colónicos y los desplaza en dirección hacia el ciego. Las contracciones segmentarias que producen el batido proporcionan al colon su aspecto típico de segmentos o haustras (v. fig. 41-1). Durante esta fase de mezcla se retiene material en la porción proximal del intestino grueso durante períodos relativamente prolongados y sigue teniendo lugar la absorción de fluidos y electrolitos. De una a tres veces al día se produce una **peristalsis en masa,** en la que una porción de contenidos colónicos se desplaza distalmente 20 cm o más. Dichas contracciones peristálticas en masa son la principal forma de motilidad propulsiva del colon y pueden iniciarse al comer. Durante la peristalsis en masa las haustras desaparecen y reaparecen tras la finalización de la misma.

En el **colon distal,** la actividad motora primaria es la segmentación no propulsiva producida por contracciones anulares o segmentarias. La desecación final de los contenidos colónicos tiene lugar en la parte distal del colon. También en dicho segmento se almacenan dichos contenidos antes de que una peristalsis en masa ocasional los desplace hacia el recto. El **recto** se mantiene prácticamente vacío por la segmentación no propulsiva hasta que es ocupado por la peristalsis en masa del extremo distal del colon. Como se describe en la figura 41-5, la ocupación del recto desencadena una serie de reflejos en los esfínteres anales interno y externo que llevan a la defecación (cuadro 41-2).

CUADRO 41-2 Enfermedad de Hirschsprung

El esfínter anal controla la defecación y se compone de un esfínter interno de músculo liso y un esfínter externo de músculo estriado. La distensión del recto por un balón inflable (que simula el efecto de la presencia de heces sólidas en el recto) da lugar a la relajación del esfínter interno y la contracción del esfínter externo (v. fig. 41-5). El control voluntario del esfínter externo regula el momento de la defecación.

La **enfermedad de Hirschsprung** es una enfermedad poligénica congénita. Se han asociado al menos 11 genes N41-3 con dicha enfermedad (http://www.emedicine.com/radio/topic343.htm; consultado en septiembre de 2014), incluyendo mutaciones en el receptor RET (un receptor tirosina-cinasa) y su ligando. La penetrancia variable es la responsable de las manifestaciones variables de la enfermedad. A nivel celular, el defecto fundamental es la detención de la migración caudal de las células de la cresta neural, que son las precursoras de las células ganglionares. Esta enfermedad cursa con síntomas como estreñimiento, megacolon y un segmento estrechado de colon en el recto. El estudio anatomopatológico de este segmento estrechado pone de manifiesto la ausencia de células ganglionares en los plexos mientérico y submucoso (v. fig. 41-3*A*). El estreñimiento de los pacientes y el megacolon resultante son secundarios a la relajación defectuosa de este segmento «aganglionar» en respuesta a la distensión proximal. El estudio manométrico de los esfínteres anales interno y externo revela que el esfínter interno de músculo liso no se relaja tras la distensión rectal (v. fig. 41-5), pero el esfínter anal externo funciona normalmente. El tratamiento de esta enfermedad suele ser quirúrgico y consiste en la resección del segmento estrechado en el que faltan los ganglios que en condiciones normales regulan la relajación del músculo liso del esfínter anal interno.

BIBLIOGRAFÍA

La lista de referencias está disponible en www.StudentConsult.com.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N41-3 Mutaciones en la enfermedad de Hirschsprung

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

La enfermedad de Hirschsprung se asocia con al menos 11 mutaciones, entre las que se incluyen mutaciones de las siguientes proteínas:

- RET, acrónimo de «reorganizado durante la transfección» *(rearranged during transfection),* un receptor tirosina-cinasa (RTC; v. pág. 66).
- Factor neurotrófico derivado de células gliales (GDNF), el ligando del RET.
- El receptor de endotelina-B (EBNRB).
- Endotelina 3 (ET-3), el ligando del EBNRB.

BIBLIOGRAFÍA

Parisi MA: Hirschsprung disease overview. Consultado el 10 de noviembre de 2011. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1439/. Consultado en noviembre de 2015.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

BIBLIOGRAFÍA

Libros y revisiones

Andrews JM, Dent J. Small intestinal motor physiology. 7th ed In: Feldman J, Friedman LS, Sleisenger MH, editors. Gastrointestinal, Liver Disease, vol 2. Philadelphia: WB Saunders; 2002. p. 1665-78.

Biancani P, Hartnett KM, Behar J. Esophageal motor function. 4th ed In: Yamada T, editor. Textbook of Gastroenterology, vol 1. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003. p. 166-94.

Christensen J. Intestinal motor physiology. 6th ed In: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH, editors. Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, vol 2. Philadelphia: WB Saunders; 1998. p. 1437-50.

Conklin JL, Christensen J. Motor functions of the pharynx and esophagus. In: Johnson LR, editor. Physiology of the Gastrointestinal Tract. 3rd ed New York: Lippincott-Raven; 1994. p. 903-28.

Cook IJ, Brookes SJ. Motility of the large intestine. 7th ed In: Feldman J, Friedman LS, Sleisenger MH, editors. Gastrointestinal and Liver Disease, vol 2. Philadelphia: Saunders; 2002. p. 1679-91.

Johnson LR, editor. Physiology of the Gastrointestinal Tract. 3rd ed New York: Raven Publishers; 1994.

Maklouf GM. Smooth muscle of the gut. 4th ed In: Yamada T, editor. Textbook of Gastroenterology, vol 1. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003. p. 92-116.

Rehfeld JF. The new biology of gastrointestinal hormones. Physiol Rev 1998;78:1087-108.

Surprenant A. Control of the gastrointestinal tract by enteric neurons. Annu Rev Physiol 1994;56:117-40.

Wood JD. The brain-gut axis. 2nd ed In: Yamada T, editor. Textbook of Gastroenterology, vol 1. Philadelphia: JB Lippincott; 1995. p. 71-85.

Wood JD. Enteric neuroimmunophysiology and pathophysiology. Gastroenterology 2004;127:635-57.

Wood JD. The first Nobel prize for integrated systems physiology: Ivan Petrovich Pavlov, 1904. Physiology 2004;19:326-30.

Artículos de revista

Itoh Z, Sekiguchi T. Interdigestive motor activity in health and disease. Scand J Gastroenterol Suppl 1983;82:121-34.

Mukherjee TM, Williams AW. A comparative study of the ultrastructure of microvilli in the epithelium of small and large intestine of mice. J Cell Biol 1967;34(2):447-61.

Schuster MM. Simultaneous manometric recording of internal and external anal sphincteric reflexes. Johns Hopkins Med J 1965;116:70-88.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CAPÍTULO 42

FUNCIÓN GÁSTRICA

Henry J. Binder

El estómago desempeña varios papeles importantes en la nutrición del ser humano y realiza funciones secretoras, motoras y humorales. Estas actividades no son independientes, sino que representan funciones integradas necesarias para iniciar el proceso digestivo normal.

El estómago **segrega** diversos productos específicos. Además del producto gástrico más conocido, el ácido, el estómago segrega otros productos, como pepsinógeno, moco, bicarbonato, factor intrínseco y agua. Estas sustancias continúan la digestión de los alimentos que se inició con la masticación y la acción de las enzimas salivales bucales. También ayudan a proteger el estómago de lesiones. El estómago también realiza diversas funciones **motoras** que regulan la entrada de alimentos y los mezclan con las secreciones gástricas, reducen el tamaño de las partículas y participan en la salida de material parcialmente digerido hacia el duodeno. El estómago produce además dos **agentes humorales** importantes (la gastrina y la somatostatina) que ejercen funciones endocrinas y paracrinas. Estos péptidos son especialmente importantes para la regulación de la secreción gástrica.

Aunque estas funciones son importantes para el mantenimiento de una buena salud, el estómago no es imprescindible para sobrevivir. Los pacientes a los que se les ha resecado todo el estómago (es decir, gastrectomía total) por motivos no neoplásicos pueden mantener una nutrición adecuada y lograr una longevidad excelente.

ANATOMÍA FUNCIONAL DEL ESTÓMAGO

La mucosa se compone de células epiteliales de superficie y glándulas

La estructura básica de la pared del estómago es similar a la de otras regiones del tracto gastrointestinal (GI) (v. fig. 41-2); por tanto, la pared gástrica se compone de capa mucosa y muscular. El estómago puede dividirse, en función de su anatomía macroscópica, en tres **segmentos** principales (fig. 42-1): 1) una porción especializada del estómago, denominada **cardias,** que se localiza inmediatamente distal a la unión gastroesofágica y carece de células parietales secretoras de ácido. 2) El **cuerpo** es la porción más grande del estómago y su parte más proximal es el **fundus.** 3) La porción distal del estómago se denomina **antro.** El área de la superficie de la mucosa gástrica se ve aumentada significativamente por la presencia de **glándulas gástricas,** que se componen de una foseta, un cuello y una base. Estas glándulas contienen varios tipos celulares, como células mucosas, parietales, principales y endocrinas; las células endocrinas también se encuentran presentes en el cuerpo y el antro. Las células epiteliales superficiales, que poseen su propia estructura y función, segregan HCO_3^- y moco.

Existe gran heterogeneidad celular no solo *dentro* de los segmentos (p. ej., glándulas frente a células epiteliales superficiales), sino también entre segmentos del estómago. Por ejemplo, como se expone más adelante, la estructura y la función de las células epiteliales de la mucosa del antro y del cuerpo son bastante distintas. De igual modo, aunque el músculo liso parece estructuralmente similar en las regiones proximal y distal del estómago, sus funciones y sus propiedades farmacológicas difieren sustancialmente.

Cuando aumenta la secreción de jugo gástrico, aumenta la concentración de H^+ y disminuye la concentración de Na^+

Las glándulas del estómago segregan típicamente ~2 l/día de un fluido que es aproximadamente isotónico respecto al plasma sanguíneo. Como consecuencia de la heterogeneidad de la función de la mucosa gástrica, los primeros investigadores observaron que la secreción gástrica constaba de dos componentes distintos: secreción de las células parietales y de las células no parietales. Por tanto, la secreción gástrica consta de: 1) una secreción basal rica en Na^+ que se origina de las células no parietales, y 2) un componente estimulado que representa la secreción pura de las células parietales, rica en H^+. Este modelo ayuda a explicar la relación inversa entre las concentraciones luminales de Na^+ y H^+ en función de la tasa de secreción gástrica (fig. 42-2). Así, cuando la tasa de secreción gástrica es elevada (p. ej., cuando la gastrina o la histamina estimulan las células parietales), la $[H^+]$ intraluminal es elevada, mientras que la $[Na^+]$ intraluminal es relativamente baja. Cuando la tasa de secreción es baja o en situaciones clínicas en las que la secreción ácida máxima se encuentra reducida (p. ej., anemia perniciosa **N42-1**), la $[H^+]$ intraluminal es baja, mientras que la $[Na^+]$ intraluminal es alta.

La porción proximal del estómago segrega ácido, pepsinógenos, factor intrínseco, bicarbonato y moco, mientras que la porción distal libera gastrina y somatostatina

Cuerpo Los principales productos secretores de la porción proximal del estómago —ácido (protones), pepsinógenos y factor intrínseco— provienen de distintas células de las glándulas del

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N42-1 Anemia perniciosa

Colaboración de Henry Binder

La estrecha relación entre la liberación de ácido y gastrina se observa claramente en pacientes con alteraciones de la secreción ácida. En la **anemia perniciosa,** la atrofia de la mucosa gástrica en el cuerpo y la ausencia de células parietales resultan en la falta de secreción de ácido gástrico y factor intrínseco (IF). Muchos pacientes con anemia perniciosa presentan inmunidad mediada por anticuerpos frente a sus células parietales, y muchos de estos pacientes también producen autoanticuerpos frente al IF.

Como el IF es necesario para la absorción de la cobalamina en el íleon, el resultado es la absorción defectuosa de cobalamina. Contrasta que el antro es normal. Además, la concentración de gastrina plasmática se encuentra muy elevada como resultado de la ausencia de ácido intraluminal, que normalmente desencadena la liberación de somatostatina por las células D gástricas (v. págs. 868-870); esto, a su vez, inhibe la liberación de gastrina antral (v. cuadro 42-1). Como no existen células parietales, la concentración elevada de gastrina plasmática no se asocia con un aumento de la secreción ácida gástrica.

Las complicaciones clínicas del déficit de cobalamina evolucionan a lo largo de un período de años. Los pacientes desarrollan **anemia megaloblástica** (que cursa con aumento de tamaño de los eritrocitos circulantes), una forma característica de glositis y neuropatía. Los hallazgos neurológicos más precoces son los de neuropatía periférica, manifestados por parestesias y reflejos lentos, así como alteraciones de los sentidos del tacto, la vibración y la temperatura. Sin tratamiento, la enfermedad termina afectando a la médula espinal, en especial a la columna dorsal, produciendo debilidad y ataxia. También puede cursar con déficit de memoria, depresión y demencia. La administración parenteral de cobalamina revierte y evita las manifestaciones de la anemia perniciosa, pero no influye sobre las células parietales ni restablece la secreción gástrica de IF o ácido intraluminal.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

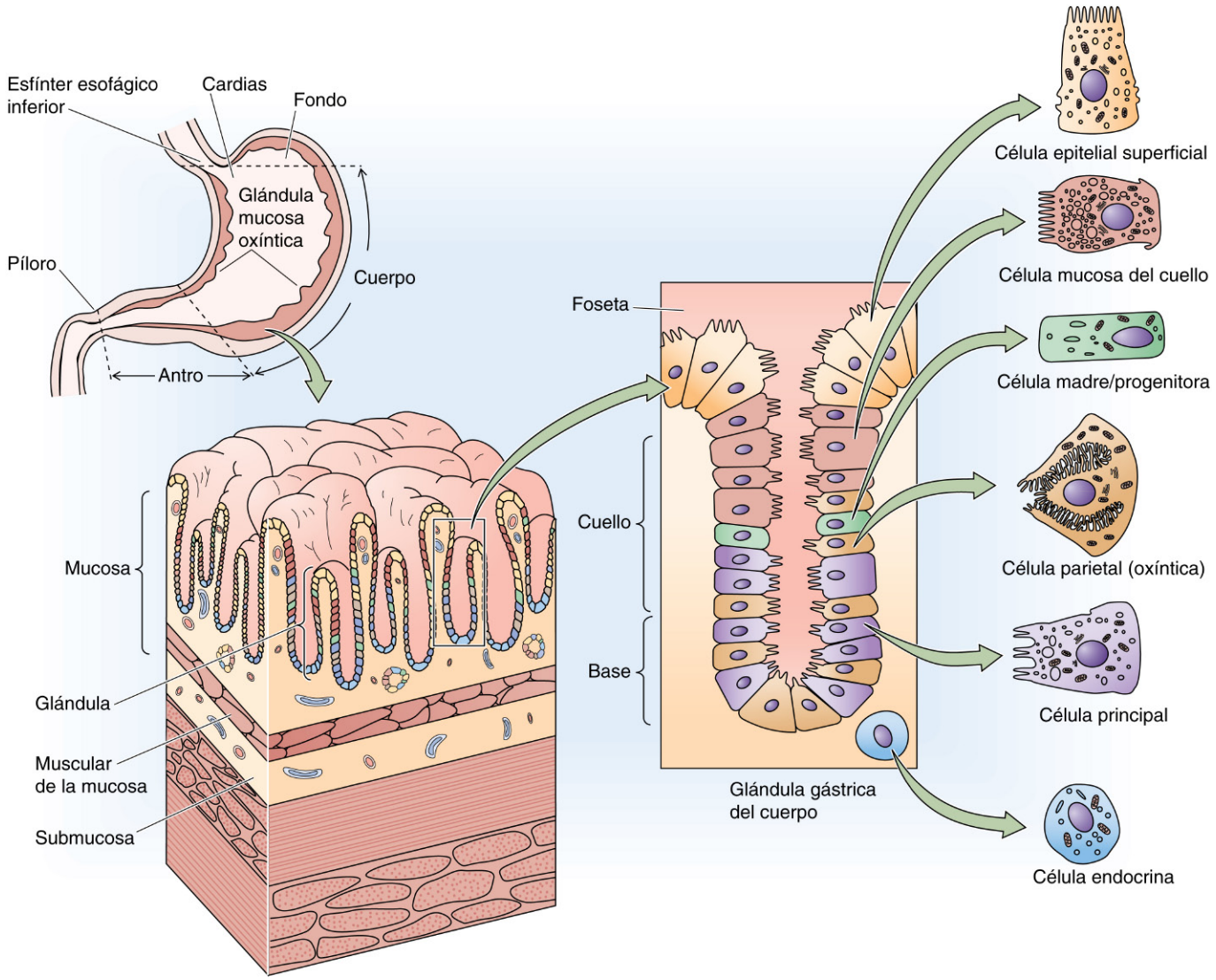


Figura 42-1 Anatomía del estómago. Se exponen las divisiones macroscópicas del estómago, así como dos vistas con aumento progresivo de una sección a través de la pared del cuerpo del estómago.

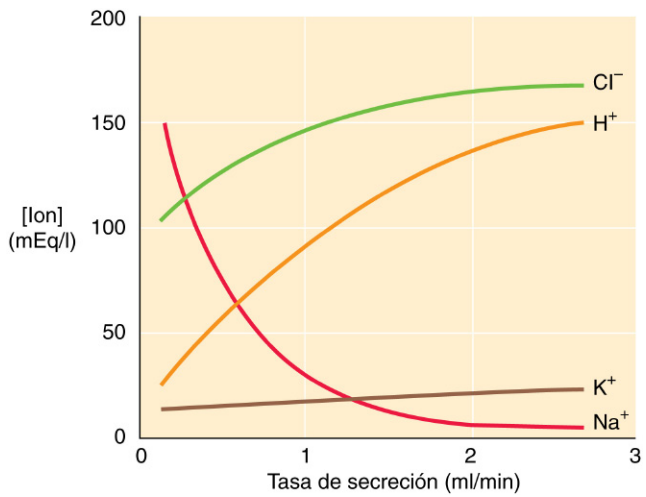


Figura 42-2 Efecto de la tasa de secreción gástrica en la composición del jugo gástrico.

cuerpo. Los dos tipos celulares principales de las glándulas gástricas del cuerpo del estómago son las células parietales y las células principales.

Las **células parietales** (o células oxínticas) segregan ácido y factor intrínseco, una glucoproteína necesaria para la absorción de cianocobalamina (vitamina B_{12}) en el íleon (v. págs. 934-937). La célula parietal posee una morfología muy característica (v. fig. 42-1). Se trata de una célula triangular grande con un núcleo localizado centralmente, abundantes mitocondrias, membranas tubulovesiculares intracelulares y estructuras canaliculares. La secreción de H^+ se aborda en el siguiente subcapítulo y la del factor intrínseco, en la página 937.

Las **células principales** (o células pépticas) segregan pepsinógenos, pero no ácido. Estas células epiteliales son considerablemente menores que las células parietales. Existe una relación estrecha entre el pH, la secreción de pepsina y la función. Las pepsinas son endopeptidasas (es decir, hidrolizan los enlaces peptídicos «internos») e inician la digestión de proteínas hidrolizando uniones peptídicas específicas. El pH luminal basal del estómago es de 4-6;

booksmedicos.org

booksmedicos.org

tras ser estimulado, el pH de las secreciones gástricas suele reducirse a <2. Cuando los valores de pH son <3, los pepsinógenos son activados rápidamente a pepsinas. El pH gástrico bajo también contribuye a evitar la colonización bacteriana del estómago desde el intestino delgado. N42-2

Además de las células parietales y las células principales, las glándulas del cuerpo del estómago también contienen **células secretoras de moco,** que se localizan en el cuello glandular (v. fig. 42-1), y cinco o seis **células endocrinas.** Entre estas células endocrinas se encuentran las **células similares a las enterocromafines (ECL),** que liberan histamina.

Antro Las glándulas del antro gástrico carecen de células parietales. Por tanto, el antro no segrega ácido ni factor intrínseco. Las glándulas de la mucosa antral contienen **células principales** y **células endocrinas;** entre las células endocrinas se incluyen las denominadas células G y células D, que segregan gastrina y somatostatina, respectivamente (v. tabla 41-1). Estas dos hormonas peptídicas funcionan como reguladores endocrinos y paracrinos de la secreción ácida. Como se expone con detalle más adelante, la **gastrina** estimula la secreción ácida gástrica a través de dos mecanismos y también actúa como factor trófico o de crecimiento importante para la proliferación de las células epiteliales GI. Como se describe con más detalle a continuación, la **somatostatina** también posee varias funciones reguladoras importantes, pero su función principal en la fisiología gástrica es la inhibición de la liberación de gastrina y de la secreción ácida de las células parietales.

Además de las células de las glándulas gástricas, el estómago también contiene células epiteliales superficiales que cubren las fosetas gástricas así como la superficie entre las fosetas. Estas células segregan HCO_3^-.

El estómago almacena alimentos, los mezcla con las secreciones gástricas, los tritura y vacía el quimo hacia el duodeno

Además de sus propiedades secretoras, el estómago también posee múltiples funciones motoras. Estas funciones son el resultado de la actividad del músculo liso gástrico y están integradas por señales neurales y hormonales. Entre las funciones motoras gástricas se encuentran el movimiento propulsivo y retrógrado de los alimentos y los líquidos, así como el movimiento no propulsivo que aumenta la presión intragástrica.

Similar a la heterogeneidad de las células epiteliales gástricas, se observa una diversidad considerable tanto en la regulación como en la contractilidad del músculo liso gástrico. El estómago posee al menos dos regiones con una actividad motora distinta; las porciones proximal y distal del estómago se comportan como entidades separadas, aunque coordinadas. En el proceso global de llenado y vaciado gástrico pueden identificarse al menos cuatro acontecimientos: 1) recepción y almacenamiento temporal de los alimentos y los líquidos de la dieta; 2) mezcla de los alimentos y el agua con los productos de secreción gástricos, incluyendo pepsina y ácido; 3) trituración de la comida para disminuir el tamaño de las partículas con el fin de aumentar la digestión y permitir el paso a través del píloro, y 4) regulación de la salida del material retenido del estómago al duodeno (es decir, vaciado gástrico del quimo) en respuesta a diversos estímulos.

Los mecanismos por los que el estómago recibe y vacía líquidos y sólidos son muy diferentes. El vaciamiento de *líquidos* es principalmente función del músculo liso de la porción *proximal* del estómago, mientras que el vaciamiento de *sólidos* está regulado por el músculo liso *antral*.

SECRECIÓN ÁCIDA

La célula parietal posee una estructura tubulovesicular especializada que aumenta el área de la membrana apical cuando la célula es estimulada para segregar ácido

En condiciones basales, la tasa de secreción ácida es baja. Las membranas tubulovesiculares se localizan en la porción apical de la célula parietal no estimulada en reposo y contienen las bombas H-K (o H,K-ATPasas) que son responsables de la secreción ácida. Tras su estimulación, la reorganización citoesquelética hace que las membranas tubulovesiculares que contienen la bomba H-K se fusionen para formar la membrana canalicular (fig. 42-3). El resultado es un aumento considerable (de 50 a 100 veces) en el área superficial de la membrana apical de la célula parietal, así como en el aspecto de las microvellosidades. Esta fusión se acompaña de la introducción de las bombas H-K, así como de los canales de K^+ y Cl^-, en la membrana canalicular. La gran cantidad de mitocondrias de las células parietales es congruente con la elevada tasa de oxidación de la glucosa y de consumo de O_2 necesarios para mantener la secreción ácida.

La bomba H-K es responsable de la secreción ácida gástrica de las células parietales

La bomba H-K de las células parietales pertenece a la familia genética de las ATPasas de tipo P (v. págs. 117-118) que incluye a la ubicua bomba Na-K (Na,K-ATPasa), presente en la membrana basolateral de prácticamente todas las células epiteliales de mamíferos y en la membrana plasmática de las células no polarizadas. Como otros miembros de esta familia de ATPasas, la bomba H-K de la célula parietal requiere tanto de la subunidad α como de la subunidad β para lograr una actividad total. La función catalítica de la bomba H-K reside en la subunidad α; sin embargo, la subunidad β se necesita para actuar sobre la membrana apical. N42-3 Las dos subunidades forman un heterodímero con interacción estrecha en el dominio extracelular.

La actividad de estas ATPasas de tipo P, incluyendo la bomba H-K gástrica, se ve afectada por inhibidores que son clínicamente importantes en el control de la secreción ácida gástrica. Los dos tipos de inhibidores de la bomba H-K gástrica son: 1) benzimidazoles sustituidos (p. ej., omeprazol), que actúa uniéndose de modo covalente a cisteínas en la superficie extracitoplasmática, y 2) sustancias que actúan como inhibidores competitivos del lugar de unión a K^+ (p. ej., el fármaco experimental SCH 28080).

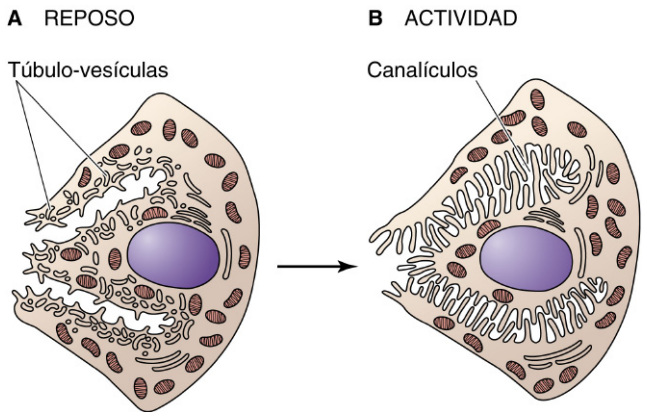


Figura 42-3 Célula parietal: en fase de reposo y tras ser estimulada.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N42-2 pH gástrico y neumonía

Colaboración de Henry Binder

Muchos pacientes hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos (UCI) reciben tratamientos antiulcerosos profilácticos (p. ej., inhibidores de la bomba de protones, como omeprazol) que inhiben la secreción de protones y, por tanto, elevan el pH gástrico. Los pacientes ingresados en la UCI sometidos a ventilación mecánica o aquellos con coagulopatías son muy susceptibles de sufrir hemorragias por úlceras gástricas de estrés, una complicación que puede contribuir de modo importante a la morbimortalidad global. Los diferentes tratamientos antiulcerosos disminuyen de modo efectivo el riesgo de sufrir úlceras de estrés. Sin embargo, al elevar el pH gástrico, estos fármacos también disminuyen la barrera frente a la colonización gástrica por bacterias gramnegativas. El reflujo esofágico y la aspiración posterior de estos microorganismos son frecuentes en estos pacientes tan enfermos, muchos de los cuales ya se encuentran inmunodeprimidos o incluso sufren compromiso mecánico por la presencia de un tubo ventilatorio. La aspiración de estas bacterias en las vías respiratorias puede producir una neumonía. Cuanto más elevado sea el pH gástrico, mayor será el riesgo de neumonía.

N42-3 Bomba H-K gástrica

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

La **subunidad α** de la bomba H-K de la célula parietal posee 1.033 aminoácidos y 10 dominios transmembrana. Es idéntica en un ~65% a la subunidad α de la bomba Na-K.

La **subunidad β,** compuesta por 290 aminoácidos, solo posee un dominio transmembrana; es idéntica en un 35-40% a la subunidad β de la bomba Na-K. Las dos subunidades forman un heterodímero con una interacción estrecha en el dominio extracelular.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CUADRO 42-1 Gastrinoma o síndrome de Zollinger-Ellison

En raras ocasiones, los pacientes con una o más úlceras presentan tasas muy elevadas de secreción ácida gástrica. La mayor secreción ácida de estos pacientes se debe con mucha frecuencia a la elevación de la concentración sérica de gastrina, liberada de un adenoma de células de islotes pancreáticos o gastrinoma (tabla 42-1). Este cuadro clínico también se conoce como **síndrome de Zollinger-Ellison (ZE).** Como la gastrina liberada de estos adenomas de células de los islotes no se encuentra bajo control fisiológico, sino que se libera de modo continuo, la secreción ácida basal se encuentra muy elevada. Sin embargo, la administración intravenosa de pentagastrina (una gastrina sintética compuesta por los últimos cuatro aminoácidos de la gastrina más la β-alanina) produce únicamente una elevación modesta de la secreción ácida gástrica. El omeprazol, un inhibidor potente de la bomba H-K de la célula parietal, es un fármaco efectivo para controlar el gran aumento de la secreción ácida gástrica en pacientes con gastrinoma y ayuda, por tanto, a la cicatrización de las úlceras gástricas y duodenales.

A diferencia de los pacientes con gastrinoma o síndrome ZE, otros pacientes con **úlcera duodenal** poseen concentraciones séricas de gastrina casi normales. Sus tasas de secreción ácida basales se encuentran levemente incrementadas, pero aumentan de modo importante en respuesta a la pentagastrina.

Los pacientes con **anemia perniciosa** N42-1 carecen de células parietales y, por tanto, no pueden segregar los H^+ necesarios para estimular las células D antrales (v. fig. 42-8). Como consecuencia, la liberación de somatostatina a partir de las células D es baja, lo que resulta en una mínima inhibición tónica de la liberación de gastrina a partir de las células G. Así pues, estos pacientes poseen concentraciones séricas de gastrina muy elevadas, pero prácticamente sin secreción de H^+ (v. tabla 42-1).

TABLA 42-1 Concentración sérica de gastrina y tasas de secreción ácida gástrica

	GASTRINA SÉRICA (pg/ml)	SECRECIÓN DE H^+ (mEq/h)	
		BASAL	TRAS PENTAGASTRINA
Normal	35	0,5-2,0	20-35
Úlcera duodenal	50	1,5-7,0	25-60
Gastrinoma	500	15-25	30-75
Anemia perniciosa	350	0	0

El **omeprazol** es un inhibidor potente de la actividad de la bomba H-K de las células parietales y es un fármaco sumamente eficaz para controlar la secreción ácida gástrica tanto en individuos normales como en pacientes con estados hipersecretores (cuadro 42-1). Además, los inhibidores de la bomba H-K han resultado útiles para comprender mejor la función de estas bombas. Así, la ouabaína, un potente inhibidor de la bomba Na-K, no inhibe la bomba H-K gástrica, mientras que el omeprazol no inhibe la bomba Na-K. La bomba H-K *colónica,* cuya subunidad α posee una secuencia de aminoácidos parecida, aunque no idéntica, a la de la bomba Na-K y a la de la bomba H-K de la célula parietal, es inhibida parcialmente por ouabaína pero no por omeprazol.

El paso clave en la secreción ácida gástrica es la extrusión de H^+ en la luz de la glándula gástrica, en intercambio por K^+ (fig. 42-4).

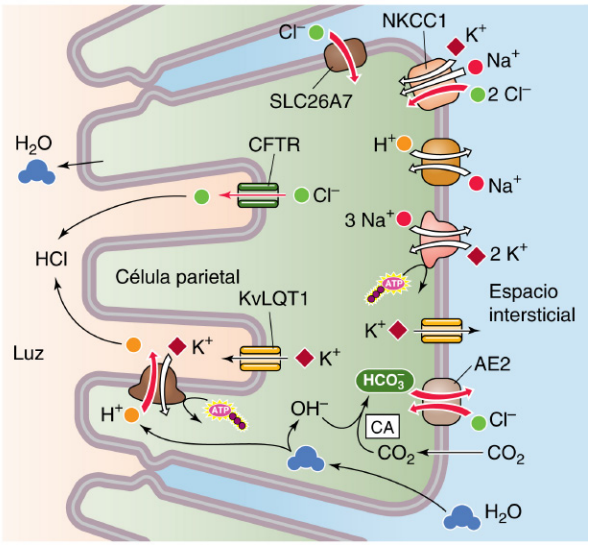


Figura 42-4 Secreción ácida por las células parietales. Cuando la célula parietal es estimulada, las bombas H-K expulsan H^+ hacia la luz de la glándula gástrica, que son intercambiados por K^+. El K^+ vuelve a la luz a través de canales de K^+. La anhidrasa carbónica (CA) proporciona los H^+ que han sido eliminados por la bomba H-K, a medida que el HCO_3^- abandona el citoplasma a través del intercambiador aniónico basolateral (AE2). El Cl^- penetra a través de la membrana basolateral a través del AE2, el cotransportador NKCC1 de Na/K/Cl y el intercambiador electrogénico SLC26A7; el Cl^- abandona el citoplasma a través de canales CFTR (y quizás de ClC) apicales.

El K^+ captado por las células parietales es reciclado a la luz a través de canales de K^+. El resultado final del proceso es el movimiento pasivo de Cl^- a la luz glandular. El resultado neto es la secreción de HCl. La secreción de ácido a través de la membrana apical por la bomba H-K resulta en la elevación del pH de la célula parietal. La respuesta adaptativa a este aumento del pH incluye la captación pasiva de CO_2 y H_2O, que son convertidos en HCO_3^- y H^+ por la enzima **anhidrasa carbónica** (v. pág. 630). El H^+ es el sustrato de la bomba H-K. El HCO_3^- sale a través de la membrana basolateral por medio de un intercambiador Cl-HCO_3 (AE2 o SLC4A2), que también aporta parte del Cl^- necesario para el movimiento neto de HCl a través de la membrana canalicular/apical. El intercambiador basolateral Na-H puede participar en la regulación del pH intracelular, en especial en condiciones basales.

Tres secretagogos (acetilcolina, gastrina e histamina) inducen de modo directo e indirecto la secreción ácida por las células parietales

La acción de los secretagogos sobre la secreción ácida gástrica tiene lugar por medio de al menos dos mecanismos paralelos y quizás redundantes (fig. 42-5). Mediante el primero, la acetilcolina (ACh), la gastrina y la histamina se unen **directamente** a sus respectivos receptores en la membrana de la célula parietal y estimulan sinérgicamente la secreción ácida. La ACh (v. fig. 14-8) es liberada de las terminaciones del nervio vago (nervio craneal X) y, como se expone más adelante, la gastrina es liberada de las células G. La histamina es sintetizada a partir de la histidina en las células ECL de la lámina propia (v. fig. 13-8*B*). Mediante el segundo mecanismo, la ACh y la gastrina inducen **indirectamente** la secreción ácida como resultado de la estimulación de la liberación de histamina por parte de las células ECL.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

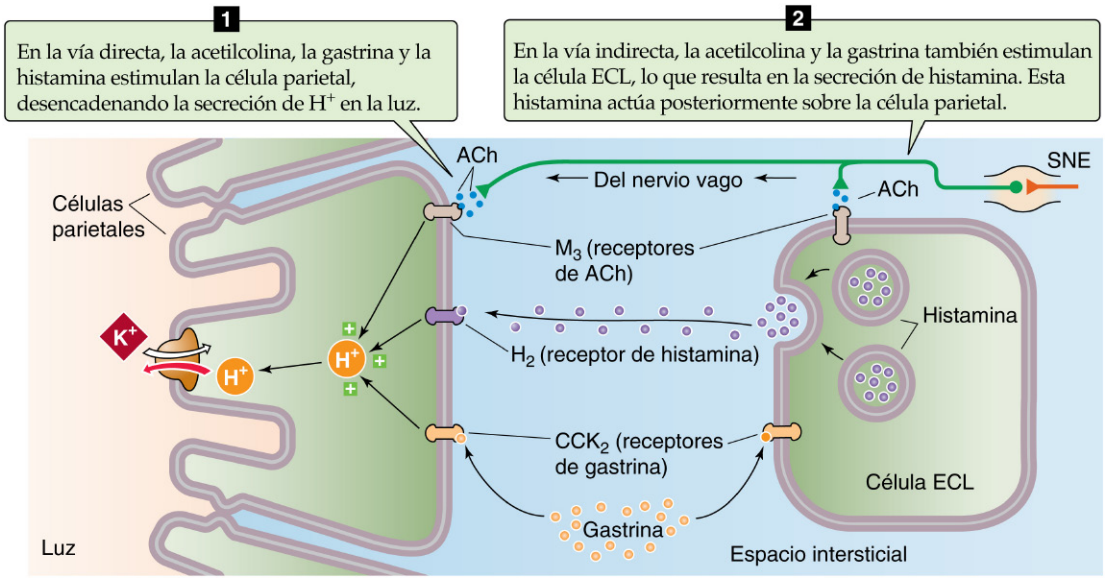


Figura 42-5 Acciones directas e indirectas de los tres secretagogos de ácido: ACh, gastrina e histamina.

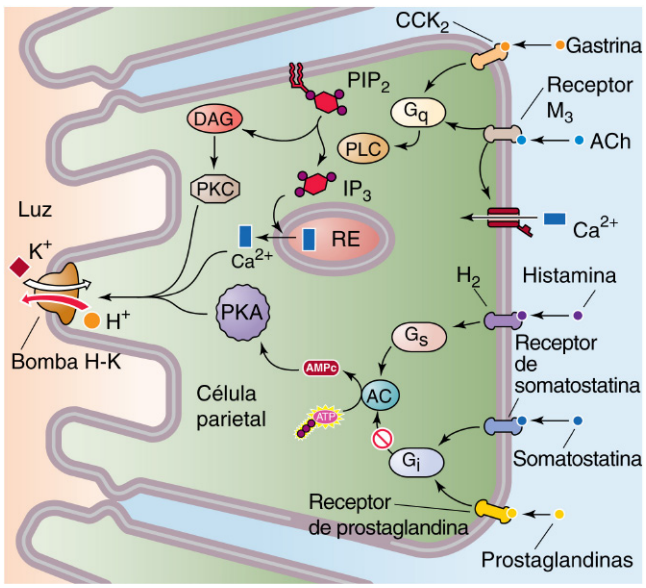


Figura 42-6 Receptores y vías de señalización en la célula parietal. La célula parietal posee receptores distintos para tres secretagogos de ácido. La ACh y la gastrina se unen a receptores específicos (M_3 y CCK_2, respectivamente) acoplados a la proteína G $G\alpha_q$. El resultado es la activación de PLC, que finalmente conduce a la activación de la PKC y a la liberación de Ca^{2+}. La histamina se une a un receptor de H_2, acoplado a través de $G\alpha_s$ a la adenilato-ciclasa (AC). El resultado es la producción de AMPc y la activación de la PKA. Dos inhibidores de la secreción ácida, la somatostatina y las prostaglandinas, se unen a receptores distintos acoplados a $G\alpha_i$. RE, retículo endoplasmático.

Los tres secretagogos de ácido actúan a través de Ca^{2+}/diacilglicerol o a través de AMPc

La estimulación de la secreción ácida por ACh, gastrina e histamina está mediada por una serie de procesos intracelulares de transducción de señal similares a los responsables de la acción de otros agonistas en otros sistemas celulares. Los tres secretagogos se unen a receptores específicos acoplados a proteína G de la membrana de la célula parietal (fig. 42-6).

La **ACh** se une a un receptor muscarínico M_3 (v. págs. 341-342) de la membrana basolateral de la célula parietal. Este receptor de ACh se encuentra acoplado a una proteína de unión a GTP ($G\alpha_q$) y activa la fosfolipasa C (PLC), que transforma el fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato (PIP_2) en inositol 1,4,5-trisfosfato (IP_3) y diacilglicerol (DAG; v. pág. 58). El IP_3 produce liberación de Ca^{2+} de las reservas internas, que a continuación probablemente actúa a través de una proteína-cinasa dependiente de calmodulina (v. pág. 60). El DAG activa la proteína-cinasa C (PKC). El receptor M_3 también activa un canal de Ca^{2+}.

La **gastrina** se une a un receptor específico de la célula parietal que ha sido identificado como el receptor de gastrina-colecistocinina de tipo 2 (CCK_2). Se han identificado dos receptores de CCK relacionados, CCK_1 y CCK_2. Aproximadamente el 50% de sus secuencias de aminoácidos son idénticas y ambos están acoplados a proteína G. El receptor CCK_2 posee idéntica afinidad por la gastrina y la CCK. Por el contrario, la afinidad del receptor CCK_1 por la CCK es tres veces superior a la afinidad por la gastrina. Estas observaciones y la disponibilidad de antagonistas de receptores están comenzando a aclarar los efectos paralelos (aunque en ocasiones opuestos) de la gastrina y la CCK sobre varios aspectos de la función GI. El receptor CCK_2 se acopla a una $G\alpha_q$ y activa la misma vía de la PLC que la ACh; este proceso produce un aumento de la $[Ca^{2+}]_i$ y la activación de la PKC.

El receptor de **histamina** de la célula parietal es un receptor H_2 acoplado a la proteína de unión a GTP, $G\alpha_s$. La activación provocada por la histamina del complejo receptor-proteína G estimula la enzima adenilato-ciclasa, que a su vez genera AMPc. La activación resultante de la proteína-cinasa A produce fosforilación de algunas proteínas de las células parietales, incluyendo la bomba H-K.

Las células G antrales y duodenales liberan gastrina, mientras que las células ECL del cuerpo liberan histamina

La presencia de una hormona gástrica que estimula la secreción ácida fue propuesta por primera vez en 1905. Las pruebas directas de dicho factor se obtuvieron en 1938. En 1964, Gregory y Tracey aislaron y purificaron la gastrina y determinaron su secuencia de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

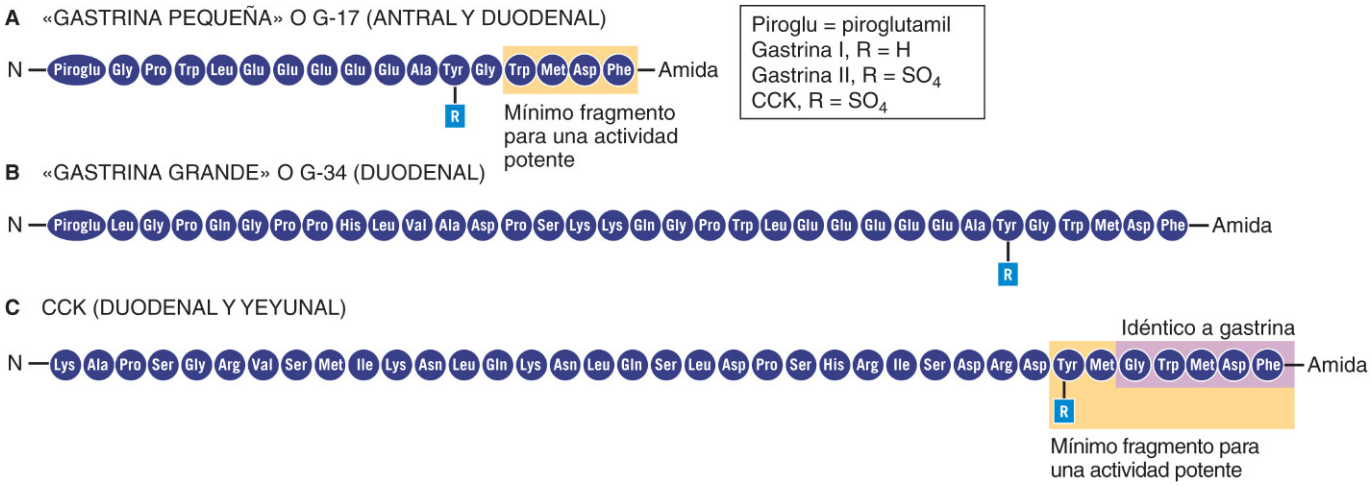


Figura 42-7 **A,** Un único gen codifica un péptido de 101 aminoácidos que es procesado a G-17 («gastrina pequeña») y G-34 («gastrina grande»). La glutamina N-terminal es modificada para crear un residuo piroglutamil. La fenilalanina C-terminal es amidada. Estas modificaciones hacen que la hormona sea resistente a carboxi- y aminopeptidasas. **B,** Los 16 últimos aminoácidos de la G-34 son idénticos a los 16 últimos aminoácidos de la G-17. Tanto la G-17 como la G-34 pueden *no sulfatarse* (gastrina I) o *sulfatarse* (gastrina II). **C,** Los cinco últimos aminoácidos de la CCK son idénticos a los de la G-17 y la G34.

aminoácidos. La gastrina posee tres efectos principales sobre las células GI: 1) estimula la secreción ácida de las células parietales (v. fig. 42-5); 2) libera histamina de las células ECL, y 3) regula el crecimiento de la mucosa en el cuerpo del estómago, así como en el intestino delgado y el intestino grueso.

La gastrina existe en varias formas diferentes, pero las dos formas principales son la G-17 o «gastrina pequeña», un péptido lineal de 17 aminoácidos (fig. 42-7*A*), y la G-34 o «gastrina grande», un péptido de 34 aminoácidos (v. fig. 42-7*B*). Un único gen codifica un péptido de 101 aminoácidos. Durante la modificación postraduccional de la gastrina tienen lugar varios pasos de escisión y amidación C-terminal (es decir, adición de un $-NH_2$ al C terminal), un proceso que tiene lugar en el retículo endoplasmático, en la región trans del aparato de Golgi y en gránulos secretores maduros e inmaduros. El producto final de esta modificación postraduccional es la G-17 o la G-34. El residuo de tirosina puede ser sulfatado (la denominada gastrina II) o no sulfatado (gastrina I); las dos formas son igualmente activas y se encuentran presentes en cantidades iguales. La gastrina y la **CCK,** una hormona relacionada, poseen secuencias de tetrapéptidos C-terminales idénticas (v. fig. 42-7*C*) que poseen todas las actividades biológicas de la gastrina y la CCK. Tanto la G-17 como la G-34 se encuentran presenten en el plasma sanguíneo y sus concentraciones plasmáticas reflejan principalmente sus tasas de degradación. Así, aunque la G-17 es más activa que la G-34, esta última se degrada a un ritmo considerablemente menor que la G-17. Como consecuencia, la infusión de una misma cantidad de G-17 o G-34 produce aumentos comparables de la secreción ácida gástrica.

Las células endocrinas especializadas antrales y duodenales sintetizan cada tipo de gastrina. Las **células G antrales** son la principal fuente de G-17, mientras que las **células G duodenales** son la fuente más importante de G-34. Un detalle inusual es que las células G antrales responden a estímulos tanto luminales como basolaterales (fig. 42-8). Las células G antrales, denominadas células endocrinas de *tipo abierto,* poseen microvellosidades en la membrana de su superficie apical. Estas células G liberan gastrina en respuesta a aminoácidos y péptidos luminales, así como en respuesta al **péptido liberador de gastrina (GRP),** un péptido de 27 aminoácidos liberado por las terminaciones del nervio vago. Como se expone a continuación, la liberación de gastrina es inhibida por la somatostatina, que es liberada por las células D adyacentes.

Las **células ECL** del **cuerpo** del estómago sintetizan histamina. El papel fundamental de la histamina y de las células ECL es compatible con la observación de que los antagonistas de receptores H_2 (es decir, los bloqueantes H_2), como la cimetidina y la ranitidina, no solo bloquean la acción directa de la histamina en las células parietales sino que también inhiben de manera importante la secreción ácida estimulada por ACh y gastrina (que activan las células ECL). La eficacia de los bloqueantes H_2 para controlar la secreción ácida tras la estimulación por la mayoría de los agonistas es un hecho demostrado en el ser humano.

Las células D gástricas liberan somatostatina, el inhibidor central de la secreción ácida

La secreción ácida gástrica está controlada estrechamente no solo por las vías estimuladoras expuestas anteriormente sino también por vías inhibidoras. En la principal vía inhibidora participa la liberación de **somatostatina,** una hormona polipeptídica sintetizada en las células D del antro y el cuerpo del estómago. La somatostatina también es sintetizada por las células δ de los islotes pancreáticos (v. pág. 1035) y las neuronas hipotalámicas (v. págs. 993-994). La somatostatina se encuentra en dos formas, SS-28 y SS-14, que poseen extremos C terminales idénticos. La forma predominante en el tracto GI es la SS-28.

La somatostatina inhibe la secreción ácida gástrica mediante mecanismos directos e indirectos (v. fig. 42-8). En la **vía directa,** la somatostatina sintetizada por dos fuentes diferentes se une a un receptor acoplado a $G\alpha_i$ (SST) en la membrana basolateral de la célula parietal e inhibe la adenilato-ciclasa. El efecto neto es la antagonización del efecto estimulador de la histamina y, por tanto, la inhibición de la secreción ácida por las células parietales. La fuente de esta somatostatina puede ser *paracrina* (es decir, proveniente de las células D presentes en el cuerpo del estómago, próximas a las células parietales) o *endocrina* (es decir, a partir de las células D del antro). Sin embargo, existe una diferencia importante en el mecanismo activador de las células D en el cuerpo y el antro. Los mecanismos neurales y hormonales estimulan las células D del

booksmedicos.org

booksmedicos.org

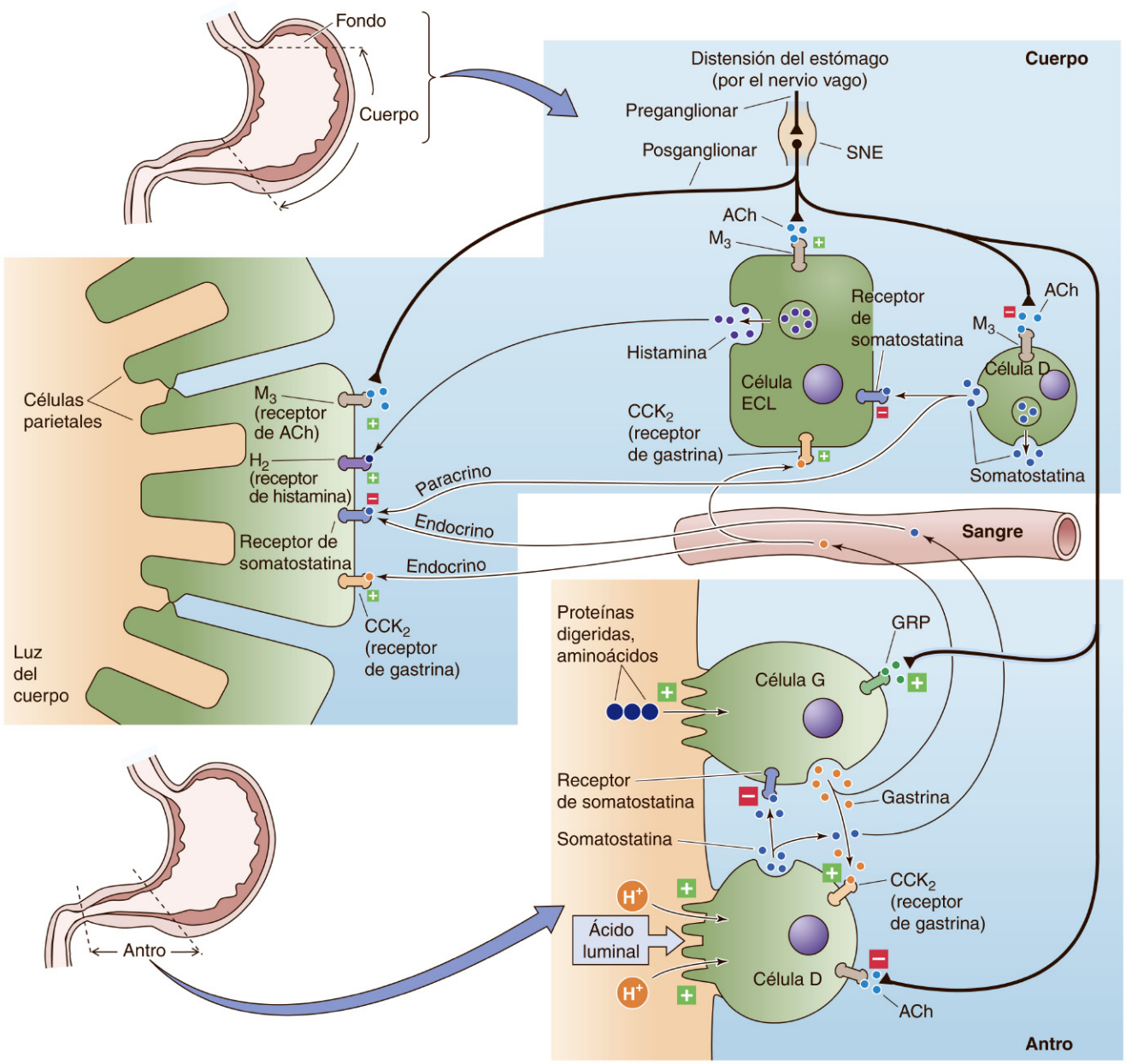


Figura 42-8 Regulación de la secreción ácida gástrica. En el **cuerpo** del estómago, el nervio vago no solo estimula la célula parietal directamente al liberar ACh, también estimula las células ECL y las células D. La estimulación vagal de las células ECL favorece la secreción ácida gástrica a través del aumento de la liberación de histamina. La estimulación vagal de las células D también favorece la secreción ácida gástrica al inhibir la liberación de somatostatina, que de otra manera inhibiría, mediante mecanismos paracrinos, la liberación de histamina de las células ECL y la secreción de ácido por las células parietales. En el **antro** del estómago, el nervio vago estimula tanto las células G como las células D. El nervio vago estimula las células G a través del GRP, favoreciendo la liberación de gastrina. Esta gastrina provoca la secreción de ácido gástrico a través de dos mecanismos endocrinos: directamente a través de la célula parietal e indirectamente a través de la célula ECL, que libera histamina. La estimulación vagal de las células D por medio de la ACh inhibe la liberación de somatostatina, que de otra manera inhibiría, por mecanismos paracrinos, la liberación de gastrina por parte de las células G y, por un mecanismo endocrino, la secreción ácida por las células parietales. Los H^+ luminales estimulan directamente las células D para que liberen somatostatina, que inhibe la liberación de gastrina por parte de las células G, reduciendo la secreción ácida gástrica (retroalimentación negativa). Además, los productos de la digestión de proteínas (es decir, péptidos y aminoácidos) estimulan directamente las células G para que liberen gastrina, que estimula la secreción ácida gástrica (retroalimentación positiva).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

cuerpo (que no puede detectar el pH intraluminal), mientras que la disminución del pH intraluminal estimula las células D del *antro*.

La somatostatina también actúa a través de dos **vías indirectas,** por un mecanismo paracrino en ambos casos. En el cuerpo del estómago, las células D liberan somatostatina, lo que inhibe la liberación de *histamina* a partir de las células ECL (fig. 42-8). Como la histamina es un secretagogo de ácido, la somatostatina reduce la secreción ácida gástrica. En el antro del estómago, las células D liberan somatostatina, que inhibe la liberación de *gastrina* a partir de las células G. Como la gastrina es otro secretagogo de ácido, la somatostatina también reduce la secreción ácida gástrica por esta ruta. La gastrina liberada por la célula G actúa a modo de retroalimentación sobre ella misma al estimular a las células D para que liberen la somatostatina inhibidora.

La presencia de múltiples mecanismos por los que la somatostatina inhibe la secreción ácida es otro ejemplo de las *vías reguladoras redundantes* que controlan la secreción ácida. El conocimiento de la regulación de la liberación de somatostatina a partir de las células D está evolucionando lentamente, pero parece que la gastrina estimula la liberación de somatostatina, mientras que los agonistas colinérgicos inhiben la liberación de somatostatina.

Varias prostaglandinas y hormonas entéricas («enterogastrona») inhiben la secreción ácida gástrica

Múltiples procesos duodenales y yeyunales participan en los mecanismos de retroalimentación negativa que inhiben la secreción ácida gástrica. Las soluciones duodenales grasas, ácidas e hiperosmolares son inhibidores potentes de la secreción ácida gástrica. De estos inhibidores, los lípidos son los más potentes, pero los ácidos también son muy importantes. Se ha sugerido que varias hormonas son mediadores de esta inhibición ácida (tabla 42-2). Entre ellas se incluyen la CCK, la secretina (v. pág. 889), el péptido intestinal vasoactivo (VIP; v. fig. 13-9), el péptido inhibidor gástrico (GIP), la neurotensina (v. fig. 13-9) y el péptido YY (v. pág. 892). Aunque cada una de ellas inhibe la secreción ácida tras su administración sistémica, ninguna se ha establecido *claramente* como la única «enterogastrona» fisiológica.

Hay datos que indican que la **secretina,** que es liberada por las células S duodenales, puede desempeñar un papel importante en la inhibición de la secreción ácida gástrica tras la entrada de grasa y ácido en el duodeno. La secretina parece reducir la secreción ácida a través de al menos tres mecanismos: 1) inhibición de la liberación de gastrina antral; 2) estimulación de la liberación de somatostatina, y 3) supresión directa del proceso secretor de H^+ de las células parietales.

TABLA 42-2 Hormonas entéricas que inhiben la secreción gástrica de H^+

HORMONA	FUENTE
CCK	Células I del duodeno y el yeyuno y neuronas del íleon y el colon
Secretina	Células S del intestino delgado
VIP	Neuronas del SNE
GIP	Células K del duodeno y el yeyuno
Neurotensina	Células endocrinas del íleon
Péptido YY	Células endocrinas del íleon y el colon
Somatostatina	Células D del estómago y el duodeno, células δ de los islotes pancreáticos

La presencia de ácidos grasos luminales estimula la secreción de GIP y CCK por parte de las células enteroendocrinas duodenales y de la porción proximal de intestino delgado. El **GIP** reduce la secreción ácida directamente al inhibir la secreción ácida de las células parietales e indirectamente al inhibir la liberación antral de gastrina. El GIP también posee la importante función de estimular la liberación de insulina por las células de los islotes pancreáticos en respuesta a la glucosa y los ácidos grasos duodenales y, por ello, a menudo se denomina polipéptido insulinotrópico dependiente de glucosa (v. pág. 1041). La CCK participa en la inhibición por retroalimentación de la secreción ácida al reducir directamente la secreción ácida de las células parietales. Por último, algunos datos indican que un reflejo neural suscitado en el duodeno en respuesta al ácido también inhibe la secreción ácida gástrica.

La **prostaglandina E_2 (PGE_2)** inhibe la secreción ácida de las células parietales, probablemente debido a la inhibición de la activación dependiente de histamina de la función de las células parietales en una localización distal al receptor de histamina. Se cree que la PGE_2 se une a un receptor EP_3 de la membrana basolateral de la célula parietal (v. fig. 42-6) y estimula una $G\alpha_i$ que a su vez inhibe la adenilil ciclasa. Además, las prostaglandinas también inhiben indirectamente la secreción ácida gástrica al reducir la liberación de histamina de las células ECL y la liberación de gastrina de las células G antrales.

La comida desencadena tres fases de la secreción ácida

Estado basal La secreción ácida gástrica se produce a lo largo del día y de la noche. Tras las comidas se producen elevaciones importantes de la secreción ácida, mientras que la tasa de secreción ácida entre ingestas es baja (es decir, en la fase interdigestiva). Este período interdigestivo sigue un ritmo circadiano; la secreción ácida es mínima por la mañana antes de despertarse y es máxima por la tarde. La secreción ácida es función directa del número de células parietales y también se ve influida, al menos parcialmente, por el peso corporal. Así, los hombres presentan tasas más elevadas de secreción ácida basal que las mujeres. En los individuos sanos también se observa una variabilidad considerable en la secreción ácida basal y el pH intragástrico de reposo puede variar de 3 a 7 (v. cuadro 42-1).

A diferencia de la baja tasa de secreción ácida durante el período basal o interdigestivo, la secreción ácida aumenta considerablemente al comer (fig. 42-9). La regulación de la secreción ácida gástrica se ha estudiado principalmente en situación de ayuno, un estado en el que el pH intragástrico es relativamente bajo debido a la tasa de secreción basal de H^+ y a la ausencia de alimentos que normalmente amortiguan el ácido gástrico secretado. La administración experimental de un secretagogo en estado de ayuno estimula por tanto las células parietales y disminuye aún más el pH intragástrico. Sin embargo, el pH intragástrico puede variar considerablemente tras una comida a pesar de la estimulación de la secreción ácida. El motivo es que el pH gástrico depende no solo de la secreción ácida gástrica, sino también de la potencia de amortiguación (v. pág. 629) de los alimentos y la tasa de vaciamiento gástrico tanto de ácidos como de material parcialmente digerido en el duodeno.

La regulación de la secreción ácida durante una comida puede caracterizarse mejor teniendo en cuenta tres fases separadas pero interrelacionadas: la fase *cefálica,* la fase *gástrica* y la fase *intestinal*. Las fases cefálica y gástrica son muy importantes. La regulación de la secreción ácida incluye los mecanismos estimuladores e inhibidores expuestos anteriormente (v. fig. 42-8). La ACh, la gastrina y

booksmedicos.org

booksmedicos.org

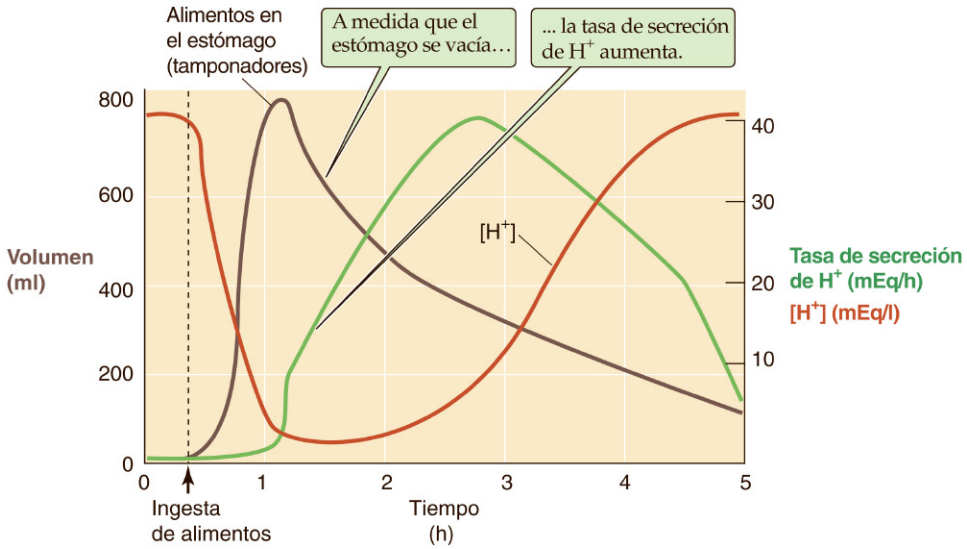


Figura 42-9 Efecto de la ingesta sobre la secreción ácida gástrica. La ingesta de alimentos produce una caída importante de la [H⁺] gástrica porque los alimentos tamponan los H⁺ preexistentes. Sin embargo, a medida que los alimentos abandonan el estómago y a medida que aumenta la tasa de secreción de H⁺, la [H⁺] aumenta lentamente hasta alcanzar sus niveles «interdigestivos».

la histamina estimulan la secreción ácida, mientras que la somatostatina inhibe la secreción ácida gástrica.

Aunque durante décadas se ha dividido la secreción ácida durante una comida en tres fases, dicho abordaje es un tanto artificial debido al importante solapamiento en la regulación de la secreción ácida. Por ejemplo, el nervio vago es el factor central de la fase cefálica, pero también es importante para el reflejo vagovagal, que es parte de la fase gástrica. De modo similar, la liberación de gastrina es un componente importante de la fase gástrica, pero la estimulación vagal durante la fase cefálica también induce la liberación de gastrina antral. Por último, el desarrollo de un modelo de consenso se ve dificultado por las diferencias importantes en la regulación de la fase gástrica de la secreción ácida en humanos, perros y roedores.

Fase cefálica El olor, la vista, el gusto, el pensamiento y la ingesta de comida inician la fase cefálica, mediada principalmente por el nervio vago (v. fig. 42-8). Aunque la fase cefálica ha sido estudiada desde hace mucho tiempo en modelos experimentales con animales, especialmente en perros por Pavlov, estudios más recientes **N42-4** con alimentación simulada han confirmado y extendido el conocimiento del mecanismo de la fase cefálica de la secreción ácida en los seres humanos. Los estímulos sensoriales mencionados anteriormente activan el **núcleo motor dorsal del vago** en el bulbo raquídeo (v. pág. 339) y, por tanto, estimulan los nervios eferentes preganglionares parasimpáticos. La hipoglucemia inducida por la insulina también estimula el nervio vago y por ello favorece la secreción ácida.

La estimulación del nervio vago resulta en cuatro acontecimientos fisiológicos diferentes (ya descritos en la fig. 42-8) que en conjunto dan lugar al aumento de la secreción ácida gástrica. En primer lugar, en el cuerpo del estómago, las neuronas preganglionares vagales liberan ACh, que estimula directamente la secreción de H⁺ por las células parietales. En segundo lugar, en la lámina propia del cuerpo del estómago, la ACh liberada por las terminaciones vagales desencadena la liberación de histamina por parte de las células ECL, lo que estimula la secreción ácida. En tercer lugar, en el antro, las neuronas vagales posganglionares parasimpáticas *peptidérgicas,* así como otras neuronas del sistema nervioso entérico (SNE), liberan GRP, que induce liberación de gastrina por parte de las células G antrales. Esta gastrina estimula la secreción ácida gástrica de modo directo actuando sobre las células parietales e indirectamente al estimular la liberación de histamina por parte de las células ECL. En cuarto lugar, tanto en el antro como en el cuerpo el nervio vago inhibe las células D, lo que reduce la liberación de somatostatina por parte de las células D y disminuye la inhibición de fondo de la liberación de gastrina. Por tanto, la fase cefálica estimula la secreción ácida directamente e indirectamente al actuar sobre la célula parietal. La fase cefálica representa aproximadamente el *30% del total de la secreción ácida* y tiene lugar antes de que entre alimento en el estómago.

Una de las técnicas quirúrgicas para el tratamiento de la enfermedad ulcerosa péptica es la sección del nervio vago (vagotomía) para inhibir la secreción ácida gástrica. Aunque se realiza en pocas ocasiones, debido principalmente a la existencia de numerosos fármacos eficaces disponibles para tratar la enfermedad ulcerosa péptica, la técnica resulta efectiva en casos seleccionados. Como la estimulación vagal afecta a varias funciones GI además de a la secreción ácida de las células parietales, los efectos secundarios de la vagotomía comprenden un retraso en el vaciamiento gástrico y diarrea. Las vagotomías selectivas (seccionando *únicamente* las fibras vagales que inervan las células parietales) minimizan estos efectos adversos.

Fase gástrica La entrada de alimentos en el estómago inicia los dos estímulos principales para la fase gástrica de la secreción ácida (fig. 42-10). En primer lugar, la comida distiende la mucosa gástrica, lo que activa el reflejo vagovagal, así como reflejos locales del SNE. En segundo lugar, las proteínas digeridas parcialmente estimulan las células G antrales.

La **distensión** de la pared gástrica (tanto en el cuerpo como en el antro) secundaria a la entrada de alimentos en el estómago suscita dos vías distintas mediadas por un mecanismo neural. La primera es la activación del **reflejo vagovagal** (v. pág. 857), que consiste en que la distensión de la pared gástrica activa una vía *aferente* vagal, que resulta en una respuesta *eferente* vagal desde el núcleo dorsal del nervio vago. La estimulación de la secreción ácida en respuesta a este estímulo eferente vagal tiene lugar a través de las mismas cuatro vías paralelas que se encuentran operativas cuando

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N42-4 Ivan Petrovich Pavlov

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

Los experimentos clásicos que demostraron la fase cefálica de la secreción salival y gástrica en los perros fueron obra de Ivan Petrovich Pavlov. Pavlov recibió el premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1904 por su contribución a la fisiología digestiva. Para más información acerca de Pavlov y el trabajo con el que consiguió el premio Nobel, visite http://www.nobel.se/medicine/laureates/1904/index.html (consultado en septiembre de 2014).

BIBLIOGRAFÍA

Wood JD. The first Nobel Prize for integrative systems physiology: Ivan Petrovich Pavlov, 1904. Physiology 2004;19:326-30.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

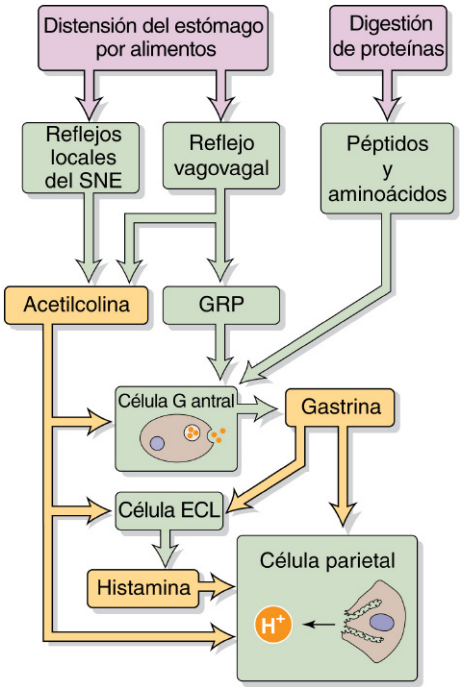


Figura 42-10 Fase gástrica de la secreción ácida gástrica. Los alimentos en el estómago estimulan la secreción ácida gástrica a través de dos mecanismos principales: el estiramiento mecánico y la presencia de fragmentos de proteínas digeridas (peptonas).

el nervio vago es activado durante la fase cefálica (v. fig. 42-8). En la segunda, la distensión de la pared gástrica también activa una **vía local del SNE** que libera ACh, activando, por tanto, la secreción ácida de las células parietales.

La presencia de **proteínas digeridas parcialmente** (peptonas) o aminoácidos en el antro estimula directamente las células G para que liberen gastrina (v. fig. 42-8). Las proteínas intactas no producen ningún efecto. La secreción ácida y la activación de pepsinógeno están relacionadas mediante un mecanismo de retroalimentación positiva. Como se expone más adelante, un pH bajo favorece la conversión de pepsinógeno a pepsina. La pepsina digiere las proteínas y las transforma en peptonas, que favorecen la liberación de gastrina. Por último, la gastrina favorece la secreción ácida, lo que cierra el circuito de retroalimentación positiva. Ni los hidratos de carbono ni los lípidos participan en la regulación de la secreción ácida gástrica. Algunos componentes del vino, la cerveza y el café estimulan la secreción ácida por este mecanismo relacionado con las células G.

Además de las dos vías estimuladoras que actúan durante la fase gástrica, una tercera vía *inhibe* la secreción ácida gástrica por un mecanismo de retroalimentación negativa clásica, ya mencionado antes en la descripción de la figura 42-8. El pH intragástrico bajo estimula la liberación de somatostatina por parte de las células D antrales. Como la somatostatina inhibe la liberación de gastrina por las células G, el efecto neto es una reducción de la secreción ácida gástrica. La eficacia del pH bajo para inhibir la liberación de gastrina se pone de relieve por la siguiente observación: aunque las peptonas normalmente son un estímulo potente para la liberación de gastrina, son incapaces de estimular la liberación de gastrina cuando el pH intraluminal del antro se mantiene en 1,0 o tras la infusión de somatostatina.

La fase gástrica de la secreción ácida, que se produce principalmente como resultado de la liberación de gastrina, representa el *50-60% del total de la secreción ácida gástrica*.

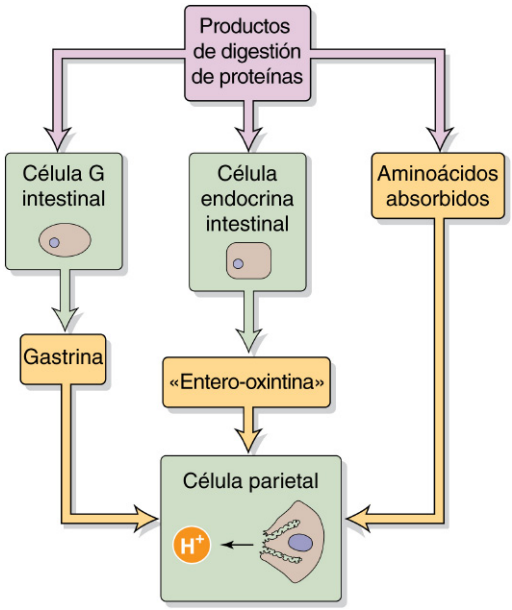


Figura 42-11 Fase intestinal de la secreción ácida gástrica. Los fragmentos de proteínas digeridas (peptonas) en el intestino delgado proximal estimulan la secreción ácida gástrica mediante tres mecanismos principales.

Fase intestinal La presencia de aminoácidos y péptidos parcialmente digeridos en la porción proximal del intestino delgado estimula la secreción ácida por tres mecanismos (fig. 42-11). En primer lugar, estas peptonas estimulan la secreción de gastrina por las células G duodenales, al igual que las peptonas estimulan las células G antrales en la fase gástrica. En segundo lugar, las peptonas estimulan una célula endocrina desconocida para que libere una señal humoral adicional que se conoce como entero-oxintina. La naturaleza química de este compuesto todavía no se ha identificado. En tercer lugar, los aminoácidos absorbidos por la porción proximal del intestino delgado estimulan la secreción ácida por mecanismos aún no completamente conocidos.

La secreción ácida gástrica mediada por la fase intestinal aumenta tras una derivación portocava. Dicha derivación, empleada en el tratamiento de la hipertensión portal causada por hepatopatía crónica, deriva la sangre portal que drena el intestino delgado alrededor del hígado en su retorno al corazón. Por tanto, la señal liberada a partir del intestino delgado durante la fase intestinal probablemente sea (en individuos normales) eliminada parcialmente por el hígado antes de alcanzar su objetivo, el cuerpo del estómago.

Aproximadamente el *5-10% del total de la secreción ácida gástrica* es resultado de la fase intestinal.

SECRECIÓN DE PEPSINÓGENO

Las células principales, estimuladas por AMPc y Ca^{2+}, segregan múltiples pepsinógenos que inician la digestión de proteínas

Las células principales de las glándulas gástricas, así como las células mucosas, segregan **pepsinógenos,** un grupo de proenzimas proteolíticas (es decir, zimógenos o precursores enzimáticos inactivos) que pertenecen a la clase general de proteinasas aspárticas. Son activadas a pepsinas tras la escisión de un péptido N-terminal. Las **pepsinas** son endopeptidasas que inician en el estómago la hidrólisis de las proteínas ingeridas. Aunque inicialmente se identificaron ocho

booksmedicos.org

booksmedicos.org

isoformas de pepsinógeno mediante electroforesis, las clasificaciones recientes se basan en la identidad inmunológica, de modo que los pepsinógenos se clasifican con mayor frecuencia como pepsinógenos de grupo I, pepsinógenos de grupo II y catepsina E. Los pepsinógenos de grupo I son los más abundantes. Son segregados por las células principales localizadas en la base de las glándulas del cuerpo del estómago. Los pepsinógenos de grupo II también son segregados por las células principales, pero además por las células mucosas del cuello de las regiones del cardias, el cuerpo y el antro.

La secreción de pepsinógeno en condiciones basales es aproximadamente del 20% de su secreción máxima tras estimulación. Aunque la secreción de pepsinógeno generalmente es paralela a la secreción de ácido, la proporción entre la secreción máxima de pepsinógeno y la secreción basal es considerablemente inferior a la de la secreción ácida. Además, el mecanismo celular de la liberación de pepsinógeno es bastante distinto del de la secreción de H^+ por las células parietales. La liberación de pepsinógeno a lo largo de la membrana apical es el resultado de un nuevo proceso denominado **exocitosis compuesta,** en la que los gránulos secretores se fusionan con la membrana plasmática y con otros gránulos secretores. Este proceso permite la secreción rápida y mantenida de pepsinógeno. Tras la estimulación, el pico inicial de secreción de pepsinógeno es seguido por una tasa de secreción persistente más baja. Este patrón de secreción ha sido interpretado de la siguiente manera: la secreción inicial de pepsinógeno *preformado* se sigue de la secreción de pepsinógeno *sintetizado de novo*. Sin embargo, estudios *in vitro* más recientes han sugerido que un mecanismo de retroalimentación puede justificar la posterior disminución de la tasa de secreción de pepsinógeno.

Dos grupos de agonistas estimulan la secreción de pepsinógeno por parte de las células principales. Un grupo actúa a través de la adenilato-ciclasa y el AMPc y el otro grupo, a través de la elevación de la $[Ca^{2+}]_i$.

Agonistas que actúan a través del AMPc Las células principales poseen receptores de **secretina/VIP,** receptores **adrenérgicos β_2** y receptores **EP_2** para **PGE_2** (v. pág. 64). Todos estos receptores activan la adenilato-ciclasa. A concentraciones inferiores a las necesarias para estimular la secreción de pepsinógeno, la PGE_2 también puede inhibir la secreción de pepsinógeno, probablemente tras unirse a otro subtipo de receptor.

Agonistas que actúan a través del Ca^{2+} Las células principales también poseen receptores muscarínicos M_3 para **ACh,** así como receptores para la familia de péptidos **gastrina/CCK.** A diferencia de la secreción ácida gástrica, que es estimulada por el receptor de CCK_2, la secreción de pepsinógeno es estimulada por el receptor de CCK_1, que posee una mayor afinidad por la CCK que por la gastrina. La activación de los receptores M_3 y CCK_1 produce liberación de Ca^{2+} de los depósitos intracelulares por IP_3 y, por tanto, aumenta la $[Ca^{2+}]_i$. Sin embargo, existen dudas acerca de si también se necesita un aumento de la entrada de Ca^{2+} y si la PKC también desempeña un papel.

De los agonistas mencionados, el más importante para la secreción de pepsinógeno es la ACh liberada en respuesta a la estimulación vagal. La ACh no solo estimula a las células principales para que liberen pepsinógeno, sino que también estimula a las células parietales para que segreguen ácido. Este ácido gástrico induce una secreción adicional de pepsinógeno a través de dos mecanismos diferentes. En primer lugar, la disminución del pH gástrico suscita un reflejo colinérgico local que resulta en una mayor estimulación de las células principales para que liberen pepsinógeno. Por tanto, la ACh que estimula las células principales puede provenir de la respuesta vagal y del reflejo local. En segundo lugar, en el duodeno el ácido desencadena la liberación de secretina por las células S. Esta secretina, a través de un efecto endocrino, estimula a las células principales para que liberen más pepsinógeno. Se desconoce el papel exacto de la histamina y la gastrina en la secreción de pepsinógeno.

Un pH bajo es necesario para la activación del pepsinógeno y la actividad de la pepsina

El pepsinógeno es inactivo y precisa ser activado a una proteasa, la pepsina, para iniciar la digestión de las proteínas. Esta activación tiene lugar por la escisión espontánea de un pequeño fragmento peptídico N-terminal (el péptido de activación), pero solo a un pH <5 (fig. 42-12). A un pH entre 5,0 y 3,0 la activación espontánea del pepsinógeno es lenta, pero es sumamente rápida a un pH <3,0. Además, el pepsinógeno también se autoactiva; es decir, la propia pepsina formada nuevamente transforma el pepsinógeno en pepsina.

Una vez formada la pepsina, su *actividad* también es dependiente del pH. Su actividad es óptima a un pH entre 1,8 y 3,5. El pH óptimo preciso depende de la pepsina específica, del tipo y la concentración de sustrato y de la osmolalidad de la solución. Los valores de pH >3,5 inactivan de modo *reversible* la pepsina y los valores de pH >7,2 inactivan la enzima de modo *irreversible*. Estas consideraciones en ocasiones son útiles para establecer el tratamiento antisecretor óptimo en la enfermedad ulcerosa péptica.

La pepsina es una endopeptidasa que inicia el proceso de digestión de las proteínas en el estómago. La acción de la pepsina produce la liberación de pequeños péptidos y aminoácidos (peptonas) que, como se ha expuesto anteriormente, estimulan la liberación de gastrina por las células G antrales; estas peptonas también estimulan la liberación de CCK por las células I duodenales. Como se ha mencionado previamente, las peptonas generadas por la pepsina estimulan la secreción ácida necesaria para la activación de la pepsina y su acción. Así, los péptidos liberados por la pepsina son importantes para iniciar una respuesta coordinada a una comida. Sin embargo, la mayoría de las proteínas que acceden al duodeno permanecen como péptidos de gran tamaño, y el balance del nitrógeno no se ve afectado tras una gastrectomía total.

Los productos digestivos de los hidratos de carbono y los lípidos también se encuentran en el estómago, aunque la secreción de sus enzimas digestivas respectivas o bien no tiene lugar o no es una función importante de las células epiteliales gástricas. La digestión

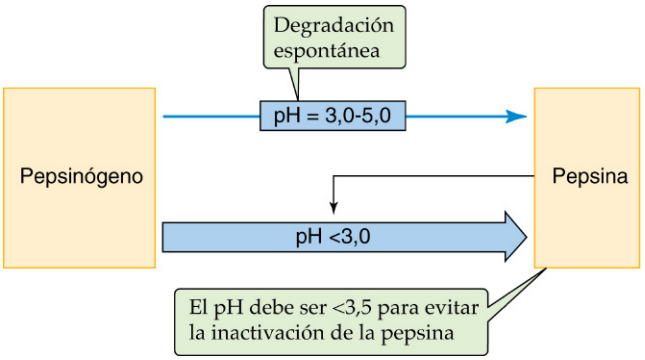


Figura 42-12 Activación de los pepsinógenos a pepsinas. A valores de pH de 5 a 3, los pepsinógenos se activan espontáneamente a pepsinas tras la eliminación de un «péptido de activación» N-terminal. Esta activación espontánea es incluso más rápida cuando el pH es <3. Las pepsinas recién formadas (que únicamente son activas a valores de pH <3,5) también pueden catalizar la activación de pepsinógenos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

de los hidratos de carbono se inicia en la boca por la acción de la **amilasa salival.** Sin embargo, tras la deglución de esta enzima, el estómago se transforma en un sitio más importante para la hidrólisis del almidón que la boca. El estómago en sí mismo no segrega enzimas que hidrolicen el almidón u otros sacáridos. La digestión de lípidos también es iniciada en la boca por la lipasa lingual. Sin embargo, en el estómago tiene lugar una digestión lipídica considerable como resultado de la **lipasa lingual** deglutida y la **lipasa gástrica,** que necesitan un pH ácido óptimo (v. pág. 927).

PROTECCIÓN DEL EPITELIO GÁSTRICO SUPERFICIAL Y NEUTRALIZACIÓN DE ÁCIDO EN EL DUODENO

Cuando la tasa de secreción de H^+ es máxima, la célula parietal puede conseguir que el pH intraluminal del estómago sea igual o inferior a 1 (es decir, [H^+ >100 mM]) durante períodos prolongados. El epitelio gástrico debe mantener un gradiente de concentración de H^+ de más de un millón de veces porque el pH intracelular de las células epiteliales gástricas es de ~7,2 (es decir, [H^+]≅60 nM) y el pH plasmático es de ~7,4 (es decir, [H^+]≅40 nM). De modo simultáneo, la proporción de [Na^+] plasmática-intraluminal puede alcanzar valores de ~30 porque la [Na^+] plasmática es de 140 mM, mientras que la [Na^+] intragástrica puede alcanzar valores de tan solo 5 mM, pero solo cuando la tasa de secreción es elevada (v. fig. 42-2). ¿Cómo puede mantener el estómago estos gradientes? ¿Por qué las células epiteliales no son destruidas en dicha acidez? Además, ¿por qué las pepsinas de la luz gástrica no digieren las células epiteliales? La respuesta a estas tres preguntas es la denominada **barrera de difusión gástrica.**

Aunque la naturaleza de la barrera de difusión gástrica ha sido motivo de controversia, en la actualidad se reconoce que la barrera de difusión es tanto fisiológica como anatómica. De hecho, se puede decir que la barrera de difusión se caracteriza por al menos tres componentes: 1) impermeabilidad relativa al ácido de la membrana apical y las uniones estrechas de las células epiteliales de las glándulas gástricas; 2) una capa de gel mucoso de grosor variable (50-200 µm) sobre la superficie de las células epiteliales, y 3) un microclima que contiene HCO_3^- adyacente a las células epiteliales superficiales que mantiene un pH local relativamente elevado.

La estimulación vagal y la irritación estimulan a las células mucosas gástricas para que segreguen mucinas

La capa mucosa se compone en su mayor parte de mucinas, fosfolípidos, electrolitos y agua. Las **mucinas** gástricas (MUC1, MUC5 y MUC6) son las glucoproteínas de alto peso molecular (v. pág. 38) que contribuyen a la formación de una capa protectora sobre la mucosa gástrica. Estas mucinas son oligómeros (dímeros, trímeros y tetrámeros) y multímeros de alto orden de péptidos unidos por enlaces disulfuro. Cada cadena peptídica está unida a polisacáridos largos, que con frecuencia se encuentran sulfatados y por tanto se repelen mutuamente. El consiguiente contenido elevado de hidratos de carbono es responsable de la viscosidad del moco, lo que explica, en gran medida, su papel protector en la fisiología de la mucosa gástrica.

El moco es segregado por tres tipos de células mucosas: las células mucosas superficiales (es decir, en la superficie del estómago), las células mucosas del cuello (es decir, en el lugar en el que una foseta gástrica se continúa con una glándula gástrica) y las células mucosas glandulares (es decir, en las glándulas gástricas antrales). El tipo de moco segregado por estas células difiere; el moco sintetizado y segregado por las células glandulares es una glucoproteína neutra, mientras que las células mucosas de la superficie y en las fosetas gástricas segregan glucoproteínas neutras y ácidas. La mucina forma una **capa de gel mucoso** en combinación con fosfolípidos, electrolitos y agua. Esta capa de gel mucoso proporciona protección frente a lesiones debidas a sustancias luminales nocivas, como ácido, pepsinas, ácidos biliares y etanol. La mucina también lubrica la mucosa gástrica para minimizar los efectos abrasivos de los alimentos intraluminales.

La barrera mucosa no es estática. Las abrasiones pueden eliminar porciones de moco. Cuando el moco contacta con una solución cuyo pH es muy bajo, precipita y se separa de la superficie. Así, las células mucosas deben segregar moco constantemente. La regulación de la secreción mucosa por las células mucosas gástricas es peor conocida que la regulación de la secreción de ácido, pepsinógenos y otras sustancias por las células gástricas. Los dos estímulos principales que inducen la secreción mucosa son la estimulación vagal y la irritación física y química de la mucosa gástrica debida a los alimentos ingeridos. El modelo actual de secreción mucosa sugiere que la estimulación vagal induce liberación de ACh, lo que aumenta la $[Ca^{2+}]_i$ y estimula, por tanto, la secreción de moco. A diferencia de la secreción de pepsinógeno y ácido, el AMPc no parece ser un segundo mensajero para la secreción mucosa.

Las células gástricas superficiales segregan HCO_3^- tras ser estimuladas por acetilcolina, ácidos y prostaglandinas

Las células epiteliales superficiales del cuerpo y el antro del estómago segregan HCO_3^-. A pesar de la tasa relativamente baja de secreción de HCO_3^-, en comparación con la secreción ácida, el HCO_3^- es muy importante como parte del mecanismo protector de la mucosa gástrica. La capa de gel mucoso proporciona una capa no agitada bajo la cual el HCO_3^- secretado permanece atrapado y mantiene un pH local de ~7,0 frente a un pH intraluminal de 1 a 3 en la fase interdigestiva. Como se ilustra en la figura 42-13*A*, se cree que un cotransportador electrogénico de Na/HCO_3 (NBC) media en la captación de HCO_3^- a lo largo de la membrana basolateral de las células epiteliales superficiales. El intercambiador electrogénico $Cl\text{-}HCO_3$ SLC26A9 parece mediar la salida de HCO_3^- hacia la capa mucosa apical.

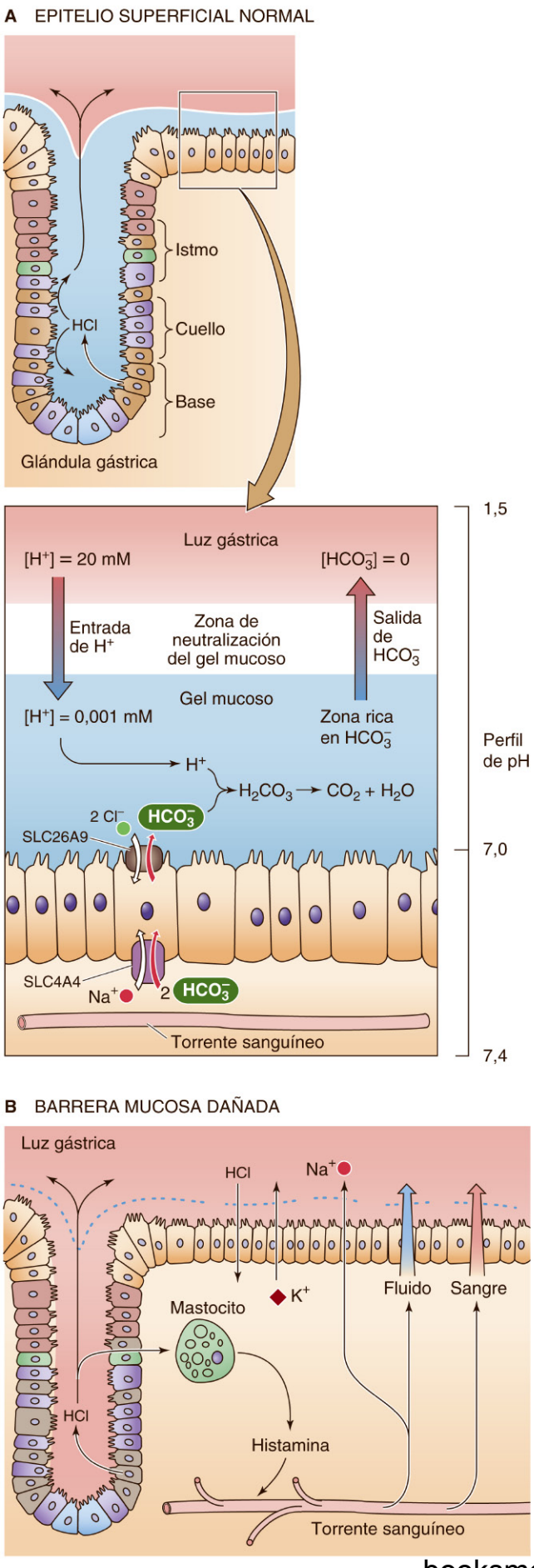
Igual que en el caso de la secreción de moco, se dispone de poca información acerca de la regulación de la secreción de HCO_3^-. El modelo actual sugiere que la *estimulación vagal* mediada por ACh produce un aumento de la $[Ca^{2+}]_i$, lo que a su vez estimula la secreción de HCO_3^-. La alimentación simulada es un estímulo potente para la secreción de HCO_3^- mediante esta vía. Un segundo estímulo importante para la secreción gástrica de HCO_3^- es el *ácido intraluminal*. El mecanismo de estimulación por ácido parece ser secundario a la activación de los reflejos neurales y a la producción local de PGE_2. Por último, existen datos que indican que en la inducción de la secreción de HCO_3^- por ácido también puede participar un factor humoral.

El moco protege el epitelio de la superficie gástrica al atrapar líquido rico en HCO_3^- cerca del borde apical de estas células

Las células mucosas de la superficie gástrica, así como en las fosetas gástricas y en el cuello de las glándulas gástricas, segregan HCO_3^- y

booksmedicos.org

booksmedicos.org



moco. ¿Por qué es tan eficaz esta barrera? En primer lugar, el moco segregado forma una capa de gel mucoso que es relativamente impermeable a la *difusión* de H^+ desde la luz gástrica hacia las células superficiales. En segundo lugar, bajo esta capa de moco existe un microclima que contiene fluidos con un pH elevado y una [HCO_3^-] elevada, como resultado de la secreción de HCO_3^- por las células epiteliales superficiales gástricas (v. fig. 42-13*A*). Por tanto, este HCO_3^- neutraliza la mayor parte del ácido que difunde a través de la capa mucosa. La integridad de la mucosa, incluyendo la de la barrera de difusión mucosa, también es mantenida por la PGE_2, que, como se expuso en el apartado previo, estimula la secreción mucosa de HCO_3^-.

En la profundidad de la glándula gástrica, donde no existe una capa mucosa evidente que proteja a las células parietales, principales y ECL, la impermeabilidad de la barrera apical de las células parece excluir a los H^+ incluso a valores de pH tan bajos como de 1. La paradoja sobre cómo el HCl segregado por las células parietales sale de la glándula hacia la luz gástrica puede explicarse por un proceso conocido como **digitación viscosa.** Como el líquido que sale de la glándula gástrica es muy ácido y supuestamente sale a presión, puede abrir un túnel a través de la capa mucosa que cubre la abertura de la glándula gástrica hacia la superficie del estómago. Sin embargo, esta corriente ácida aparentemente no se extiende lateralmente, sino que asciende hacia la superficie como un «dedo» y, por tanto, no neutraliza el HCO_3^- del microambiente entre las células epiteliales superficiales y el moco.

La capa de gel mucoso y la solución alcalina de HCO_3^- atrapada protegen las células superficiales no solo de los H^+ sino también de la pepsina. El moco actúa por sí solo como una barrera a la difusión de la pepsina. La alcalinidad relativa del HCO_3^- atrapado inactiva la pepsina que penetre en el moco. Hay que recordar que la pepsina es inactivada de modo reversible a pH mayor de ~3,5 y de modo irreversible a pH mayor de ~7,2. Por tanto, la capa de moco/ HCO_3^- desempeña un papel importante en la prevención de la autodigestión de la mucosa gástrica (cuadro 42-2).

La entrada de ácido en el duodeno induce la liberación de secretina por las células S, lo que desencadena la secreción de HCO_3^- por el páncreas y el duodeno

En el proceso global de regulación de la secreción ácida gástrica no participa únicamente la estimulación y la inhibición de la secreción ácida (como se ha expuesto antes), sino también la neutralización del ácido gástrico que pasa del estómago al duodeno. La cantidad de ácido gástrico segregado está reflejada en la disminución del pH intragástrico. Recordemos que esta disminución del pH sirve de señal para que las células D antrales liberen somatostatina, que inhibe un posterior aumento de la secreción ácida, un proceso de retroalimentación negativa clásico. De modo similar, la disminución del pH duodenal sirve de señal para la secreción de álcalis que neutralicen el ácido gástrico en el duodeno.

Figura 42-13 Barrera de difusión en la superficie de la mucosa gástrica. **A,** El moco secretado por las células de la superficie actúa como una barrera de difusión de los H^+ y atrapa una solución relativamente alcalina de HCO_3^-. Este HCO_3^- neutraliza cualquier H^+ que difunda en la capa de gel desde la luz del estómago. La capa alcalina también inactiva cualquier cantidad de pepsina que penetre en el moco. **B,** Si penetrasen H^+ en el epitelio gástrico, dañarían los mastocitos, que liberarían histamina y otros agentes, desencadenando una respuesta inflamatoria. Si la agresión es leve, el aumento consiguiente en el flujo sanguíneo puede favorecer la secreción de moco y HCO_3^-. Si la agresión es más grave, la respuesta inflamatoria produce una disminución del flujo sanguíneo y una lesión celular.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CUADRO 42-2 Rotura de la barrera gástrica

La integridad de la barrera epitelial gástrica puede considerarse adecuada si se mantiene una diferencia de potencial (DP) transepitelial negativa con respecto a la luz de aproximadamente −60 mV. Varios agentes causantes de lesión de la mucosa, como la ulceración, pueden alterar la barrera de difusión mucosa. Los salicilatos, los ácidos biliares y el etanol dañan la barrera de difusión mucosa y provocan la reentrada de H^+ (ácido), una elevación de la [Na^+] intraluminal, una caída de la DP y el daño de la mucosa (v. fig. 42-13*B*). Hace tres décadas, Davenport propuso un modelo atractivo para explicar cómo los H^+, tras haber lesionado la barrera de difusión gástrica, producen daños en la mucosa gástrica. Aunque en los años posteriores se modificaron varios detalles de este modelo original, todavía se cree que la entrada de ácido en la mucosa lesiona los mastocitos, que liberan histamina y otros mediadores de la **inflamación.** La histamina y otros agentes producen vasodilatación local que aumenta el flujo sanguíneo. Si el daño no es muy grave, esta respuesta permite que las células superficiales mantengan su producción de moco y HCO_3^-. Sin embargo, si la lesión es más grave, las células inflamatorias liberan numerosos agentes (como factor activador de plaquetas, leucotrienos, endotelinas, tromboxanos y oxidantes) que reducen el flujo sanguíneo (isquemia) y provocan daño tisular, incluyendo daño capilar.

Las **prostaglandinas** desempeñan un papel fundamental en el mantenimiento de la integridad de la mucosa. Por ejemplo, las prostaglandinas evitan o revierten el daño de la mucosa secundario a los salicilatos, la bilis y el etanol. Este efecto protector de las prostaglandinas es el resultado de varias acciones, incluyendo su capacidad para inhibir la secreción ácida, estimular la secreción de HCO_3^- y moco, aumentar el flujo sanguíneo de la mucosa y modificar la respuesta inflamatoria local inducida por el ácido.

CUADRO 42-3 *Helicobacter pylori*

Las teorías etiológicas de las úlceras gástricas y duodenales han cambiado radicalmente durante la década pasada. En la actualidad existen datos abundantes que indican que la mayoría de las úlceras pépticas son de origen infeccioso y en la mayor parte de los casos (aunque no en todos) están causadas por *Helicobacter pylori,* un bacilo gramnegativo que coloniza la mucosa antral. Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son responsables de cerca del 20% de las úlceras. Aunque casi todas las úlceras no asociadas con el uso de AINE son secundarias a la infección por *H. pylori,* muchos (si no la mayoría) de los pacientes con signos de infección por *H. pylori* no presentan enfermedad ulcerosa péptica. Los factores responsables de la inflamación o ulceración inducida por *H. pylori* son desconocidos. Sin embargo, el aumento de la secreción ácida gástrica presente en la mayoría de los pacientes con úlceras duodenales puede ocurrir porque la inflamación antral inducida por *H. pylori* inhibe la liberación de somatostatina por las células D antrales. Como la somatostatina normalmente inhibe la liberación de gastrina por las células G antrales, el resultado sería un aumento de la liberación de gastrina y, por tanto, un aumento de la secreción ácida gástrica. De hecho, como se expone en la tabla 42-1, la concentración sérica de gastrina se encuentra levemente aumentada en los pacientes con úlceras duodenales.

La inhibición de la secreción ácida cicatriza, pero no cura, las úlceras pépticas inducidas por *H. pylori*. Sin embargo, el tratamiento antibiótico que erradica *H. pylori* cura la enfermedad ulcerosa péptica. En 2005, Barry J. Marshall y J. Robin Warren compartieron el premio Nobel de Fisiología o Medicina por su innovador trabajo sobre *H. pylori*. N42-5

El factor clave de este proceso de neutralización es la **secretina,** la misma secretina que inhibe la secreción ácida gástrica e induce la secreción de pepsinógeno por las células principales. Un pH duodenal bajo, con un umbral de 4,5, desencadena la secreción de secretina por las **células S** en el duodeno. Sin embargo, las células S probablemente no sean sensibles al pH, sino que pueden responder a una señal de otras células sensibles al pH. La secretina estimula la secreción pancreática de fluidos y HCO_3^- (v. págs. 886-887), lo que consigue la neutralización intraduodenal de la carga ácida estomacal. La secreción máxima de HCO_3^- depende de la cantidad de ácido que penetre en el duodeno, así como de la longitud del duodeno expuesto al ácido. Por tanto, una cantidad elevada de secreción ácida gástrica desencadena la liberación de una gran cantidad de secretina, lo que a su vez es un gran estímulo para la secreción pancreática de HCO_3^-; la elevación de la concentración de HCO_3^- a su vez neutraliza el aumento de la carga ácida en el duodeno.

Además de la secreción *pancreática* de HCO_3^-, la carga ácida duodenal resultante de la secreción ácida gástrica es neutralizada parcialmente por la secreción *duodenal* de HCO_3^-. Esta secreción duodenal de HCO_3^- tiene lugar en el duodeno proximal, no en el distal, bajo la influencia de las prostaglandinas. Se cree que las células epiteliales duodenales (células de las criptas o vellosidades) son la fuente celular de la secreción de HCO_3^-, pero no se ha excluido la posibilidad de que el HCO_3^- duodenal se origine, al menos parcialmente, en las glándulas de Brunner de la submucosa duodenal. El mecanismo de la secreción duodenal de HCO_3^- es similar al que tiene lugar en el conducto pancreático (v. fig. 43-6) y en él participan el intercambio Cl-HCO_3 y un regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) de la membrana apical. Los pacientes con enfermedad ulcerosa duodenal suelen presentan mayor secreción ácida gástrica y menor secreción duodenal de HCO_3^- (cuadro 42-3). Por tanto, la mayor carga ácida duodenal es neutralizada solo parcialmente, por lo que la mucosa duodenal queda más expuesta a una solución con pH bajo.

LLENADO Y VACIADO GÁSTRICO

La actividad motora gástrica desempeña funciones de llenado, batido y vaciado

La actividad motora gástrica posee tres funciones. 1) La recepción del material ingerido representa la **función de reservorio** del estómago y depende de la relajación del músculo liso. Esta respuesta se produce principalmente en la porción proximal del estómago. 2) El material ingerido es **batido** y, por tanto, transformado a una forma que se vacía con rapidez del estómago a través del píloro y facilita la digestión y absorción normal en el yeyuno. Así, junto con la secreción ácida y las enzimas gástricas, la función motora del estómago ayuda a iniciar la digestión. 3) El antro pilórico, el píloro y la porción proximal del duodeno funcionan como una unidad para el **vaciamiento** hacia el duodeno de los contenidos gástricos modificados (quimo), compuestos por comida parcialmente digerida y secreciones gástricas. El llenado y el vaciado gástrico se llevan a cabo por la acción coordinada del músculo liso del esófago, el esfínter esofágico inferior y las

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N42-5 Barry J. Marshall y J. Robin Warren

Para más información acerca de Barry J. Marshall y J. Robin Warren y el trabajo con el que consiguieron el premio Nobel, visite http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2005/ (consultado en septiembre de 2014).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CUADRO 42-4 Vómito

El **vómito,** un signo y síntoma frecuente en medicina, representa una serie compleja de estímulos aferentes múltiples coordinados por uno o más centros encefálicos, causantes de una respuesta neuromuscular coordinada. La **náusea** es la sensación de tener ganas de vomitar. En el acto de la **emesis** participan varias respuestas musculares coordinadas preprogramadas que afectan al músculo liso y al estriado. El acontecimiento inicial es la abolición de la actividad intestinal de ondas lentas que está asociada con las contracciones peristálticas propulsivas. A medida que disminuyen las contracciones peristálticas normales del estómago y del intestino delgado, son reemplazadas por contracciones *retrógradas,* que comienzan en el íleon y progresan al estómago. Estas contracciones retrógradas se acompañan de contracciones de los músculos abdominales e inspiratorios (músculos intercostales externos y diafragma; v. págs. 606-607) contra una glotis cerrada, lo que resulta en la elevación de la presión intraabdominal. La relajación del músculo crural diafragmático y del esfínter esofágico inferior permite la transmisión de este aumento de presión intraabdominal hacia el tórax, con expulsión de los contenidos gástricos hacia el esófago. El movimiento anterosuperior de la laringe y la relajación del esfínter esofágico superior son necesarios para la propulsión oral, mientras que el cierre de la glotis evita la aspiración.

Tres tipos principales de estímulos pueden inducir potencialmente la anterior serie de acontecimientos que originan el vómito. En primer lugar, los irritantes gástricos y la peritonitis, por ejemplo, actúan probablemente por vías aferentes vagales, es de suponer que para librar al organismo del irritante. En segundo lugar, la disfunción del oído interno o la cinetosis actúan a través de los núcleos y el nervio vestibulares. En tercer lugar, fármacos como los digitálicos y algunos tipos de quimioterapia anticancerosa activan el *área postrema* del cerebro (v. pág. 284). El embarazo también puede causar náuseas y vómitos, por un mecanismo desconocido. Aunque varios locus centrales reciben estos estímulos eméticos, el locus primario es el *área postrema,* también conocida como *zona desencadenante quimiorreceptora*. Aunque no hay una única zona del tronco del encéfalo que coordine el vómito, el núcleo del tracto solitario (NTS; v. pág. 348) desempeña un papel importante en el inicio de la emesis. Entre los receptores de neurotransmisores importantes en varias causas del vómito se encuentran el receptor NK_1 (que se une a la sustancia P) del NTS, los receptores de 5-hidroxitriptamina de tipo 3 ($5\text{-}HT_3$) en las aferentes vagales y los receptores de dopamina D_2 del núcleo vestibular.

porciones proximal y distal del estómago, así como el píloro y el duodeno (cuadro 42-4).

El patrón de actividad del músculo liso gástrico es distinto durante el estado de ayuno y tras la ingesta. El patrón durante el ayuno se conoce como **complejo mioeléctrico** (o **motor**) **migratorio (CMM).** Este patrón finaliza tras la ingesta, cuando es reemplazado por el **patrón de ingesta.** Al igual que las regiones proximales y distales del estómago poseen una función secretora diferente, también difieren en la función motora responsable para el almacenamiento, el procesado y el vaciado de líquidos y sólidos. La porción proximal del estómago es la localización principal para el almacenamiento de líquidos y sólidos. La porción distal del estómago es responsable principalmente del batido de los sólidos y de la producción de porciones más pequeñas de consistencia parecida al líquido, que abandonan el estómago de manera similar a como lo hacen los líquidos ingeridos. Por tanto, el vaciado gástrico de líquidos y sólidos está estrechamente integrado.

El llenado gástrico está facilitado por la relajación receptiva y la acomodación gástrica

Tragar saliva relaja tanto el esfínter esofágico inferior como la porción proximal del estómago. Por supuesto, lo mismo sucede cuando ingerimos alimentos. Estas relajaciones facilitan la entrada de alimentos en el estómago. La relajación del fondo está regulada principalmente por un reflejo vagovagal y se ha denominado **relajación receptiva.** Durante el **reflejo vagovagal,** las fibras aferentes que discurren por el nervio vago transportan información al sistema nervioso central (SNC), y las fibras vagales eferentes transportan la señal desde el SNC hasta el estómago y producen relajación por un mecanismo que no es colinérgico ni adrenérgico. El resultado es que el volumen intragástrico aumenta sin que aumente la presión intragástrica. Si la inervación vagal del estómago se ve interrumpida, la presión gástrica aumenta mucho más rápidamente.

Aparte de la relajación receptiva del estómago que anticipa la llegada de alimentos tras la deglución y la distensión esofágica, el estómago también puede relajarse en respuesta al llenado gástrico propiamente dicho. Así, el aumento del volumen intragástrico, como resultado de la entrada de alimentos en el estómago o la secreción gástrica, no produce un aumento proporcional en la presión intragástrica. Por el contrario, pequeños aumentos de volumen no producen elevaciones en la presión intragástrica hasta que se alcanza un umbral, tras lo que la presión intragástrica aumenta abruptamente (fig. 42-14*A*). Este fenómeno es el resultado de la dilatación *activa* del fondo, denominada **acomodación gástrica.** La vagotomía suprime una parte importante de la acomodación gástrica, por lo que los aumentos de volumen intragástrico producen mayores elevaciones en la presión intragástrica. Sin embargo, el papel del nervio vago en la acomodación gástrica es la modulación. Por lo general, se cree que el **SNE** (v. págs. 855-856) es el principal regulador que permite el almacenamiento de cantidades importantes de sólidos y líquidos en la porción proximal del estómago sin elevaciones importantes de la presión intragástrica.

El estómago bate sus contenidos hasta que las partículas son lo suficientemente pequeñas como para ser vaciadas gradualmente en el duodeno

La sustancia vaciada más rápidamente del estómago es la solución salina isotónica o el agua. El vaciado de estos líquidos se produce sin retraso y es más rápido cuanto mayor sea el volumen del líquido. Los líquidos ácidos y calóricos abandonan el estómago más despacio, mientras que la materia grasa lo hace incluso más lentamente (v. fig. 42-14*B*). Los sólidos no abandonan el estómago como tal, sino que previamente deben ser reducidos de tamaño (es decir, deben ser triturados). Las partículas >2 mm no abandonan el estómago durante el período digestivo posprandial inmediato. El retraso en el vaciado gástrico de sólidos tiene lugar porque los sólidos deben disminuir su tamaño a <2 mm; cuando esto tiene lugar, son vaciados por mecanismos similares a los de los líquidos.

El movimiento de partículas sólidas hacia el antro tiene lugar por la interacción de contracciones gástricas propulsivas y la oclusión del píloro, un proceso denominado **propulsión** (fig. 42-15*A*). Las contracciones gástricas comienzan por acción del marcapasos gástrico, localizado en la curvatura mayor, aproximadamente en la unión de las porciones proximal y media del estómago. Estas contracciones propulsan los contenidos luminales hacia el píloro, que está parcialmente cerrado por la contracción de la musculatura pilórica antes de la propulsión del bolo. Este aumento

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

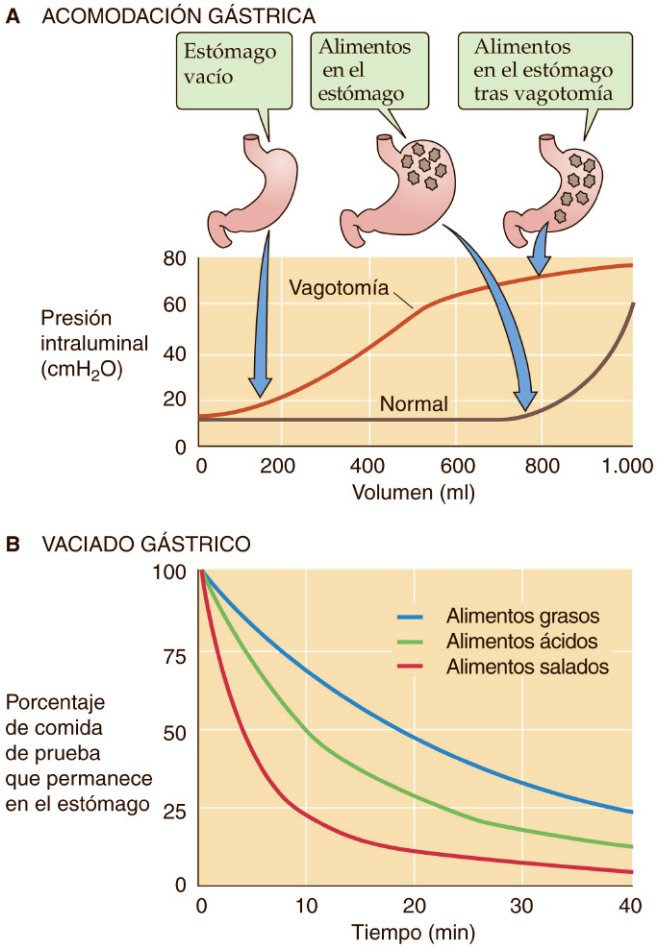


Figura 42-14 Llenado y vaciado gástrico. (**B,** Datos de Dooley CP, Reznick JB, Valenzuela JE: Variations in gastric and duodenal motility during gastric emptying of liquid meals in humans. Gastroenterology 87:1114-1119, 1984.)

de la resistencia pilórica representa la respuesta coordinada de la actividad motora antral, pilórica y duodenal. Una vez que un bolo alimenticio es atrapado cerca del antro, es batido para reducir el tamaño de las partículas, un proceso denominado **triturado** (v. fig. 42-15*B*). Solo una pequeña porción del material gástrico, el compuesto por partículas <2 mm, es propulsado a través del píloro hacia el duodeno. De este modo, la mayoría de los contenidos gástricos vuelven hacia el cuerpo del estómago para seguir pulverizando y triturando las partículas sólidas, un proceso conocido como **retropulsión** (v. fig. 42-15*C*). Estos procesos de propulsión, triturado y retropulsión se repiten en múltiples ocasiones hasta que los contenidos gástricos son vaciados. Las partículas >2mm son retenidas inicialmente en el estómago pero terminan por ser vaciadas en el duodeno por los CMM durante el período interdigestivo que comienza ~2 o más horas después de la ingesta.

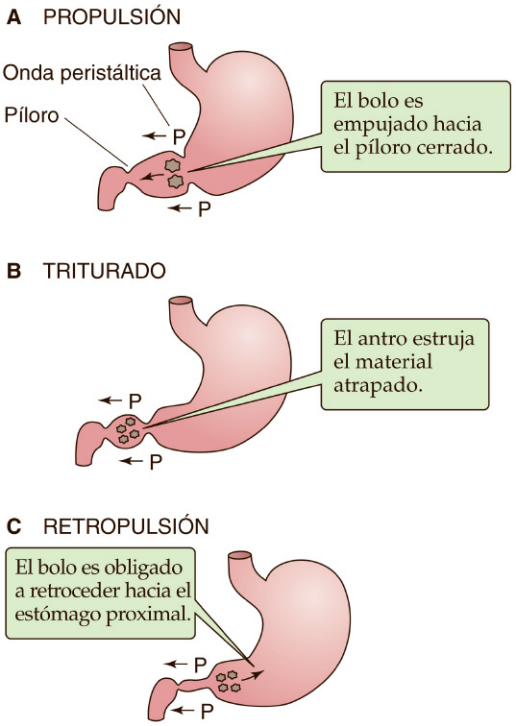


Figura 42-15 Acciones mecánicas del estómago sobre sus contenidos.

La modificación de los contenidos gástricos se asocia con la activación de múltiples mecanismos de retroalimentación. Esta retroalimentación suele originarse en el duodeno (y más distalmente) y casi siempre resulta en un retraso en el vaciamiento gástrico. Por tanto, a medida que pequeños chorros de fluido gástrico abandonan el estómago, los quimiorreceptores y los mecanorreceptores (principalmente en la porción proximal pero también en la porción distal del intestino delgado) detectan el pH bajo, contenidos hipercalóricos, lípidos, ciertos aminoácidos (es decir, triptófano) o cambios de osmolaridad. Todas estas señales disminuyen la tasa de vaciamiento gástrico mediante una combinación de señales neurales y hormonales, incluyendo el nervio vago, la secretina, la CCK y el GIP liberado desde la mucosa duodenal. El retraso del vaciamiento gástrico depende de: 1) la función coordinada de la relajación del fondo; 2) la inhibición de la actividad motora del antro; 3) la estimulación de contracciones fásicas aisladas del esfínter pilórico, y 4) la alteración de la actividad motora intestinal.

BIBLIOGRAFÍA

La lista de referencias está disponible en www.StudentConsult.com.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

BIBLIOGRAFÍA

Libros y revisiones

Alper SL, Sharma AK. The SLC26 gene family of anion transporters and channels. Mol Aspects Med 2013;34:494-515.

DelValle J, Todisco A. Gastric secretion. 3rd ed In: Yamada T, editor. Textbook of Gastroenterology, vol 1. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999. p. 278-319.

DelValle J, Todisco A. Gastric secretion. 4th ed In: Yamada T, editor. Textbook of Gastroenterology, vol 1. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003. p. 266-307.

Dockray G, Dimaline R, Varro A. Gastrin: Old hormone, new functions. Pflugers Arch 2005;449:344-55.

Dockray GJ, Varro A, Dimaline R. Gastric endocrine cells: Gene expression, processing and targeting of active products. Physiol Rev 1996;76:767-98.

Hasler WL. The physiology of gastric motility and gastric emptying. 3rd ed In: Yamada T, editor. Textbook of Gastroenterology, vol 1. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999. p. 188-214.

Hasler WL. The physiology of gastric motility and gastric emptying. 4th ed In: Yamada T, editor. Textbook of Gastroenterology, vol 1. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003. p. 266-307.

Hersey SJ, Sachs G. Gastric acid secretion. Physiol Rev 1995;75:155-89.

Kopic S, Geibel JP. Revisiting the parietal cell. Am J Physiol Cell Physiol 2009;298:C1-C10.

Lichtenberger LM. The hydrophobic barrier properties of gastrointestinal mucus. Annu Rev Physiol 1995;57:565-83.

Romero MF, Chen A-P, Parker MD, Boron WF. The SLC4 family of bicarbonate (HCO_3^-) transporters. Mol Aspects Med 2013;34: 159-82.

Sachs G, Prinz C. Gastric enterochromaffin-like cells and the regulation of acid secretion. News Physiol Sci 1996;11:57-62.

Sachs G, Zeng N, Prinz C. Physiology of isolated gastric endocrine cells. Annu Rev Physiol 1997;59:243-56.

Sawada M, Dickinson CJ. The G cell. Annu Rev Physiol 1997;59:273-98.

Artículos de revista

Alper SL, Sharma AK. The SLC26 gene family of anion transporters and channels. Mol Aspects Med 2013;34(2–3):494-515.

Babu SD, Jayanthi V, Devaraj N, et al. Expression profile of mucins (MUC2, MUC5AC and MUC6) in *Helicobacter pylori* infected preneoplastic and neoplastic human gastric epithelium. Mol Cancer 2006;5:10.

Dooley CP, Reznick JB, Valenzuela JE. Variations in gastric and duodenal motility during gastric emptying of liquid meals in humans. Gastroenterology 1984;87:1114-9.

Ho SB, Shekels LL, Toribara NW, et al. Mucin gene expression in normal, preneoplastic, and neoplastic human gastric epithelium. Cancer Res 1995;55:2681-90.

Kopic S, Murek M, Geibel JP. Revisiting the parietal cell. Am J Physiol Cell Physiol 2010;298:C1-C10. Epub November 4, 2009.

Lambrecht NW, Yakubov I, Scott D, Sachs G. Identification of the efflux channel coupled to the gastric H,K-ATPase during acid secretion. Physiol Genomics 2005;21:81-91.

Romero MF, Chang MH, Plata C, et al. Physiology of electrogenic SLC26 paralogues. Novartis Found Symp 2006;273:126-238. discussion 138-147, 261-264.

Romero MF, Chen AP, Parker MD, Boron WF. The SLC4 family of bicarbonate (HCO_3^-) transporters. Mol Aspects Med 2013;34(2–3): 159-82.

Van Klinken BJ, Einerhand AW, Buller HA, Dekker J. The oligomerization of a family of four genetically clustered human gastrointestinal mucins. Glycobiology 1998;8(1):67-75.

Waisbren SJ, Geibel JP, Modlin IM, Boron WF. Unusual permeability properties of gastric gland cells. Nature 1994;368:332-5.

Xu J, Henriksnäs J, Barone S, et al. SLC26A9 is expressed in gastric surface epithelial cells, mediates Cl^-/ HCO_3^- exchange, and is inhibited by $NH4^+$. Am J Physiol Cell Physiol 2005;289(2):C493-505. Epub March 30, 2005.

Xu J, Song P, Miller ML, et al. Deletion of the chloride transporter Slc26a9 causes loss of tubulovesicles in parietal cells and impairs acid secretion in the stomach. Proc Natl Acad Sci U S A 2008;105(46):17955-60.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CAPÍTULO 43

PÁNCREAS Y GLÁNDULAS SALIVALES

Christopher R. Marino y Fred S. Gorelick

GENERALIDADES DE LA FISIOLOGÍA DE LAS GLÁNDULAS EXOCRINAS

El páncreas y las glándulas salivales principales son glándulas exocrinas compuestas

El páncreas exocrino y las glándulas salivales principales son glándulas exocrinas compuestas: órganos secretores especializados que contienen un sistema de conductos ramificados a través del cual liberan sus productos de secreción. La función principal de estas glándulas exocrinas es ayudar a la digestión de los alimentos. La saliva producida por las glándulas salivales lubrica los alimentos ingeridos e inicia la digestión del almidón. El jugo pancreático, rico en HCO_3^- y enzimas digestivas, neutraliza los contenidos gástricos ácidos que penetran en el intestino delgado y también completa la digestión intraluminal de hidratos de carbono, proteínas y grasas ingeridos. Cada una de estas glándulas exocrinas se encuentra bajo el control de señales neurales y humorales que generan una respuesta secretora secuencial y coordinada ante los alimentos ingeridos. En el capítulo 51 se aborda el páncreas endocrino.

Morfológicamente, el páncreas y las glándulas salivales se dividen en **lóbulos** pequeños pero visibles. Cada uno de ellos representa una subdivisión del parénquima y es drenado por un único **conducto intralobular** (fig. 43-1*A*). Los grupos de lóbulos separados por tabiques de tejido conjuntivo son drenados por **conductos interlobulares** de mayor tamaño. Estos conductos interlobulares drenan en un **conducto principal** que conecta toda la glándula a la luz del tracto gastrointestinal.

Los lóbulos albergan las unidades secretoras funcionales y estructurales de la glándula. Cada **unidad secretora** se compone de un acino y un pequeño conducto intercalar. El acino representa una agrupación de 15 a 100 células acinares que sintetizan y segregan proteínas hacia la luz de la estructura epitelial. En el páncreas, las células acinares segregan ~20 enzimas y zimógenos digestivos (precursores enzimáticos inactivos) diferentes. En las glándulas salivales, los productos proteicos principales de las células acinares son la α-amilasa, mucinas y proteínas ricas en prolina. Las células acinares del páncreas y de las glándulas salivales también segregan un líquido isotónico parecido al plasma que acompaña a las proteínas segregadas. En conjunto, la secreción acinar final es un producto rico en proteínas conocido como secreción primaria.

Cada luz acinar se encuentra conectada con el extremo proximal de un **conducto intercalar.** Distalmente, los conductos intercalares se fusionan con otros conductos de pequeño tamaño para formar conductos progresivamente de mayor diámetro que terminan anastomosándose para formar el conducto intralobular que drena el lóbulo. Aunque los conductos proporcionan un sistema para el transporte de las proteínas segregadas, las células epiteliales que tapizan los conductos (células ductales) también desempeñan un papel importante modificando el fluido y la composición electrolítica de la secreción primaria. Por tanto, la secreción glandular exocrina final representa el producto combinado de dos poblaciones distintas de células epiteliales, la célula acinar y la célula ductal.

Además de los acinos y los conductos, las glándulas exocrinas contienen una abundante inervación y vascularización. Las fibras **simpáticas** y **parasimpáticas** posganglionares contribuyen a la regulación autonómica de la secreción a través de la liberación de neurotransmisores colinérgicos, adrenérgicos y peptídicos que a menudo se unen a receptores de las células de los acinos y los conductos. Estas fibras *eferentes* también regulan el flujo sanguíneo. Tanto las vías centrales como las reflejas contribuyen a la regulación neural de la secreción exocrina. Los nervios autonómicos también incluyen fibras *aferentes* del dolor que se activan por la inflamación o los traumatismos glandulares. Los vasos sanguíneos no solo proporcionan oxígeno y nutrientes a la glándula, sino que también transportan hormonas que contribuyen a regular la secreción.

Las células acinares son células especializadas en la síntesis proteica

Las células acinares —como las del páncreas (v. fig. 43-1*B*) y las glándulas salivales (v. fig. 43-10, más adelante)— son células epiteliales polarizadas especializadas en la producción y el movimiento de grandes cantidades de proteínas. Así, la célula acinar cuenta con un abundante retículo endoplasmático. Sin embargo, el rasgo más característico de la célula acinar es la abundancia de gránulos secretores electrón densos en el polo apical celular. Estos gránulos son elementos de almacenamiento de proteínas secretoras y se disponen de tal forma que liberan su contenido tras la estimulación celular por agentes neurohumorales. Los gránulos secretores de las células acinares pancreáticas contienen la mezcla de zimógenos y enzimas necesarios para la digestión. Los gránulos secretores de las células acinares salivales contienen α-amilasa (glándula parótida) o mucinas (glándulas sublinguales). Los gránulos secretores pancreáticos son uniformes, mientras que los de las glándulas salivales con frecuencia presentan nódulos focales de condensación intragranular conocidos como *esférulas*.

La célula acinar pancreática ha servido de modelo importante para esclarecer la síntesis de proteínas y su movimiento a través de la **vía secretora** (fig. 43-2). La síntesis de proteínas secretoras (v. págs. 34-35) comienza con la captación celular de aminoácidos y su incorporación en proteínas nacientes en el **retículo endoplasmático (RE).** Los mecanismos de transporte vesiculares llevan las proteínas recién sintetizadas al complejo de Golgi.

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

booksmedicos.org

booksmedicos.org

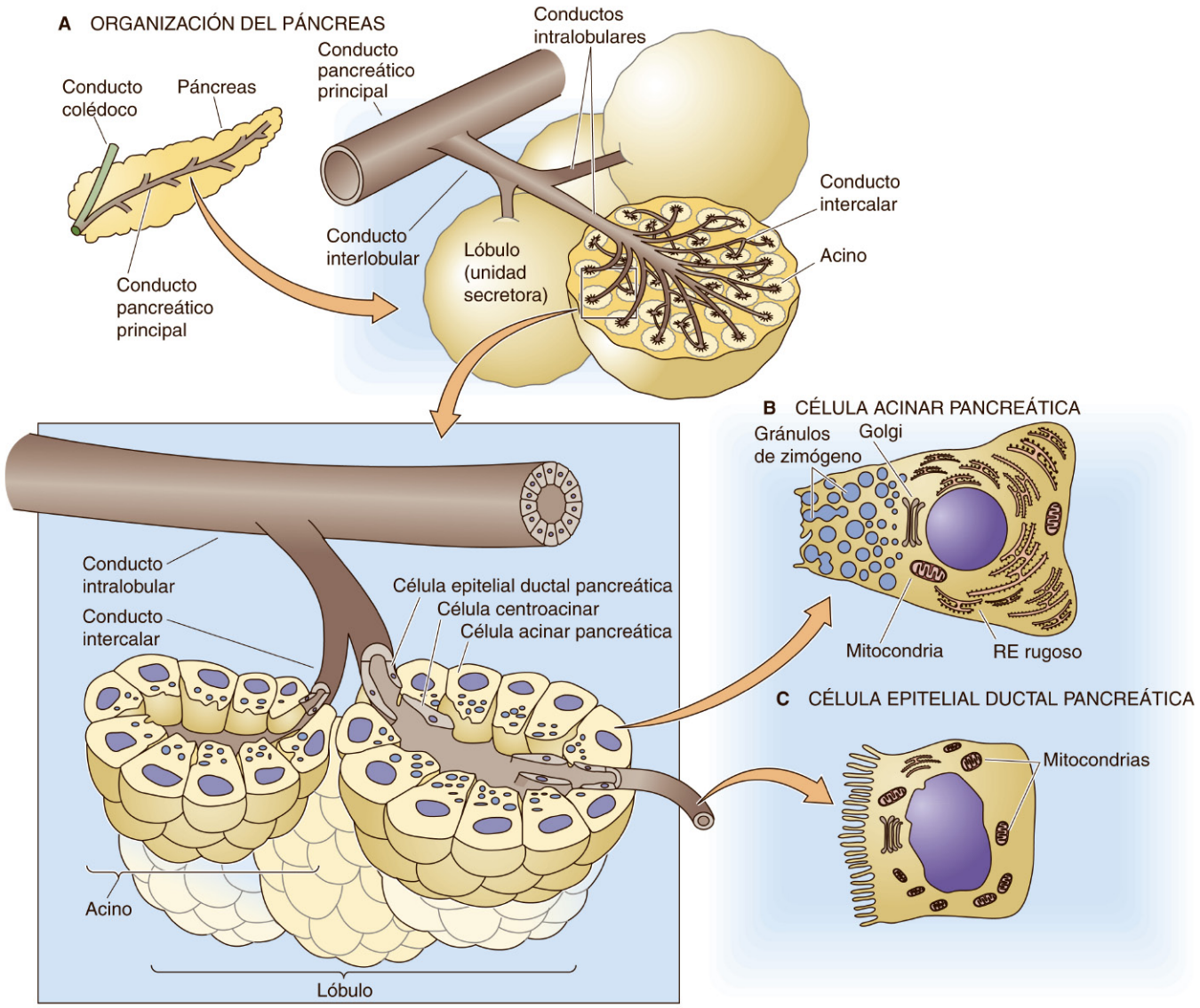


Figura 43-1 Morfología de los acinos y los conductos pancreáticos. **A,** La unidad secretora fundamental se compone de un acino y un conducto intercalar. Los conductos intercalares se fusionan para formar conductos intralobulares, que a su vez se unen para formar conductos interlobulares y finalmente el conducto pancreático principal. **B,** La célula acinar está especializada en la secreción de proteínas. Las vacuolas de condensación de gran tamaño reducen gradualmente su tamaño y forman gránulos de zimógeno maduros que almacenan enzimas digestivas en la región apical de la célula acinar. **C,** La célula ductal es una célula cuboidea con abundantes mitocondrias. Desde su membrana apical se proyectan pequeñas microvellosidades.

En el interior del **complejo de Golgi,** las proteínas secretoras son aisladas de las enzimas lisosómicas. La mayoría de las enzimas lisosómicas precisan del receptor de manosa-6-fosfato para acceder al lisosoma (v. pág. 40). Sin embargo, siguen sin conocerse las señales necesarias para dirigir las enzimas digestivas a la vía secretora.

Las proteínas secretoras abandonan el complejo de Golgi en **vacuolas de condensación** o **gránulos secretores inmaduros.** Estas estructuras de gran tamaño unidas a membranas son ácidas y mantienen el pH más bajo dentro de la vía secretora.

La maduración de la vacuola de condensación a un gránulo secretor o de zimógeno se caracteriza por la condensación de las proteínas en el interior de la vacuola y la gemación de vesículas de la membrana. El diámetro de un **gránulo secretor (zimógeno)** es de alrededor de dos tercios del de una vacuola de condensación y su contenido es más electrón denso. Las proteínas secretoras son almacenadas en gránulos de zimógeno localizados en la región apical de la célula acinar. En la parte inferior de la figura 43-2 se observan los resultados de un experimento de pulsos de marcado y seguimiento que estudia el itinerario celular seguido por los aminoácidos radiomarcados inyectados en un pulso a medida que se desplazan secuencialmente a través de los cuatro compartimentos principales de la vía secretora.

La **exocitosis** es el proceso por el que los gránulos secretores liberan sus contenidos. Se trata de una compleja serie de eventos en la que participan el movimiento de los gránulos hacia la membrana apical, la fusión de estos gránulos con la membrana y la liberación de su contenido en la luz acinar. La secreción se desencadena por la estimulación de receptores de la superficie celular por hormonas o neurotransmisores (estimulación neurohumoral). Al comienzo de la secreción, el área de la membrana plasmática apical aumenta

booksmedicos.org

booksmedicos.org

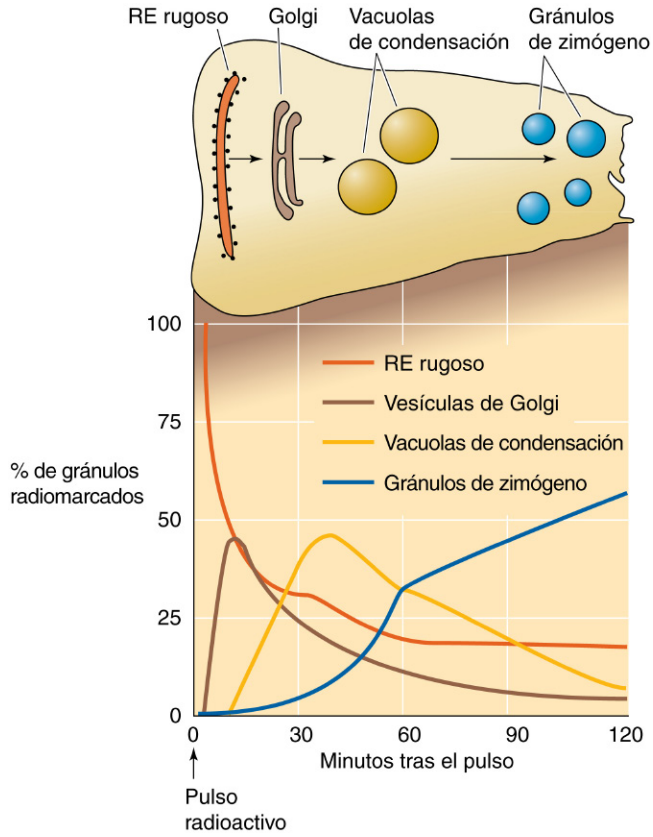


Figura 43-2 Movimiento de las proteínas recién sintetizadas a lo largo de la vía secretora. Los cuatro registros del gráfico muestran la evolución temporal de las proteínas secretoras radiomarcadas presentes en cada compartimento celular. (Datos de Jamieson J, Palade G: J Cell Biol 34:597-615, 1967, y Jamieson J, Palade G: J Cell Biol 50:135-158, 1971.)

de modo transitorio unas 30 veces. A continuación, la activación de una vía endocítica apical da lugar a la recuperación de la membrana del gránulo secretor para ser reciclada y a una reducción del área de la membrana plasmática apical, de vuelta a su valor de reposo. Por tanto, durante la fase de secreción mantenida, la membrana del gránulo secretor simultáneamente se elimina y se recupera a partir de la membrana apical.

Antes de que tenga lugar la exocitosis, las bombas vacuolares de tipo H (v. págs. 118-119) de la membrana de la vesícula utilizan la energía de la hidrólisis del ATP para transportar H^+ desde el citosol a la luz de la vesícula. Este proceso de transporte origina un gradiente químico de H^+ (ácido en el interior) y un gradiente eléctrico (positivo en el interior) a través de toda la membrana vesicular. Los canales de Cl^- de la membrana vesicular permiten que el Cl^- se introduzca en la luz de la vesícula, junto con los H^+, de modo que el proceso global es la entrada de HCl desde el citosol a la luz de la vesícula, seguido de agua por osmosis. La «secreción» descrita de pequeñas cantidades de Cl^- en la vesícula secretora puede contribuir a la hidratación de proteínas del interior del gránulo antes de la fusión de la vesícula. Además, la exocitosis del contenido vesicular puede dar lugar a una acidificación transitoria de la luz acinar y puede modular las células epiteliales adyacentes.

El citoesqueleto de la célula acinar desempeña un papel importante en la regulación de la exocitosis. Para el transporte de los gránulos secretores a la región apical de la célula es necesario un componente de la red de actina. Una segunda red de actina, localizada inmediatamente por debajo de la membrana apical, actúa como barrera que bloquea la fusión de los gránulos con la membrana plasmática apical. Tras ser estimulada, esta segunda red se reorganiza y se libera el bloqueo, lo que permite que los gránulos secretores se aproximen a la membrana plasmática apical. La fusión de los gránulos con la membrana plasmática probablemente requiera la interacción de proteínas SNARE en la membrana de los gránulos secretores y la membrana plasmática apical, así como otros factores (v. pág. 37). Tras la fusión, el contenido de los gránulos accede a la luz acinar y se desplaza a través de los conductos hacia el tracto gastrointestinal.

Las células ductales son células epiteliales especializadas en el transporte de fluidos y electrolitos

Las células ductales salivales y pancreáticas son células epiteliales polarizadas especializadas en el transporte de electrolitos a través de dos dominios diferentes de membrana, la apical y la basolateral. Las células epiteliales ductales contienen transportadores de membrana específicos y abundantes mitocondrias para proporcionar energía para el transporte activo y muestran grados variables de plegamiento de la membrana basolateral que aumentan el área de membrana de las células ductales pancreáticas (v. fig. 43-1*C*) y salivales (v. fig. 43-10*C*). Aunque algunas células ductales contienen vesículas citoplasmáticas prominentes, la maquinaria sintética (es decir, RE y complejo de Golgi) de la célula ductal se encuentra por lo general mucho menos desarrollada que la de la célula acinar.

Las células ductales presentan un grado considerable de heterogeneidad morfológica a lo largo del trayecto del árbol ductal. En la unión entre las células acinares y ductales, y protruyendo hacia la luz pancreática, se encuentran células epiteliales cuboideas de pequeño tamaño conocidas como células centroacinares. Estas células expresan concentraciones muy elevadas de anhidrasa carbónica (v. pág. 630) y supuestamente desempeñan un papel en la secreción de HCO_3^-. Las células epiteliales del conducto más proximal (intercalar) son escamosas o cuboideas bajas, poseen abundantes mitocondrias y suelen carecer de vesículas citoplasmáticas. Estas características sugieren que la función principal de estas células es el transporte de fluidos y electrolitos. En dirección distal, las células se vuelven más cuboideas-columnares y contienen más gránulos y vesículas citoplasmáticos. Estas características indican que estas células son capaces de transportar fluidos y electrolitos y segregar proteínas. Los estudios funcionales indican que los tipos de proteínas de transporte de solutos en el conducto difieren en función de la localización celular en el árbol ductal.

El transporte de iones en las células ductales está regulado por estímulos neurohumorales que actúan a través de receptores específicos localizados en la membrana basolateral. Al igual que ocurre con células en otras localizaciones del cuerpo, las células ductales pueden aumentar el movimiento de electrolitos transcelulares activando proteínas transportadoras individuales o aumentando el número de proteínas transportadoras en la membrana plasmática.

Las células caliciformes contribuyen a la producción de mucina en las glándulas exocrinas

Además de las células acinares y ductales, las glándulas exocrinas contienen cantidades variables de células caliciformes. Estas células segregan glucoproteínas de elevado peso molecular denominadas **mucinas** (v. pág. 874). Cuando se hidratan, las mucinas forman **moco.** El moco posee varias funciones importantes, como

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

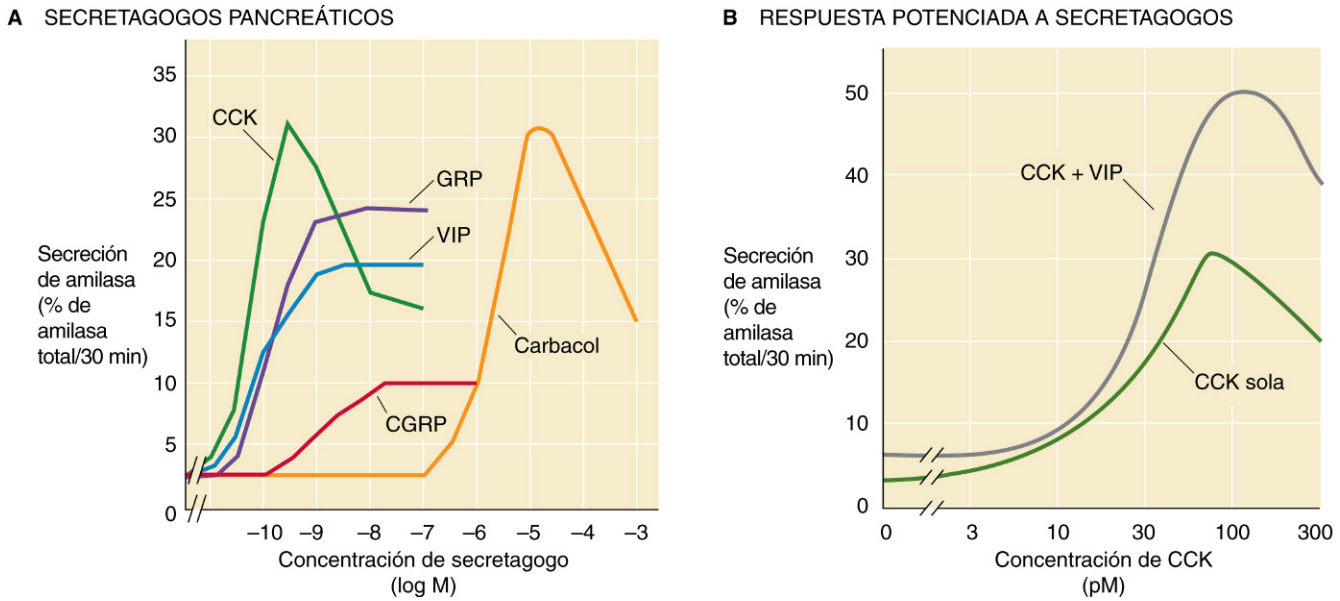


Figura 43-3 Efectos de agentes neurohumorales sobre la liberación de amilasa por parte de acinos pancreáticos aislados. (**A,** Datos de Jensen RT: Receptors on pancreatic acinar cells. En Johnson LR [ed.]: Physiology of the Gastrointestinal Tract. New York, Raven Press, 1994, págs. 1377-1446; **B,** datos de Burnham DB, McChesney DJ, Thurston KC, Williams JA: Interaction of cholecystokinin and vasoactive polypeptide on function of mouse pancreatic acini in vitro. J Physiol 349:475-482, 1984.)

la lubricación, la hidratación y la protección mecánica de las células epiteliales superficiales. Las mucinas también desempeñan un papel inmunológico clave al unirse a patógenos e interaccionar con células inmunocompetentes. Estas propiedades pueden ayudar a prevenir infecciones. En el páncreas, las células caliciformes secretoras de mucina se encuentran principalmente entre las células epiteliales que tapizan los conductos distales de gran tamaño. Pueden representar hasta el 25% de las células epiteliales en el conducto pancreático principal distal en algunas especies. En la glándula salival, las células caliciformes también se encuentran en los conductos distales de gran tamaño, aunque en menor número que en el páncreas. Sin embargo, en muchas glándulas salivales, la mucina también es segregada por las células acinares.

CÉLULA ACINAR PANCREÁTICA

La célula acinar segrega proteínas digestivas en respuesta a la estimulación

Para estudiar la secreción a nivel celular, los investigadores emplean acinos individuales separados enzimáticamente (15 a 100 células) o lóbulos individuales disecados mecánicamente (250 a 1.000 células). La secreción se mide valorando la liberación de proteínas digestivas en el medio de incubación. La cantidad liberada a lo largo de un intervalo de tiempo fijo es expresada como un porcentaje del contenido total al comienzo del experimento. Como la amilasa se libera en una forma totalmente activa, es frecuente utilizar la actividad de la amilasa como marcador de la secreción acinar.

Cuando las células acinares se encuentran en estado no estimulado, segregan concentraciones bajas de proteínas digestivas por medio de una **vía secretora constitutiva.** Las células acinares estimuladas por agentes neurohumorales segregan proteínas a través de una **vía regulada.** La secreción regulada por células acinares aisladas *in vitro* es detectada a los 5 minutos de la estimulación y es dependiente de energía. Durante un período de estimulación de 30 a 60 minutos, las células acinares suelen segregar 5-10 veces más amilasa que durante la liberación constitutiva. Sin embargo, durante este período de secreción regulada, las células suelen segregar un 10-20% de las proteínas digestivas almacenadas en sus gránulos. Además, las células acinares son capaces de aumentar su tasa de síntesis de proteínas para reponer sus depósitos.

La célula acinar muestra dos patrones diferentes de secreción regulada: monofásica y bifásica (fig. 43-3*A*). El aumento de concentración de un agonista que genera una relación dosis-respuesta *monofásica* hace que la secreción alcance un máximo que no disminuye a mayores concentraciones del agonista (p. ej., péptido liberador de gastrina [GRP]). Por el contrario, el aumento de concentración de un secretagogo que suscita una relación dosis-respuesta *bifásica* (p. ej., colecistocinina y carbacol) hace que la secreción alcance un máximo que posteriormente disminuye. Como se expone más adelante, esta respuesta bifásica puede representar la presencia de receptores de alta y baja afinidad funcionalmente separados y se relaciona con la patogenia de la pancreatitis aguda. N43-1

La acetilcolina y la colecistocinina son mediadores que regulan la secreción de proteínas de las células acinares pancreáticas

Aunque en la membrana plasmática de la célula acinar pancreática existen al menos doce tipos de receptores diferentes, el **receptor muscarínico de acetilcolina (ACh) M_3,** localizado en la membrana basolateral y también en muchos tejidos glandulares, es el más importante para la regulación de la secreción de proteínas.

Se conocen dos receptores de **colecistocinina (CCK)** estrechamente relacionados que se diferencian por su estructura, su afinidad por los ligandos y su distribución en los tejidos (v. pág. 867). Aunque la CCK o la gastrina pueden activar ambos receptores de CCK, el **receptor CCK_1** (conocido antiguamente como CCK_A, codificado por el gen *CCK1R*) posee una afinidad mucho mayor por la CCK que por la gastrina, mientras que el **receptor CCK_2**

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N43-1 Pancreatitis aguda

Colaboración de Fred Gorelick

La pancreatitis aguda es una enfermedad inflamatoria que puede causar daño extenso en el páncreas y comprometer la función de otros órganos, como los pulmones. Los factores que con más frecuencia inician la pancreatitis aguda en el ser humano son la ingesta de alcohol y los cálculos biliares. Sin embargo, otras noxas también pueden precipitar una pancreatitis aguda. La hipertrigliceridemia, un trastorno hereditario del metabolismo lipídico, es uno de los factores inculpados. Con menor frecuencia, las toxinas que aumentan la concentración de ACh, como los inhibidores de colinesterasa (algunos insecticidas) o la picadura de escorpiones del Caribe y de América Central y del Sur, pueden producir pancreatitis. Las concentraciones suprafisiológicas de ACh causan pancreatitis probablemente por la hiperestimulación de la célula acinar pancreática.

Los modelos experimentales de pancreatitis sugieren un defecto primario en el procesamiento de las proteínas y en la función secretora de la célula acinar. Hace más de 100 años se descubrió que el tratamiento de animales con dosis de ACh de 10 a 100 veces superiores a las dosis que suscitan la secreción enzimática máxima produce pancreatitis por «hiperestimulación». La CCK puede generar el mismo tipo de lesión. La lesión en este modelo se relaciona con dos acontecimientos que tienen lugar en la célula acinar. 1) Los zimógenos, en particular las proteasas, son procesados patológicamente a formas activas en el interior de la célula acinar. Los mecanismos protectores de este modelo, descritos en la tabla 43-3, son superados y se generan enzimas activas en el interior de la célula acinar. 2) La secreción de la célula acinar es inhibida y las enzimas activas son retenidas en el interior celular. Aunque la activación prematura de los zimógenos es probablemente un paso importante en el inicio de la pancreatitis, existen otros acontecimientos importantes para perpetuar la lesión, como la inflamación, la inducción de apoptosis, la lesión vascular y la oclusión que resulta en disminución del flujo sanguíneo y disminución de la oxigenación tisular (isquemia).

El conocimiento de estos mecanismos de pancreatitis aguda puede ayudar a encontrar tratamientos eficaces. En modelos experimentales, la administración de inhibidores de serina proteasas que bloquean la activación de los zimógenos pancreáticos mejora la evolución de la pancreatitis aguda. En algunas formas clínicas de pancreatitis, la administración profiláctica de gabexato, un inhibidor de proteasas, reduce la gravedad de la enfermedad.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

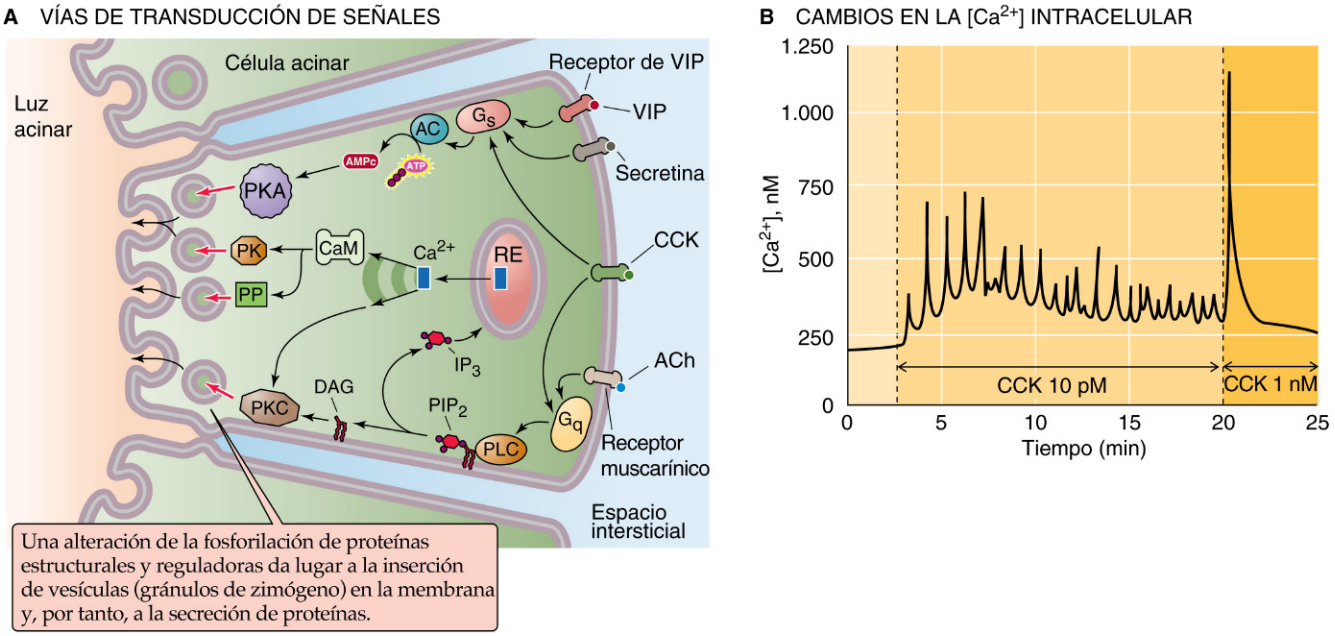


Figura 43-4 Estimulación de la secreción de proteínas desde la célula acinar pancreática. **A,** La célula acinar pancreática posee al menos dos vías para estimular la inserción de gránulos de zimógeno y de este modo liberar enzimas digestivas. **B,** La administración de una dosis fisiológica de CCK (es decir, 10 pM) desencadena una serie de oscilaciones en la $[Ca^{2+}]_i$. Sin embargo, la administración de una concentración suprafisiológica de CCK (1 nM) —una dosis que podría iniciar una pancreatitis—suscita un único pico de gran tamaño en la $[Ca^{2+}]_i$, pone fin a las oscilaciones y disminuye la secreción de amilasa. Como se expuso en la figura 43-3, recuérdese que las concentraciones elevadas de CCK también son menos efectivas para producir secreción de amilasa. AC, adenilato-ciclasa; CaM, calmodulina; PIP_2, fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato; PK, proteína-cinasas distintas a la PKA y la PKC; PP, fosfoproteína-fosfatasas. (**B,** Datos de Tsunoda Y, Stuenkel EL, Williams JA: Characterization of sustained $[Ca^{2+}]_i$ increase in pancreatic acinar cells and its relation to amylase secretion. Am J Physiol 259:G792-G801, 1990.)

(conocido antiguamente como CCK_B, codificado por el gen *CCK2R*) muestra una afinidad similar por la CCK y la gastrina. En algunas especies, ambos tipos de receptores de CCK se encuentran presentes en la célula acinar. Aunque los receptores CCK_1 se encuentran presentes en las células acinares humanas, su función es desconocida. N43-2

Los receptores M_3 y CCK poseen muchas similitudes: ambos son basolaterales, ambos se relacionan con la proteína G heterotrimérica de tipo $G\alpha_q$, ambos usan la vía de transducción de señales de la fosfolipasa C (PLC)/Ca^{2+} (v. págs. 58-60) y ambos producen un aumento de la secreción enzimática por parte de la célula acinar.

En la célula acinar pancreática pueden encontrarse muchos otros receptores, como los del péptido liberador de gastrina (GRP; v. pág. 868), del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP; v. pág. 1067), de insulina (v. págs. 1035-1050), de secretina (v. págs. 886-887), de somatostatina (v. págs. 993-994) y del péptido intestinal vasoactivo (VIP; v. tabla 41-1). Aunque estos otros receptores también podrían desempeñar un papel en la regulación de la secreción, la síntesis de proteínas, el crecimiento y la transformación, su función fisiológica precisa todavía no ha sido definida con exactitud.

La activación de receptores que estimulan diferentes vías de transducción de señales puede dar lugar a un aumento de la respuesta secretora. Por ejemplo, como se muestra en la figura 43-3*B*, la estimulación simultánea del receptor de CCK de alta afinidad (que depende de la $[Ca^{2+}]_i$) y del receptor de VIP (que actúa a través del AMPc) genera un efecto aditivo sobre la secreción. Por otro lado, las células acinares estimuladas previamente pueden no responder temporalmente a la estimulación posterior. Este fenómeno se conoce como *desensibilización*.

El Ca^{2+} es el segundo mensajero más importante en la secreción de proteínas de las células acinares pancreáticas

Ca^{2+} Gran parte de los estudios pioneros sobre el papel de la concentración de Ca^{2+} intracelular en las señales celulares se ha realizado en las células acinares pancreáticas (fig. 43-4*A*). La génesis de una señal citosólica de Ca^{2+} supone una compleja concatenación de acontecimientos celulares (v. pág. 60). Incluso cuando la célula acinar se encuentra en estado de reposo, la concentración de Ca^{2+} libre citosólico ($[Ca^{2+}]_i$) oscila lentamente. Una concentración fisiológica de CCK o ACh que produzca una estimulación máxima aumenta la frecuencia de las oscilaciones (v. fig. 43-4*B*), pero afecta menos a la amplitud. Este aumento de frecuencia de las oscilaciones de $[Ca^{2+}]_i$ es necesario para la secreción de proteínas por las células acinares. Por el contrario, una concentración de CCK o ACh superior a la máxima (es decir, hiperestimuladora) genera una elevación súbita de la $[Ca^{2+}]_i$ que es de 2 a 10 veces superior a la observada con la estimulación fisiológica y elimina nuevas oscilaciones de la $[Ca^{2+}]_i$. Esta elevación súbita de $[Ca^{2+}]_i$ y la ausencia posterior de oscilaciones se asocian con la inhibición de la secreción, mediada por la alteración de los componentes citoesqueléticos necesarios para la secreción.

AMPc La secretina, el VIP y la CCK aumentan la producción de AMPc y activan, por tanto, la proteína-cinasa A (PKA) en las células acinares pancreáticas (v. fig. 43-4*A*). Las concentraciones bajas de CCK causan una estimulación transitoria de la PKA, mientras que las concentraciones de CCK suprafisiológicas producen un aumento mucho más importante y prolongado de la $[AMPc]_i$ y

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N43-2 Estados de afinidad de los receptores de colecistocinina

Colaboración de Fred Suchy

Una característica importante de ambos tipos de receptores de CCK es su capacidad de existir en un estado de alta o de baja afinidad. Las concentraciones bajas de CCK (picomolares) activan las formas de alta afinidad de los receptores de CCK y estimulan la secreción. Por el contrario, las concentraciones suprafisiológicas de CCK (10 a 100 veces superiores) activan los receptores de baja afinidad e inhiben la secreción. Estos dos estados de afinidad (es decir, activados por diferentes concentraciones de CCK) de cada uno de los dos tipos de receptores de CCK generan distintos patrones de segundos mensajeros de señalización. Es probable que bajo condiciones fisiológicas solo se activen los estados de alta afinidad de los receptores muscarínicos o de CCK. La estimulación de los estados de baja afinidad por concentraciones suprafisiológicas de CCK o de ACh no solo inhibe la secreción enzimática sino que también puede lesionar la célula acinar. N43-1

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

la actividad de la PKA. Uno de los efectos del AMPc es el aumento de la secreción estimulada por la activación de vías dependientes de Ca^{2+} (v. fig. 43-3*B*). **N43-3** La ACh influye poco (o nada) sobre la vía de señalización del AMPc.

Efectores Como se ilustra en la figura 43-4*A*, las proteína-cinasas son los efectores más importantes de los segundos mensajeros intracelulares. La estimulación de la CCK y de los receptores muscarínicos de la célula acinar genera señales de Ca^{2+} similares y activa proteína-cinasas dependientes de calmodulina (v. pág. 60) y miembros de la familia de la proteína cinasa C (PKC) (v. págs. 60-61). La activación de receptores de secretina o VIP aumenta la $[AMPc]_i$ y, por tanto, activa la PKA. Estos segundos mensajeros probablemente también activan las fosfoproteína fosfatasas, así como otras proteína cinasas no ilustradas en la figura 43-4*A*. Algunas proteínas diana de las fosfatasas y cinasas activadas en la célula acinar pancreática participan en la regulación de la secreción, mientras que otras median en la síntesis de proteínas, el crecimiento, la transformación y la muerte celular.

Además de proteínas, la célula acinar pancreática segrega un fluido similar al plasma

Además de segregar proteínas, las células acinares pancreáticas segregan un fluido isotónico similar al plasma (fig. 43-5). Este fluido rico en NaCl hidrata el material denso rico en proteínas segregado por las células acinares. El principal hito relacionado con el transporte es la secreción de Cl^- a través de la membrana apical. **N43-4** Para que tenga lugar el movimiento transcelular de Cl^- (del plasma a la luz acinar), el Cl^- debe penetrar en la célula a través de la membrana basolateral. Al igual que ocurre con muchas otras células epiteliales secretoras de Cl^- (v. pág. 139), la captación basolateral de Cl^- en la célula acinar tiene lugar por medio de un cotransportador Na/K/Cl. La bomba Na-K genera el gradiente de Na^+ que proporciona la energía al cotransportador Na/K/Cl. El K^+ que penetra a través de la bomba Na-K y a través del cotransportador Na/K/Cl sale a través de canales de K^+ que también se localizan en la membrana basolateral. Así, para mantener la captación basolateral de Cl^- por la célula acinar son necesarios una bomba, un cotransportador y un canal.

La elevación de la $[Cl^-]_i$ producida por la captación basolateral de Cl^- es la fuerza impulsora de la secreción acinar de Cl^- a través de canales apicales a favor de gradiente electroquímico. A medida que el voltaje transepitelial se vuelve más negativo en la luz, el Na^+ se dirige a través de la vía paracelular selectiva de catión (es decir, uniones estrechas) para unirse al Cl^- segregado a la luz. El agua también se transporta a través de esta vía paracelular, así como a través de canales de agua acuaporinas de las membranas apical y basolateral. Por tanto, el efecto neto de estos procesos de transporte celular acinar es la producción de un fluido isotónico rico en NaCl que representa aproximadamente el 25% de la secreción total de fluido pancreático.

La secreción de fluidos y electrolitos, al igual que la secreción de proteínas por las células acinares, es estimulada por secretagogos que elevan la $[Ca^{2+}]_i$. En el páncreas, la activación de receptores muscarínicos por vías neurales colinérgicas y la activación de receptores de CCK por vías humorales aumentan la conductancia de membrana de la célula acinar. Con el GRP se observa un efecto similar. Los canales de Cl^- de la membrana apical y los canales de K^+ de la membrana basolateral parecen ser las dianas de los efectores de las vías de señalización activadas por el Ca^{2+}. La fosforilación de estos canales por cinasas dependientes de Ca^{2+} es un

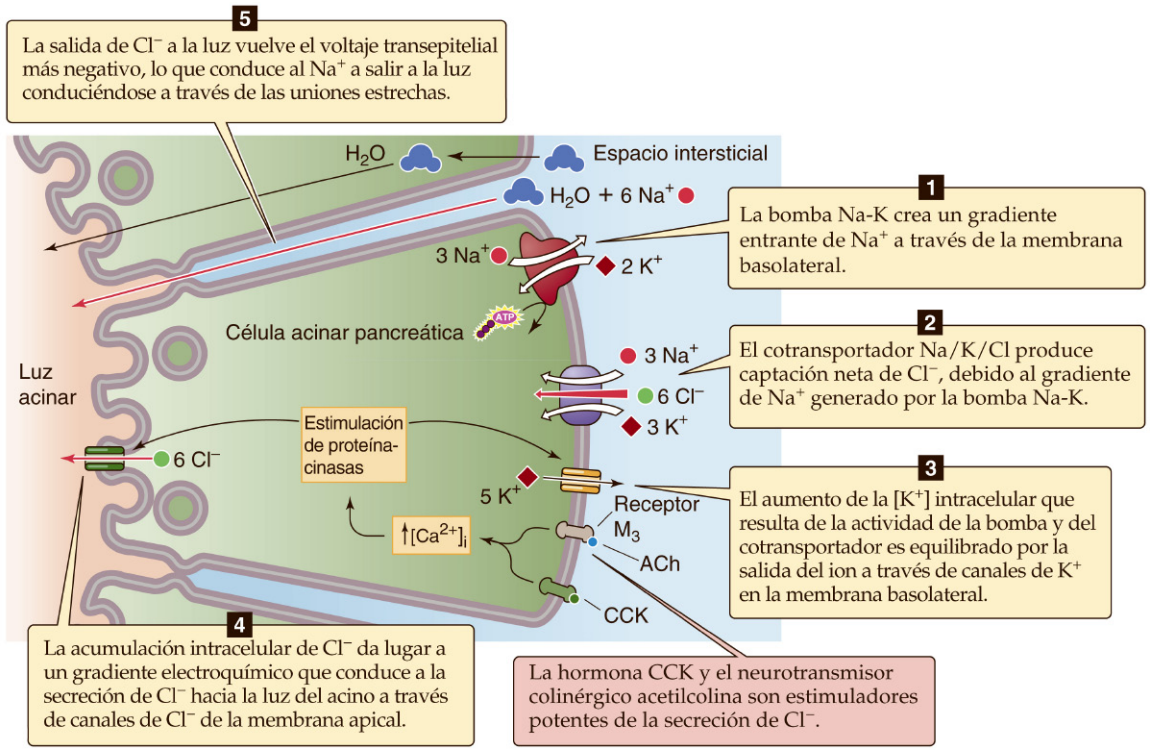


Figura 43-5 Estimulación de la secreción isotónica de NaCl por la célula acinar pancreática. Tanto la ACh como la CCK estimulan la secreción de NaCl probablemente mediante la fosforilación de canales iónicos apicales y basolaterales.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N43-3 Efecto del AMPc sobre la vía EPAC/RAP1

Colaboración de Fred Gorelick, Emile Boulpaep y Walter Boron

El AMPc también puede activar las vías EPAC/RAP1, pero las consecuencias fisiológicas de dicha activación no han sido definidas. **RAP1** es una GTPasa pequeña similar a Ras. **EPAC** es el factor intercambiador del nucleótido guanina (GEF) para RAP1 (v. pág. 56).

N43-4 Secreción de Cl^- en vesículas secretoras pancreáticas

Colaboración de Fred Gorelick

Como se ha expuesto en el texto (v. pág. 882), las vesículas secretoras de la célula acinar pancreática se fusionan con la membrana apical en el proceso de exocitosis. En el proceso, estas células liberan sus proteínas en la luz acinar.

Antes de la exocitosis de estas vesículas secretoras, bombas de H de tipo vacuolar de la membrana de la vesícula utilizan la energía de la hidrólisis del ATP para transportar H^+ desde el citosol a la luz de la vesícula. Este proceso de transporte origina un gradiente químico de H^+ (ácido en el interior) y un gradiente eléctrico (positivo en el interior) a lo largo de la membrana de la vesícula. A continuación, los canales de Cl^- de la membrana vesicular permiten que el Cl^- se introduzca en la vesícula, en paralelo con el H^+, de modo que el proceso global es el desplazamiento de HCl desde el citosol hacia la luz de la vesícula, seguido de agua por ósmosis.

La «secreción» recién expuesta de cantidades mínimas de Cl^- hacia la vesícula secretora puede contribuir a la hidratación de las proteínas en el interior del gránulo antes de la fusión de la vesícula.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

posible mecanismo que explicaría el aumento de probabilidad de apertura del canal que acompaña a la estimulación.

CÉLULA DUCTAL PANCREÁTICA

La célula ductal pancreática segrega $NaHCO_3$

La función fisiológica principal de la célula del conducto pancreático es segregar un fluido rico en HCO_3^- que alcaliniza e hidrata las secreciones primarias ricas en proteínas de la célula acinar. El paso apical de la secreción transepitelial de HCO_3^- (fig. 43-6) está mediado en parte por un **intercambiador de Cl-HCO_3,** un miembro de la familia SLC26 (v. tabla 5-4) que segrega HCO_3^- a la luz ductal. Para que este proceso de intercambio tenga lugar debe existir Cl^- luminal disponible. Aunque algo de Cl^- luminal se encuentra presente en las secreciones primarias de la célula acinar, los canales aniónicos de la membrana apical de la célula ductal proporcionan Cl^- adicional a la luz en un proceso denominado *reciclaje de* Cl^-. El más importante de estos canales aniónicos es el **regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR),** un canal de Cl^- activado por AMPc presente en la membrana apical de las células ductales pancreáticas (v. pág. 120, cuadro 43-1). El reciclaje de Cl^- se ve facilitado por la coactivación de los intercambiadores CFTR y SLC26 a través de interacciones directas proteína-proteína. En algunas especies, como la rata y el ratón, las células ductales pancreáticas también contienen un canal de Cl^- activado por Ca^{2+} en la membrana apical; este canal también proporciona Cl^- a la luz para ser reciclado. Los canales apicales de Cl^-, incluyendo el CFTR, también pueden servir directamente como conductos para el movimiento de HCO_3^- desde la célula ductal a la luz.

El HCO_3^- intracelular que abandona la célula ductal a través de la membrana apical se origina por dos vías. N43-5 La primera es la captación directa de HCO_3^- por medio de un cotransportador electrogénico Na/HCO_3 (NBCel-B o SLC4A4; v. pág. 122), que opera con una estequiometría Na^+/HCO_3^- de 1:2. El segundo mecanismo es la generación intracelular de HCO_3^- a partir de CO_2 y OH^-, catalizado por la anhidrasa carbónica (v. pág. 630). El OH^- de esta reacción, junto con los H^+, deriva del H_2O. Por tanto, los H^+ que se acumulan en la célula deben abandonarla a través de la membrana basolateral. El intercambio Na-H es uno de los mecanismos responsables de la salida de H^+. El segundo mecanismo para la salida

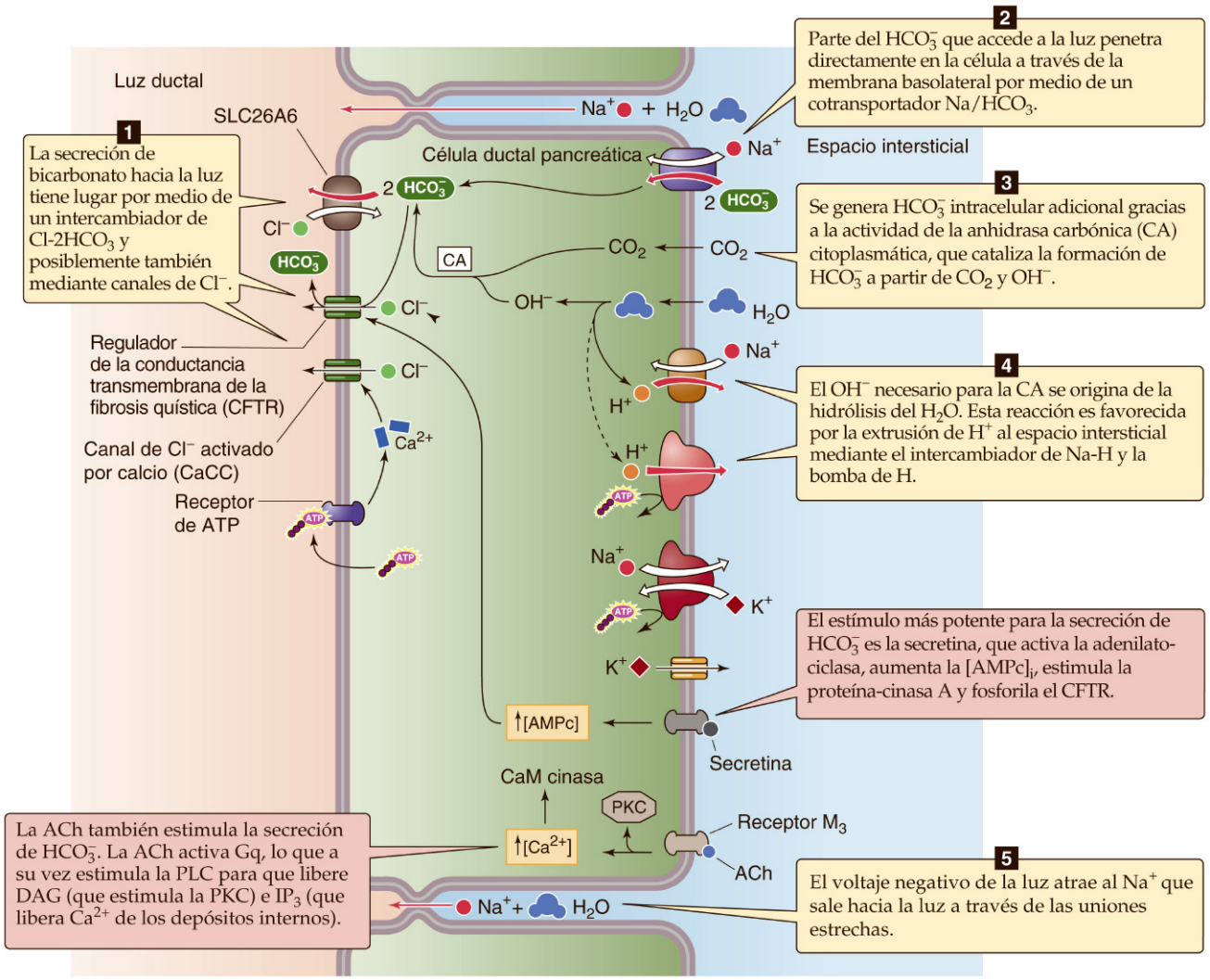


Figura 43-6 Secreción de HCO_3^- por las células del conducto pancreático. La secretina, por medio del AMPc, fosforila y abre canales de Cl^- CFTR. La salida de Cl^- por medio de canales de Cl^- apicales despolariza la membrana basolateral, generando el gradiente eléctrico que favorece el cotransporte electrogénico de Na/HCO_3. CaM, calmodulina.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N43-5 Secreción de HCO_3^- por el conducto pancreático

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

El modelo actual de secreción de HCO_3^- por el conducto pancreático es muy parecido al expuesto en la figura 43-6. Sin embargo, en la actualidad podemos añadir algunos detalles importantes acerca del paso apical de la secreción de HCO_3^-. El intercambiador de Cl-HCO_3 de la membrana apical es miembro de la familia SLC26 (Mount y Romero, 2004) —conocida previamente como la familia SAT—, específicamente, SLC26A6 (también conocido como CFEX). En la actualidad se sabe que SLC26A6, que es capaz de intercambiar varios aniones diferentes (p. ej., Cl^-, HCO_3^-, oxalato), es electrogénico (Jiang y cols., 2002). Durante la mediación del intercambio Cl-HCO_3, parece que SLC26A6 intercambia dos iones HCO_3^- por cada ion Cl^-. Esta estequiometría favorecería considerablemente la salida de HCO_3^- a través de la membrana apical de la célula ductal pancreática.

Como se ha explicado en el texto, el Cl^- que penetra en la célula a través de SLC26A la abandona a través de canales apicales de Cl^-, principalmente CFTR. Resulta interesante el hecho de que la interacción entre la proteína SLC26A6 y el CFTR aumenta de manera importante la probabilidad de apertura del CFTR (Ko y cols., 2004).

Otro miembro de la familia SLC26 —SLC26A3— también se encuentra presente en la membrana apical de las células ductales pancreáticas. SLC26A3 también es electrogénica, pero posee una estequiometría contraria a la de SCLA6, dos iones de Cl^- por cada HCO_3^-. Este transportador eliminaría Cl^- (y captaría HCO_3^-) de la célula ductal a través de la membrana apical. Su función fisiológica podría ser reabsorber HCO_3^- en ocasiones en las que el conducto no está segregando HCO_3^- o contribuir al reciclaje de Cl^- cuando el conducto esté segregando HCO_3^-.

BIBLIOGRAFÍA

Jiang Z, Grichtchenko II, Boron WF, Aronson PS. Specificity of anion exchange mediated by mouse Slc26a6. J Biol Chem 2002;277:33963-7.

Ko SB, Zeng W, Dorwart MR, et al. Gating of CFTR by the STAS domain of SLC26 transporters. Nat Cell Biol 2004;6:343-50.

Mount DB, Romero MF. The SLC26 gene family of multifunctional anion exchangers. Pflugers Arch 2004;447:710-21.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CUADRO 43-1 Fibrosis quística

La fibrosis quística (FQ) es la enfermedad congénita letal más frecuente en la población de origen europeo, con una incidencia de aproximadamente 1 por cada 2.000. Aproximadamente 1 de cada 20 individuos caucásicos son portadores del defecto genético autosómico recesivo. Clínicamente, la FQ se caracteriza por una insuficiencia pulmonar y pancreática progresiva, debida a complicaciones de la obstrucción de los órganos por las secreciones espesas. La enfermedad se debe a mutaciones del gen *CF* (localizado en el cromosoma 7) que alteran la función de su producto, el CFTR (v. fig. 5-10). El **CFTR** es un canal de Cl^- activado por AMPc que está presente en la membrana plasmática apical de muchas células epiteliales. En el páncreas, el CFTR se localiza en la membrana apical de las células ductales, donde proporciona el Cl^- luminal para el intercambio Cl-HCO_3 (v. fig. 43-6).

La mayoría de las mutaciones del gen *CF* se traducen en la producción de una proteína CFTR plegada anormalmente tras su síntesis en el RE. El sistema de control de calidad del RE reconoce estas moléculas como defectuosas y la mayoría de las moléculas de CFTR mutado son degradadas prematuramente antes de que alcancen la membrana plasmática. La pérdida consiguiente de expresión de CFTR en la membrana plasmática altera los procesos de transporte apical de las células ductales y resulta en una menor secreción de HCO_3^- y agua por los conductos. Como resultado, las secreciones primarias (acinares) ricas en proteínas se espesan en la luz del conducto y producen obstrucción ductal que puede llegar a producir destrucción tisular. Desde el punto de vista anatomopatológico, los conductos se dilatan y obstruyen y el parénquima pancreático se ve reemplazado gradualmente por grasa y tejido fibrótico, de ahí la denominación original de fibrosis quística. El déficit posterior de enzimas pancreáticas que tiene lugar se acompaña de la maldigestión de nutrientes y, por tanto, de la excreción de grasa en las heces (esteatorrea) de los pacientes con FQ. Antes del desarrollo del tratamiento de sustitución enzimática oral, muchos pacientes con FQ fallecían debido a complicaciones por la malnutrición.

En la actualidad, la principal causa de morbimortalidad en los pacientes con FQ es la enfermedad pulmonar progresiva. La fisiopatología de la enfermedad pulmonar en la FQ es más compleja que la de la enfermedad pancreática. Un hallazgo importante es que el moco de las vías respiratorias es espeso y viscoso como resultado de la insuficiente secreción de fluido en la luz de la vía aérea. El epitelio pulmonar probablemente segrega fluido (mediante un mecanismo que requiere CFTR) y absorbe fluido (mediante un mecanismo que requiere canales apicales de Na^+ ENaC). En la FQ, la menor actividad de CFTR inclina la balanza hacia el lado de la absorción, por lo que se genera una espesa capa de moco que inhibe la eliminación por parte del epitelio ciliar de cuerpos extraños (v. pág. 600). Los resultados son un aumento de la tasa y de la gravedad de las infecciones y, por tanto, de los procesos inflamatorios que contribuyen a la destrucción pulmonar.

Los síntomas pulmonares son los que suelen hacer que el paciente precise asistencia médica en los primeros años de la infancia. La tos y las infecciones respiratorias recurrentes que son difíciles de erradicar suelen ser los primeros signos de la enfermedad. El esputo de los niños es especialmente espeso y viscoso. La función pulmonar se deteriora progresivamente a lo largo de los años siguientes y los pacientes también pueden sufrir infecciones graves y frecuentes, atelectasias (colapso del parénquima pulmonar), bronquiectasias (dilatación crónica de los bronquios) y neumotórax recurrentes (aire en el espacio pleural). Además de las manifestaciones pulmonares y pancreáticas, la FQ cursa con un aumento característico de la [NaCl] en el sudor, que es leve en los heterocigotos. En la actualidad se están evaluando abordajes farmacológicos que eviten el defecto del transporte del Cl^- en el pulmón con FQ y se está realizando un esfuerzo importante para desarrollar técnicas de transferencia genética *in vivo* para corregir el defecto genético subyacente.

de H^+ a través de la membrana basolateral, al menos en algunas especies, es una bomba de H dependiente de ATP. Las células ductales pancreáticas contienen vesículas intracelulares ácidas (que pueden contener bombas de H de tipo vacuolar) que son movilizadas a la membrana basolateral de la célula tras la estimulación por secretina, un secretagogo potente (v. más adelante). De hecho, las bombas de H son más activas en condiciones de estimulación neurohumoral. Por tanto, tres transportadores basolaterales proporcionan directa o indirectamente el HCO_3^- intracelular necesario para la secreción de las células ductales pancreáticas: 1) el cotransportador electrogénico Na/HCO_3; 2) el intercambiador de Na-H, y 3) la bomba de H. La importancia fisiológica de estos tres transportadores de ácido-base en el ser humano todavía no ha sido establecida. Las células ductales pancreáticas contribuyen a aproximadamente un 75% de la secreción total del fluido pancreático.

La secretina (a través del AMPc) y la ACh (a través del Ca^{2+}) estimulan la secreción de HCO_3^- por los conductos pancreáticos

Tras ser estimuladas, las células epiteliales de los conductos pancreáticos segregan una solución isotónica de $NaHCO_3$. Las células ductales poseen receptores para secretina, ACh, GRP (todas ellas sustancias que estimulan la secreción de HCO_3^-) y sustancia P (que inhibe dicha secreción). La CCK también puede modular los procesos secretores de los conductos.

La **secretina** es el regulador humoral más importante de la secreción ductal de HCO_3^-. La activación del **receptor de secretina** de la célula ductal estimula la adenilato-ciclasa, que aumenta la $[AMPc]_i$. Como los análogos de AMPc y la forskolina estimulan la secreción ductal de HCO_3^-, la respuesta a la secretina se ha atribuido a sus efectos sobre la $[AMPc]_i$ y la activación de la PKA. Sin embargo, incluso concentraciones bajas de secretina que no aumentan de modo perceptible la $[AMPc]_i$ pueden estimular la secreción de HCO_3^-. Esta observación sugiere que la respuesta a la secretina puede estar mediada por: 1) pequeños aumentos imperceptibles del AMPc celular total; 2) elevaciones del AMPc localizadas en compartimentos intracelulares pequeños, o 3) la activación de vías de segundos mensajeros alternativos. La secretina actúa estimulando el canal de Cl^- CFTR apical y el cotransportador Na/HCO_3 basolateral sin afectar al intercambiador de Na-H.

La secreción de HCO_3^- también está regulada por la división parasimpática del sistema nervioso autónomo (v. págs. 341-342). La **ACh,** el neurotransmisor parasimpático posganglionar, actúa a través de **receptores muscarínicos** en la célula ductal, aumenta la $[Ca^{2+}]_i$ y activa proteína-cinasas dependientes de Ca^{2+} (PKC y proteína-cinasas dependientes de calmodulina). El efecto de la ACh es inhibido por la atropina. Aunque la secreción ductal en la rata también es estimulada por el **GRP,** se desconoce cuál es el segundo mensajero que media este efecto. En la célula ductal, a diferencia de en la acinar, el GRP no aumenta la $[Ca^{2+}]_i$. El GRP tampoco aumenta la $[AMPc]_i$.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

En la rata, la **sustancia P** inhibe tanto la secreción ductal basal de HCO_3^- como la estimulada. El segundo mensajero que media este efecto también es desconocido. Como la sustancia P inhibe la secreción de HCO_3^- con independencia de que el secretagogo sea la secretina, la ACh o el GRP —que aparentemente actúan por tres mecanismos de transducción de señales distintos—, la sustancia P probablemente actúa en un punto distal respecto a la generación de segundos mensajeros, como sería inhibiendo el intercambiador de Cl-HCO_3.

Los canales de cloro de la membrana apical son puntos importantes de regulación neurohumoral

En la regulación de las células ductales pancreáticas por los mecanismos neurohumorales recién expuestos, las únicas proteínas efectoras que han sido identificadas como dianas de las proteínacinasas y fosfatasas son los canales de Cl^- apicales, los canales de K^+ basolaterales y el cotransportador Na/HCO_3. El CFTR funciona como un canal de Cl^- apical de baja conductancia (v. pág. 120). El CFTR posee dominios de unión de nucleótidos que controlan la apertura y el cierre del canal, así como dominios reguladores con múltiples sitios con potencial para ser fosforilados por PKA y PKC. Los agentes neurohumorales que controlan la secreción pancreática ductal de fluidos y electrolitos actúan en estos sitios. Los agentes que activan la PKA son los reguladores más importantes de la función del CFTR. La activación de la PKC aumenta el efecto estimulador de la PKA sobre el transporte de Cl^- del CFTR, pero de modo aislado parece tener poco efecto directo sobre la función del CFTR. Por tanto, el canal de Cl^- CFTR está regulado por ATP por medio de dos tipos de mecanismos: interacción con los dominios de unión a nucleótidos y fosforilación de proteínas (v. fig. 5-10). N5-16

Además del CFTR, la membrana apical de las células ductales pancreáticas en algunas especies posee canales de Cl^- activados por Ca (CaCC). El Ca^{2+} estimula *directamente* los CaCC y el AMPc puede estimularlos *indirectamente* al estimular el CFTR, lo que en cierto modo favorece la salida de ATP. El ATP luminal se uniría entonces a un receptor purinérgico apical, lo que se acompaña de la entrada de Ca^{2+} y, por tanto, la activación de CaCC por medio de un mecanismo autocrino/paracrino (v. fig. 43-6).

En las células ductales pancreáticas de rata, los canales de K^+ basolaterales sensibles al Ca^{2+} parecen ser dianas de la estimulación neurohumoral. Los activadores de la vía de AMPc estimulan la fosforilación por PKA, lo que favorece la respuesta de estos canales a la $[Ca^{2+}]_i$ y aumenta la probabilidad de que sean abiertos.

Las células ductales pancreáticas también pueden segregar glucoproteínas

Aunque la función principal de las células ductales pancreáticas es segregar HCO_3^- y agua, estas células también pueden sintetizar y segregar diversos proteoglucanos de alto peso molecular. Algunas de estas proteínas son estructuralmente distintas de la mucina producida por las células caliciformes especializadas del conducto. A diferencia de las proteínas segregadas por las células acinares, las glucoproteínas sintetizadas en las células ductales no se acumulan en gránulos secretores de gran tamaño. Por el contrario, se sintetizan y segregan de modo continuo a partir de pequeñas vesículas citoplasmáticas. La secretina aumenta la secreción de glucoproteínas a partir de estas células, pero esta acción parece deberse a la estimulación de la síntesis de glucoproteínas más que a la estimulación del transporte vesicular o la exocitosis. El papel de estas proteínas puede ser la protección de las células de la mucosa frente a una lesión mediada por proteasas.

COMPOSICIÓN, FUNCIÓN Y CONTROL DE LA SECRECIÓN PANCREÁTICA

El jugo pancreático es una secreción alcalina rica en proteínas

El ser humano produce ~1,5 l de líquido pancreático al día. El páncreas posee la tasa más elevada de síntesis y secreción de proteínas de todos los órganos del cuerpo. El páncreas aporta cada día entre 15 y 100 g de proteínas al intestino delgado. La cantidad de secreción pancreática es determinada por el balance entre los factores que estimulan la secreción y los que la inhiben.

El páncreas humano segrega >20 proteínas, algunas de las cuales se enumeran en la tabla 43-1. La mayoría de dichas proteínas son precursores inactivos de enzimas digestivas —**zimógenos**— o enzimas digestivas activas. Las proteínas secretoras responsables de la digestión pueden clasificarse en función de sus sustratos: las **proteasas** hidrolizan proteínas, las **amilasas** digieren hidratos de carbono, las **lipasas** y las fosfolipasas degradan lípidos y las **nucleasas** digieren ácidos nucleicos. Las funciones de otras proteínas secretoras —como la glucoproteína II (GP2), la litostatina y la proteína asociada a la pancreatitis— son menos conocidas.

La **GP2** es una proteína rara con un resto glucosilfosfatidilinositol N-terminal que la une a la parte interna de la membrana del gránulo de zimógeno. Se ha implicada a la GP2 en la regulación de la endocitosis. Tras la exocitosis, la escisión luminal de la unión entre la GP2 y la membrana del gránulo de zimógeno parece ser necesaria para el transporte adecuado de la membrana del gránulo

TABLA 43-1 Productos secretores de la célula acinar pancreática

	FUNCIÓN
Zimógenos	
Tripsinógenos	Digestión
Quimotripsinógeno	Digestión
Proelastasa	Digestión
Proproteasa E	Digestión
Procarboxipeptidasa A	Digestión
Procarboxipeptidasa B	Digestión
Enzimas activas	
α-Amilasa	Digestión
Carboxil éster lipasa	Digestión
Lipasa	Digestión
ARNasa	Digestión
ADNasa	Digestión
Colipasa	Digestión
Otros	
Inhibidor de tripsina	Bloqueo de la actividad de tripsina
Litostatina	Constituyente de tapones proteicos
Glucoproteína 2 (GP2)	Formación de tapones proteicos
Proteína asociada a la pancreatitis	Crecimiento pancreático, bacteriostasis
Na^+, Cl^-, H_2O	Hidratación de secreciones
Ca^{2+}	Formación de cálculos en la pancreatitis

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

de zimógeno de vuelta a la célula desde la membrana plasmática. Bajo ciertas circunstancias, la GP2 liberada —y también la **litostatina**— puede formar agregados proteicos en el jugo pancreático. Este hallazgo no es sorprendente, ya que la GP2 se relaciona estructuralmente con la proteína de Tamm-Horsfall, que es segregada por la rama gruesa ascendente renal (v. págs. 729-730). La tendencia de la GP2 y la litostatina para formar agregados puede acompañarse de consecuencias clínicas nocivas, ya que ambas proteínas se han implicado en la formación patológica de tapones proteicos que pueden obstruir la luz de los acinos de pacientes con fibrosis quística (v. cuadro 43-1) y pancreatitis crónica.

La **proteína asociada a la pancreatitis** es una proteína secretora presente en bajas concentraciones en condiciones normales. Sin embargo, la concentración de esta proteína puede aumentar hasta varios cientos de veces durante la fase temprana de daño pancreático. La proteína asociada a la pancreatitis es un agente bacteriostático que puede ayudar a evitar la infección pancreática durante los ataques de pancreatitis.

El jugo pancreático también es rico en Ca^{2+} y HCO_3^-. Las concentraciones de **calcio** se encuentran en el rango milimolar en el interior de los orgánulos de la vía secretora de las células acinares, pero son menores en las secreciones pancreáticas tras la dilución por las secreciones ductales libres de Ca^{2+}. Estas concentraciones elevadas de Ca^{2+} en las vesículas pueden ser necesarias para inducir la agregación de proteínas secretoras y dirigirlas a la vía secretora. El **bicarbonato** segregado por las células ductales neutraliza las secreciones gástricas ácidas que acceden al duodeno y permite el funcionamiento correcto de las enzimas digestivas; el HCO_3^- también facilita la solubilización micelar de los lípidos y la función de las células de la mucosa. La $[HCO_3^-]$ en el jugo pancreático aumenta al incrementar la tasa de flujo de secreción (fig. 43-7). En condiciones sin estimulación, el flujo es lento y la composición de electrolitos del jugo pancreático se parece mucho a la del plasma sanguíneo. A medida que la glándula es estimulada y aumenta el flujo de secreción, el intercambio de Cl^- en el jugo pancreático por HCO_3^- a través de la membrana apical de las células ductales produce una secreción más alcalina (pH, ~8,1) y con una menor $[Cl^-]$. Sin embargo, las concentraciones de Na^+ o K^+ no se ven modificadas significativamente por los cambios en el flujo.

En condiciones de ayuno, los niveles de las enzimas pancreáticas segregadas oscilan entre valores bajos

La secreción pancreática se encuentra regulada tanto en condiciones de ayuno como tras la ingesta. En condiciones basales (ayuno), el páncreas libera concentraciones bajas de enzimas pancreáticas (fig. 43-8). Sin embargo, durante el período digestivo (tras una

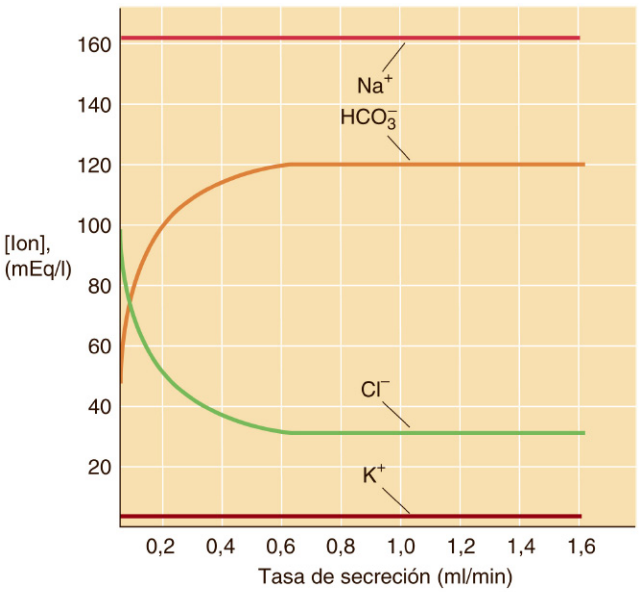


Figura 43-7 Dependencia del flujo de la composición electrolítica del jugo pancreático. Al aumentar la concentración de secretina, no solo aumenta la tasa de secreción, sino que también cambia la composición del fluido. (Datos de Case RM, Harper AA, Scratcherd T: The secretion of electrolytes and enzymes by the pancreas of the anaesthetized cat. J Physiol 201:335-348, 1969.)

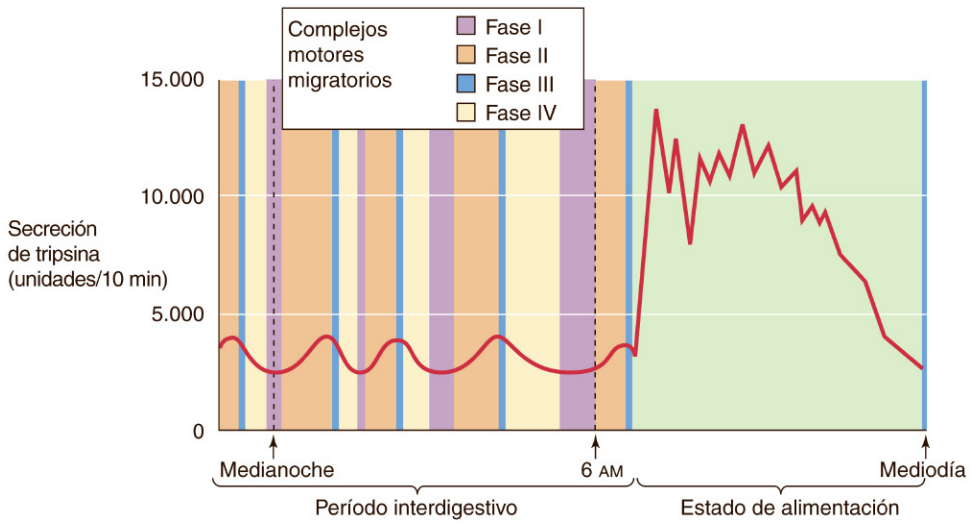


Figura 43-8 Curso temporal de la secreción pancreática durante el ayuno y la alimentación. La secreción interdigestiva de productos secretores (p. ej., tripsina) por el páncreas varía cíclicamente y a grandes rasgos se sincroniza con las cuatro fases de la actividad motora (complejos motores migratorios) del intestino delgado, reflejadas por las bandas verticales de color. La ingesta de alimento causa un aumento masivo y mantenido de la liberación de tripsina y cambia la motilidad del intestino delgado al patrón del estado de alimentación. (Datos de DiMagno EP, Layer P: En Go VLW, DiMagno EP, Gardner JD, et al. [eds.]: The Pancreas: Biology, Pathobiology and Disease, 2nd ed. New York, Raven Press, págs. 275-300, 1993.)

booksmedicos.org

booksmedicos.org

comida), la secreción pancreática aumenta en fases secuenciales hasta niveles 5-20 veces superiores a los basales. Los sistemas que regulan la secreción son redundantes, de modo que si un sistema fracasa, un segundo lo reemplaza. Estos mecanismos aseguran que la liberación de enzimas pancreáticas se corresponda con la cantidad de alimentos en el intestino delgado.

Como otros órganos del tracto gastrointestinal superior, el páncreas posee una tasa de secreción basal incluso cuando no se está comiendo o no hay alimentos que digerir. Durante este **período interdigestivo (ayuno),** las secreciones pancreáticas varían cíclicamente y se corresponden con los cambios secuenciales en la motilidad del intestino delgado (v. pág. 861). La secreción pancreática es mínima cuando la motilidad intestinal se encuentra en su fase quiescente (fase I); las secreciones biliares y gástricas también son mínimas en esta fase. A medida que aumenta la motilidad intestinal (fase II) también aumenta la secreción pancreática. Durante el período interdigestivo, la secreción enzimática es máxima cuando la motilidad intestinal —los complejos motores migratorios (CMM; v. fig. 41-6)— también alcanza valores máximos (fase III). Sin embargo, incluso esta tasa secretora interdigestiva máxima es de tan solo el 10-20% de la estimulada por una comida. Las fases máximas de actividad motora intestinal interdigestiva y actividad secretora pancreática son seguidas por un período de descenso (fase IV). Las tasas de *secreción de electrolitos y fluidos* durante la fase interdigestiva son por lo general <5% de las concentraciones máximas.

El patrón cíclico de la secreción pancreática interdigestiva está mediado por mecanismos intrínsecos y extrínsecos. El mecanismo principal de la regulación pancreática depende de vías **parasimpáticas.** La telenzepina, un antagonista del receptor muscarínico M_1 para ACh, reduce la secreción enzimática interdigestiva más del 85% durante las fases II y III. Aunque las vías colinérgicas son los reguladores principales de la secreción pancreática interdigestiva, la CCK y las vías adrenérgicas también desempeñan un papel. La CCK estimula la secreción enzimática pancreática durante las fases I y II. Por el contrario, el tono **α-adrenérgico** basal suprime la secreción pancreática interdigestiva. Aunque el páncreas humano y canino denervado durante un trasplante presenta secreción cíclica, esta secreción ya no es sincrónica con la actividad motora duodenal. Estas observaciones apoyan la contribución del sistema nervioso autónomo en la regulación de la secreción pancreática basal (reposo).

La CCK de las células I duodenales estimula la secreción enzimática acinar y la secretina de las células S estimula la secreción ductal de HCO_3^- y fluidos

La **CCK** desempeña un papel fundamental en la regulación de la secreción pancreática. La CCK es liberada por células neuroendocrinas (**células I;** v. tabla 41-1) presentes en la mucosa duodenal (v. fig. 43-4). La concentración plasmática de CCK aumenta de 5 a 10 veces a los 10-30 minutos tras ingerir alimentos.

El estimulador más potente de la liberación de CCK por las células I es la presencia de **lípidos** en la luz duodenal. Los productos de la digestión de las proteínas (es decir, peptonas, aminoácidos) también aumentan la liberación de CCK, pero el efecto de los hidratos de carbono y el ácido es mínimo. La secreción de CCK también puede ser estimulada por **factores liberadores de CCK,** que son péptidos liberados por células de la mucosa del duodeno o segregados por el páncreas. La concentración de estos factores liberadores puede reflejar el balance entre las cantidades relativas de nutrientes y enzimas digestivas presentes en la luz intestinal en cualquier momento, de modo que la concentración de los factores refleja el medio digestivo duodenal. En condiciones de ayuno, los factores liberadores de CCK luminales son degradados por enzimas digestivas que acompañan a la secreción pancreática basal, por lo que la cantidad de factores de liberación presente para estimular las células I es escasa. Sin embargo, durante la comida, la actividad de las enzimas digestivas se desvía hacia la digestión de los nutrientes ingeridos que acceden al lumen intestinal, y se escatima la degradación de los factores liberadores de CCK. Por tanto, la concentración relativa entre proteínas y proteasas en el intestino delgado determina la cantidad de factor liberador de CCK disponible para favorecer la liberación de CCK y, por tanto, la secreción pancreática.

Tres hechos demuestran que la CCK es un mediador fisiológico de la secreción de proteínas pancreáticas: 1) la concentración de CCK aumenta en plasma en respuesta a una comida; 2) la administración de CCK exógena a la misma concentración que la producida por una comida estimula la secreción pancreática de proteínas en mayor cuantía que la generada por la comida (la comida también puede estimular la liberación de factores inhibidores además de la CCK), y 3) un inhibidor específico de la CCK reduce la secreción pancreática de proteínas en más del 50%.

La CCK puede actuar sobre la célula acinar a través de vías directas o indirectas: puede estimular *directamente* la secreción enzimática a través del receptor CCK_1 en la célula acinar (v. fig. 43-4) y puede estimular *indirectamente* la secreción enzimática al activar el sistema nervioso parasimpático (colinérgico). Sin embargo, se desconoce si las células acinares humanas poseen receptores CCK_1. Como se expone más adelante (v. págs. 890-892), la vía parasimpática desempeña un papel de mediación importante en la fase intestinal de la secreción pancreática. La estimulación vagal puede contribuir a que la secreción pancreática alcance concentraciones casi máximas. La atropina, un antagonista de receptores muscarínicos de ACh (v. págs. 341-342), reduce la secreción de enzimas y de HCO_3^- durante la fase intestinal de una comida. La atropina también inhibe la secreción en respuesta a la estimulación por niveles fisiológicos de CCK exógena. En conjunto, estos hallazgos sugieren que la CCK estimula la vía parasimpática, lo que a su vez estimula los receptores muscarínicos de la célula acinar pero puede ejercer poco efecto directo sobre las células acinares humanas.

Como la CCK, el **GRP** —que está relacionado estructuralmente con la bombesina— también puede ser un regulador fisiológico de la secreción enzimática pancreática. La estimulación de las células acinares con GRP promueve la secreción enzimática. A diferencia de la hormona CCK, la fuente principal de GRP son terminaciones nerviosas vagales.

La **secretina** es el estimulador humoral más potente de la secreción pancreática de fluido y HCO_3^- (v. fig. 43-6). La secretina se libera a partir de las células neuroendocrinas (células S) de la mucosa del intestino delgado en respuesta a la acidificación duodenal y, en menor cuantía, a los ácidos biliares y los lípidos. Para estimular la secreción de secretina, el pH duodenal debe reducirse por debajo de 4,5. Al igual que la concentración de CCK, la concentración de secretina aumenta tras la ingesta de una comida. Sin embargo, cuando estos niveles se alcanzan experimentalmente tras la administración de secretina exógena, la secreción pancreática de HCO_3^- es inferior a la generada por una comida. Estos hallazgos sugieren que la secretina actúa conjuntamente con la CCK, la ACh y otros agentes para estimular la secreción de HCO_3^-.

Además de las hormonas de origen intestinal, la **insulina** y otras hormonas segregadas por los islotes de Langerhans pancreáticos (v. pág. 1035) también pueden influir sobre la secreción pancreática exocrina. El flujo sanguíneo de los islotes pancreáticos se dirige al páncreas exocrino a través de un sistema portal. Esta organización

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

TABLA 43-2 Las tres fases de la secreción pancreática

FASE	ESTIMULANTE	VÍA REGULADORA	% DE LA SECRECIÓN ENZIMÁTICA MÁXIMA
Cefálica	Vista Olfato Gusto Masticación	Vías vagales	25
Gástrica	Distensión ¿Gastrina?	Vagal-colinérgica	10-20
Intestinal	Aminoácidos Ácidos grasos H^+	CCK Secretina Reflejos enteropancreáticos	50-80

permite que concentraciones elevadas de hormonas de los islotes interaccionen con las células acinares pancreáticas. Un resultado de esta disposición puede ser que la insulina modifique la composición de las enzimas digestivas del interior de la célula acinar y aumente la concentración relativa de amilasa. Las hormonas de los islotes también pueden producir efectos tróficos sobre el páncreas exocrino y estimular su crecimiento. Como reflejo de esta función, la masa del páncreas exocrino disminuye de manera importante en pacientes diabéticos.

La regulación de la secreción pancreática exocrina es compleja y el conocimiento de este proceso se ha visto dificultado por lo siguiente: 1) las concentraciones tisulares de una hormona administrada mediante infusión exógena pueden no concordar con las generadas fisiológicamente; 2) debido a que varios factores neurohumorales son liberados en respuesta a una comida, la infusión de un único agente puede no reflejar con exactitud su papel fisiológico; 3) con frecuencia no se dispone de inhibidores neurohumorales específicos, y 4) las respuestas pancreáticas pueden diferir en función de las especies.

La comida desencadena las fases cefálica, gástrica e intestinal de la secreción pancreática

El período digestivo se ha dividido en tres fases (tabla 43-2) de acuerdo al lugar en el que los alimentos estimulan la secreción pancreática, de forma similar a lo que ocurre con la secreción gástrica (v. págs. 870-872). Estas tres fases (cefálica, gástrica e intestinal) son secuenciales y siguen la progresión de la comida desde el olor y el gusto inicial hasta su desplazamiento a través del tracto gastrointestinal (fig. 43-9). Estas fases actúan de modo coordinado para maximizar la eficacia del proceso digestivo. Por ejemplo, la estimulación de la secreción antes de la entrada de alimentos en el intestino delgado durante las fases cefálica y gástrica asegura que existan enzimas activas cuando lleguen los alimentos. A la inversa, la supresión de la secreción al final de la fase digestiva suprime la liberación de enzimas pancreáticas cuando los nutrientes ya no están presentes en el extremo proximal del intestino delgado.

Fase cefálica Durante la fase cefálica, la vista, el gusto y el olor del alimento normalmente solo generan un aumento modesto de la secreción de fluidos y electrolitos (v. fig. 43-9*A*). Sin embargo, estos factores producen efectos prominentes sobre la secreción enzimática. En la mayoría de las especies animales, la secreción enzimática aumenta un 25-50% de la secreción máxima provocada por la CCK exógena. En el ser humano, la fase cefálica es corta y desaparece rápidamente cuando se retira la comida. La fase cefálica está mediada por vías neurales. En el perro, la estimulación de varias regiones del hipotálamo (los núcleos dorsomedial y ventromedial y el cuerpo mamilar) aumenta la secreción pancreática. La señal eferente viaja a través de vías vagales para estimular la secreción pancreática por medio de la ACh, un efecto bloqueado por la atropina. La fase cefálica no depende de la liberación de gastrina o CCK, pero probablemente está mediada por la estimulación de receptores muscarínicos de la célula *acinar*.

Fase gástrica Durante la fase gástrica (v. fig. 43-9*A*), la presencia de alimentos en el estómago modula la secreción pancreática al: 1) afectar a la liberación hormonal; 2) estimular vías neurales, y 3) modificar el pH y la disponibilidad de nutrientes en el extremo proximal del intestino delgado. La presencia de aminoácidos o péptidos (peptonas) específicos estimula la liberación de gastrina por las células G en el antro gástrico y, en mucha menor cuantía, por las células G de la región proximal del duodeno. El receptor de gastrina/CCK_2 y el receptor CCK_1 están relacionados estrechamente (v. pág. 867). Aunque en algunas especies el receptor de gastrina/CCK_2 no se encuentra presente en la célula acinar pancreática, la gastrina puede seguir actuando —aunque no tan bien— a través del receptor CCK_1. Aunque las concentraciones fisiológicas de gastrina pueden estimular la secreción pancreática en algunas especies, la importancia de la gastrina en la regulación de la secreción en el páncreas humano sigue siendo desconocida. Con respecto a las vías neurales locales, la distensión gástrica estimula concentraciones bajas de secreción pancreática, probablemente a través de un reflejo gastropancreático vagovagal. Aunque la presencia de alimentos en el estómago afecta a la secreción pancreática, el papel más importante del quimo en el control de la secreción pancreática tiene lugar una vez que los contenidos gástricos acceden al intestino delgado.

Fase intestinal Durante la fase intestinal, el quimo que accede a la región proximal del intestino delgado estimula una respuesta secretora pancreática importante por tres mecanismos principales (v. fig. 43-9*B*). En primer lugar, el ácido gástrico que accede al duodeno (y en menor grado los ácidos biliares y los lípidos) estimula las **células S** duodenales para que liberen secretina, que estimula las células ductales para que segreguen HCO_3^- y fluidos. Se necesita un umbral de pH duodenal <4,5 para activar la secreción de las células S. El ácido estimula la secreción de fluidos y electrolitos en mayor cuantía que la secreción de proteínas. En segundo lugar, los lípidos y, en menor grado, las peptonas estimulan las células I duodenales para que liberen CCK, que estimula la liberación de enzimas digestivas por parte de las células acinares. Por último, los mismos estímulos que actúan sobre las células I también activan un reflejo enteropancreático vagovagal que estimula de modo predominante las células acinares.

El patrón de secreción enzimática —mediada por la CCK y vías vagovagales— depende de la composición de la comida. Por ejemplo, una *comida líquida* suscita una respuesta que es de alrededor del 60% de la respuesta máxima. Por el contrario, una comida sólida que contenga partículas de mayor tamaño y es liberada lentamente del estómago suscita una respuesta prolongada. La respuesta es máxima con comidas ricas en *calorías*.

La composición *bioquímica* de los nutrientes ingeridos también afecta a la secreción pancreática por medio de la CCK y vías vagovagales. Por ejemplo, el efecto de la perfusión duodenal con hidratos de carbono sobre la secreción es mínimo, mientras que los lípidos son estimuladores potentes de la secreción enzimática pancreática. En relación con los *lípidos,* los triglicéridos no estimulan

booksmedicos.org

booksmedicos.org

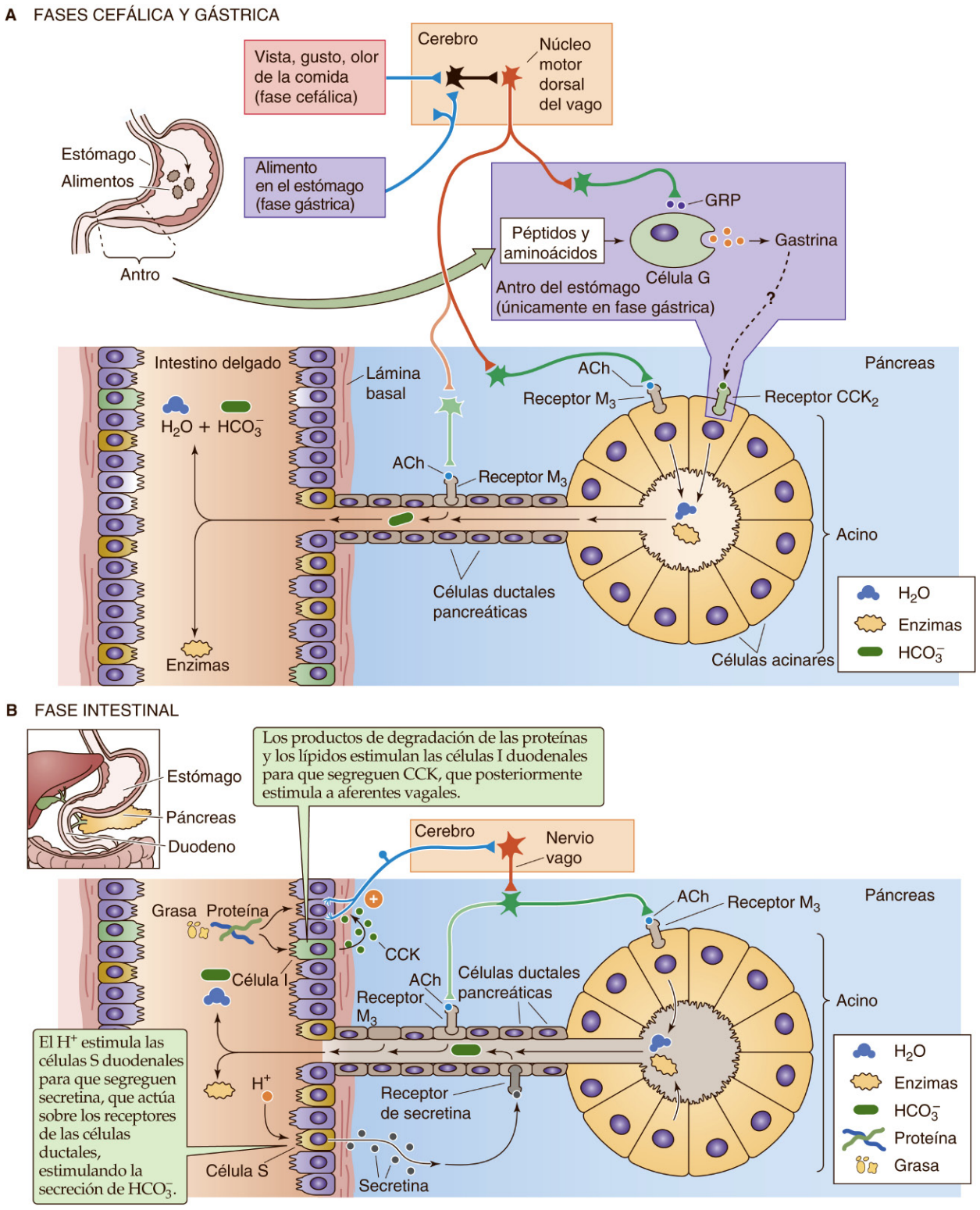


Figura 43-9 Las tres fases de la secreción pancreática.

la secreción pancreática, pero sus productos hidrolíticos —monoglicéridos y ácidos grasos— sí lo hacen. Cuanto más larga sea la longitud de la cadena del ácido graso, mayor será la respuesta secretora; los ácidos grasos de 18-C generan una secreción de proteínas próxima a la secreción máxima producida por la CCK exógena. Algunos ácidos grasos también estimulan la secreción pancreática de HCO_3^-. Como los ácidos grasos también reducen la secreción ácida gástrica y retrasan el vaciado gástrico, pueden desempeñar un papel importante en la modulación de las condiciones de pH en el extremo proximal del intestino delgado. El efecto estimulador de los productos de degradación de las *proteínas* es intermedio. Los aminoácidos no esenciales producen poco efecto

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

sobre la secreción de proteínas, mientras que algunos aminoácidos esenciales (v. tabla 58-2) estimulan la secreción. Los aminoácidos que producen una estimulación más potente son la fenilalanina, la valina y la metionina. Los péptidos pequeños que contienen fenilalanina estimulan la secreción en igual grado que el propio aminoácido. Como la digestión gástrica genera más péptidos que aminoácidos, es posible que los péptidos proporcionen el estímulo pancreático inicial durante la fase intestinal.

La potencia relativa de los diferentes nutrientes en la estimulación de la secreción está inversamente relacionada con las reservas pancreáticas de enzimas digestivas. Por tanto, el páncreas debe liberar solo una pequeña cantidad de su amilasa para digerir los hidratos de carbono de una comida y liberar cantidades ligeramente mayores de enzimas proteolíticas para digerir las proteínas. Sin embargo, se debe liberar una fracción mayor de lipasa pancreática para digerir de modo eficaz la grasa de la mayoría de las comidas. El páncreas exocrino posee la capacidad de responder a cambios prolongados en la composición de la dieta modulando las reservas de enzimas pancreáticas. Por ejemplo, una dieta relativamente rica en hidratos de carbono puede inducir un aumento relativo de la concentración de amilasa pancreática.

El páncreas posee reservas abundantes de enzimas para la digestión de los hidratos de carbono y las proteínas, pero no para los lípidos

El páncreas exocrino almacena más enzimas de las necesarias para la digestión de los alimentos. Las reservas pancreáticas más abundantes son las necesarias para la digestión de los hidratos de carbono y las proteínas. La reserva enzimática necesaria para la digestión de los lípidos —especialmente para la hidrólisis de los triglicéridos— es más limitada. Aun así, los estudios sobre absorción de nutrientes tras una pancreatectomía parcial muestran que la maldigestión de la grasa de la dieta no se produce hasta que no se reseca el 80-90% del páncreas. La función pancreática endocrina posee reservas similares. Estas observaciones tienen implicaciones clínicas importantes porque indican que el ser humano puede tolerar resecciones pancreáticas extensas por tumores sin miedo a inducir maldigestión o diabetes en el postoperatorio. Para que una enfermedad pancreática curse con maldigestión de las grasas o diabetes, la destrucción glandular debe haber sido extensa. N43-6

La grasa en el extremo distal del intestino delgado inhibe la secreción pancreática

Tras la estimulación máxima, la secreción pancreática comienza a disminuir tras varias horas. Sin embargo, la secreción se mantiene adecuada para la digestión. Los sistemas reguladores devuelven la secreción gradualmente a su estado basal (interdigestivo). Los mecanismos reguladores responsables de esta inhibición por retroalimentación son peor conocidos que los responsables de la estimulación de la secreción pancreática. La presencia de grasa en el extremo distal del intestino delgado reduce la secreción pancreática en la mayoría de los animales, incluido el ser humano. Esta inhibición puede estar mediada por el **péptido YY (PYY),** presente en las células neuroendocrinas del íleon y el colon. El PYY puede suprimir la secreción pancreática actuando sobre las vías neurales inhibidoras así como disminuyendo el flujo sanguíneo pancreático. La **somatostatina** (especialmente la SS-28; v. págs. 993-994), liberada por las células D intestinales, y el **glucagón,** liberado por las células α de los islotes pancreáticos, también pueden ser factores que hacen que la secreción pancreática vuelva a su estado interdigestivo tras una comida.

TABLA 43-3 Mecanismos que protegen la célula acinar de la autodigestión

FACTOR PROTECTOR	MECANISMO
Almacenamiento de muchas proteínas digestivas como zimógenos	Las proteínas precursoras carecen de actividad enzimática
Clasificación selectiva de las proteínas secretoras y almacenamiento en gránulos de zimógeno	Limita la interacción de las proteínas secretoras con otros compartimentos celulares
Inhibidores de proteasa en el gránulo de zimógeno	Bloquean la acción de enzimas activadas prematuramente
Condensación de proteínas secretoras con pH bajo	Limita la actividad de enzimas activas
Proteasas no digestivas	Degradan enzimas activas

Varios mecanismos protegen al páncreas de la autodigestión

La activación prematura de las enzimas pancreáticas en el interior de las células acinares puede causar autodigestión y podría desempeñar un papel en la iniciación de una pancreatitis. N43-1 Para impedir esta lesión, la célula acinar posee mecanismos que evitan la actividad enzimática (tabla 43-3). En primer lugar, muchas proteínas digestivas son almacenadas en gránulos secretores como precursores inactivos o zimógenos. En condiciones normales, los zimógenos son activados únicamente tras penetrar en el intestino delgado, donde la enzima **enterocinasa** convierte el tripsinógeno en **tripsina** (v. págs. 921-922), lo que inicia la conversión del resto de los zimógenos a sus formas activas. En segundo lugar, la membrana del gránulo secretor es impermeable a las proteínas, por lo que los zimógenos y las enzimas digestivas activas son secuestrados de las proteínas en el citoplasma y en otros compartimentos intracelulares. En tercer lugar, inhibidores enzimáticos como el **inhibidor de tripsina pancreática,** almacenado conjuntamente en el gránulo secretor; bloquean la actividad de la tripsina activada de modo aberrante en el interior del gránulo. Sin embargo, en los gránulos secretores existe suficiente inhibidor de tripsina pancreática como para bloquear <5% de la actividad potencial de la tripsina. En cuarto lugar, la condensación de zimógenos, el pH bajo y las condiciones iónicas de la vía secretora pueden limitar aún más la actividad enzimática. En quinto lugar, las enzimas que se activan de modo prematuro en la célula acinar pueden ser degradadas por otras enzimas o pueden ser secretadas antes de que puedan causar daños.

La degradación de las enzimas activadas prematuramente puede ser mediada por otras enzimas presentes en el interior del gránulo secretor o mezclando el contenido de los gránulos secretores con enzimas lisosomales que pueden degradar las enzimas activas. Tres mecanismos causan la mezcla de las proteasas digestivas con las enzimas lisosomales: 1) las enzimas lisosomales pueden almacenarse conjuntamente en el gránulo secretor, 2) los gránulos secretores pueden fusio narse selectivamente con lisosomas (un proceso denominado *crinofagia*), y 3) los gránulos secretores, así como otras organelas, pueden ser captados por lisosomas (un proceso denominado *autofagia*). El fracaso de estos mecanismos protectores puede dar lugar a la activación prematura de las enzimas digestivas de las células acinares pancreáticas y puede iniciar una pancreatitis (cuadro 43-2). N43-7

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N43-6 Pancreatitis crónica e insuficiencia pancreática

Colaboración de Fred Gorelick

La pancreatitis crónica es una inflamación crónica y localizada del páncreas. Las causas más frecuentes son el tabaquismo o la ingesta abusiva de alcohol durante muchos años (de 10 a 20). Las manifestaciones clínicas de la pancreatitis crónica suelen comenzar con dolor epigástrico crónico que irradia hacia la espalda y posteriormente progresa a la formación de calcificaciones pancreáticas y a la pérdida progresiva de los tejidos endocrinos y exocrinos. La destrucción de los tejidos pancreáticos produce diabetes y pérdida de nutrientes (malabsorción). En la pancreatitis crónica se observa un patrón característico de malabsorción: los pacientes pierden cantidades importantes de grasa de la dieta, pero pierden pocas proteínas o hidratos de carbono. Este tipo de malabsorción puede originar la aparición de gotículas de grasa en las heces del paciente. Este síntoma es una pista clínica importante que indica que el paciente no está absorbiendo los lípidos de la dieta. Una razón importante de la pérdida selectiva de lípidos es la escasez de lipasa y sus cofactores en comparación con otras clases de enzimas digestivas. Esto sucede porque las reservas pancreáticas de lipasa son muy reducidas y porque la lipasa es muy sensible al entorno ácido. La lipasa es la única enzima pancreática importante que se inactiva de modo irreversible a un pH <4.

Aunque el dolor de la pancreatitis crónica puede ser difícil de tratar, la malabsorción lipídica sí es tratable mediante la administración de enzimas pancreáticas exógenas (generalmente obtenidas del páncreas porcino) por vía oral con cada comida. Sin embargo, la lipasa en estas preparaciones debe ser protegida del medio ácido. Esto se consigue o elevando el pH gástrico administrando inhibidores de la secreción ácida (v. págs. 865-866) o recubriendo la enzima con una envoltura que se disuelva únicamente cuando la preparación haya alcanzado el entorno del intestino delgado, con un pH más elevado.

N43-7 Pancreatitis hereditaria

Colaboración de Fred Gorelick

La pancreatitis hereditaria es una forma rara de pancreatitis que permite conocer los mecanismos patogénicos de la enfermedad. La herencia es autosómica dominante con penetrancia incompleta: tan solo el 80% de los portadores de las mutaciones de la enfermedad poseen la enfermedad clínica. Los síntomas de pancreatitis a menudo comienzan en la infancia, pero pueden retrasarse hasta los primeros años de la vida adulta. Con frecuencia, los pacientes sufren primero episodios de dolor y posteriormente presentan las otras características de la pancreatitis crónica, especialmente las calcificaciones pancreáticas en las primeras etapas de la enfermedad. No existe ningún tratamiento que detenga la progresión de la enfermedad. Una de las características desafortunadas de esta enfermedad es el riesgo más elevado de desarrollar un cáncer de páncreas (35-55% a lo largo de la vida frente a 1,5% en la población general, lo que supone un riesgo 30 veces mayor). El defecto genético de la pancreatitis hereditaria se encuentra en el gen que codifica el tripsinógeno catiónico. Aunque diversos defectos genéticos, incluyendo los del CFTR y el inhibidor de tripsina pancreática, pueden predisponer al desarrollo de pancreatitis, las mutaciones en el tripsinógeno catiónico encontradas en la pancreatitis hereditaria son las únicas que por sí mismas causan la enfermedad. Aunque se han descrito mutaciones en varios sitios del gen, la más frecuente es una mutación que intercambia un residuo de histidina por una arginina, que elimina un potencial lugar de escisión para las serina proteasas. La escisión de la tripsina catiónica en ese lugar eliminaría la actividad catalítica de la enzima. Esta proteólisis de enzimas activadas en el interior de la célula acinar representa probablemente un mecanismo protector importante. De hecho, las mutaciones inactivantes en varias proteasas que degradan tripsina, incluyendo la quimotripsina C, aumentan el riesgo de sufrir una pancreatitis. Otras mutaciones del tripsinógeno catiónico también pueden causar pancreatitis y acompañarse de este efecto lesivo por aumentar la eficacia de la activación del tripsinógeno catiónico o consiguiendo que la enzima se pliegue erróneamente y desencadene una respuesta de estrés del RE.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CÉLULA ACINAR SALIVAL

Diferentes células acinares salivales segregan diferentes proteínas

La estructura organizativa de las glándulas salivales (fig. 43-10*A*) es similar a la del páncreas (v. fig. 43-1*A*), con unidades acinares secretoras que drenan en conductos progresivamente de mayor tamaño. A diferencia del páncreas, las glándulas salivales poseen una distribución heterogénea y, en algunas especies, contienen dos poblaciones celulares acinares morfológicamente distintas que sintetizan y segregan diferentes productos celulares. Las **células acinares** de la glándula parótida en la mayoría de las especies segregan un pro-

CUADRO 43-2 Causas genéticas de pancreatitis aguda y crónica

Es muy raro que factores genéticos aislados causen una pancreatitis, pero pueden actuar sinérgicamente con otros factores genéticos o ambientales para aumentar el riesgo de sufrir la enfermedad. La mayoría de los factores genéticos asociados con la pancreatitis afectan a las enzimas digestivas. De ellos, la mayoría producen un aumento de la actividad de la tripsina en la célula acinar. La primera descrita fue la pancreatitis hereditaria, en la que las mutaciones de un solo gen son suficientes para causar el síndrome. **N43-7** En la pancreatitis hereditaria, se cree que varias mutaciones del tripsinógeno catiónico aumentan o la sensibilidad del zimógeno (tripsinógeno catiónico) a la activación o la resistencia de la forma activa (tripsina) a la degradación.

Entre los factores que predisponen a la pancreatitis se incluyen un grado elevado de activación de la tripsina, concentraciones bajas de inhibidor de la tripsina pancreática y una actividad baja de las enzimas que degradan la tripsina. Los tres factores determinan los niveles de tripsina activa en la célula acinar y se conocen mutaciones en las proteínas que regulan los últimos dos mecanismos. Las mutaciones de un inhibidor de la tripsina pancreática —inhibidor de la serina proteasa Kazal de tipo 1 o SPINK1— que se almacena conjuntamente con el tripsinógeno en la vía secretora, aumentan el riesgo de sufrir pancreatitis, pero de modo aislado no causan la enfermedad. Las mutaciones de la quimotripsina C, una proteasa que degrada la tripsina activada de modo aberrante en la célula acinar pancreática, también predisponen a la enfermedad. Estas mutaciones se sensibilizan especialmente en los individuos que abusan del alcohol.

Aunque la fibrosis quística clásica por lo general resulta en insuficiencia pancreática tras el nacimiento, pero no pancreatitis, las mutaciones leves del CFTR que resultan en defectos leves en la conductancia del Cl^- (10-20% de la normal) son un factor de riesgo de desarrollar una pancreatitis. Estas pueden actuar conjuntamente con la ingesta excesiva de alcohol y las mutaciones SPINK para aumentar aún más el riesgo de la enfermedad. Una característica de la pancreatitis asociada con el alcohol es el bajo riesgo de desarrollo de la enfermedad (5-10%) en los alcohólicos, lo que es congruente con la idea de que otros factores genéticos o ambientales deben contribuir al riesgo de sufrir la enfermedad.

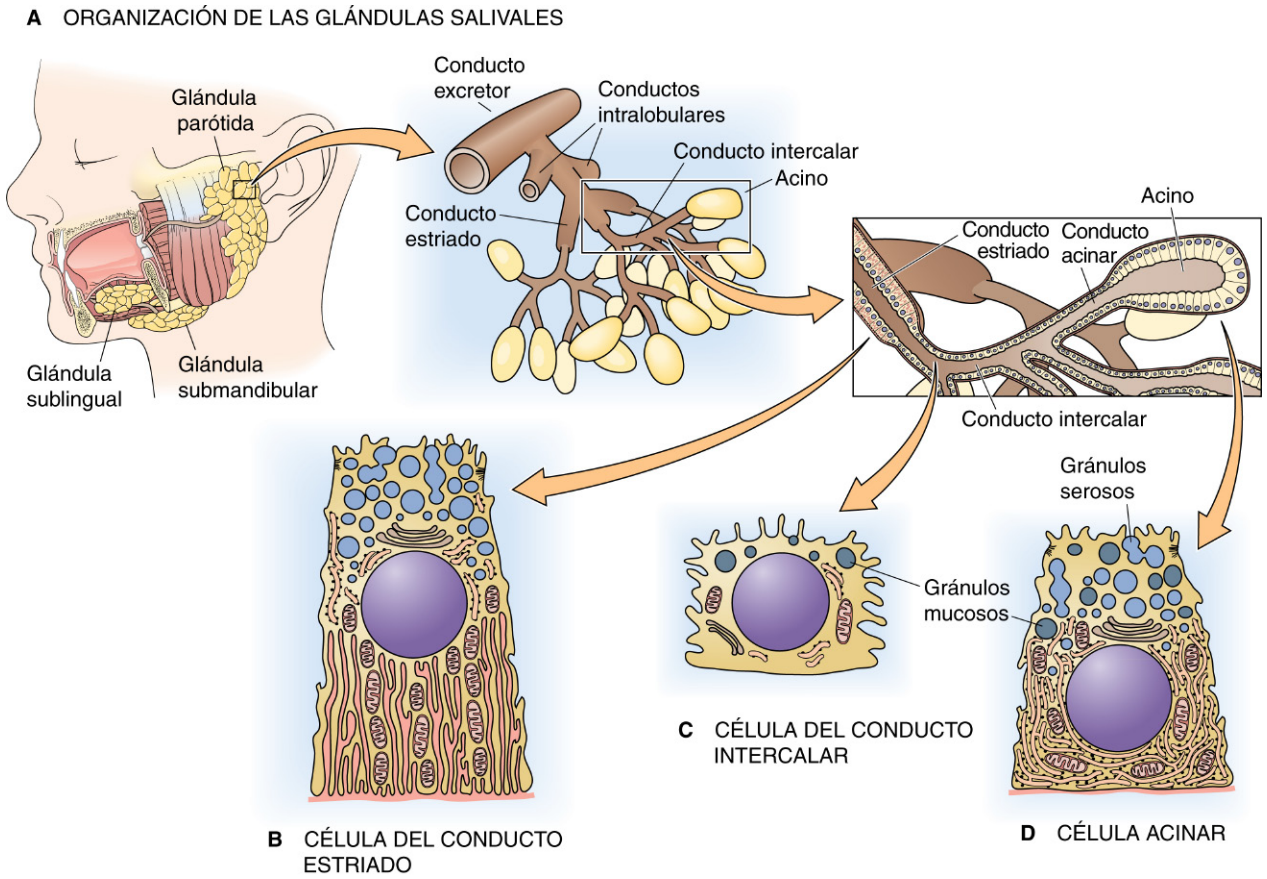


Figura 43-10 Distribución de las glándulas salivales y morfología celular. **A,** Los seres humanos poseen tres pares de glándulas salivales principales. Las glándulas parótidas se localizan por delante de cada pabellón auditivo, las glándulas submandibulares se localizan lateralmente bajo cada mandíbula y las glándulas sublinguales se sitúan en el suelo de la boca, por debajo de la lengua, a cada lado de esta.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

TABLA 43-4 Control autonómico de la secreción salival

VÍA AUTONÓMICA	NEUROTRANSMISOR	RECEPTOR	VÍA DE SEÑALIZACIÓN	RESPUESTA CELULAR
Parasimpática	ACh	Muscarínico (M_3)	Ca^{2+}	Secreción de fluidos > proteínas
	Sustancia P	Taquicinina NK1	Ca^{2+}	Secreción de fluidos > proteínas
Simpática	Noradrenalina	α-adrenérgico	Ca^{2+}	Secreción de fluidos > proteínas
	Noradrenalina	β-adrenérgico	AMPc	Secreción de proteínas >> fluidos

ducto seroso (es decir, acuoso) que contiene una cantidad elevada de **α-amilasa.** Muchas células acinares de las glándulas sublinguales segregan un producto mucilaginoso compuesto principalmente de **glucoproteínas tipo mucina.** En la figura 43-10*B* se muestra una célula acinar que contiene gránulos serosos y mucosos. La glándula submandibular de muchas especies contiene células acinares de tipo mucoso y de tipo seroso. En algunas especies, estos dos tipos celulares diferentes están dispersos a lo largo de la glándula submandibular, mientras que en otras especies, como en el ser humano, la presencia de unidades acinares mucosas y serosas diferentes es la norma. Además de la α-amilasa y de las glucoproteínas de tipo mucina, las células acinares salivales también segregan muchas proteínas ricas en prolina. Al igual que las proteínas de tipo mucina, las proteínas ricas en prolina se encuentran muy glucosiladas, y al igual que otras proteínas salivales segregadas, están presentes en los gránulos secretores acinares y son liberadas por exocitosis.

Las vías neurales colinérgicas y adrenérgicas son los activadores fisiológicos más importantes de la secreción regulada de las células acinares salivales

A diferencia del páncreas, en el que las hormonas poseen un papel importante para estimular la secreción, las glándulas salivales son controladas principalmente por el sistema nervioso autónomo (v. cap. 14). Los principales agonistas de la secreción acinar salival son la ACh y la noradrenalina, liberadas de las terminaciones nerviosas posganglionares parasimpáticas y simpáticas, respectivamente (v. fig. 14-8 y tabla 43-4). El receptor colinérgico de la célula acinar salival es el subtipo glandular muscarínico M_3. Los receptores adrenérgicos identificados en estas células incluyen los subtipos α y β. Otros receptores identificados en el tejido salival son receptores para la sustancia P (receptores NK_1), el VIP, agonistas purinérgicos (receptores P2X7), neurotensina, prostaglandina y factor de crecimiento epidérmico (EGF). Sin embargo, algunos de estos otros receptores se encuentran únicamente en glándulas salivales específicas y pueden encontrarse en las células ductales más que en las acinares. También se observan variaciones importantes entre especies con respecto a la expresión de receptores de membrana. Por tanto, en el caso de las glándulas salivales resulta complicado abordar la regulación de la secreción de las células acinares en términos generales. Sin embargo, se admite que tanto los neurotransmisores colinérgicos como los adrenérgicos pueden estimular la exocitosis de las células acinares salivales.

Tanto el AMPc como el Ca^{2+} median la secreción acinar salival

La *secreción de proteínas* por la célula acinar salival, al igual que por la célula acinar pancreática, se asocia con elevación de la $[AMPc]_i$ y la $[Ca^{2+}]_i$. La activación de AMPc por el receptor β-adrenérgico es el estimulador más potente de la secreción de amilasa en la glándula parótida de la rata. La activación de las vías de señalización de Ca^{2+} por medio de receptores α-adrenérgicos, muscarínicos y de sustancia P también estimula la secreción de amilasa por la glándula parótida, pero en general estas vías de señalización de Ca^{2+} producen un efecto mayor sobre la secreción de fluidos. Las elevaciones en la $[Ca^{2+}]_i$ producen la activación de PLC dependiente de proteína G y, por tanto, inducen la síntesis de inositol 1,4,5-trisfosfato (IP_3) y diacilglicerol (DAG). El IP_3 libera Ca^{2+} de los depósitos intracelulares y estimula proteína-cinasas dependientes de Ca^{2+}, como PKC (v. págs. 60-61) y calmodulina-cinasa (v. pág. 60), mientras que el DAG activa directamente la PKC (v. págs. 60-61). Las repetidas espigas de la $[Ca^{2+}]_i$ en las células acinares salivales, al igual que en las células acinares pancreáticas, dependen de la liberación de Ca^{2+} inducida por Ca^{2+}desde los depósitos intracelulares (v. pág. 60) y de la entrada de Ca^{2+} extracelular. El ATP liberado juntamente con noradrenalina (v. págs. 345-346) activa el receptor P2X7, que es un canal selectivo de cationes ligando-dependiente que permite que el Ca^{2+} penetre a través de la membrana plasmática y, por tanto, aumente la $[Ca^{2+}]_i$.

La *secreción de líquidos y electrolitos* es la segunda función principal de las células acinares salivales y representa aproximadamente un 90% del total del volumen salival en condiciones de estimulación. Los mecanismos de las células acinares salivales son similares a los de las células acinares pancreáticas (v. fig. 43-5). La secreción primaria de la célula acinar salival es isotónica y depende principalmente de la captación basolateral de Cl^- a través de cotransportadores Na/K/Cl, trabajando conjuntamente con bombas Na-K y canales de K^+ basolaterales. La secreción de Cl^- y agua a la luz está mediada por canales de agua acuaporinas y canales de Cl^- apicales. El Na^+ y algo de agua alcanzan la luz por vías paracelulares. Las células acinares salivales de algunas glándulas y en algunas especies expresan anhidrasa carbónica, así como intercambiadores de Cl-HCO_3 (AE2) basolaterales paralelos e intercambiadores de Na-H (NHE1 y NHE4), y cotransportadores electrogénicos de Na/HCO_3 (NBCel-B o SLC4A4; v. pág. 122). Estos transportadores ácido-base probablemente también contribuyen a la secreción primaria.

La estimulación de la secreción de fluidos y electrolitos por las células acinares salivales está mediada en gran parte por aferencias colinérgicas y α-adrenérgicas. La sustancia P, actuando a través de su propio receptor, también inicia cambios de conductancia en la célula acinar salival. Todos estos efectos parecen estar mediados por elevaciones en la $[Ca^{2+}]_i$. Los canales apicales de Cl^- y los canales basolaterales de K^+ son las dianas efectoras de las vías de señalización de Ca^{2+} activadas. La fosforilación de estos canales por cinasas dependientes de Ca^{2+} puede afectar a la probabilidad de que estos canales se abran y así poder aumentar la conductancia.

CÉLULA DUCTAL SALIVAL

Las células ductales salivales producen un fluido hipotónico pobre en NaCl y rico en $KHCO_3$

En las glándulas salivales, como en el páncreas, los conductos modifican la composición de la secreción primaria isotónica parecida al

booksmedicos.org

booksmedicos.org

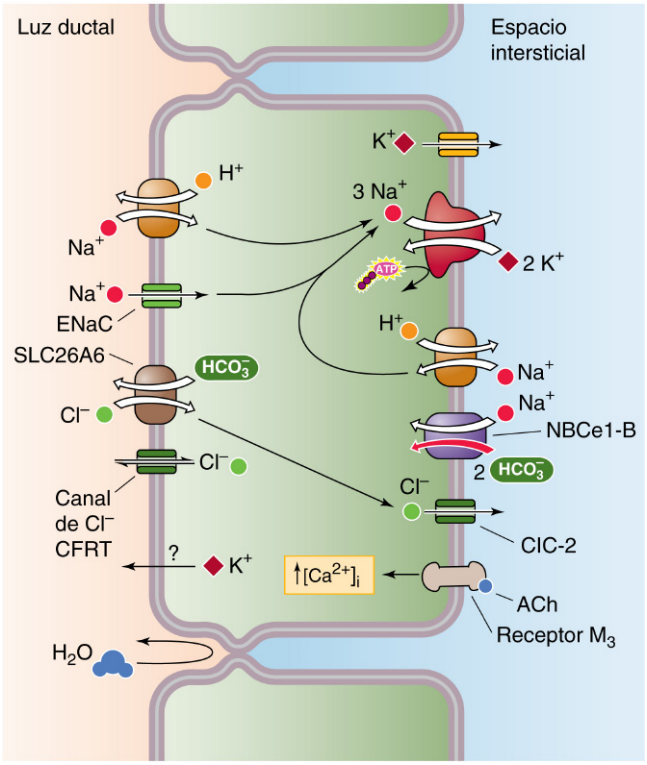


Figura 43-11 Transportadores en el conducto salival.

plasma producida por las células acinares. A medida que el fluido abandona el acino salival, pasa a través de un conducto intercalar (v. fig. 43-10*A*), con **células ductales intercalares** típicas (v. fig. 43-10*C*). Posteriormente, las abundantes mitocondrias y los pliegues de la membrana basolateral proporcionan a la porción basal de las células ductales un aspecto estriado característico, de ahí el término **célula ductal *estriada*** (v. fig. 43-10*B*). Esta morfología concuerda con las elevadas tasas de transporte activo. Por lo general, las células ductales salivales absorben Na^+ y Cl^- y, en menor cuantía, segregan K^+ y HCO_3^-. Como el epitelio no es muy permeable al agua, la luz se vuelve hipotónica. Sin embargo, se observan diferencias importantes en los diversos tipos de glándulas salivales.

La *reabsorción de* Na^+ por las células ductales salivales es un proceso transcelular que tiene lugar en dos pasos (fig. 43-11). En primer lugar, el Na^+ penetra en la célula a partir de la luz por medio de canales epiteliales apicales de Na^+ (ENaC; v. tabla 6-2, familia n.º 14). En segundo lugar, la bomba Na-K basolateral elimina dicho Na^+. La elevación de la $[Na^+]_i$ proporciona inhibición por retroalimentación al disminuir la actividad de los ENaC, posiblemente mediante la proteína ligasa-ubiquitina Nedd4.

La *reabsorción de* Cl^- también es un proceso transcelular en dos pasos (v. fig. 43-11). La entrada de Cl^- a través de la membrana apical tiene lugar a través de un intercambiador de Cl-HCO_3 y el CFTR. Hasta cierto punto, el CFTR apical también recicla Cl^- absorbido por el intercambiador de Cl-HCO_3. Así, el CFTR puede facilitar tanto la secreción de HCO_3^- como la reabsorción de Cl^- a través del movimiento bidireccional de Cl^- a través de la membrana apical. La salida de Cl^- a través de la membrana basolateral de las células ductales tiene lugar mediante canales de Cl^- rectificadores de entrada (ClC-2).

La *secreción de* HCO_3^- tiene lugar por vías similares a las de los conductos pancreáticos (v. fig. 43-11) y en ella participan intercambiadores apicales de Cl-HCO_3 y el CFTR, así como cotransportadores basolaterales Na/HCO_3 (v. pág. 122). N43-5

La *secreción de* K^+ tiene lugar por medio de la captación basolateral de K^+ a través de la bomba Na-K (v. fig. 43-11). El mecanismo de salida de K^+ a través de la membrana apical es desconocido.

La estimulación parasimpática disminuye la absorción de Na^+, mientras que la aldosterona aumenta la absorción de Na^+ por las células ductales

La regulación de los procesos de transporte de las células ductales en las glándulas salivales es menos conocida que en el páncreas. En la glándula salival intacta (es decir, en los acinos y en los conductos), la secreción es estimulada principalmente por aferencias *parasimpáticas* dependientes de ACh. En la célula ductal, los agonistas colinérgicos, que actúan a través de receptores muscarínicos (principalmente M_3), aumentan la $[Ca^{2+}]_i$ y activan vías reguladoras dependientes de Ca^{2+}. Las dianas efectoras de esta vía de señalización de Ca^{2+} son desconocidas. El papel de las células ductales en el aumento de la producción de saliva que tiene lugar como respuesta a la estimulación colinérgica es limitado y puede reflejar la disminución de la absorción de NaCl más que el aumento de la secreción de $KHCO_3$.

No están claros los efectos específicos de la estimulación *adrenérgica* sobre la actividad de transporte de las células ductales. Sin embargo, la activación del receptor β-adrenérgico aumenta la $[AMPc]_i$ y activa el canal de Cl^- CFTR.

La función de la célula ductal salival también está regulada por las *hormonas circulantes*. La hormona mineralocorticoidea **aldosterona** estimula la absorción de NaCl y la secreción de K^+ por las células ductales salivales en varias especies. Aunque su papel no ha sido bien estudiado en las células ductales salivales, en otros epitelios que absorben Na^+ (p. ej., el riñón y el colon) la aldosterona estimula el transporte de Na^+ al aumentar la actividad del ENaC y de la bomba Na-K (v. págs. 765-766). Las células ductales salivales también pueden presentar receptores para ciertos neuropéptidos, como el VIP, aunque su importancia fisiológica es desconocida.

Las células ductales salivales también segregan y captan proteínas

Las células ductales procesan las proteínas de tres formas. Algunas proteínas sintetizadas por las células ductales son segregadas a la luz, otras son segregadas al torrente sanguíneo y otras son reabsorbidas de la luz a la célula.

Las células epiteliales ductales intralobulares de las glándulas submandibulares de los roedores sintetizan varias proteínas que son almacenadas en gránulos intracelulares y son segregadas en respuesta a estímulos neurohumorales. El EGF, el factor de crecimiento nervioso y la calicreína se encuentran entre las proteínas más abundantes que son acumuladas para su secreción por estas células. Las células ductales salivales también pueden sintetizar, almacenar y segregar algunas enzimas digestivas (α-amilasa y ribonucleasas). La degranulación de las células ductales intralobulares tiene lugar principalmente en respuesta a la estimulación α-adrenérgica, lo que sugiere que la secreción ductal de proteínas está regulada principalmente por la división simpática.

Aunque en las células ductales salivales también han sido detectados péptidos reguladores (es decir, glucagón y somatostatina), no hay pruebas que indiquen que sean almacenados en gránulos o sean segregados a la luz (es decir, podrían ser segregados basolateralmente como hormonas peptídicas). Además, las células ductales sintetizan receptores poliméricos de inmunoglobulina A (IgA) que son responsables de la endocitosis basolateral de IgA y

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

también sintetizan un componente secretor que facilita la liberación apical de IgA.

Las células ductales salivales también pueden retirar sustancias orgánicas del lumen ductal. La endocitosis de proteínas acinares y otros materiales (p. ej., ferritina) en el polo apical de la célula ductal ha sido demostrada por métodos inmunocitoquímicos. Además, las células ductales salivales expresan el receptor de transferrina (v. pág. 42) en la membrana apical, lo que indica que estas células presentan procesos de endocitosis regulada. Estos procesos sirven para captar sustancias luminales específicas o para pasar transportadores iónicos hacia y desde la membrana plasmática apical.

COMPOSICIÓN, FUNCIÓN Y CONTROL DE LA SECRECIÓN SALIVAL

Dependiendo de la composición proteica, la secreción salival puede ser serosa, seromucosa o mucosa

La mayor parte de la saliva (~90%) es producida por las glándulas salivales mayores: las glándulas parótidas, sublinguales y submandibulares (v. fig. 43-10*A*). El 10% restante de la saliva es producido por numerosas glándulas salivales menores dispersas a lo largo de la mucosa de la cavidad bucal. Cada glándula salival produce una secreción serosa, seromucosa o mucosa. La definición de estos tres tipos salivales se basa en el contenido de glucoproteínas del producto secretor final glandular. En los seres humanos y en la mayoría del resto de los mamíferos, las glándulas parótidas producen una secreción serosa (es decir, con un contenido bajo en glucoproteínas), las glándulas sublinguales y submandibulares, una secreción seromucosa, y las glándulas salivales menores, una secreción mucosa.

Las secreciones serosas son ricas en α-amilasa y las secreciones mucosas son ricas en mucina. Sin embargo, las proteínas más abundantes en la saliva producida por las glándulas parótida y submandibular son miembros del grupo de **proteínas ricas en prolina,** caracterizadas porque un tercio de todos sus aminoácidos son prolina. Estas proteínas pueden presentarse en forma ácida, básica o glucosilada. Poseen propiedades antimicrobianas y pueden desempeñar un papel importante en la neutralización de los taninos de la dieta, que pueden dañar las células epiteliales. Además de estas funciones protectoras, las proteínas salivales ricas en prolina contribuyen a la lubricación de los alimentos ingeridos y pueden ayudar a la integridad de las piezas dentales por sus interacciones con el Ca^{2+} y la hidroxiapatita. La saliva también contiene cantidades menores de lipasa, nucleasas, lisozima, peroxidasas, lactoferrina, IgA secretora, factores de crecimiento, péptidos reguladores y proteasas vasoactivas, como la calicreína y la renina (tabla 43-5).

La función principal de la saliva es evitar la deshidratación de la mucosa bucal y proporcionar lubricación para la masticación y la deglución de los alimentos ingeridos. El sentido del gusto y, en menor grado, el del olfato dependen de un aporte adecuado de saliva. La saliva desempeña un papel muy importante para mantener una higiene bucal adecuada. Esta tarea es llevada a cabo eliminando partículas de alimentos, destruyendo bacterias (actividad de lisozimas y de la IgA) y contribuyendo a la integridad dental global. Aunque la α-amilasa es un componente primordial de la saliva y digiere una cantidad importante del almidón ingerido, la amilasa salival no es esencial para la digestión eficaz de los hidratos de carbono en presencia de un páncreas normofuncional. Lo mismo puede decirse de la lipasa lingual. Sin embargo, en caso de insuficiencia pancreática, estas enzimas salivales pueden compensar parcialmente la maldigestión que resulta de la disfunción pancreática.

TABLA 43-5 Principales componentes orgánicos de la saliva de los mamíferos

COMPONENTES	TIPO CELULAR	GLÁNDULAS	POSIBLE FUNCIÓN
Proteínas ricas en prolina	Acinar	P, SM	Formación de esmalte Unión a Ca^{2+} Antimicrobiana Lubricación
Glucoproteínas tipo mucina	Acinar	SL, SM	Lubricación
Enzimas			
α-amilasa	Acinar	P, SM	Digestión del almidón
Lipasa	Acinar	SL	Digestión de grasas
Ribonucleasa	Conducto	SM	Digestión del ARN
Calicreína	Conducto	P, SM, SL	Desconocida
Miscelánea			
Lactoperoxidasa	Acinar	SM	Antimicrobiana
Lactoferrina	Acinar	Desconocida	Antimicrobiana
Lisozima	Conducto	SM	Antimicrobiana
Receptor de IgA	Conducto	Desconocida	Antimicrobiana
Pieza secretora de IgA	Conducto	Desconocida	Antimicrobiana
Factores de crecimiento	Conducto	SM	Desconocida

P, parótida; SL, sublingual; SM, submandibular.

La saliva es hipotónica y rica en K^+ cuando el flujo salival es bajo, mientras que cuando el flujo salival es más elevado su composición es similar a la del plasma

La composición de la saliva varía de glándula a glándula y entre especies. La composición de la secreción primaria de la célula acinar salival en reposo es parecida a la del plasma. Su osmolalidad es de ~300 mOsm y depende principalmente del Na^+ y el Cl^-. La única diferencia significativa con respecto al plasma es que la $[K^+]$ de la secreción salival primaria siempre es ligeramente superior a la del plasma. En algunas especies, las células acinares pueden ayudar a generar una secreción primaria baja en Cl^- y rica en HCO_3^- tras la estimulación de la glándula salival. Sin embargo, en la mayoría de las especies, la estimulación de la glándula salival no altera de manera significativa la función de transporte de la célula acinar o la composición de la secreción primaria. La permeabilidad de las uniones estrechas (v. pág. 137) entre las células acinares contribuye a la formación de un producto secretor primario parecido al plasma.

La composición de la secreción salival primaria se modifica posteriormente con los procesos de transporte de la célula ductal (v. fig. 43-11). Cuando la *tasa de flujo* es *baja (basal),* el Na^+ y el Cl^- son absorbidos de la luz y el K^+ es segregado a la luz por las células ductales de la mayoría de las glándulas salivales (tabla 43-6). Estos procesos de transporte generan una secreción salival hipotónica rica en K^+ en condiciones de reposo. Las uniones estrechas del epitelio ductal inhiben el movimiento de agua paracelular y contribuyen, por tanto, a la formación de un producto secretor hipotónico.

Cuando la *tasa de flujo* es *más elevada,* la composición del producto secretor final comienza a aproximarse a la de la secreción primaria parecida al plasma (v. tabla 43-6). Esta observación

booksmedicos.org

booksmedicos.org

TABLA 43-6 Composición electrolítica de la saliva de la glándula parótida humana

COMPONENTE	ESTADO BASAL O NO ESTIMULADO (MM)	ESTIMULADO (AGONISTAS COLINÉRGICOS) (MM)
Na^+	15	90
K^+	30	15
Cl^-	15	50
CO_2 total	15	60

De Thaysen JH, Thorn NA, Schwartz IL: Excretion of sodium, potassium, chloride and carbon dioxide in human parotid saliva. Am J Physiol 178:155-159, 1954.

CUADRO 43-3 Síndrome de Sjögren

El síndrome de Sjögren es una enfermedad autoinmune crónica y progresiva que afecta a la secreción salival. Los pacientes con síndrome de Sjögren generan anticuerpos que reaccionan principalmente con las glándulas salivales y lagrimales. Los linfocitos infiltran las glándulas y la lesión inmunológica posterior de los acinos se acompaña de una disminución de la función secretora neta. Las células ductales estriadas de la glándula salival pierden la expresión del intercambiador de Cl-HCO_3. El síndrome de Sjögren puede ser una enfermedad primaria (disfunción únicamente de las glándulas salivales y lagrimales) o una manifestación secundaria de una enfermedad autoinmune sistémica, como la artritis reumatoide. La enfermedad afecta principalmente a las mujeres; por lo general no llega a evolucionar a un cuadro sistémico.

Los pacientes con síndrome de Sjögren presentan xerostomía (sequedad de boca) y queratoconjuntivitis seca (sequedad ocular). La pérdida de la función salival hace que estos pacientes presenten alteraciones del gusto y dificultad para masticar y deglutir alimentos secos. También presentan dificultad para hablar de modo continuo y refieren una sensación de quemazón crónica en la boca. En la exploración física, los pacientes con síndrome de Sjögren presentan una mucosa bucal seca y eritematosa con úlceras superficiales y alteraciones dentales (caries, fracturas y pérdida de piezas dentales). La glándula parótida con frecuencia se encuentra aumentada de tamaño.

Una de las proteínas objeto del ataque inmunológico en el síndrome de Sjögren es el canal de agua AQP5. No existe un tratamiento específico para esta enfermedad. Hasta que se descubra la causa subyacente del síndrome de Sjögren, los pacientes deben instilarse colirios y beber líquidos con frecuencia para compensar el déficit de secreción lagrimal y salival. También puede resultar útil el uso de estimulantes de la secreción salival (sialogogos), como metilcelulosa y caramelos ácidos. Los pacientes con afectación grave y discapacidad funcional en ocasiones son tratados con corticoides e inmunosupresores.

sugiere que, como en el caso de los túbulos renales, los procesos de transporte ductal poseen una capacidad limitada para manejar la sobrecarga que les llega a medida que aumenta el flujo salival. Sin embargo, el grado de dependencia del flujo de los transportadores varía de glándula a glándula y de especie a especie. La saliva humana siempre es hipotónica y la $[K^+]$ salival siempre es más elevada que la $[K^+]$ plasmática. En el ser humano, el aumento del flujo salival alcaliniza la saliva y aumenta su $[HCO_3^-]$. En el ser humano, esta alcalinización salival y la secreción neta de HCO_3^- neutralizan el ácido gástrico que normalmente refluye hacia el esófago (cuadro 43-3).

La estimulación parasimpática aumenta la secreción salival

El ser humano produce ~1,5 l de saliva al día. En condiciones basales, las glándulas salivales producen saliva a un ritmo de 0,5 ml/min, con un flujo mucho más lento durante el sueño. Tras la estimulación, el flujo aumenta 10 veces respecto a la tasa basal. Aunque las glándulas salivales responden *in vitro* a agonistas colinérgicos y adrenérgicos, el sistema nervioso parasimpático es el regulador fisiológico más importante de la secreción salival *in vitro*.

Control parasimpático La inervación parasimpática de las glándulas salivales se origina en los núcleos salivatorios del tronco del encéfalo (v. fig. 14-5). Las entradas locales y centrales de información a los núcleos salivatorios pueden regular las señales parasimpáticas transmitidas a las glándulas. El gusto y los estímulos táctiles de la lengua se transmiten hasta el tronco del encéfalo, donde sus señales pueden excitar los núcleos salivatorios y estimular la secreción de la glándula salival. Los impulsos centrales desencadenados por la vista y el olor a comida también excitan los núcleos salivatorios y pueden inducir la salivación antes de ingerir alimentos. Estos efectos centrales fueron bien ilustrados por los experimentos clásicos de Ivan Pavlov, que condicionó a perros para que salivasen al oír una campana. Pavlov recibió el premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1904 por su trabajo sobre la fisiología de la digestión. N43-8

Las fibras parasimpáticas preganglionares discurren en el nervio craneal (NC) VII hasta el ganglio submandibular, desde el que fibras posganglionares alcanzan las glándulas sublingual y submandibular (v. fig. 14-4). Las fibras parasimpáticas preganglionares también viajan en el NC IX hasta el ganglio ótico, de donde emergen fibras posganglionares que alcanzan las glándulas parótidas. Además, algunas fibras parasimpáticas alcanzan su destino final en las glándulas parótidas a través de la rama bucal del NC V o en las glándulas sublinguales y submandibulares a través de las ramas linguales del NC V. Las fibras parasimpáticas posganglionares desde estos ganglios estimulan directamente las glándulas salivales a través de la liberación de ACh. El importante papel del sistema nervioso parasimpático en la función salival puede apreciarse con facilidad examinando las consecuencias del bloqueo colinérgico. La interrupción de las fibras parasimpáticas a las glándulas salivales puede producir atrofia glandular. Esta observación sugiere que la inervación parasimpática es necesaria para mantener la masa normal de glándulas salivales. Clínicamente, algunos fármacos (especialmente los fármacos psiquiátricos) poseen propiedades «anticolinérgicas» que se manifiestan con frecuencia como «sequedad bucal». Con el uso de algunos fármacos, este efecto es tan desagradable para el paciente que se debe interrumpir su administración. Por el contrario, algunos agentes anticolinesterásicos presentes en algunos insecticidas y en gases nerviosos inducen una salivación excesiva.

Control simpático Las glándulas salivales también son inervadas por fibras simpáticas posganglionares procedentes del ganglio cervical superior que viajan junto con vasos sanguíneos hasta las glándulas salivales (v. fig. 14-4). Aunque la estimulación simpática (adrenérgica) aumenta el flujo salival, la interrupción de los nervios simpáticos de las glándulas salivales ejerce poco efecto sobre la función de la glándula salival *in vivo*. Sin embargo, el sistema nervioso simpático es el principal estimulador de las **células mioepiteliales** asociadas estrechamente con células de los acinos y de los conductos proximales (intercalares). Estas células estrelladas poseen características estructurales tanto de células epiteliales como de fibras musculares lisas. Soportan las estructuras acinares y

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N43-8 Ivan Petrovich Pavlov

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

Los experimentos clásicos que demostraron la fase cefálica de la secreción salival y gástrica en los perros fueron obra de Ivan Petrovich Pavlov. Pavlov recibió el premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1904 por su contribución a la fisiología digestiva. Para más información acerca de Pavlov y el trabajo con el que consiguió el premio Nobel, visite http://www.nobel.se/medicine/laureates/1904/index.html (consultado en septiembre de 2014).

BIBLIOGRAFÍA

Wood JD. The first Nobel Prize for integrative systems physiology: Ivan Petrovich Pavlov, 1904. Physiology 2004;19:326-30.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

disminuyen la resistencia al flujo de los conductos intercalares durante la secreción estimulada. Por tanto, el efecto neto de la activación de las células mioepiteliales es facilitar el flujo secretor en las regiones proximales de la glándula, minimizando así la extravasación de proteínas secretoras que de otro modo podría ocurrir durante el aumento brusco del flujo secretor.

La división simpática también puede afectar indirectamente a la función de la glándula salival al modular el flujo sanguíneo glandular. Sin embargo, la contribución relativa de este efecto vascular a la función secretora global de las glándulas salivales es difícil de determinar.

La secreción salival no está sujeta únicamente a la regulación adrenérgica y colinérgica, ya que algunas fibras autonómicas que inervan las glándulas salivales contienen VIP y sustancia P. Aunque las células acinares *in vitro* responden a la estimulación por la sustancia P, la importancia fisiológica de estos neurotransmisores *in vivo* no se ha establecido. La secreción salival también se encuentra regulada en parte por los mineralocorticoides. La estimulación por la hormona suprarrenal aldosterona produce saliva que contiene relativamente menos Na^+ y más K^+. El efecto opuesto sobre la saliva se observa en pacientes con insuficiencia suprarrenal causada por la **enfermedad de Addison** (v. pág. 1019). El efecto mineralocorticoideo representa el único ejemplo bien establecido de regulación de la secreción salival por una hormona.

BIBLIOGRAFÍA

La lista de referencias está disponible en www.StudentConsult.com.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

BIBLIOGRAFÍA

Libros y revisiones

Alper SL, Sharma AK. The SLC26 gene family of anion transporters and channels. Mol Aspects Med 2013;34:494-515.

Go VLW, DiMagno EP, Gardner JD, et al. The Exocrine Pancreas. 2nd ed New York: Raven Press; 1993.

Jamieson J, Palade G. Intracellular transport of secretory proteins in the pancreatic acinar cell. J Cell Biol 1967;34:597-615.

Jamieson J, Palade G. Synthesis, intracellular transport, and discharge of secretory proteins in stimulated pancreatic exocrine cells. J Cell Biol 1971;50:135-58.

Johnson LR, editor. Physiology of the Gastrointestinal Tract. 5th ed New York: Elsevier; 2012.

Turner RJ, Sugiya H. Understanding salivary fluid and protein secretion. Oral Dis 2002;8:3-11.

Wasle B, Edwardson JM. The regulation of exocytosis in the pancreatic acinar cell. Cell Signal 2002;14:191-7.

Williams JA. Intracellular signaling mechanisms activated by cholecystokinin regulating synthesis and secretion of digestive enzymes in pancreatic acinar cells. Annu Rev Physiol 2001;63:77-97.

Artículos de revista

Alper SL, Sharma AK. The SLC26 gene family of anion transporters and channels. Mol Aspects Med 2013;34(2–3):494-515.

Burnham DB, McChesney DJ, Thurston KC. Interaction of cholecystokinin and vasoactive intestinal polypeptide on function of mouse pancreatic acini in vitro. J Physiol 1984;349:475-82.

Ishiguro H, Naruse S, Steward MC, et al. Fluid secretion in interlobular ducts isolated from guinea-pig pancreas. J Physiol 1998;511:407-22.

Martins JR, Faria D, Kongsuphol P, et al. Anoctamin 6 is an essential component of the outwardly rectifying chloride channel. Proc Natl Acad Sci U S A 2011;108(44):18168-72.

Mount DB, Romero MF. The SLC26 gene family of multifunctional anion exchangers. Pflugers Arch 2004;447(5):710-21.

Lee MG, Ohana E, Park HY, et al. Molecular mechanism of pancreatic and salivary glands fluid and HCO_3^- secretion. Physiol Rev 2012;92(1):39-74.

Petersen OH. Stimulus-secretion coupling: Cytoplasmic calcium signals and the control of ion channels in exocrine acinar cells. J Physiol 1992;448:1-51.

Sohma Y, Gray MA, Imai Y, Argent BE. HCO_3^- transport in a mathematical model of the pancreatic ductal epithelium. J Membr Biol 2000;176:77-100.

Thaysen JH, Thorn NA, Schwartz IL. Excretion of sodium, potassium, chloride, and carbon dioxide in human parotid saliva. Am J Physiol 1954;178:155-9.

Zhao H, Xu X, Diaz J, Muallem S. Na^+, K^+, and H^+/HCO_3^- transport in submandibular salivary ducts. J Biol Chem 1995;270:19599-605.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CAPÍTULO 44

MOVIMIENTO DE FLUIDOS Y ELECTROLITOS INTESTINALES

Henry J. Binder

ANATOMÍA FUNCIONAL

El intestino delgado y el intestino grueso comparten muchas similitudes estructurales y funcionales. En algunos casos, diferentes regiones del tracto intestinal desempeñan ciertas funciones de manera muy similar. En otros casos, sin embargo, existen diferencias importantes entre distintos segmentos intestinales (p. ej., el íleon frente al yeyuno) o entre diferentes áreas de la mucosa (p. ej., vellosidades frente a criptas) de un segmento intestinal.

Como se expuso en el capítulo 41, la estructura básica del intestino es la de un cilindro hueco con células epiteliales columnares tapizando la luz, con capas circulares y longitudinales de músculo liso en la pared y con elementos endocrinos y neurales (v. fig. 41-2). Las neuronas entéricas, así como los agonistas endocrinos y paracrinos, regulan el transporte epitelial y la actividad motora durante los períodos interdigestivo y posprandial. Como resultado, el intestino propulsa sus contenidos en dirección caudal a la vez que retira fluidos y electrolitos de la luz intestinal (es decir, absorción) o incorpora dichas sustancias a la luz (es decir, secreción).

Tanto el intestino delgado como el intestino grueso absorben y segregan fluidos y electrolitos, mientras que solo el intestino delgado absorbe nutrientes

Entre los mamíferos, la **absorción** de nutrientes de la dieta es una función exclusiva del intestino delgado. La absorción de nutrientes por el intestino grueso solo es importante durante el período neonatal. El intestino delgado absorbe no-electrolitos tras la digestión extensa de nutrientes de la dieta por enzimas luminales y del borde en cepillo, como se expone en el capítulo 45. En contraste, *tanto* el intestino delgado *como* el intestino grueso absorben fluidos y electrolitos por diversos procesos de transporte celular, que pueden ser diferentes en ambos órganos y son objeto de este capítulo.

Otra función de importancia capital del epitelio intestinal es la **secreción** de fluidos y electrolitos intestinales. Teleológicamente, la secreción de fluidos puede considerarse un mecanismo adaptativo del tracto intestinal que protege de agentes nocivos, como bacterias y toxinas bacterianas. En general, los mecanismos celulares de la secreción de electrolitos intestinales en el intestino delgado y el colon son similares, si no idénticos. Con frecuencia, la señal adaptativa que induce la respuesta secretora también induce una respuesta motora en el músculo intestinal, que resulta en una respuesta propulsiva propagada que favorece la dilución y la eliminación de la toxina nociva.

El intestino delgado posee una organización con criptas y vellosidades, mientras que el colon posee células epiteliales superficiales con criptas intercaladas

Tanto el intestino delgado como el intestino grueso poseen una estructura epitelial especializada que se correlaciona bien con la función de transporte epitelial.

El intestino delgado (fig. 44-1*A*) posee proyecciones digitiformes —**vellosidades**— rodeadas por aberturas de estructuras glandulares, denominadas **criptas de Lieberkühn** o simplemente criptas. Tanto las vellosidades como las criptas se encuentras cubiertas por células epiteliales columnares. Se considera que las células que tapizan las vellosidades son las principales células responsables de la *absorción* de nutrientes y electrolitos, mientras que las células de las criptas participan fundamentalmente en la *secreción*.

El colon (v. fig. 44-1*B*) carece de vellosidades. En su lugar, las células que tapizan el intestino grueso son células epiteliales superficiales y a lo largo de la superficie del colon se encuentran intercaladas numerosas aberturas de criptas colónicas (o glándulas) que son similares en función y estructura a las criptas del intestino delgado. No resulta sorprendente que las células epiteliales superficiales del colon sean las principales células responsables de la *absorción* de electrolitos colónicos, mientras que por lo general se cree que las células de las glándulas colónicas median en la *secreción* de iones.

La mucosa intestinal es un órgano dinámico en el que tienen lugar de modo continuo procesos de proliferación y migración celular. La zona de proliferación celular se localiza en la base de las criptas tanto en el intestino delgado como en el grueso y la sucesión de acontecimientos es similar en ambos órganos. La **célula progenitora** es una célula madre que se diferencia en varias células especializadas (p. ej., células vacuoladas, caliciformes y de Paneth) que tapizan las vellosidades y las criptas del intestino delgado y la superficie y las glándulas del colon. La célula vacuolada migra a lo largo del eje de la cripta/vellosidad y se transforma en una célula absorbente (con vellosidades apicales o enterocitos) tras sufrir cambios importantes en sus características morfológicas y funcionales. En el intestino delgado, estas células absorbentes migran hasta alcanzar el extremo de la vellosidad, sufren un proceso de apoptosis (v. pág. 1241) y luego se esfacelan y acaban en la luz intestinal. El período total desde el inicio de la proliferación celular hasta su esfacelación es de ~48-96 horas. La tasa global de migración celular puede aumentar o disminuir: la disminución del recambio celular tiene lugar durante períodos de inanición, mientras que el aumento del recambio celular se observa durante la alimentación y la lactancia y tras una resección intestinal. La respuesta compensadora que sigue a una resección intestinal depende de factores luminales y hormonales.

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

booksmedicos.org

booksmedicos.org

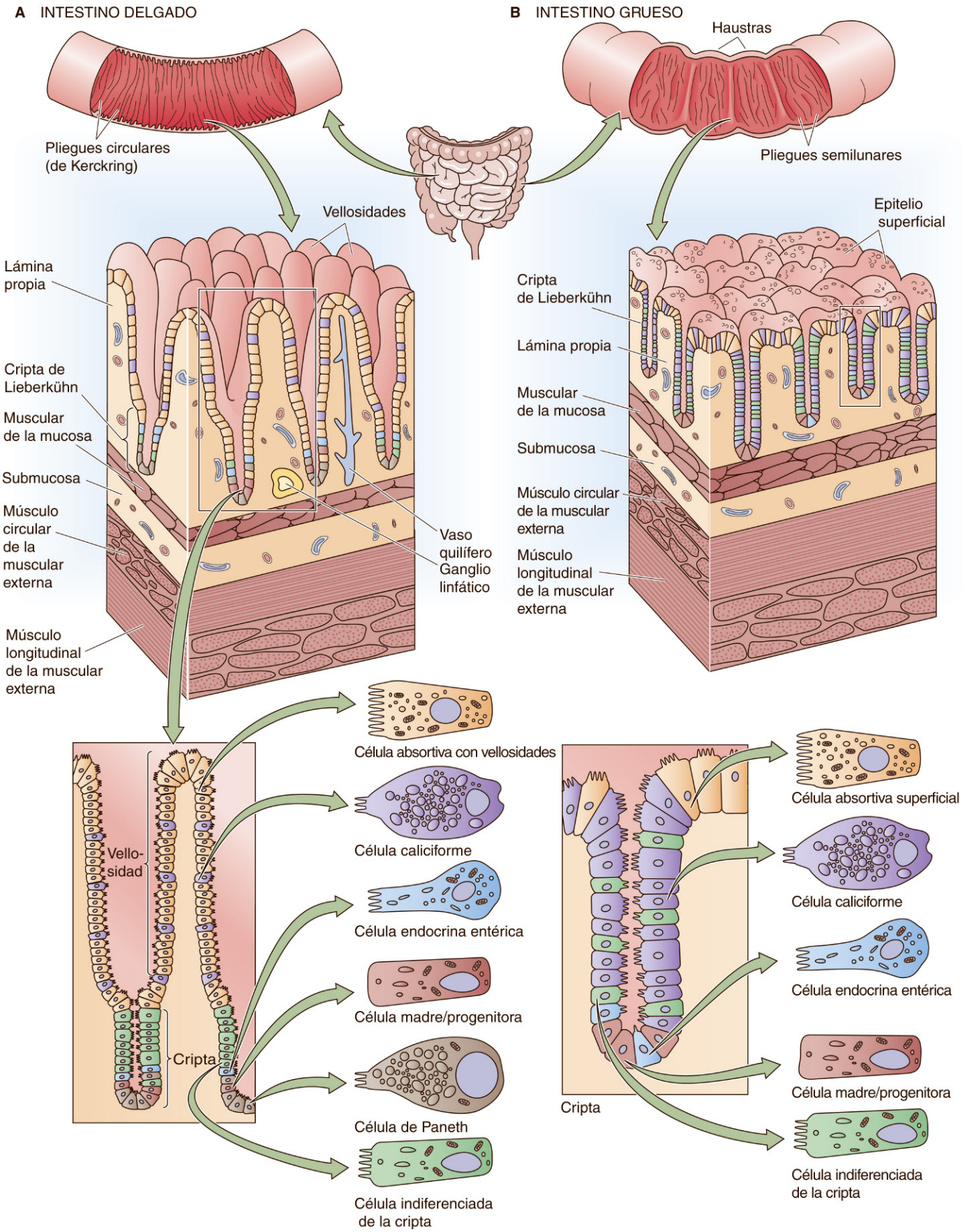


Figura 44-1 Vista microscópica de la anatomía del intestino delgado y el intestino grueso. **A,** La superficie del intestino delgado se ve amplificada a tres niveles: 1) pliegues macroscópicos de Kerckring; 2) vellosidades microscópicas y criptas de Lieberkühn, y 3) microvellosidades submicroscópicas. **B,** La superficie del colon se amplifica a los mismos tres niveles que el intestino delgado: 1) pliegues semilunares macroscópicos; 2) criptas (pero no vellosidades), y 3) microvellosidades.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

TABLA 44-1 Diferencias estructurales y funcionales entre el intestino delgado y el intestino grueso

	INTESTINO DELGADO	INTESTINO GRUESO
Longitud (m)	6	2,4
Área de la membrana plasmática apical (m^2)	~200	~25
Pliegues	Sí	Sí
Vellosidades	Sí	No
Criptas o glándulas	Sí	Sí
Microvellosidades	Sí	Sí
Absorción de nutrientes	Sí	No
Absorción activa de Na^+	Sí	Sí
Secreción activa de K^+	No	Sí

La superficie del intestino delgado se ve aumentada por los pliegues, las vellosidades y las microvellosidades; esta amplificación es menos marcada en el colon

Una característica adicional del intestino delgado y del intestino grueso es la presencia de estructuras que aumentan la función al incrementar el área de la superficie luminal. Estas estructuras se observan en tres niveles. En el intestino delgado, el primer nivel está formado por los **pliegues** macroscópicos **de Kerckring.** El segundo nivel corresponde a las **vellosidades** y las **criptas** microscópicas, ya comentadas. El tercer nivel está formado por **microvellosidades** submicroscópicas de las superficies apicales de las células epiteliales. Por tanto, si se piensa en el intestino delgado como un cilindro hueco, el aumento neto en su superficie (comparado con un cilindro liso) es de 600 veces. La superficie total del intestino delgado humano es de ~200 m^2, equivalente a la superficie de una pista de tenis de dobles (tabla 44-1). La superficie del colon también es amplificada pero en menor medida. Como el colon carece de vellosidades, el aumento de la superficie es resultado únicamente de la presencia de pliegues, criptas y microvellosidades colónicas. La amplificación es un medio eficaz de aumentar la superficie disponible para la absorción intestinal, la principal función del intestino delgado y el intestino grueso.

GENERALIDADES DEL MOVIMIENTO DE FLUIDOS Y ELECTROLITOS INTESTINALES

El intestino delgado absorbe ~ 6,5 l/día de los ~ 8,5 l de fluido que le llegan y el colon absorbe ~ 1,9 l/día

El contenido en líquidos de una dieta típica es por lo general de 1,5-2,5 l/día. Sin embargo, la cantidad de líquido que alcanza al intestino delgado es considerablemente mayor, de 8-9 l/día. La diferencia entre ambas cifras depende de las secreciones salival, gástrica, pancreática y biliar, así como de las secreciones del propio intestino delgado (fig. 44-2). De modo similar, la cantidad total de electrolitos (Na^+, K^+, Cl^- y HCO_3^-) que acceden a la luz del intestino delgado también es la suma de las fuentes de la dieta y de las secreciones endógenas de las glándulas salivales, el estómago, el páncreas, el hígado y el intestino delgado.

La absorción de agua y electrolitos por parte del intestino delgado puede calcularse comparando la carga total que accede a la luz del intestino delgado (es decir, ~7,5 l/día producidos en otros órganos + ~1 l/día segregado por el intestino delgado = ~8,5 l/día) con la que lo abandona (es decir, el flujo ileocecal). Este último es de ~2 l/día en los individuos normales. Por tanto, la absorción de agua global del intestino delgado es de 8,5 − 2,0 = ~6,5 l/día. La absorción de Na^+ es de 600 mmol/día. No se ha determinado cuál es la absorción máxima de fluidos por parte del intestino delgado, pero se estima que puede ser de hasta 15-20 l/día.

La absorción de fluidos colónica es la diferencia entre el flujo ileocecal (~2 l/día) y el agua de las heces, que suele ser <0,2 l/día (~0,1 l/día). Por tanto, la absorción de agua colónica es de alrededor de 2,0 – 0,1 = ~1,9 l/día. Por el contrario, la máxima **capacidad absortiva** de agua colónica es de 4-5 l/día. Como resultado, un aumento importante del flujo ileocecal (p. ej., de hasta quizás 5 l/día, como ocurre cuando disminuye la absorción de fluidos en el intestino delgado) no supera la capacidad absortiva del intestino grueso. Así pues, el aumento compensador de la absorción colónica de fluidos puede evitar un aumento de agua en las heces (es decir, un cuadro de diarrea) a pesar de la disminución importante de la absorción de fluidos en el intestino delgado.

El intestino delgado absorbe cantidades netas de agua, Na^+, Cl^- y K^+ y segrega HCO_3^-, mientras que el colon absorbe cantidades netas de agua, Na^+ y Cl^- y segrega K^+ y HCO_3^-

El movimiento neto de iones representa la suma de varios acontecimientos. En todo el intestino delgado o el intestino grueso tiene lugar el movimiento de concentraciones importantes de iones desde la luz intestinal hasta el torrente sanguíneo y viceversa. El movimiento *neto* de iones a través de todo el epitelio es la diferencia entre estos dos flujos unidireccionales.

El transporte de fluidos y electrolitos intestinales varía considerablemente en dos ejes diferentes, a lo largo de la longitud de los intestinos *(heterogeneidad segmentaria)* y desde el fondo de una cripta al extremo de una vellosidad o a las células de la superficie *(heterogeneidad cripta-vellosidad/superficie).* Si se comparan dos segmentos intestinales diferentes (p. ej., duodeno e íleon), se observa que sus funciones difieren de modo considerable. Estas diferencias funcionales reflejan la **heterogeneidad segmentaria** del transporte de iones a lo largo del eje longitudinal del intestino en diferentes regiones macroscópicas tanto del intestino delgado como del grueso; estas diferencias son tanto cualitativas como cuantitativas. Por ejemplo, la estimulación de la absorción de Na^+ mediada por HCO_3^- solo tiene lugar en la parte proximal del intestino delgado. Por el contrario, la conocida como absorción electrogénica de Na^+ (es decir, la absorción asociada con la generación de una diferencia de potencial transepitelial) se limita al segmento rectosigmoideo del colon.

En un mismo segmento intestinal (p. ej., una parte del íleon), la **heterogeneidad cripta-vellosidad/superficie** es la causante de diferencias en la función de transporte en el eje radial de la pared intestinal. Por ejemplo, se acepta por lo general que la función absortiva se localiza en las células de las vellosidades del intestino delgado (y en las células superficiales del intestino grueso), mientras que la función secretora reside en las células de las criptas. Por último, en alguna parte de una sola vellosidad o cripta —o en una zona muy pequeña del epitelio de la superficie colónica— células individuales pueden demostrar una mayor heterogeneidad **(heterogeneidad celular),** con mecanismos de transporte específico limitados a diferentes células.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

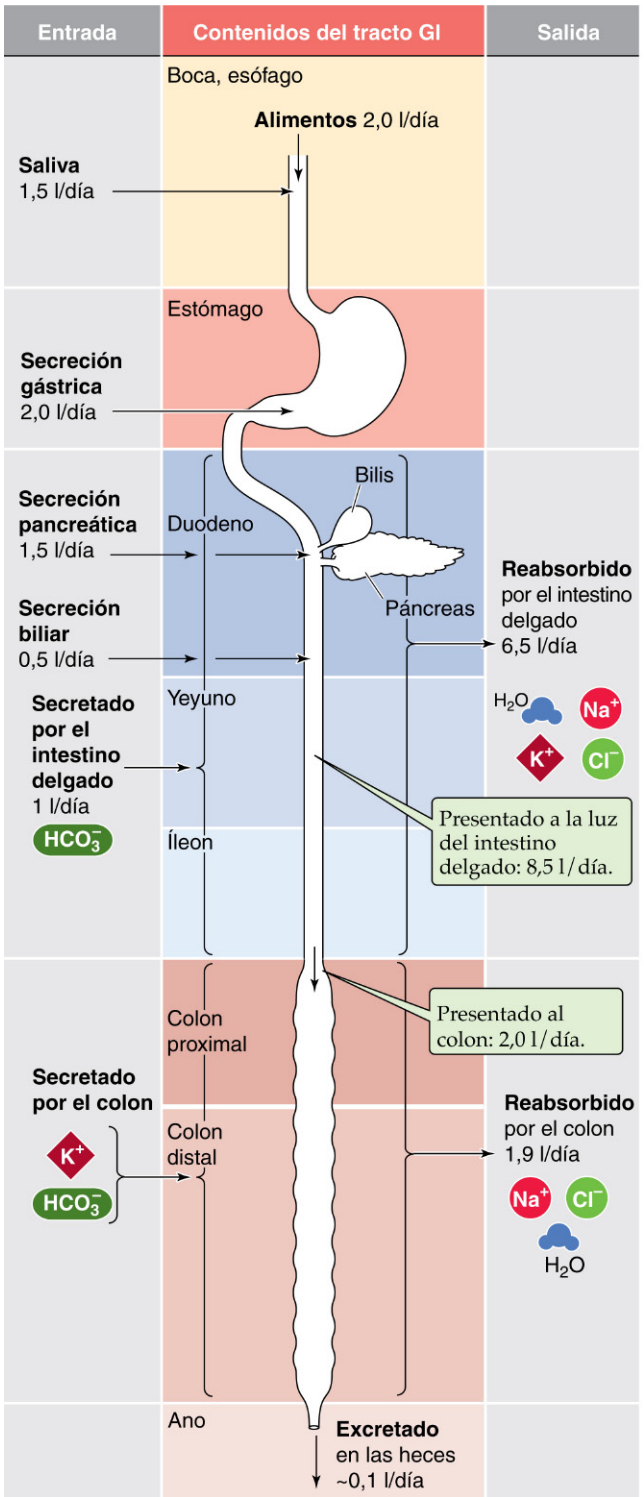


Figura 44-2 Balance de fluidos en el tracto gastrointestinal (GI). Para cada segmento del tracto GI, la figura muestra en el lado izquierdo las sustancias que acceden a la luz y en el lado derecho las sustancias que abandonan la luz. De los ~8,5 l/día que llegan al intestino delgado, el propio intestino delgado retira ~6,5 l/día, de modo que al colon llegan ~2 l/día. El intestino grueso retira ~1,9 l/día, dejando ~0,1 l/día en las heces.

En general, el movimiento de iones en cualquier segmento intestinal representa la suma de estos procesos absortivos y secretores. Estos procesos pueden ser paracelulares o transcelulares, pueden tener lugar en las vellosidades o en las criptas y pueden ser mediados por una célula caliciforme o una célula absortiva.

A pesar de la heterogeneidad segmentaria del transporte de electrolitos en el intestino delgado, el movimiento global de agua e iones en las porciones proximal y distal del intestino delgado es similar: en condiciones normales, el intestino delgado absorbe de modo global agua, Na^+, Cl^- y K^+ y segrega HCO_3^- (v. fig. 44-2). La absorción de fluidos es isoosmótica en el intestino delgado, parecido a lo observado en el túbulo proximal renal (v. págs. 758-759). Por lo general, los procesos absortivos en el intestino delgado aumentan en el estado posprandial. El colon humano absorbe agua, Na^+ y Cl^- con pocas excepciones, y segrega K^+ y HCO_3^-.

Los intestinos absorben y segregan solutos por mecanismos activos y pasivos

Como se ha expuesto en las páginas 136-140, las células epiteliales intestinales son polares; es decir, poseen dos membranas muy diferentes —una membrana apical y una basolateral— separadas entre sí por uniones estrechas. Los procesos de transporte que tienen lugar en el intestino delgado y el intestino grueso son bastantes similares a los presentes en otros epitelios, como el de los túbulos renales, distinguibles solo por alguna especialización órgano-específica. El movimiento transepitelial de un soluto a través del epitelio puede ser absortivo o secretor. En cada caso, el movimiento puede ser transcelular o paracelular. En el movimiento transcelular, el soluto debe atravesar las dos membranas celulares en serie. Por lo general, el movimiento del soluto a través de al menos una de estas membranas debe ser activo (es decir, en contra del gradiente electroquímico). En el movimiento paracelular, el soluto se mueve pasivamente entre células epiteliales adyacentes a través de uniones estrechas.

Todo el proceso de absorción transcelular de Na^+ está mediado por la bomba Na-K (es decir, la Na,K-ATPasa) localizada en la membrana basolateral. Esta enzima es responsable de la salida de Na^+ a través de la membrana basolateral y resulta en una $[Na^+]_i$ relativamente baja (~15 mM) y un potencial de membrana intracelular negativo. Este gradiente de Na^+ sirve de fuerza impulsora, en gran parte, para la entrada de Na^+ en la célula epitelial a través de la membrana luminal (apical), un proceso mediado por canales de Na^+ o por transportadores acoplados a Na^+ (p. ej., cotransportador Na/glucosa; intercambiador Na-H). La célula epitelial también puede emplear este gradiente de Na^+ para aportar energía a otros procesos de transporte en la membrana basolateral o en la apical.

El movimiento de fluidos intestinales siempre está acoplado al movimiento de solutos, y en ocasiones el movimiento de solutos está acoplado al movimiento de fluidos mediante arrastre por solvente

El movimiento de fluidos siempre está acoplado al movimiento activo de solutos. N44-1 El modelo del acoplamiento osmótico del movimiento de fluidos al movimiento de solutos en el intestino es similar al que tiene lugar en la mayoría de las células epiteliales, si no en todas (v. pág. 139). Es probable que el movimiento de agua tenga lugar predominantemente por una ruta paracelular N44-2 en vez de por una ruta transcelular. N44-3

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N44-1 Acoplamiento no osmótico de agua y movimiento de solutos en el intestino

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

La teoría clásica, presentada en el texto, es que el transporte de agua siempre sigue osmóticamente al transporte de solutos; es decir, no existe una bomba de agua (v. págs. 127-136). Sin embargo, Loo, Wright y Zeuthen han sugerido que el cotransportador Na/glucosa SGLT1 puede transportar más de 200 moléculas de agua por cada dos iones de Na^+ y una molécula de glucosa que transporta. **N44-5** En concreto, para el intestino delgado, estos autores proponen que el SGLT1 puede cotransportar suficiente agua como para representar ~50% de la absorción total de agua a través del borde en cepillo del intestino delgado humano. Por otro lado, Lapointe y cols. creen que el movimiento de agua observado es de hecho secundario a gradientes osmóticos locales que controlan el movimiento de agua a través de la vía clásica.

BIBLIOGRAFÍA

Lapointe J-Y, Gagnon M, Poirier S, Bissonnette P. The presence of local osmotic gradients can account for the water flux driven by the Na^+-glucose cotransporter. J Physiol 2002;542:61-2.

Loo DDF, Wright EM, Zeuthen T. Water pumps. J Physiol 2002;542:53-60.

Loo DDF, Zeuthen T, Chandy G, et al. Cotransport of water by the Na^+/glucose cotransporter. Proc Natl Acad Sci USA 1996;93:13367-70.

N44-2 Vías para el movimiento de agua intestinal

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

Pappenheimer y Reiss estimaron que alrededor del 50% de la absorción de fluidos en el intestino delgado tiene lugar por una ruta paracelular. Además, concluyeron que el arrastre por solvente —el arrastre de solutos por el flujo de agua paracelular— es una vía importante para la absorción de glucosa y aminoácidos en el intestino delgado.

Pappenheimer, en su revisión de 1988, propuso el siguiente modelo: la captación de glucosa acoplada a Na^+ en la célula intestinal —seguida por el depósito de soluto en los espacios intercelulares laterales entre las células epiteliales— proporciona el gradiente osmótico para el movimiento paracelular de H_2O y el consiguiente arrastre por solvente. Además, especuló que el transporte de glucosa acoplada a Na^+ de algún modo causa la contracción de un anillo de actomiosina inmediatamente por debajo de la membrana apical, que separa levemente las uniones estrechas y aumenta la conductancia paracelular al H_2O.

Respecto al componente transcelular del movimiento de H_2O, las acuaporinas AQP7 y AQP8 están presentes en las membranas apicales del intestino delgado y desempeñan un papel en el movimiento transcelular de H_2O. En el colon existen acuaporinas, aunque su función se desconoce.

BIBLIOGRAFÍA

Pappenheimer JR. Physiological regulation of epithelial junctions in intestinal epithelia. Acta Physiology Scand Suppl 1988;571:43-51.

Pappenheimer JR, Reiss KZ. Contribution of solvent drag through intercellular junctions to absorption of nutrients by the small intestine of the rat. J Membrane Biol 1987;100:123-36.

Tritto S, Gastaldi G, Zelenin S, et al. Osmotic water permeability of rat intestinal brush border membrane vesicles: Involvement of aquaporin-7 and aquaporin-8 and effect of metal ions. Biochem Cell Biol 2007;85:675-84.

N44-3 Acuaporinas en las membranas apicales del tracto gastrointestinal

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

Las acuaporinas AQP7 y AQP8 se localizan en las membranas apicales del intestino delgado y pueden intervenir en el movimiento transcelular de H_2O. Aunque en el colon también existen acuaporinas, su papel es desconocido.

BIBLIOGRAFÍA

Schnermann J, Chou C-L, Ma T, et al. Defective proximal tubular fluid reabsorption in transgenic aquaporin-1 null mice. Proc Natl Acad Sci U S A 1998;95:9660-4.

Tritto S, Gastaldi G, Zelenin S, et al. Osmotic water permeability of rat intestinal brush border membrane vesicles: Involvement of aquaporin-7 and aquaporin-8 and effect of metal ions. Biochem Cell Biol 2007;85:675-84.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N44-5 La controversia de la bomba de agua

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

Loo y cols. han propuesto que el cotransportador Na/glucosa SGLT1 del intestino delgado humano cotransporta no solo Na^+ y glucosa, sino también agua. En otras palabras, en cada ciclo SGLT1 transporta 2 iones de Na^+, 1 molécula de glucosa y >200 moléculas de H_2O. Los autores plantean que los iones de Na^+ y la molécula de glucosa —junto con las moléculas de agua— difundirían desde el líquido extracelular hacia un poro de la proteína cotransportadora. El cotransportador sufriría posteriormente un cambio conformacional que cerraría una compuerta externa y, por tanto, atraparía a estos iones y moléculas. Al abrir una compuerta interna, el cotransportador liberaría estas partículas y permitiría que los 2 iones de Na^+, la molécula de glucosa y las más de 200 moléculas de H_2O accediesen al citoplasma de la célula intestinal (es decir, el enterocito). No existe controversia acerca de que este modelo general —menos el agua— explica el funcionamiento del SGLT1. La duda es si cada ciclo del cotransportador *también* desplaza un número fijo de moléculas de agua a través de la proteína de membrana junto con el Na^+ y la glucosa. Loo y cols. sugieren que el agua transportada por la bomba SGLT1 representaría alrededor de la mitad del agua absorbida por el intestino delgado.

Por otro lado, las conclusiones de Lapointe y cols. están en desacuerdo con las de Loo y cols. Los primeros creen que los datos de Loo y cols. pueden explicarse más fácilmente con el modelo clásico. Es decir, como SGLT1 cotransporta Na^+ y glucosa desde el líquido extracelular al intracelular, el agua fluiría por mecanismo osmótico.

BIBLIOGRAFÍA

Lapointe J-Y, Gagnon M, Poirier S, Bissonnette P. The presence of local osmotic gradients can account for the water flux driven by the Na^+-glucose cotransporter. J Physiol 2002;542:61-2.

Loo DDF, Wright EM, Zeuthen T. Water pumps. J Physiol 2002;542:53-60.

Loo DDF, Zeuthen T, Chandy G, et al. Cotransport of water by the Na^+/glucose cotransporter. Proc Natl Acad Sci USA 1996;93:13367-70.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

El movimiento de solutos es la fuerza impulsora del movimiento de fluidos. Sin embargo, lo opuesto también puede ser cierto: el movimiento de solutos puede acoplarse al movimiento de fluidos mediante **arrastre por solvente,** un fenómeno en el que el soluto disuelto es arrastrado por el movimiento del solvente (es decir, agua). El arrastre por solvente representa una fracción importante del Na^+ y la urea absorbidos en el yeyuno humano (pero no en los segmentos más distales del intestino delgado o en el intestino grueso). A efectos prácticos, el arrastre por solvente tiene lugar a través de la ruta paracelular y depende de propiedades de permeabilidad de las uniones estrechas (coeficiente de reflexión; v. pág. 468) y de la magnitud del flujo convectivo de agua. Así, el arrastre por solvente contribuye principalmente a la absorción de moléculas hidrosolubles relativamente pequeñas, como urea y Na^+, y lo hace principalmente en el epitelio con una permeabilidad relativamente elevada. La permeabilidad transepitelial del yeyuno es considerablemente mayor que la del íleon o el colon, como queda demostrado por su menor diferencia de voltaje transepitelial espontáneo (V_{te}), un mayor movimiento pasivo de NaCl y un mayor tamaño aparente del poro.

La resistencia de las uniones estrechas determina principalmente la resistencia transepitelial del epitelio intestinal

La permeabilidad epitelial es función inversa de la resistencia transepitelial. En estructuras epiteliales como el intestino delgado y el intestino grueso, la resistencia transepitelial está determinada por la resistencia celular y la resistencia paracelular, que se disponen en paralelo (v. págs. 136-137). La resistencia paracelular es considerablemente menor que la resistencia transcelular; por tanto, la resistencia global de la mucosa refleja principalmente la resistencia paracelular, que a su vez depende principalmente de las propiedades de las uniones estrechas. Así pues, la permeabilidad intestinal es fundamentalmente una función de la estructura de las uniones estrechas. Al igual que la función de transporte varía de modo importante a lo largo del intestino, también se observan diferencias considerables en la permeabilidad transepitelial y en las propiedades de las uniones estrechas a lo largo del tracto intestinal. Por lo general, la resistencia aumenta en dirección caudal (es decir, a medida que se aleja de la boca). Por tanto, la resistencia del yeyuno es considerablemente menor que la del extremo distal del colon. Las pruebas también indican que la permeabilidad de las uniones estrechas en la cripta es mayor que en las vellosidades.

MECANISMOS CELULARES DE ABSORCIÓN DE NA^+

Tanto el intestino delgado como el intestino grueso absorben diariamente grandes cantidades de Na^+ y Cl^-, pero los mecanismos responsables de este proceso fisiológico tan importante son diferentes en los diversos segmentos intestinales. Las células epiteliales de las vellosidades del intestino delgado y las células epiteliales superficiales del colon son responsables de la absorción de la mayor parte del Na^+. La absorción de Na^+ es el resultado de una interacción compleja de los procesos de transporte en las membranas apical y basolateral. En la figura 44-3 se resumen los cuatro mecanismos fundamentales por los que el Na^+ puede acceder a la célula a través de la membrana apical. En cada caso, la bomba Na-K es responsable, al menos en parte, del movimiento de Na^+ desde la célula al torrente sanguíneo. También en cada caso, la fuerza conductora para la entrada apical de Na^+ es proporcionada por el importante gradiente electroquímico de Na^+ dirigido hacia dentro, que a su vez es proporcionado por la bomba Na-K.

Los cuatro apartados siguientes describen estos cuatro procesos de transporte en la membrana apical.

El cotransporte Na/glucosa y Na/aminoácido en el intestino delgado es un mecanismo importante para la absorción posprandial de Na^+

La absorción de Na^+ «acoplada a nutrientes» (v. fig. 44-3*A*) tiene lugar a lo largo de todo el intestino delgado. Aunque la absorción de Na^+ acoplada a glucosa y aminoácidos también tiene lugar en el colon del recién nacido, desaparece durante el período neonatal. La absorción de Na^+ acoplada a glucosa y aminoácidos tiene lugar únicamente en las células epiteliales de las vellosidades y no en las células epiteliales de las criptas (v. fig. 44-1*A*). Este proceso es el principal mecanismo de absorción de Na^+ tras una comida, pero contribuye poco durante el período interdigestivo, cuando en la luz intestinal solo quedan cantidades limitadas de glucosa y aminoácidos.

La absorción de Na^+ acoplada a glucosa y aminoácidos está mediada por proteínas de transporte específicas de la membrana apical. El cotransportador Na/glucosa SGLT1 (v. págs. 121-122) es responsable de la captación de glucosa a través de la membrana apical, como se expone en el capítulo 45. Varios cotransportadores Na/aminoácido distintos, cada uno específico para una clase diferente de aminoácido (v. tabla 36-1), son responsables de la captación de aminoácidos acoplada a Na^+ a lo largo de la membrana apical. Como estos transportadores acoplan el movimiento energéticamente a favor de gradiente del Na^+ al movimiento en contra de gradiente de glucosa o aminoácido, los procesos de los transportadores son ejemplos de **transporte activo secundario** (v. pág. 115). La captación y entrada de Na^+ acoplada a glucosa y aminoácidos a través de la membrana apical aumenta la $[Na^+]_i$, lo que a su vez aumenta la salida de Na^+ a través de la membrana basolateral por medio de la bomba Na-K. Como los cotransportadores apicales Na/glucosa y Na/aminoácidos son electrogénicos, como lo es la bomba Na-K, el transporte global de Na^+ conlleva una carga neta y vuelve el V_{te} más negativo en la luz. Por tanto, la absorción de Na^+ estimulada por aminoácidos y glucosa es un proceso **electrogénico.** Como se expone más adelante, el aumento del V_{te} negativo en la luz proporciona la fuerza impulsora para la absorción paralela de Cl^-.

Los transportadores de Na^+ acoplados a nutrientes, a diferencia de otros mecanismos absortivos de Na^+ en el intestino delgado, no son inhibidos por AMPc o la $[Ca^{2+}]_i$. Por tanto, los agonistas que aumentan la $[AMPc]_i$ (es decir, *Escherichia coli* o las enterotoxinas del cólera) o la $[Ca^{2+}]_i$ (es decir, serotonina) no inhiben la absorción de Na^+ estimulada por glucosa o aminoácidos.

El intercambio Na-H electroneutral en el duodeno y el yeyuno es responsable de la absorción de Na^+ estimulada por la alcalinidad luminal

El HCO_3^- luminal —el resultado de la secreción pancreática, biliar y duodenal— aumenta la absorción de Na^+ en la parte proximal del intestino delgado al estimular el intercambio Na-H en la membrana apical (v. fig. 44-3*B*). El intercambiador Na-H aco- pla la captación de Na^+ a través de la membrana apical con la salida de protones hacia la luz intestinal, un proceso que aumenta al disminuir el pH intracelular (pH_i) o al aumentar el pH luminal. La energía para el intercambio Na-H proviene del gradiente de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

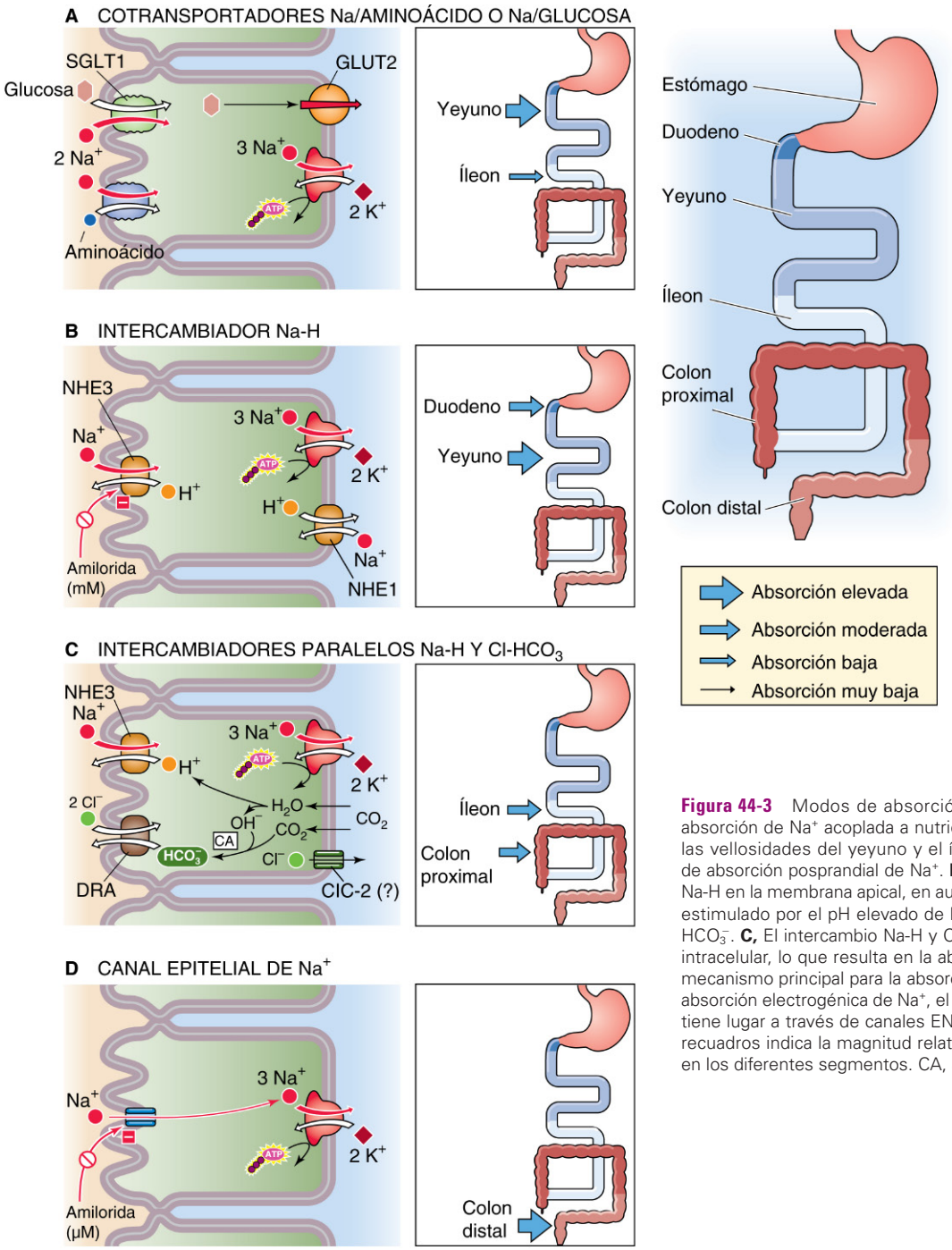


Figura 44-3 Modos de absorción intestinal activa de Na^+. **A,** La absorción de Na^+ acoplada a nutrientes tiene lugar en las células de las vellosidades del yeyuno y el íleon y es el mecanismo principal de absorción posprandial de Na^+. **B,** El intercambio electroneutral de Na-H en la membrana apical, en ausencia de intercambio Cl-HCO_3, es estimulado por el pH elevado de los contenidos luminales, ricos en HCO_3^-. **C,** El intercambio Na-H y Cl-HCO_3 puede acoplarse por el pH intracelular, lo que resulta en la absorción electroneutral de NaCl, el mecanismo principal para la absorción interdigestiva de Na^+. **D,** En la absorción electrogénica de Na^+, el paso apical del movimiento de Na^+ tiene lugar a través de canales ENaC. El grosor de las flechas en los recuadros indica la magnitud relativa de los flujos absortivos de Na^+ en los diferentes segmentos. CA, anhidrasa carbónica.

Na^+, una consecuencia de la capacidad de la bomba Na-K de eliminar Na^+ y reducir así la $[Na^+]_i$. Este proceso es inhibido característicamente por concentraciones *milimolares* del diurético amilorida (cuadro 44-1).

El intercambiador Na-H posee varias isoformas diferentes (v. pág. 124) que se encuentran presentes en las membranas apicales y basolaterales. Las células epiteliales intestinales también poseen intercambiadores Na-H en sus membranas basolaterales. Sin embargo, esta isoforma NHE1, como su equivalente en las células no epiteliales, regula el pH_i (una función «constitutiva») y no contribuye al movimiento transepitelial de Na^+. Por el contrario, las isoformas de intercambiadores NHE2 y NHE3 presentes en la membrana apical son responsables del movimiento transepitelial de Na^+ *y* de la regulación del pH_i. Aunque los intercambiadores Na-H se encuentran presentes en la membrana apical de las células epiteliales de las vellosidades en todo el intestino, únicamente en el duodeno y en el yeyuno (es decir, en la parte proximal del intestino delgado) se produce intercambio Na-H sin la presencia paralela de intercambiadores Cl-HCO_3 (v. siguiente apartado). Por tanto, en la porción proximal del intestino delgado,

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CUADRO 44-1 Solución de rehidratación oral

El uso terapéutico de la **solución de rehidratación oral (SRO)** es una prueba excelente de la fisiología aplicada. Muchos cuadros diarreicos (v. cuadro 44-3) están causados por exotoxinas bacterianas que inducen secreción intestinal de líquidos y electrolitos. Por ello, dichas toxinas se denominan **enterotoxinas.** A pesar de la enorme secreción de fluido inducida por la toxina, tanto la morfología intestinal como la absorción de Na^+ acoplada a nutrientes son normales. Como la absorción de líquidos acoplada a nutrientes (p. ej., acoplada a glucosa o a aminoácidos) se encuentra intacta, la absorción puede aumentarse si se incrementa terapéuticamente la concentración de glucosa o de aminoácidos en la luz intestinal. Las SRO contienen cantidades variables de glucosa, Na^+, Cl^- y HCO_3^- y son muy eficaces para aumentar la absorción de líquidos y electrolitos en la diarrea secretora, en la que el intestino segrega grandes cantidades de líquidos. La administración de SRO puede revertir la deshidratación y la acidosis metabólica que pueden presentarse en la diarrea grave y que a menudo son la causa principal de la morbilidad y la mortalidad, especialmente en niños menores de 5 años. La SRO es el principal avance de la mitad del siglo pasado en el tratamiento de la enfermedad diarreica, en especial en los países en vías de desarrollo. La creación de la SRO fue una consecuencia directa de la investigación de la fisiología de la absorción de Na^+ estimulada por glucosa y aminoácidos.

el intercambiador Na-H únicamente media en la absorción de Na^+ estimulada por la alcalinidad de los contenidos intraluminales ricos en HCO_3^-.

El intercambio paralelo Na-H y Cl-HCO_3 en el íleon y en la parte proximal del colon es el principal mecanismo de absorción de Na^+ durante el período interdigestivo

La absorción electroneutral de NaCl tiene lugar en segmentos del intestino delgado y el intestino grueso (v. fig. 44-3*C*). La absorción electroneutral de NaCl es resultado no de un cotransportador Na/Cl sino de intercambiadores paralelos Na-H y Cl-HCO_3 de la membrana apical, relacionados estrechamente por pequeños cambios en el pH_i. En el colon humano, este intercambio Cl-HCO_3 está mediado por DRA (del inglés *downregulated-in-adenoma,* SLC26A3; v. tabla 5-4). Este mecanismo de absorción de NaCl es el principal método de absorción de Na^+ entre comidas (es decir, en el período interdigestivo), pero no contribuye de manera importante a la absorción posprandial de Na^+, que está mediada principalmente por los transportadores acoplados a nutrientes descritos previamente. La absorción electroneutral de NaCl tiene lugar en el íleon y en todo el intestino grueso, a excepción del segmento más distal. No se ve afectada por la concentración de glucosa o HCO_3^- intraluminales.

El proceso absortivo electroneutral de NaCl está controlado por AMPc y GMPc, así como por el Ca^{2+} intracelular. El aumento de cualquiera de estos tres mensajeros intracelulares *reduce* la absorción de NaCl. Por el contrario, la disminución de la $[Ca^{2+}]_i$ y la elevación de la aldosterona *aumentan* la absorción electroneutral de NaCl.

La disminución de la absorción de NaCl es importante en la patogenia de la mayoría de los cuadros diarreicos. Por ejemplo, una de las causas comunes de la diarrea del viajero (v. cuadro 44-3) es la enterotoxina termolábil producida por la bacteria *E. coli*. Esta toxina activa la adenilato-ciclasa y aumenta la $[AMPc]_i$, lo que a su vez disminuye la absorción de NaCl y estimula la secreción activa de Cl^-, como se expone más adelante (v. págs. 905-908). Esta toxina no afecta a la absorción de Na^+ estimulada por glucosa (v. pág. 903).

Los canales epiteliales de Na^+ son el principal mecanismo de absorción «electrogénica» de Na^+ en la porción distal del colon

En la absorción electrogénica de Na^+ (v. fig. 44-3*D*), la entrada de Na^+ a través de la membrana apical tiene lugar por medio de canales epiteliales de Na^+ (ENaC) con una especificidad muy elevada por el Na^+ (v. págs. 137-138). Al igual que el intercambiador Na-H, estos ENaC son bloqueados por el diurético amilorida, pero a concentraciones *micro*molares en vez de *mili*molares. La absorción de Na^+ en el colon distal es muy efectiva. Como este segmento del colon es capaz de absorber Na^+ en contra de un importante gradiente de concentración, desempeña un papel clave en la conservación de Na^+. El movimiento de Na^+ por medio de la absorción electrogénica de Na^+ no se ve afectado por la concentración de glucosa o HCO_3^- intraluminal, ni es regulado por nucleótidos cíclicos. Sin embargo, aumenta de manera importante por acción de los mineralocorticoides (p. ej., aldosterona).

Los mineralocorticoides aumentan la absorción de Na^+ en el colon —como en otros epitelios respondedores a aldosterona, principalmente el conducto colector renal (v. págs. 765-766)— a través de múltiples mecanismos. La aldosterona aumenta la absorción electrogénica de Na^+ al aumentar la entrada de Na^+ por el canal de Na^+ apical y al estimular la actividad de la bomba Na-K. El aumento en la captación apical de Na^+ puede ocurrir: 1) rápidamente (es decir, en cuestión de segundos) como consecuencia del aumento en la apertura de los canales de Na^+ apicales; 2) más gradualmente (en minutos) debido a la inserción en la membrana apical de canales de Na^+ preformados de una reserva de vesículas epiteliales subapicales, o 3) muy lentamente (en horas) como resultado del incremento de la síntesis de nuevos canales de Na^+ apicales y bombas Na-K.

MECANISMOS CELULARES DE ABSORCIÓN Y SECRECIÓN DE CL^-

La absorción de Cl^- tiene lugar en todo el intestino delgado y en el grueso y suele relacionarse estrechamente con la absorción de Na^+. La absorción de Na^+ y Cl^- pueden acoplarse a través de diferencias de potencial eléctrico o bien por el pH_i. Sin embargo, en ocasiones *no* se produce un acoplamiento y la ruta de transporte del Cl^- puede ser paracelular o transcelular.

La absorción de Cl^- voltaje-dependiente representa el acoplamiento entre la absorción de Cl^- y la absorción electrogénica de Na^+ tanto en el intestino delgado como en el intestino grueso

La absorción de Cl^- puede ser un proceso puramente pasivo (fig. 44-4*A*) dirigido por el gradiente electroquímico para el Cl^- bien a través de las uniones estrechas (ruta paracelular) o bien a través de las membranas individuales de la célula epitelial (ruta transcelular). En ambos casos, la fuerza conductora de la absorción de Cl^- proviene de cualquiera de los dos mecanismos electrogénicos de la absorción de Na^+: el transporte acoplado a nutrientes (v. pág. 903) en el intestino delgado y los canales ENaC del

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

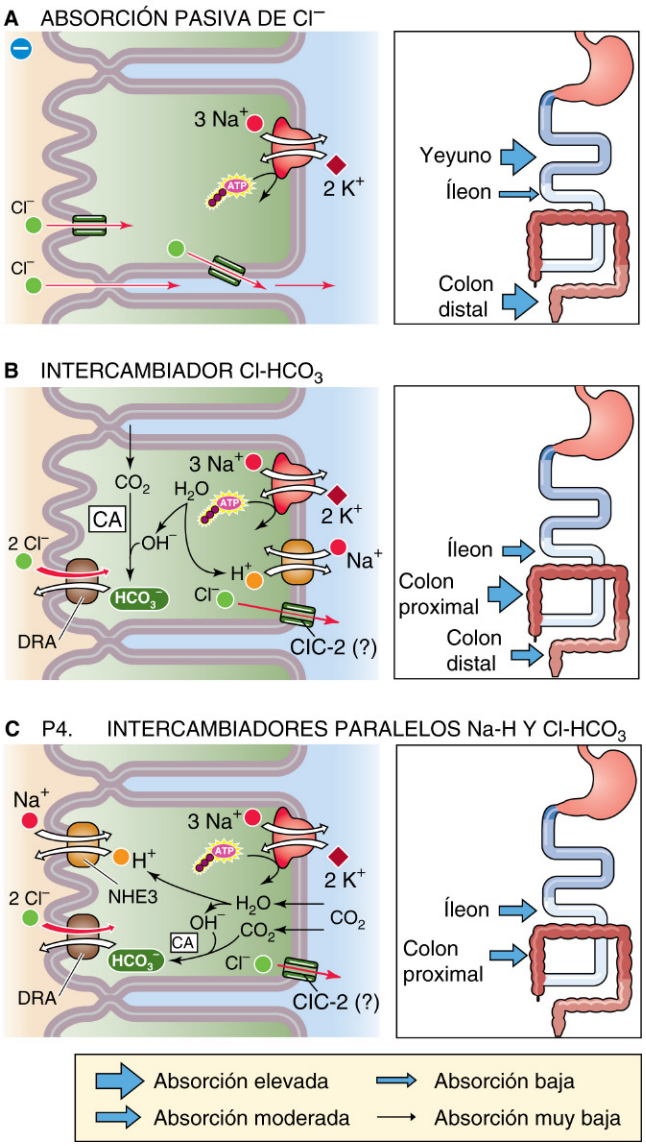


Figura 44-4 Modos de absorción intestinal de Cl^-. **A,** En la absorción de Cl^- voltaje-dependiente, el Cl^- puede difundir pasivamente desde la luz hacia el torrente sanguíneo a través de uniones estrechas, empujado por el voltaje transepitelial negativo en la luz (ruta paracelular). Por otro lado, el Cl^- puede difundir a través de canales de Cl^- apicales y basolaterales. **B,** En ausencia de un intercambiador paralelo Na-H, el intercambio electrogénico Cl-HCO_3 en la membrana apical resulta en la absorción de Cl^- y en la secreción de HCO_3^-. **C,** La absorción electroneutral de NaCl (v. fig. 44-3*C*) puede mediar en la absorción de Cl^- en el período interdigestivo. El pH intracelular puede acoplar ambos intercambiadores. El grosor de las flechas en los recuadros indica la magnitud relativa de los flujos absortivos de Cl^- en los diferentes segmentos. CA, anhidrasa carbónica.

extremo distal del colon (v. pág. 905). Este proceso se denomina *absorción de Cl^- voltaje-dependiente*, y no se trata de un proceso de transporte activo.

En el *intestino delgado*, la inducción de una diferencia de potencial negativo en la luz por la absorción de Na^+ inducida por glucosa y aminoácidos (v. fig. 44-3*A*) proporciona la fuerza impulsora de la absorción de Cl^- que tiene lugar tras una comida. Como se ha expuesto antes, la absorción de Na^+ acoplada a nutrientes representa principalmente un proceso que tiene lugar en las células de las vellosidades durante el período posprandial y no es sensible a nucleótidos cíclicos ni a cambios en la $[Ca^{2+}]_i$. La absorción de Cl^- voltaje-dependiente comparte estas propiedades. Lo más probable es que la ruta de la absorción de Cl^- voltaje-dependiente sea paracelular.

En el *intestino grueso*, especialmente en el segmento distal, la absorción electrogénica de Na^+ por medio de canales ENaC (v. fig. 44-3*D*) también induce una diferencia de potencial negativa en la luz que proporciona la fuerza impulsora para la absorción colónica de Cl^- voltaje-dependiente. Los factores que aumentan o disminuyen la diferencia de voltaje afectan a la absorción de Cl^- (cuadro 44-2).

CUADRO 44-2 Cloridorrea congénita

La ausencia congénita del intercambiador Cl-HCO_3 apical (que media el intercambio Cl-HCO_3 implicado en la absorción electroneutral de NaCl) es una enfermedad autosómica recesiva conocida como **cloridorrea congénita** o **diarrea congénita de Cl^- (DCC).** Las heces de los niños afectados presentan una $[Cl^-]$ muy elevada, una consecuencia directa de la ausencia del intercambiador Cl-HCO_3 en la membrana apical. Además, como la secreción de HCO_3^- se encuentra reducida, los pacientes presentan alcalosis (es decir, elevación de la $[HCO_3^-]$ en plasma). El gen de la cloridorrea congénita se localiza en la banda cromosómica 7q31. El producto del gen es el mismo que el del gen *DRA*. DRA (SLC26A3; v. tabla 5-4) media el intercambio electrogénico Cl-HCO_3. Además, DRA transporta sulfato y otros aniones. Sin embargo, DRA se diferencia de otros intercambiadores electrogénicos Cl-HCO_3 del duodeno y los conductos pancreáticos (SLC26A6), así como de la subfamilia intercambiadora de aniones (AE) que codifica intercambiadores electroneutrales Cl-HCO_3 en los eritrocitos y en otros tejidos. De hecho, el intercambio Cl-HCO_3 en estos otros tejidos no se ve afectado en los pacientes con DCC, a diferencia de lo que ocurre en otros procesos de transporte intestinales.

El intercambio electroneutral Cl-HCO_3 resulta en la absorción de Cl^- y la secreción de HCO_3^- en el íleon y el colon

El intercambio Cl-HCO_3, en ausencia de intercambio paralelo Na-H, tiene lugar en las células de las vellosidades del íleon y en las células epiteliales superficiales del intestino grueso (v. fig. 44-4*B*). Se desconoce si este proceso tiene lugar en las células que tapizan las criptas. El intercambiador Cl-HCO_3 de la membrana apical es responsable del intercambio 1:1 de Cl^- apical por HCO_3^- intracelular. En el ser humano, DRA es el intercambiador Cl-HCO_3 (v. tabla 5-4). Los detalles del movimiento de Cl^- a través de la membrana *basolateral* no se conocen bien, pero en el proceso puede participar un canal de Cl^- ClC-2 (v. tabla 6-2, familia n.° 16).

El intercambio paralelo Na-H y Cl-HCO_3 en el íleon y en el colon proximal media la absorción de Cl^- durante el período interdigestivo

La absorción electroneutral de NaCl, analizada en conexión con la absorción de Na^+ (v. fig. 44-3*C*), también media la absorción de Cl^- en el íleon y en el colon proximal (v. fig. 44-4*C*). El paso apical de la absorción del Cl^- por este mecanismo está mediado por el intercambio paralelo Na-H (NHE3 o SLC9A3) y Cl-HCO_3 (DRA o SLC26A3), que están acoplados a través del pH_i.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

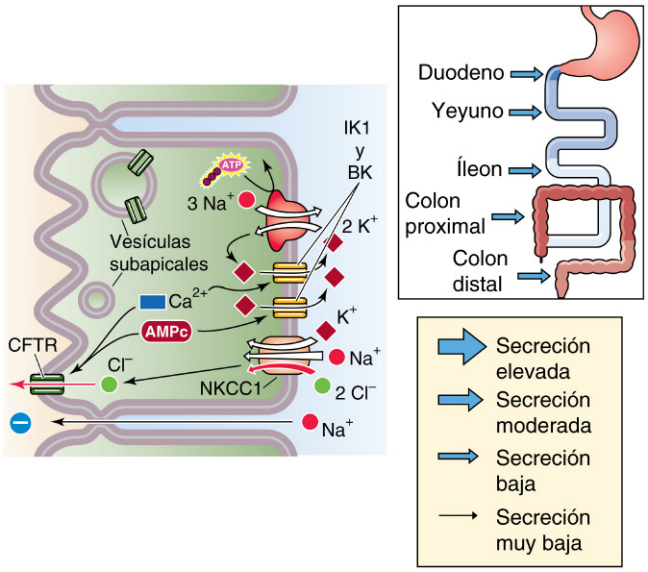


Figura 44-5 Mecanismo celular de la secreción electrogénica de Cl^- por las células de las criptas. El cotransportador Na/K/Cl basolateral introduce en la célula de la cripta Cl^-, que sale atravesando canales de Cl^- apicales. Los secretagogos pueden abrir canales de Cl^- preexistentes o hacer que vesículas subapicales se fusionen con la membrana apical, insertando nuevos canales de Cl^-. La vía paracelular permite el movimiento de Na^+ desde el torrente sanguíneo hacia la luz, atraído por un voltaje transepitelial negativo en la luz. El grosor de las flechas en los recuadros indica la magnitud relativa de los flujos secretores de Cl^- en los diferentes segmentos.

TABLA 44-2 Modo de acción de los secretagogos

CATEGORÍA	SECRETAGOGO	SEGUNDO MENSAJERO
Enterotoxinas bacterianas	Toxina del cólera	AMPc
	Toxinas de *E. coli:* termolábiles	AMPc
	Toxinas de *E. coli:* termoestables	GMPc
	Toxina de *Yersinia*	GMPc
	Toxina de *Clostridium difficile*	Ca^{2+}
Hormonas y neurotransmisores	VIP	AMPc
	Guanilina	GMPc
	Acetilcolina	Ca^{2+}
	Bradicinina	Ca^{2+}
	Serotonina (5-HT)	Ca^{2+}
Productos de células inmunitarias	Histamina	AMPc
	Prostaglandinas	AMPc
Laxantes	Ácidos biliares	Ca^{2+}
	Ácido ricinoleico	?

La secreción electrogénica de Cl^- tiene lugar en las criptas del intestino delgado y el intestino grueso

En los tres apartados previos, hemos descrito que la *absorción* intestinal de Cl^- tiene lugar a través de tres mecanismos. El intestino delgado y el intestino grueso también son capaces de contribuir a la secreción activa de Cl^-, aunque se cree que dicha secreción se produce principalmente en las criptas más que en las células de las vellosidades o superficiales. N44-4

Una pequeña cantidad de secreción de Cl^- probablemente tiene lugar en condiciones «basales», pero se ve enmascarada por la tasa más elevada de los tres procesos absortivos de Cl^- analizados antes en este subcapítulo. Sin embargo, la secreción de Cl^- es estimulada de manera importante por secretagogos como la acetilcolina y otros neurotransmisores. Además, la secreción de Cl^- es el principal componente de los procesos de transporte de iones que tiene lugar durante muchos trastornos diarreicos clínicos y experimentales.

El modelo celular de secreción activa de Cl^- se expone en la figura 44-5 e incluye tres vías de transporte en la membrana basolateral: 1) una bomba Na-K, 2) un cotransportador Na/K/Cl (NKCC1 o SLC12A2) y 3) dos tipos de canales de K^+ (IK1 y BK). Además, en la membrana basal se localiza un canal de Cl^- (regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística [CFTR]). Este complejo sistema secretor de Cl^- recibe la energía de la bomba Na-K, que genera una baja $[Na^+]_i$ y proporciona la fuerza impulsora para la entrada de Cl^- a través de la membrana basolateral por medio de un cotransportador Na/K/Cl. Como resultado, la $[Cl^-]_i$ aumenta lo suficiente como para que el gradiente electroquímico de Cl^- supere el flujo pasivo de Cl^- a través de la membrana apical. Una consecuencia de estos numerosos procesos de transporte es que el voltaje transepitelial se vuelve más negativo en la luz, lo que favorece la secreción de Na^+ voltaje-dependiente. Esta secreción de Na^+ que acompaña a la secreción activa de Cl^- posiblemente ocurre a través de las uniones estrechas (vía paracelular). Por tanto, el resultado neto es la estimulación de la secreción de NaCl y fluidos.

En condiciones normales (es decir, en el estado no estimulado), las criptas segregan poco Cl^- porque los canales de Cl^- de la membrana apical están cerrados o son inexistentes. La secreción de Cl^- requiere la estimulación por cualquiera de los diversos **secretagogos,** incluyendo: 1) exotoxinas bacterianas (es decir, enterotoxinas); 2) hormonas y neurotransmisores; 3) productos de células del sistema inmunitario (p. ej., histamina), y 4) laxantes (tabla 44-2). Estos secretagogos actúan aumentando la concentración intracelular de nucleótidos cíclicos o Ca^{2+}. Por ejemplo, el péptido intestinal vasoactivo (VIP) actúa a través de la adenilato-ciclasa; la toxina termoestable de *E. coli* actúa a través de la guanilato-ciclasa; y la acetilcolina actúa a través de la fosfolipasa C.

La activación resultante de una o más proteína-cinasas —por cualquiera de las vías mencionadas antes— aumenta la conductancia al Cl^- en la membrana apical bien al activar canales de Cl^- preexistentes o bien incorporando a la membrana apical canales de Cl^- que, en el estado no estimulado, son almacenados en vesículas de la membrana subapical. En cualquier caso, el Cl^- abandona la célula a través de canales de Cl^- apicales; el resultado es la disminución de la $[Cl^-]_i$, que da lugar a una mayor captación de Na^+, Cl^- y K^+ por la membrana basolateral a través de NKCC1. El Na^+ es reciclado a través de la bomba Na-K. El K^+ es reciclado a través de canales de K^+ basolaterales que se abren en respuesta a las mismas proteína-cinasas que aumentan la conductancia al Cl^-. El resultado neto de todos estos cambios es el inicio de la secreción activa de Cl^- a través de la célula epitelial.

La inducción de canales de Cl^- en la membrana apical es sumamente importante en la fisiopatología de muchos trastornos diarreicos. En el cuadro 44-3 se exponen los cambios en el transporte de iones que tienen lugar en las diarreas secretoras, como

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N44-4 Distribución espacial de la secreción de Cl^-

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

Ya hemos expuesto el concepto de distribución espacial de los procesos secretores y absortivos: los procesos secretores se limitan a las células epiteliales de las criptas y los procesos absortivos a las células epiteliales superficiales/de las vellosidades tanto del intestino delgado como del intestino grueso (v. págs. 901-902). Sin embargo, este modelo es una simplificación excesiva. Por ejemplo, la secreción activa de Cl^- tiene lugar tanto en las células epiteliales superficiales/de las vellosidades como en las células epiteliales de las criptas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CUADRO 44-3 Diarrea secretora

La diarrea es un problema médico frecuente y puede definirse como un «síntoma» (es decir, el aumento en el número de deposiciones o la disminución de la consistencia de las heces) o como un signo (es decir, el aumento de volumen de las heces de más de 0,2 l/24 h). La diarrea tiene muchas causas y puede clasificarse de varias formas. Una clasificación divide las diarreas según el factor causal. La causa puede ser el defecto en la absorción de un nutriente de la dieta, en cuyo caso el resultado es una **diarrea osmótica.** Un ejemplo de diarrea osmótica es la causada por el déficit primario de lactasa. Por otro lado, el factor causal puede *no* ser la falta de absorción de un nutriente de la dieta, sino la secreción intestinal endógena de fluidos y electrolitos, en cuyo caso el resultado es una **diarrea secretora.**

Las causas principales de diarrea secretora son las infecciones por *E. coli* (la etiología más frecuente de la diarrea del viajero) y el cólera (una causa importante de morbimortalidad en los países en vías de desarrollo). En estas y en otras diarreas de origen infeccioso uno o muchos microorganismos bacterianos producen una enterotoxina que eleva las concentraciones intracelulares de AMPc, GMPc o Ca^{2+} (v. tabla 44-2).

Un segundo grupo de diarreas secretoras son aquellas producidas por tumores productores de hormonas relativamente infrecuentes. Entre los tumores productores de hormonas se incluyen los tumores que producen VIP (síndrome de Verner-Morrison), glucagón (glucagonomas) y serotonina (síndrome carcinoide). Estos secretagogos actúan elevando la $[AMPc]_i$ o la $[Ca^{2+}]_i$ (v. tabla 44-2). Cuando los tumores producen cantidades elevadas de estos secretagogos, la diarrea resultante puede ser copiosa y explosiva.

Como se ha expuesto, las diarreas secretoras poseen en común su capacidad para aumentar la $[AMPc]_i$, la $[GMPc]_i$ o la $[Ca^{2+}]_i$. En la tabla 44-4 se resumen los mecanismos por los que estos segundos mensajeros producen la diarrea secretora. Como los segundos mensajeros no alteran la función de absorción de Na^+ acoplada a nutrientes, la administración de una solución de rehidratación oral que contenga glucosa y Na^+ es un tratamiento eficaz de la diarrea mediada por enterotoxinas (v. cuadro 44-1).

en la asociada con el cólera. Se ha otorgado un papel central en la **fibrosis quística** al canal de Cl^- CFTR localizado en la membrana apical (v. pág. 122). Sin embargo, es probable que otros canales de Cl^-, como el CaCC activado por Ca^{2+} (v. tabla 6-2, familia n.° 17), se encuentren presentes en el intestino y puedan contribuir a la secreción activa de Cl^-.

MECANISMOS CELULARES DE ABSORCIÓN Y SECRECIÓN DE K^+

El movimiento transepitelial neto de K^+ es absortivo en el intestino delgado y secretor en el colon

El tracto gastrointestinal participa en el balance global de K^+, aunque, en comparación con los riñones, el papel del intestino delgado y el intestino grueso es relativamente modesto, en especial en individuos sanos.

El patrón del movimiento intestinal de K^+ es análogo al del riñón: 1) los intestinos poseen la capacidad para absorber y secretar K, y 2) los intestinos absorben K^+ en los segmentos proximales pero lo segregan en los segmentos distales.

El K^+ de la dieta supone 80-120 mmol/día, mientras que las pérdidas de K^+ en las heces son de solo ~10 mmol/día. El riñón es responsable de la eliminación del resto de la ingesta diaria de K^+ (v. pág. 795). Cantidades importantes de K^+ son secretadas en el jugo gástrico, el jugo pancreático y las secreciones biliares. Por tanto, la carga total de K^+ que accede al intestino delgado es considerablemente mayor que el K^+ ingerido con la dieta. La concentración de K^+ en las heces con frecuencia es >100 mM. Esta elevada $[K^+]$ en las heces es el resultado de varios factores, incluyendo tanto la secreción colónica de K^+ como la absorción de agua, especialmente en el colon distal.

La absorción de K^+ en el intestino delgado probablemente tiene lugar mediante arrastre por solvente

Los experimentos en los que se perfunden segmentos del intestino con una solución similar al plasma han establecido que el K^+ es *absorbido* en el yeyuno y el íleon del intestino delgado y es *secretado* en el intestino grueso. Aunque el intestino delgado absorbe cantidades importantes de K^+, no existen pruebas que sugieran que la absorción de K^+ en el yeyuno y en el íleon sea un proceso mediado por transporte activo o incluso por un transportador. Por tanto, la absorción de K^+ en el intestino delgado probablemente sea un proceso pasivo y posiblemente sea resultado de un proceso de **arrastre por solvente** (es decir, arrastrado por el movimiento de agua; v. pág. 908), como se expone en la figura 44-6*A*. Aunque los cambios en el Na^+ y el K^+ de la dieta y la modificación de la hidratación influyen en los movimientos de K^+ en el *colon,* acontecimientos fisiológicos similares no parecen afectar a la absorción del K^+ en el *intestino delgado*.

La secreción pasiva de K^+ es el principal mecanismo de la secreción colónica neta

A diferencia del intestino delgado, el colon humano es un *secretor* neto de K^+. Esta secreción tiene lugar por dos mecanismos: el proceso de transporte pasivo expuesto en este apartado y un proceso activo, que es analizado en la siguiente. En conjunto, estas dos vías secretoras de K^+ son más importantes que el modesto componente de absorción activa de K^+ en el colon distal y, por tanto, el resultado es la secreción global de K^+ en el colon.

La **secreción pasiva de K^+,** que es la principal vía responsable de la secreción colónica neta de K^+ es conducida por el V_{te} negativo en la luz (15-25 mV). La ruta de secreción pasiva de K^+ es principalmente paracelular, no transcelular (v. fig. 44-6*B*). Como el V_{te} es el principal determinante de la secreción pasiva de K^+, no sorprende que la secreción pasiva de K^+ sea máxima en el colon distal, donde la diferencia de V_{te} es principalmente negativa. De modo parecido, los aumentos en el V_{te} negativo en la luz que tienen lugar como respuesta adaptativa a la deshidratación —secundarios a la elevación de la secreción de aldosterona (v. apartado siguiente)— resultan en una mayor tasa de secreción pasiva de K^+. No se dispone de información acerca de la distribución de la secreción pasiva de K^+ entre las células de las criptas y las células epiteliales superficiales.

La secreción activa de K^+ también tiene lugar en todo el intestino grueso y es inducida por la aldosterona y el AMPc

Además de la secreción *pasiva* de K^+, en el colon también tienen lugar procesos de transporte *activo* del K^+, tanto secretores como absortivos. Sin embargo, el transporte activo de K^+ está sujeto a importantes variaciones en los diferentes segmentos del colon. Mientras que la *secreción* activa de K^+ tiene lugar

booksmedicos.org

booksmedicos.org

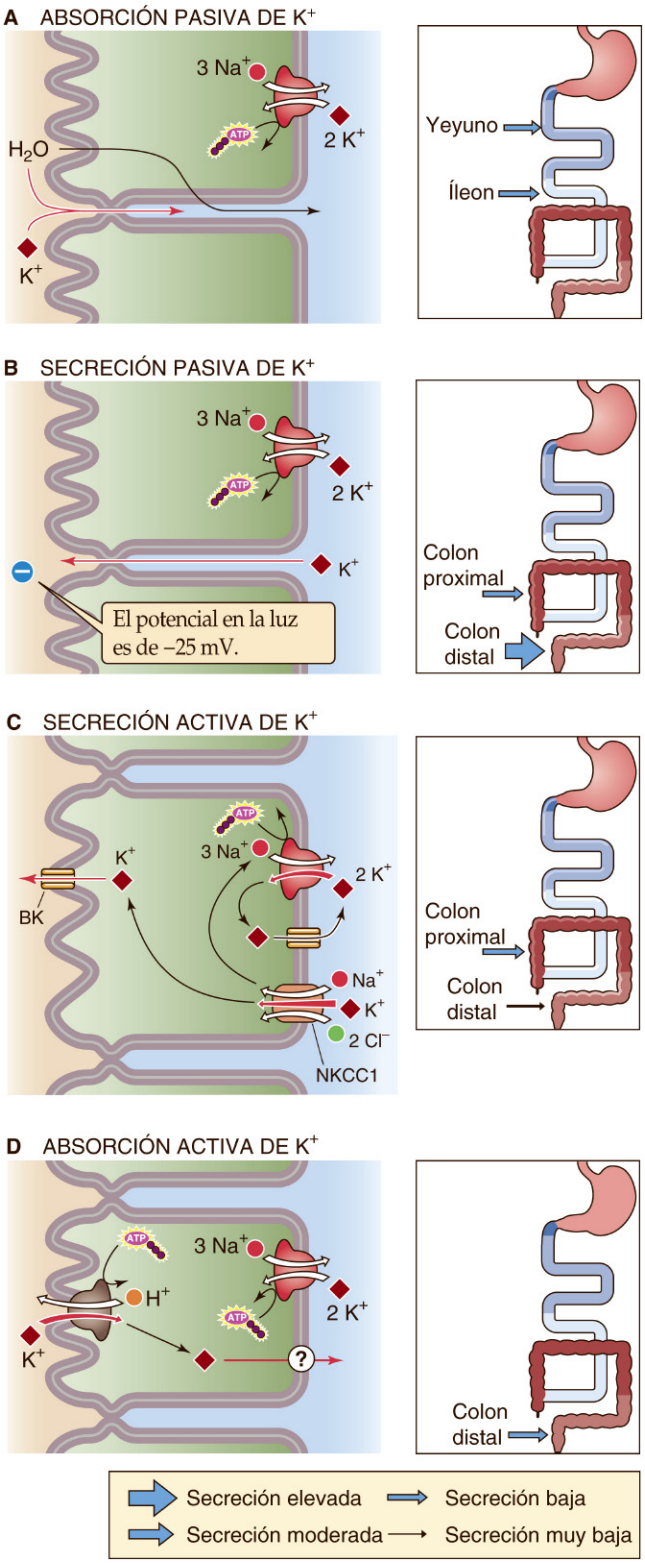


Figura 44-6 Mecanismos celulares de la secreción y la absorción de K^+. **A,** En el intestino delgado, la absorción de K^+ tiene lugar mediante arrastre por solvente. **B,** En el colon, el K^+ se secreta *pasivamente* a través de uniones estrechas atraído por un voltaje transepitelial negativo en la luz. **C,** En el colon, la secreción *activa* de K^+ es transcelular. **D,** En el colon distal, la absorción *activa* de K^+ es transcelular. El grosor de las flechas en los recuadros indica la magnitud relativa del flujo de K^+ en los diferentes segmentos.

en todo el colon, la *absorción* activa de K^+ solo tiene lugar en los segmentos distales del intestino grueso. Así, en el colon rectosigmoide, la absorción activa de K^+ y la secreción activa de K^+ se encuentran operativas y contribuyen a la homeostasis de todo el organismo.

El modelo de secreción activa de K^+ en el colon es bastante parecido al de la secreción activa de Cl^- (v. fig. 44-5) y también es paralelo al de la secreción activa de K^+ en la nefrona distal renal (v. pág. 799). El paradigma general del transporte activo de K^+ en el colon es un modelo de «bomba y fuga» (v. fig. 44-6*C*). La captación de K^+ a través de la membrana basolateral es el resultado de la bomba Na-K y el cotransportador Na/K/Cl (NKCC1), que es activado por la disminución de la $[Na^+]_i$ creada por la bomba Na-K. El K^+, tras entrar en la célula a través de la membrana basolateral, puede abandonarla a través de la membrana apical (secreción de K^+) o bien a través de la membrana basolateral (reciclado de K^+). La célula controla cuánta secreción tiene lugar, en parte mediante los canales de K^+ presentes en la membrana apical y en la basolateral. Cuando la actividad del canal de K^+ apical es menor que la actividad del canal de K^+ basolateral, el resultado es el predominio del reciclado de K^+. De hecho, en condiciones basales, la tasa de secreción activa de K^+ es baja porque la actividad del canal de K^+ apical es mínima en comparación con la actividad del canal de K^+ en la membrana basolateral.

Es probable que la aldosterona estimule la secreción activa de K^+ en las células epiteliales superficiales del intestino grueso, mientras que el AMPc aumenta la secreción activa de K^+ en las células de las criptas. En ambos casos, el paso limitante es el canal de K^+ apical BK, y ambos secretagogos actúan aumentando la actividad del canal de K^+.

Aldosterona El mineralocorticoide aldosterona aumenta la secreción neta de K^+ por dos mecanismos. En primer lugar, aumenta la secreción **pasiva** de K^+ al aumentar la actividad de la bomba Na-K y, por tanto, al aumentar la absorción electrogénica de Na^+ (v. fig. 44-3*D*). Como efecto neto aumenta tanto el V_{te} negativo en la luz como la secreción pasiva de K^+ (v. fig. 44-6*B*). En segundo lugar, la aldosterona estimula la secreción **activa** de K^+ al aumentar la actividad de canales de K^+ apicales y bombas Na-K basolaterales (v. fig. 44-6*C*).

AMPc y Ca^{2+} El VIP y la enterotoxina del cólera aumentan la $[AMPc]_i$ y, por tanto, estimulan la secreción de K^+. El aumento de la $[Ca^{2+}]_i$ —inducido, por ejemplo, por serotonina (o 5-hidroxitriptamina [5-HT])— también estimula la secreción activa de K^+. A diferencia de la aldosterona, ninguno de estos segundos mensajeros ejerce su efecto actuando sobre la bomba Na-K; más bien, aumentan la actividad de los canales de K^+ apicales y basolaterales. Como la estimulación de los canales de K^+ es mayor en la membrana apical que en la membrana basolateral, el resultado es el aumento de la salida de K^+ de la célula epitelial a través de la membrana apical (es decir, secreción). La estimulación de la secreción de K^+ por AMPc y Ca^{2+}, que también inducen la secreción activa de Cl^- (v. fig. 44-5), contribuye a las importantes pérdidas fecales de K^+ que se observan en muchos cuadros diarreicos.

La absorción activa de K^+ tiene lugar únicamente en la porción distal del colon y es impulsada por una bomba H-K apical

Como se ha expuesto anteriormente, el extremo distal del colon no solo secreta K^+ activamente sino que también lo absorbe

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

por un mecanismo activo. El equilibrio entre los dos procesos desempeña un papel en la homeostasis global del K^+. El aumento del K^+ proveniente de la dieta incrementa la *secreción* activa y pasiva de K^+ (v. fig. 44-6*B, C*). Sin embargo, la disminución del K^+ de la dieta favorece la *absorción* activa de K^+ (v. fig. 44-6*D*). El mecanismo de absorción activa de K^+ consiste en el intercambio de K^+ luminal por H^+ intracelular a través de la membrana apical, mediado por una bomba H-K (v. págs. 117-118). Los aminoácidos de la bomba H-K colónica son idénticos en un 60% a los de la bomba Na-K y la bomba H-K de la célula parietal gástrica. Por tanto, la absorción colónica activa de K^+ tiene lugar a través de una ruta *trans*celular, a diferencia de la ruta *para*celular que caracteriza a la absorción de K^+ en el intestino delgado (v. fig. 44-6*A*). El mecanismo de salida de K^+ a través de la membrana basolateral puede implicar el cotransporte K/Cl. Se desconoce si la secreción activa de K^+ (v. fig. 44-6*C*) y la absorción activa de K^+ (v. fig. 44-6*D*) tienen lugar en la misma o en diferentes células.

REGULACIÓN DEL TRANSPORTE INTESTINAL DE IONES

Los mediadores químicos del sistema nervioso entérico, las células endocrinas y las células inmunitarias de la lámina propia pueden ser secretagogos o absortagogos

Numerosos mediadores químicos de varias fuentes diferentes regulan el transporte de electrolitos intestinales. Algunos de estos agonistas son importantes tanto en estados de salud como en cuadros diarreicos, y en ocasiones únicamente diferencias cuantitativas separan el control regulador normal de la fisiopatología de la diarrea. Estos mediadores pueden actuar según uno o varios mecanismos: neural, endocrino, paracrino y quizás autocrino (v. pág. 47). La mayoría de estos agonistas (es decir, secretagogos) favorecen la secreción, mientras que otros (es decir, absortagogos) favorecen la absorción.

El **sistema nervioso entérico (SNE),** descrito en las páginas 339-340 y 855-856, es importante en la normal regulación del transporte de electrolitos en el epitelio intestinal. La activación de las neuronas secretomotoras entéricas resulta en la liberación de acetilcolina de las neuronas de la mucosa y en la inducción de secreción activa de Cl^- (v. fig. 44-5). Otros neurotransmisores adicionales, como VIP, 5-HT e histamina, median en la regulación del transporte de iones epiteliales por parte del SNE.

Un ejemplo de regulación mediada por el **sistema endocrino** es la liberación de aldosterona por la corteza suprarrenal y la posterior formación de angiotensina II; tanto la deshidratación como la contracción de volumen estimulan el eje renina-angiotensina-aldosterona (v. págs. 841-842). Tanto la angiotensina como la aldosterona regulan la homeostasis del Na^+ en todo el organismo al estimular la absorción de Na^+, la angiotensina en el intestino delgado y la aldosterona en el colon. Sus efectos sobre la absorción celular del Na^+ son diferentes. En el intestino delgado, la angiotensina favorece la absorción electroneutral de NaCl (v. fig. 44-3*C*), probablemente al fomentar el intercambio Na-H en la membrana apical. En el colon, la aldosterona estimula la absorción electrogénica de Na^+ (v. fig. 44-3*D*).

La respuesta del intestino a la angiotensina y la aldosterona representa una vía de retroalimentación endocrina clásica: la deshidratación resulta en una elevación de la concentración de angiotensina y aldosterona. Sus efectos primarios son la estimulación de la absorción de Na^+ y fluidos por los túbulos renales (v. págs. 765-766) y los intestinos. El resultado es la restauración del contenido de fluidos y Na^+ en todo el organismo.

TABLA 44-3 Productos de las células de la lámina propia que afectan al transporte intestinal de iones

CÉLULA	PRODUCTO
Macrófagos	Prostaglandinas Radicales de O_2
Mastocitos	Histamina
Neutrófilos	Eicosanoides Factor activador de plaquetas
Fibroblastos	Eicosanoides Bradicinina

La regulación del transporte intestinal también tiene lugar por **efectos paracrinos.** Las células endocrinas constituyen una pequeña fracción de la población total de las células de la mucosa intestinal. Estas células endocrinas contienen varios péptidos y aminas bioactivas que son liberados en respuesta a varios estímulos. Se conoce relativamente poco acerca de la biología de estas células, pero la distensión intestinal puede inducir la liberación de uno o más de estos agonistas (p. ej., 5-HT). El efecto de estos agonistas sobre las células epiteliales superficiales adyacentes representa una acción paracrina.

Otro ejemplo de regulación paracrina del transporte de fluidos y electrolitos intestinales es la influencia de las **células inmunitarias** en la *lámina propia* (v. fig. 44-1). En la tabla 44-3 se enumeran estas células inmunitarias y algunos de los agonistas que liberan. El mismo agonista puede ser liberado por más de una célula, y células individuales producen múltiples agonistas. Estos agonistas pueden activar las células epiteliales directamente o pueden activar otras células inmunitarias o neuronas entéricas. Por ejemplo, los radicales de oxígeno reactivo liberados por los mastocitos afectan a la función de las células epiteliales actuando sobre las neuronas entéricas y los fibroblastos y también ejercen una acción directa sobre las células epiteliales de las criptas y las células superficiales.

Un único agonista por lo general actúa en múltiples sitios. Por ejemplo, la histamina liberada por los mastocitos puede inducir la secreción de fluidos como resultado de su interacción con receptores en las células epiteliales superficiales (fig. 44-7). Sin embargo, la histamina también puede activar motoneuronas del SNE, que a su vez pueden alterar el transporte de iones por las células epiteliales, así como el flujo sanguíneo y el tono del músculo liso intestinal. Como consecuencia, los efectos de la histamina sobre el transporte de iones intestinales son múltiples y amplificados.

Los secretagogos pueden clasificarse por su tipo y por el sistema de segundo mensajero intracelular que estimulan

Varios agonistas inducen la acumulación de fluidos y electrolitos en la luz intestinal (es decir, secreción neta). Estos secretagogos son un grupo diverso y heterogéneo de compuestos, pero pueden clasificarse de dos formas distintas: por el tipo de secretagogo y por el segundo mensajero intracelular que activan.

Cuando se clasifican según el tipo, los secretagogos pueden pertenecer a cuatro categorías: 1) exotoxinas bacterianas (es decir, enterotoxinas); 2) hormonas y neurotransmisores; 3) productos

booksmedicos.org

booksmedicos.org

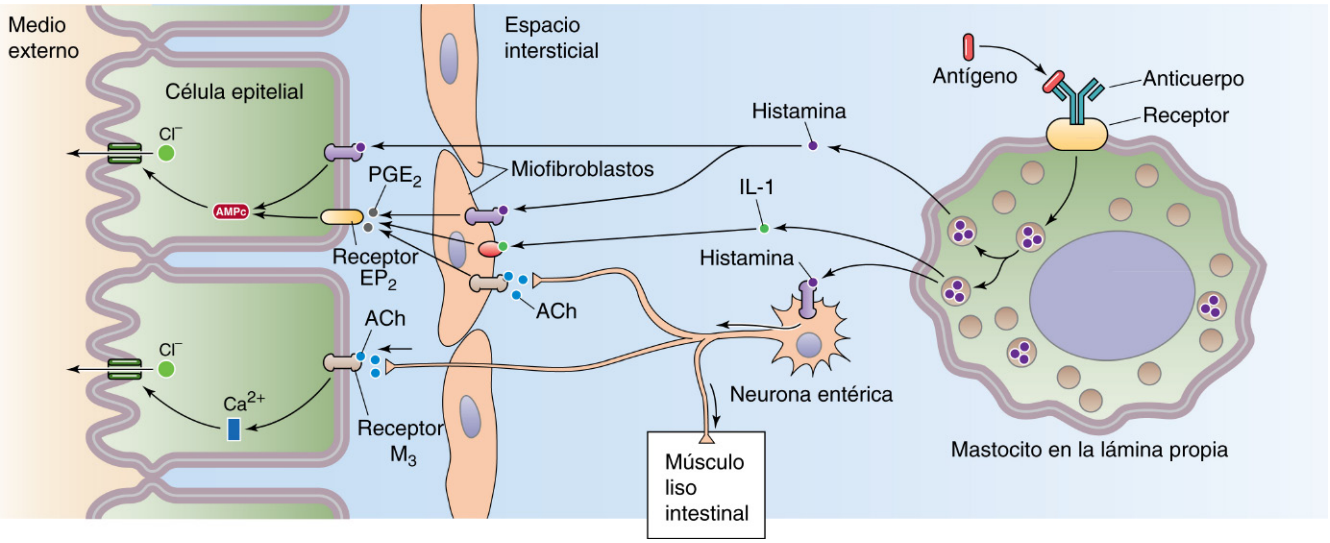


Figura 44-7 Activación de los mastocitos. La activación de los mastocitos en la lámina propia desencadena la liberación de histamina, que o bien afecta directamente a las células epiteliales o bien ejerce un efecto indirecto por medio de la estimulación de una neurona entérica. La neurona modula el epitelio (secreción), el músculo liso intestinal (motilidad) o el músculo liso vascular (flujo sanguíneo). ACh, acetilcolina; receptor EP_2, receptor de prostaglandina EP_2; IL-1, interleucina-1; PGE_2, prostaglandina E_2.

de células del sistema inmunitario, y 4) laxantes. En la tabla 44-2 se expone una lista parcial de los secretagogos. Una **exotoxina bacteriana** es un péptido producido y excretado por bacterias que puede producir efectos independientemente de la bacteria. Una **enterotoxina** es una exotoxina que induce cambios en el movimiento de fluidos y electrolitos intestinales. Por ejemplo, *E. coli* produce dos enterotoxinas distintas (las denominadas toxinas termolábil y termoestable) que inducen secreción de fluidos y electrolitos a través de distintos receptores y sistemas de segundo mensajero.

También podemos clasificar los secretagogos según el sistema de transducción de señales que activan tras unirse a un receptor de membrana específico. Como se resume en la tabla 44-2, los segundos mensajeros de estos sistemas de transducción de señales pueden ser AMPc, GMPc y Ca^{2+}. Por ejemplo, la toxina **termolábil** de *E. coli* se une a receptores de la membrana apical, se internaliza y activa la adenilato-ciclasa basolateral. El aumento resultante de la $[AMPc]_i$ activa la proteína-cinasa A. El VIP también actúa a través de esta ruta (fig. 44-8). La toxina **termoestable** de *E. coli* se une a un receptor guanilato-ciclasa apical y lo activa (parecido al receptor del péptido natriurético auricular [ANP]; v. pág. 66). El GMPc sintetizado en respuesta activa la proteína-cinasa G y también puede activar la proteína-cinasa A. El agonista natural de esta vía es la guanilina, un péptido de 15 aminoácidos segregado por las células de la mucosa del intestino delgado y el intestino grueso. Otros agonistas secretores (p. ej., 5-HT) producen sus efectos aumentando la $[Ca^{2+}]_i$, lo que activa la proteína-cinasa C o las proteína-cinasas dependientes de calmodulina-Ca^{2+}. Una forma por la que los secretagogos pueden aumentar la $[Ca^{2+}]_i$ es estimulando la fosfolipasa C, que a su vez estimula la producción de inositol 1,4,5-trisfosfato (IP_3) y la liberación de Ca^{2+}de los depósitos intracelulares (v. pág. 60). Los secretagogos también pueden aumentar la $[Ca^{2+}]_i$ al activar proteína-cinasas, que pueden estimular canales de Ca^{2+} basolaterales.

Aunque los secretagogos enumerados en la tabla 44-2 estimulan la secreción de electrolitos y fluidos a través de uno de los tres segundos mensajeros (es decir, AMPc, GMPc y Ca^{2+}), los *efectos finales* son bastante parecidos. Como se resume en la tabla 44-4, los tres sistemas de segundos mensajeros estimulan la secreción activa de Cl^- (v. fig. 44-5) e inhiben la absorción electroneutral de NaCl (v. fig. 44-3*C*). Las capacidades del AMPc y del Ca^{2+} para estimular la secreción de Cl^- e inhibir la absorción electroneutral de NaCl son casi idénticas. Por el contrario, la capacidad del GMPc para estimular la secreción de Cl^- es algo inferior, aunque su efecto sobre la absorción electroneutral de NaCl es cuantitativamente similar al del AMPc y el Ca^{2+}. Tanto la estimulación de la secreción de Cl^- como la inhibición de la absorción electroneutral de NaCl ejercen el mismo efecto global: *secreción neta de fluidos y electrolitos*. Se desconoce si la disminución observada en la absorción electroneutral de NaCl es resultado de la inhibición del intercambio Na-H, del intercambio Cl-HCO_3 o de ambos, ya que la absorción electroneutral de NaCl representa el acoplamiento de procesos separados de intercambio Na-H y Cl-HCO_3 por medio del pH_i (v. fig. 44-3*C*).

TABLA 44-4 Efectos terminales de los segundos mensajeros sobre el transporte intestinal

SEGUNDO MENSAJERO	AUMENTO DE LA SECRECIÓN DE ANIONES	INHIBICIÓN DE LA ABSORCIÓN DE NaCl
AMPc	+++	+++
GMPc	+	+++
Ca^{2+}	+++	+++

Los mineralocorticoides, los glucocorticoides y la somatostatina son absortagogos

Aunque existen múltiples secretagogos, son relativamente escasos los agonistas que *aumentan* la *absorción* de fluidos y electrolitos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

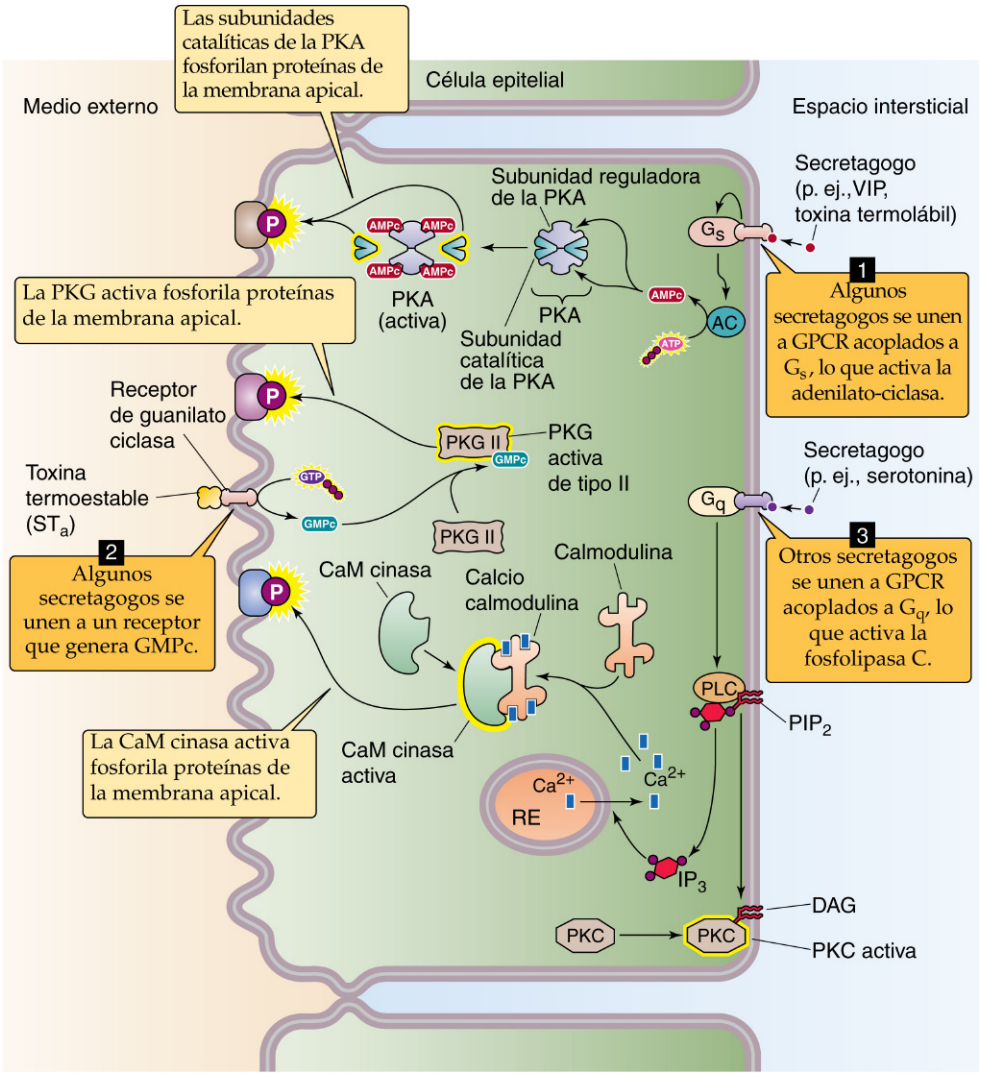


Figura 44-8 Acción de los secretagogos. Los secretagogos (agentes que estimulan la secreción neta de fluido y electrolitos a la luz intestinal) actúan por cualquiera de los mecanismos numerados 1, 2 o 3. AC, adenilato-ciclasa; CaM, calmodulina; DAG, diacilglicerol; G_q y G_s, subunidades de tipo α de las proteínas G; GPCR, receptores acoplados a proteína G; PIP_2, fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato; PKA, proteína-cinasa A; PKC, proteína-cinasa C; PKG, proteína-cinasa dependiente de GMPc; PLC, fosfolipasa C; RE, retículo endoplásmico.

Los efectos celulares de estos absortagogos son menos conocidos que los de los secretagogos. Los pocos absortagogos identificados aumentan la absorción de fluidos y electrolitos intestinales por mecanismos endocrinos o paracrinos.

Los corticoides son las principales hormonas que aumentan la absorción de fluidos y electrolitos intestinales. Los **mineralocorticoides** (p. ej., la aldosterona) estimulan la absorción de Na^+ y la secreción de K^+ en el colon distal, pero no afectan al transporte de iones en el intestino delgado. Sus acciones celulares se exponen en la página 1027. La aldosterona induce canales de Na^+ en la membrana apical (un proceso inhibido por el diurético amilorida) y bombas Na-K basolaterales. Esta acción resulta en un aumento importante de la absorción «electrogénica» de Na^+ en el colon. Aunque los efectos de los glucocorticoides sobre el transporte de iones han sido considerados con frecuencia resultado de un ligamiento inespecífico con el receptor de mineralocorticoides (v. pág. 766), en la actualidad resulta evidente que los glucocorticoides también ejercen acciones importantes sobre el transporte de iones a través de su propio receptor y que estos cambios sobre el transporte de iones son distintos de los que tienen lugar en relación con los mineralocorticoides. Los **glucocorticoides** estimulan la absorción electroneutral de NaCl (v. fig. 44-3*C*) en todo el intestino delgado y en el grueso sin causar efectos sobre la secreción de K^+ o la absorción electrogénica de Na^+. Ambos corticoides actúan, al menos en parte, por mecanismos genómicos (v. págs. 71-72).

Otros agonistas parecen promover la absorción de fluidos y electrolitos estimulando la absorción electroneutral de NaCl e inhibiendo la secreción electrogénica de HCO_3^-, cambios ambos que *favorecen la absorción de fluido*. Entre estos absortagogos se encuentran la **somatostatina,** que es liberada de células endocrinas

booksmedicos.org

booksmedicos.org

de la mucosa intestinal (v. págs. 993-994), las encefalinas y la noradrenalina, que son neurotransmisores de las neuronas entéricas. La escasa información disponible sugiere que estos agonistas afectan al transporte de iones al *disminuir* la $[Ca^{2+}]_i$, probablemente bloqueando canales de Ca^{2+}. Por tanto, parece que las fluctuaciones en la $[Ca^{2+}]_i$ regulan el transporte de Na^+ y Cl^- tanto en la ruta absortiva ($[Ca^{2+}]_i$ baja) como en la secretora ($[Ca^{2+}]_i$ alta). Así pues, resulta evidente que el Ca^{2+} es un modulador crítico del transporte intestinal de iones.

BIBLIOGRAFÍA

La lista de referencias está disponible en www.StudentConsult.com.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

BIBLIOGRAFÍA

Libros y revisiones

Alper SL, Sharma AK. The SLC26 gene family of anion transporters and channels. Mol Aspects Med 2013;34:494-515.

Arroyo JP, Kahle KT, Gamba G. The SLC12 family of electroneutral cation-coupled chloride cotransporters. Mol Aspects Med 2013;34:288-98.

Binder HJ, Sandle GI. Electrolyte transport in the mammalian colon. In: Johnson LR, editor. Physiology of the Gastrointestinal Tract. 3rd ed New York: Raven Press; 1994. p. 2133-72.

Donowitz M, Ming Tse C, Fuster D. SLC9/NHE gene family, a plasma membrane and organellar family of Na^+/H^+ exchangers. Mol Aspects Med 2013;34:236-51.

Farthing MJG. Oral rehydration therapy. Pharmacol Ther 1994;64:477-92.

Field M, Semrad CE. Toxigenic diarrheas, congenital diarrheas, and cystic fibrosis: Disorders of intestinal ion transport. Annu Rev Physiol 1993;55:631-55.

Greger R, Bleich M, Leipziger J, et al. Regulation of ion transport in colonic crypts. News Physiol Sci 1997;12:62-6.

Kaunitz JD, Barrett KE, McRoberts JA. Electrolyte secretion and absorption: Small intestine and colon. 2nd ed In: Yamada T, editor. Textbook of Gastroenterology, vol 1. Philadelphia: JB Lippincott; 1995. p. 326-61.

Montrose MH, Keely SJ, Barrett KE. Electrolyte secretion and absorption. Small intestine and colon. 4th ed In: Yamada T, editor. Textbook of Gastroenterology, vol. 1. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003. p. 308-40.

Palacin M, Estevez R, Bertran J, Zorzano A. Molecular biology of mammalian plasma membrane amino acid transporters. Physiol Rev 1998;78:969-1054.

Rao MC. Oral rehydration therapy: New explanations for an old remedy. Annu Rev Physiol 2004;66:385-417.

Zachos NC, Tse M, Donowitz M. Molecular physiology of intestinal Na/H exchange. Annu Rev Physiol 2005;67:411-43.

Artículos de revista

Canessa CM, Horisberger J-D, Rossier BC. Epithelial sodium channel related to proteins involved in neurodegeneration. Nature 1993;361:467-70.

Knickelbein RG, Aronson PS, Schron CM, et al. Sodium and chloride transport across rabbit ileal brush border. II. Evidence for $Cl\text{-}HCO_3$ exchange and mechanism of coupling. Am J Physiol 1985;249:G236-45.

Moseley RH, Hoglund P, Wu GD, et al. Downregulated in adenoma gene encodes a chloride transporter defective in congenital chloride diarrhea. Am J Physiol 1999;276:G185-92.

Schulz S, Green CK, Yuen PST, Garbers DL. Guanylyl cyclase is a heat-stable enterotoxin receptor. Cell 1990;63:941-8.

Singh SK, Binder HJ, Boron WF, Geibel JP. Fluid absorption in isolated perfused colonic crypts. J Clin Invest 1995;96:2373-9.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CAPÍTULO 45

DIGESTIÓN Y ABSORCIÓN DE NUTRIENTES

Henry J. Binder y Charles M. Mansbach, II

En general, los procesos digestivos-absortivos de la mayoría de los componentes de nuestra dieta son muy eficaces. Por ejemplo, el intestino de un adulto sano absorbe ~95% de los lípidos de la dieta. Sin embargo, la mayoría de los componentes de la dieta son ingeridos en tal forma que el intestino no puede absorberlos con facilidad. Múltiples procesos digestivos convierten los alimentos de la dieta a formas que pueden ser absorbidas, principalmente en el intestino delgado, pero también, en mucha menor medida, en el colon.

El **proceso digestivo** —la conversión enzimática de las sustancias complejas de la dieta a formas que puedan ser absorbidas— es iniciado por la vista, el olfato y el gusto de la comida. Aunque parte de la digestión (de los hidratos de carbono) comienza en la boca y procesos digestivos adicionales pueden tener lugar en la luz del estómago, la mayor parte de la digestión tiene lugar en el intestino delgado. La digestión en el intestino delgado tiene lugar o en la *luz,* mediada por enzimas pancreáticas, o en la *membrana del borde en cepillo* (digestión de membrana) del intestino delgado, mediada por enzimas del borde en cepillo. Se distinguen diferentes patrones de digestión luminal, en el borde en cepillo y citosólica (fig. 45-1). Parte de los hidratos de carbono y las proteínas de la dieta que escapan a la digestión y la absorción en el intestino delgado son transformados en el intestino grueso por enzimas bacterianas en ácidos grasos de cadena corta (SCFA) N45-1 que son absorbidos en el colon.

Los procesos digestivos de los hidratos de carbono, las proteínas y los lípidos resultan en la conversión de los nutrientes de la dieta a formas químicas para las que existen **procesos absortivos.** Como consecuencia, los procesos digestivos-absortivos de los diversos componentes de la dieta son acontecimientos biológicos estrechamente integrados y regulados que aseguran la supervivencia. Múltiples enfermedades pueden alterar estos procesos digestivos-absortivos y por tanto pueden afectar a la **asimilación** de nutrientes (es decir, el proceso global de digestión y absorción). Debido a la importante distribución segmentaria de la absorción de nutrientes a lo largo del tracto gastrointestinal (fig. 45-2), las manifestaciones clínicas de la enfermedad (tabla 45-1) a menudo reflejan estas diferencias segmentarias.

DIGESTIÓN DE LOS HIDRATOS DE CARBONO

Los hidratos de carbono, que proporcionan ~45% de la necesidades energéticas totales de las dietas occidentales, requieren ser hidrolizados a monosacáridos antes de ser absorbidos

Los hidratos de carbono pueden clasificarse en dos grupos principales: 1) **monosacáridos** (monómeros), y 2) **oligosacáridos** (polímeros cortos) y **polisacáridos** (polímeros largos). El intestino delgado puede absorber directamente monómeros pero no polímeros. Algunos polímeros son **digeribles,** es decir, el organismo puede digerirlos para dar lugar a los monómeros que pueden ser absorbidos por el intestino delgado. Otros polímeros son **no digeribles** o «fibra». La composición de los hidratos de carbono de la dieta es muy variada y depende de factores culturales. La dieta de los habitantes de los denominados países desarrollados contiene cantidades importantes de azúcares «refinados» y, en comparación con la de los habitantes de la mayoría de los países en vías de desarrollo, contiene menos fibra. Las diferencias en el contenido en fibra de la dieta occidental pueden explicar que algunas enfermedades sean más prevalentes en estas sociedades (p. ej., carcinoma de colon y aterosclerosis). Como consecuencia, el consumo de fibra por la población estadounidense preocupada por la salud ha aumentando durante las 3 últimas décadas. En general, el aumento del contenido de fibra en la dieta se asocia con un aumento del peso y la frecuencia de las deposiciones.

Aproximadamente el 45-60% de los hidratos de carbono de la dieta corresponden a **almidón,** un polisacárido. El almidón es una forma de almacenamiento de los hidratos de carbono presente principalmente en las plantas y se compone de amilosa y amilopectina. La forma de almacenamiento en los tejidos animales es el glucógeno, que se consume en cantidades mucho menores. La **amilosa** es un polímero de glucosa de cadena recta que contiene típicamente múltiples residuos de glucosa, conectados mediante enlaces α-1,4. En comparación, la **amilopectina** es un polímero de glucosa ramificado de gran tamaño que puede contener 1 millón de residuos de glucosa. Además de los enlaces α-1,4, la amilopectina posee abundantes enlaces α-1,6 en los puntos de ramificación. La amilopectina es mucho más abundante (quizá cuatro veces más) que la amilosa. Al igual que la amilopectina, el glucógeno —el «almidón animal»— posee enlaces α-1,4 y α-1,6. Sin embargo, el glucógeno posee muchas más ramificaciones (es decir, más enlaces α-1,6).

La mayor parte de los oligosacáridos de la dieta son los disacáridos sacarosa y lactosa, que representan el 30-40% de los hidratos de carbono de la dieta. La **sacarosa** es el azúcar de mesa, derivado de la caña de azúcar y de la remolacha azucarera, mientras que la **lactosa** es el azúcar que se encuentra en la leche. El resto de los hidratos de carbono son los monosacáridos **fructosa** y **glucosa,** que representan el 5-10% de la ingesta total de hidratos de carbono. No existen pruebas de la absorción intestinal de almidones o disacáridos. Como el intestino delgado solo puede absorber *monosacáridos,* todos los hidratos de carbono de la dieta deben ser digeridos a monosacáridos antes de su absorción. El colon no puede absorber monosacáridos.

La **fibra de la dieta** está formada por formas solubles e insolubles y se compone de ligninas, pectinas y celulosa. Estas fibras se

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N45-1 Ácidos grasos: longitud de la cadena

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

Nombre	Abreviatura	Número de átomos de carbono
Ácido graso de cadena corta	SCFA	<6
Ácido graso de cadena media	MCFA	6-12
Ácido graso de cadena larga	LCFA	13-21
Ácido graso de cadena muy larga	VLCFA	>21

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

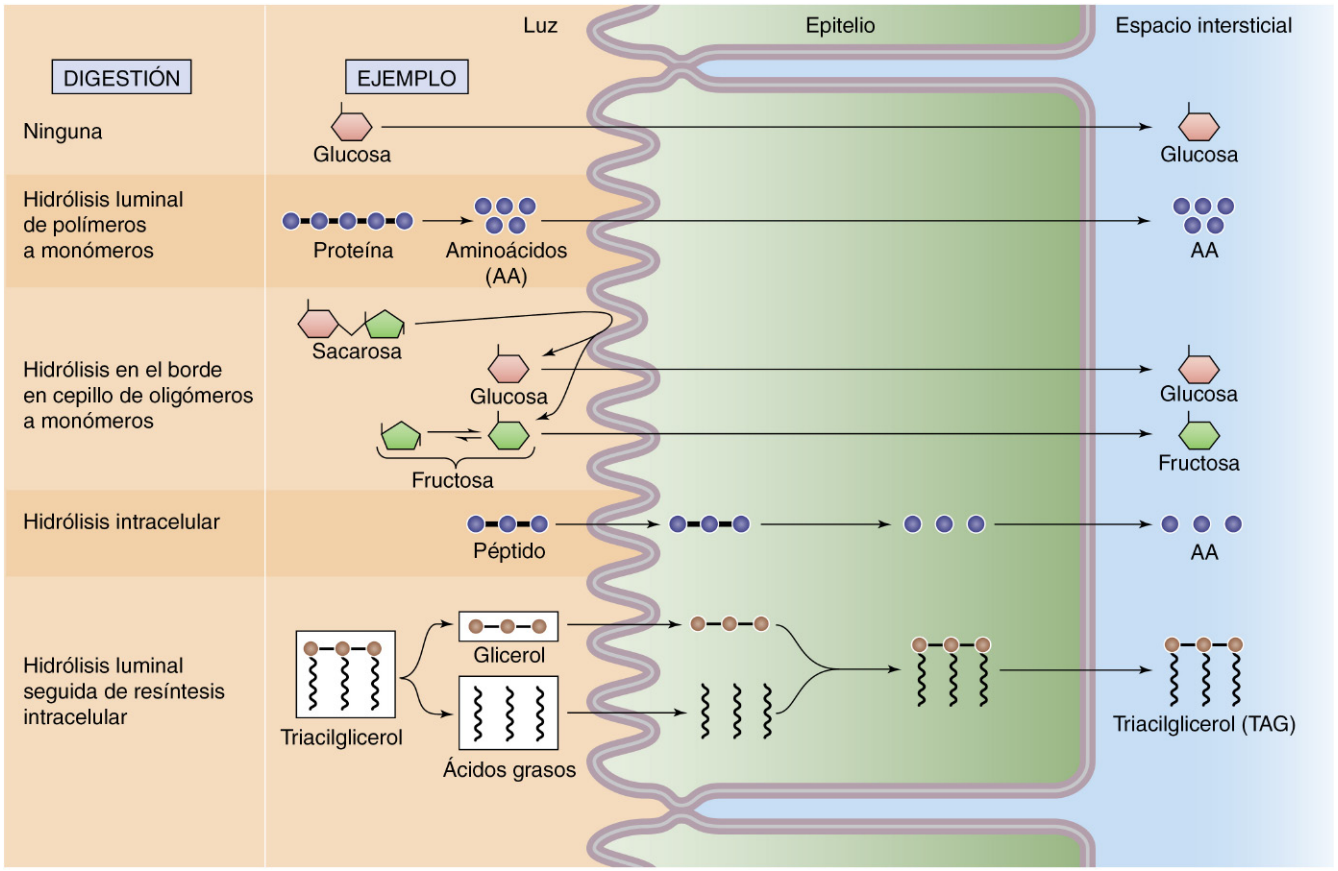


Figura 45-1 Mecanismos generales de la digestión y la absorción. Los procesos de digestión-absorción pueden seguir cinco patrones. En primer lugar, es posible que la sustancia (p. ej., glucosa) no precise digestión; las células intestinales pueden absorber el nutriente tal como fue ingerido. En segundo lugar, un polímero (p. ej., proteína) puede ser digerido en la luz en sus monómeros constituyentes (p. ej., aminoácidos) por enzimas pancreáticas antes de su absorción. En tercer lugar, un oligómero (p. ej., sacarosa) es digerido en sus monómeros constituyentes (p. ej., monosacáridos) por enzimas del borde en cepillo antes de su absorción. La fructosa en solución libre se presenta principalmente en forma de piranosa (anillo de 6 carbonos) y, en menos cantidad, en forma de furanosa (anillo de 5 carbonos). En cuarto lugar, un oligómero (p. ej., oligopéptido) puede ser absorbido directamente por la célula y ser degradado posteriormente a monómeros (p. ej., aminoácidos) en el interior celular. Por último, una sustancia (p. ej., TAG) puede ser degradada en sus componentes constituyentes antes de su absorción; la célula puede entonces resintetizar la molécula original.

TABLA 45-1 Principales enfermedades gastrointestinales y déficits nutricionales

ENFERMEDAD	PRINCIPAL ÓRGANO DAÑADO	DEFECTO
Enfermedad celíaca (v. cuadro 45-5)	Duodeno y yeyuno	Absorción de grasa, hidrólisis de la lactosa
Pancreatitis crónica	Páncreas exocrino	Digestión de grasas
Resección quirúrgica del íleon; enfermedad de Crohn ileal	Íleon	Absorción de cobalamina y ácidos biliares
Déficit primario de lactasa	Intestino delgado	Hidrólisis de la lactosa

encuentran presentes principalmente en las frutas, las verduras y los cereales. La celulosa es un polímero de glucosa unido por enlaces β-1,4, que no pueden ser digeridos por las enzimas de los mamíferos. Sin embargo, las enzimas de las bacterias del colon pueden degradar la fibra. Este proceso es llevado a cabo con grados variables de eficiencia; las pectinas, las gomas y los mucílagos son metabolizados mucho más que la celulosa o la hemicelulosa. Por el contrario, las ligninas, que son polímeros aromáticos y no hidratos de carbono, no son alteradas por las enzimas microbianas de la luz del colon, por lo que son excretadas sin modificarse en las heces.

Como se expone más adelante, el proceso digestivo de los hidratos de carbono de la dieta se compone de dos pasos: 1) **hidrólisis intraluminal** de almidón a oligosacáridos por las amilasas salival y pancreática (fig. 45-3), y 2) la denominada **digestión de membrana** de los oligosacáridos a monosacáridos por las disacaridasas del borde en cepillo. Los hidratos de carbono resultantes son absorbidos por procesos de transporte específicos para ciertos monosacáridos. Estas vías de transporte se localizan en la membrana apical de las células epiteliales de las vellosidades del intestino delgado.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

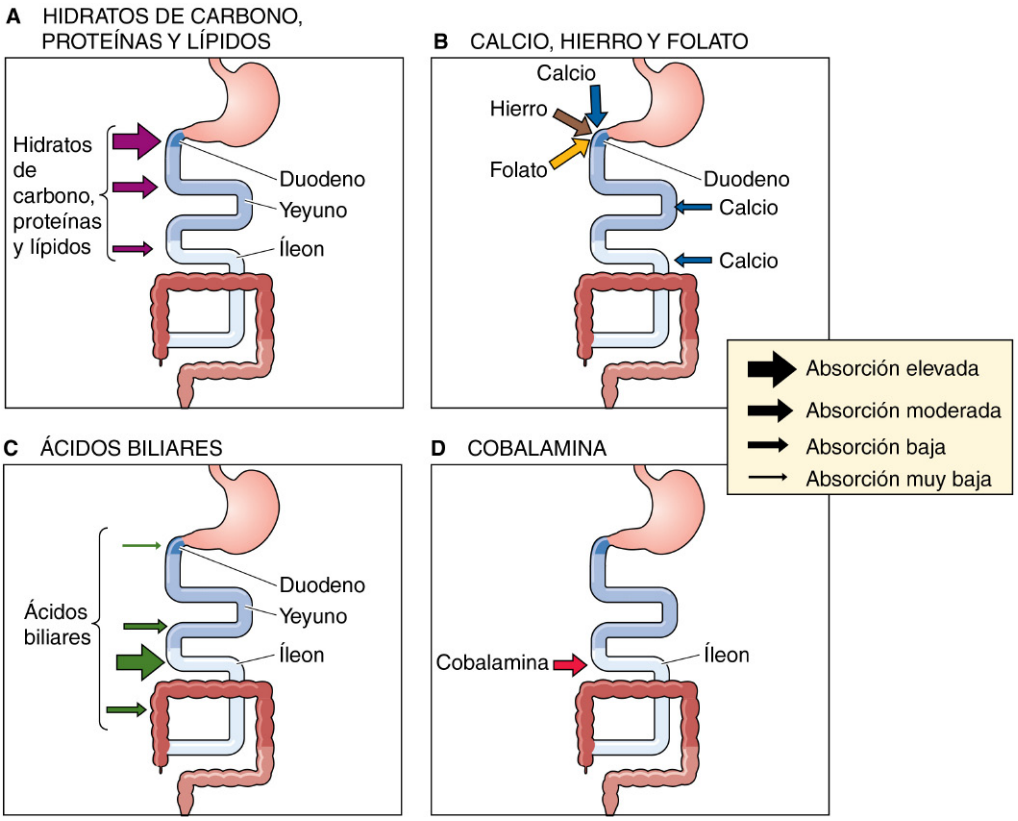


Figura 45-2 Zonas de absorción de nutrientes. **A,** Todo el intestino delgado absorbe hidratos de carbono, proteínas y lípidos. Sin embargo, la absorción es máxima en el duodeno, algo inferior en el yeyuno y mucho menor en el íleon. El grosor de las flechas indica la magnitud relativa de la absorción total *in vivo* en la porción indicada (v. *recuadro*). La máxima capacidad absortiva de un segmento específico puede ser mayor en condiciones experimentales óptimas (p. ej., las concentraciones de sustrato). **B,** Algunas sustancias son absorbidas activamente solo en el duodeno. **C,** Los ácidos biliares son absorbidos en todo el intestino delgado, pero la absorción activa solo tiene lugar en el íleon. **D,** La vitamina cobalamina solo se absorbe en el íleon.

La digestión luminal comienza con la acción de la amilasa salival y termina con la de la amilasa pancreática

Las células acinares de las glándulas salivales (v. págs. 893-894) y del páncreas (v. pág. 882) sintetizan y segregan α-amilasas. Las amilasas salivales y pancreáticas, a diferencia de la mayoría de las proteasas pancreáticas que expondremos más adelante, son segregadas no en forma de proenzima inactiva, sino en forma activa. Las α-amilasas salivales y pancreáticas poseen una función enzimática similar y sus secuencias de aminoácidos son idénticas en un 94%.

La **α-amilasa salival** inicia en la boca la digestión del almidón; en los adultos sanos, este paso tiene una importancia relativamente limitada. La amilasa salival es inactivada por el ácido gástrico, pero puede ser protegida parcialmente formando complejos con oligosacáridos.

La **α-amilasa pancreática** completa la digestión del almidón en la luz del intestino delgado. Aunque la amilasa se une a la membrana apical de los enterocitos, esta localización no proporciona ventaja cinética para la hidrólisis del almidón. La colecistocinina (CCK; v. págs. 882-883) estimula la secreción de α-amilasa por las células acinares pancreáticas.

La α-amilasa es una **endoenzima** que hidroliza los enlaces α-1,4 *internos* (v. fig. 45-3*A*). La α-amilasa no hidroliza enlaces α-1,4 terminales (v. fig. 45-3*A*), enlaces α-1,6 (es decir, puntos de ramificación) o enlaces α-1,4 inmediatamente contiguos a los enlaces α-1,6. Como resultado, los productos de la hidrólisis del almidón son maltosa, maltotriosa y dextrinas α-límite. Como la α-amilasa carece de actividad frente a los enlaces α-1,4 terminales, la glucosa *no* es un producto de la digestión del almidón. El intestino no puede absorber estos productos de la digestión del almidón por parte de la amilasa, por lo que son necesarios nuevos procesos digestivos para producir sustratos (es decir, monosacáridos) que puedan ser absorbidos por el intestino delgado por mecanismos de transporte específicos.

La «digestión de membrana» consiste en la hidrólisis de los oligosacáridos en monosacáridos por las disacaridasas del borde en cepillo

El intestino delgado humano posee tres proteínas del borde en cepillo con actividad de oligosacaridasa: lactasa, glucoamilasa (denominada con mayor frecuencia maltasa) y sacarasa-isomaltasa. Todas estas son proteínas integrales de la membrana cuyos dominios catalíticos se orientan hacia la luz intestinal (v. fig. 45-3*B*). La sacarasa-isomaltasa consta en realidad de dos enzimas —la sacarasa y la isomaltasa (también conocida como α-dextrinasa o enzima desramificadora)— unidas. Así, en el borde en cepillo se encuentran presentes cuatros tipos de oligosacaridasa. La **lactasa** posee un único sustrato; degrada la lactosa en glucosa y galactosa. Las otras tres enzimas poseen un espectro de sustratos más amplio. Todas hidrolizan los enlaces α-1,4 terminales de la maltosa, la

booksmedicos.org

booksmedicos.org

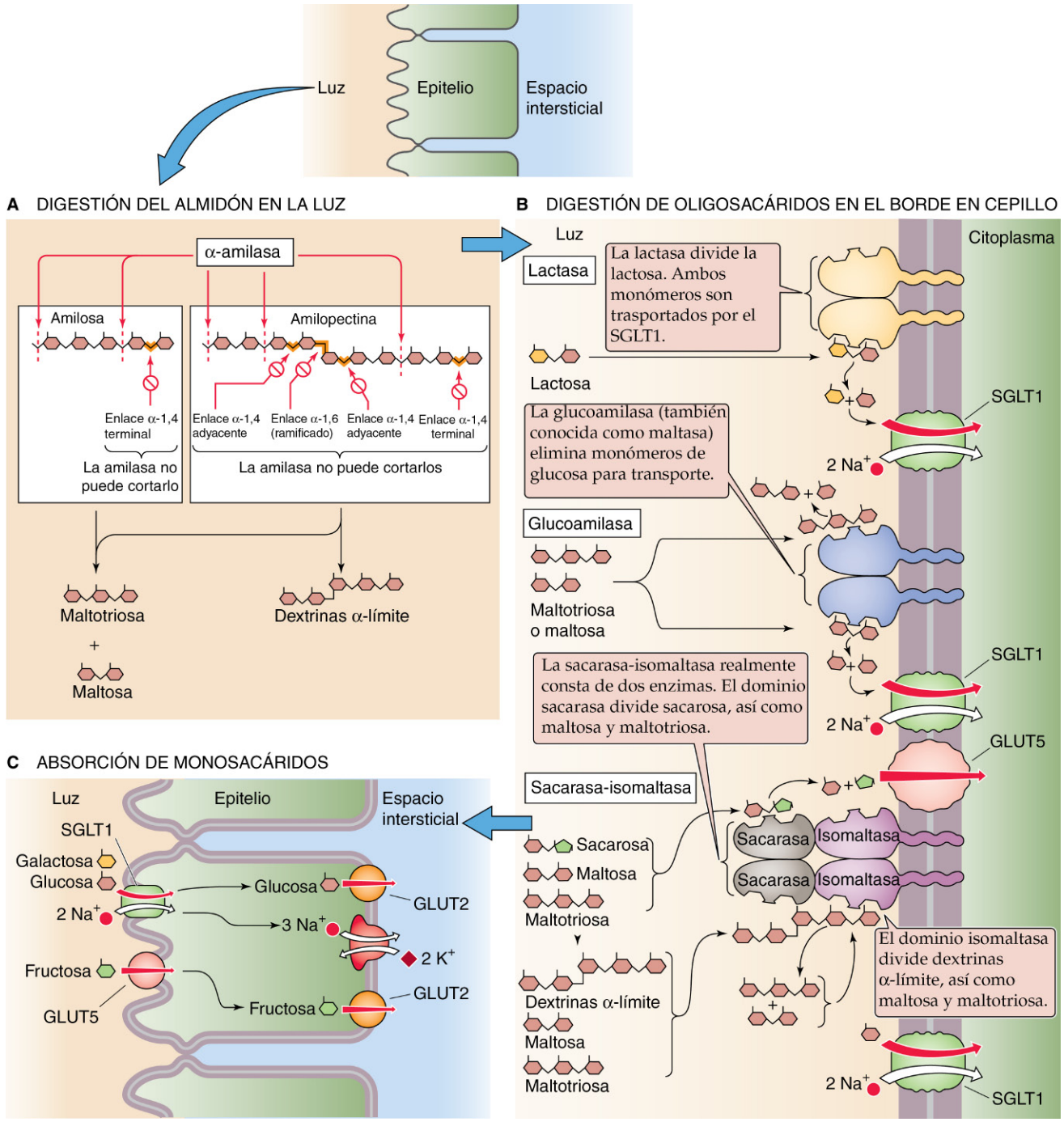


Figura 45-3 Digestión de los hidratos de carbono a monosacáridos. **A,** Las α-amilasas salival y pancreática son endoenzimas. Pueden digerir los enlaces α-1,4 «internos» lineales entre residuos de glucosa, pero no pueden romper los enlaces α-1,4 «terminales» entre los dos últimos azúcares de la cadena. Tampoco pueden dividir los enlaces α-1,6 en los puntos de ramificación de la amilopectina o los enlaces α-1,4 adyacentes. Como resultado, los productos de la actuación de la α-amilasa son oligómeros lineales de glucosa, maltotriosa (un trímero lineal de glucosa), maltosa (un dímero lineal de glucosa) y dextrinas α-límite (que contienen uniones ramificadas α-1,6). **B,** Las oligosacaridasas del borde en cepillo son proteínas intrínsecas de membrana cuyos dominios catalíticos se orientan hacia la luz. La sacarasa-isomaltasa realmente consta de dos enzimas, por lo que existen un total de cuatro oligosacaridasas que dividen los oligosacáridos producidos por la α-amilasa en monosacáridos. **C,** SGLT1 es el transportador acoplado a Na^+ que media la captación de glucosa o galactosa desde la luz del intestino delgado al enterocito. GLUT5 media la difusión facilitada de fructosa al enterocito. Una vez que los monosacáridos se encuentran en el interior del enterocito, GLUT2 media su salida a través de la membrana basolateral hacia el espacio intersticial.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

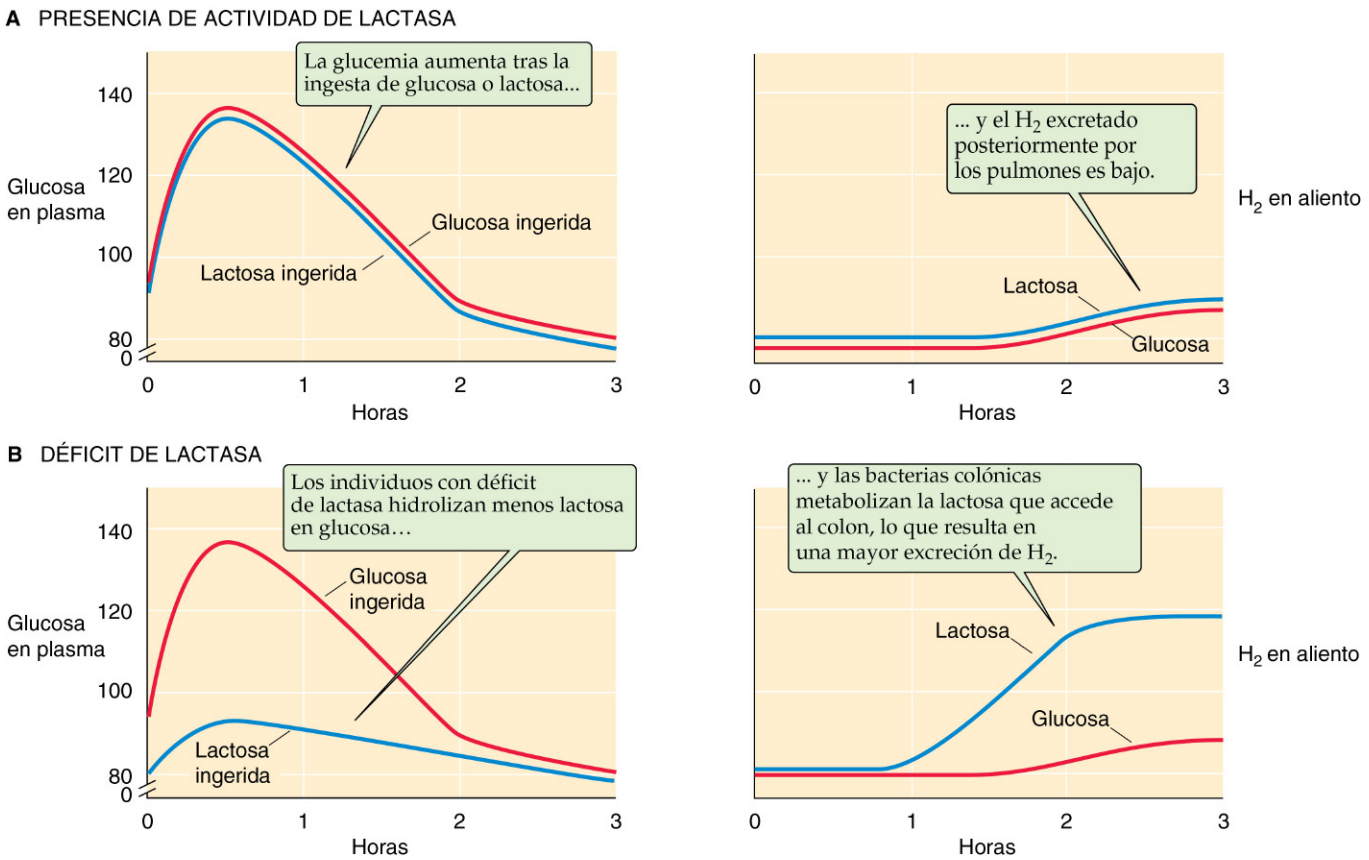


Figura 45-4 Efectos del déficit de lactasa sobre la concentración de glucosa en plasma y de H_2 en el aliento. **A,** En un individuo con actividad de lactasa normal, la glucemia aumenta tras la ingesta de glucosa o lactosa. Por tanto, el intestino delgado puede hidrolizar la lactosa en glucosa y galactosa y absorber los dos monosacáridos. Al mismo tiempo, la concentración de H_2 en el aliento es baja. **B,** En un adulto con actividad de la lactasa reducida, la elevación de los niveles plasmáticos de glucosa es menos pronunciada tras la ingesta de lactosa. Como la elevación es normal tras la ingesta de glucosa, podemos concluir que la diferencia se debe a la actividad de la lactasa. A la inversa, un paciente con déficit de lactasa excreta grandes cantidades de H_2 en el aliento. Este H_2 es producto del catabolismo de la lactosa por bacterias colónicas.

maltotriosa y las dextrinas α-límite. Además, cada una de estas tres enzimas tiene al menos otra actividad. La **maltasa** también puede degradar enlaces α-1,4 en oligosacáridos de cadena recta de hasta nueve monómeros de longitud. Sin embargo, la maltasa no puede degradar sacarosa o lactosa. El dominio **sacarasa** de la sacarasa-isomaltasa es necesario para separar la sacarosa en glucosa y fructosa. El dominio **isomaltasa** de la sacarasa-isomaltasa resulta fundamental, ya que es la única enzima que puede hidrolizar los enlaces ramificados α-1,6 de las dextrinas α-límite. N45-2

La acción de las cuatro oligosacaridasas genera varios monosacáridos. Los productos de la hidrólisis de la maltosa son dos residuos de glucosa, mientras que los de la sacarosa son glucosa y fructosa. La hidrólisis de la lactosa por la lactasa proporciona glucosa y galactosa. La actividad de las reacciones de hidrólisis de la sacarasa-isomaltasa y la maltasa es considerablemente mayor que la velocidad a la que los diversos transportadores pueden absorber los monosacáridos resultantes. Por tanto, el paso limitante es la captación, no la hidrólisis. En comparación, la actividad de la lactasa es considerablemente menor que la de las otras oligosacaridasas, y es un paso limitante del proceso global de digestión-absorción de la lactosa.

Las oligosacaridasas poseen una distribución espacial variable a lo largo del intestino delgado. Por lo general, la cantidad y la actividad de las oligosacaridasas son máximas en el yeyuno proximal (es decir, en el ligamento de Treitz) y son considerablemente menores en el duodeno y en el íleon distal. En el intestino grueso no existen oligosacaridasas. La distribución de la actividad de las oligosacaridasas es paralela a la del transporte activo de glucosa.

Estas oligosacaridasas se ven afectadas de varias formas por factores dietéticos y del desarrollo. En muchos grupos étnicos de color, así como en la mayoría del resto de mamíferos, la actividad de la lactasa disminuye de manera importante tras el destete en el período posnatal. La regulación de esta disminución de la actividad de la lactasa está determinada genéticamente. N45-3 Las otras oligosacaridasas no disminuyen en el período posnatal. Además, la ingesta de sacarosa a largo plazo mantiene estimulada la actividad de la sacarasa. Por el contrario, el ayuno disminuye la actividad de la sacarasa mucho más que la de la lactasa. Por lo general, la actividad de la lactasa es más sensible a la lesión del enterocito (p. ej., tras una enteritis viral) y se recupera más lentamente de las lesiones en comparación con la actividad de otras oligosacaridasas. Por tanto, la disminución de la actividad de la lactasa (como consecuencia de la regulación genética y de efectos ambientales) posee gran trascendencia clínica, ya que la ingesta de lactosa puede resultar en una constelación de síntomas en los pacientes afectados (fig. 45-4*A*, cuadro 45-1).

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N45-2 Oligosacaridasas

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

Las oligosacaridasas son proteínas integrales de membrana de gran tamaño que se encuentran ancladas a la membrana apical por un tallo transmembrana; >90% de la proteína es extracelular. Las células epiteliales de las vellosidades sintetizan las disacaridasas a través de la vía secretora (v. págs. 34-35). Las proteínas sufren N- y O-glucosilación importante en el aparato de Golgi y posteriormente se dirigen a la membrana apical.

La **sacarasa-isomaltasa** es un caso especial. Tras la introducción de un péptido único de sacarasa-isomaltasa (incluyendo su tallo transmembrana) en la membrana del borde en cepillo, las proteasas pancreáticas escinden el péptido de unión entre la sacarasa y la isomaltasa. Tras esta ruptura, la isomaltasa sigue unida al tallo transmembrana y la sacarasa permanece unida a la isomaltasa por fuerzas de van der Waals. Por tanto, la sacarasa-isomaltasa se diferencia de los otros dos oligosacáridos en que la proteína madura está formada por dos cadenas peptídicas (codificadas, no obstante, por el mismo ARNm), cada una de ellas con un sitio catalítico distinto y especificidad de sustrato diferentes.

Se remite al lector a la eFigura 45-1 para un resumen de la composición de los azúcares y los oligosacáridos. Como se expuso en el texto, la sacarasa se especializa en la degradación de la sacarosa y la isomaltasa se caracteriza por romper los enlaces α-1,6 de las dextrinas α-límite. En la tabla se enumeran las especificidades enzimáticas de cada una de las oligosacaridasas del borde en cepillo.

Especificidades de las oligosacaridasas

	SUSTRATOS				
ENZIMA	LACTOSA (ROMPE ENLACES β-1,4 ENTRE D-GALACTOSA Y D-GLUCOSA)	ENLACES α-1,4 TERMINALES	ENLACES α-1,4 INTERNOS EN OLIGOSACÁRIDOS DE HASTA 9 MONÓMEROS	SACARASA (ROMPE ENLACES α-1,2 ENTRE D-GLUCOSA Y D-GALACTOSA)	ENLACES α-1,6 (RAMIFICACIONES) DE DEXTRINAS α-LÍMITE
Lactasa	√				
Maltasa		√	√		
Sacarasa*		√		√	
Isomaltasa*		√			√

*La sacarasa y la isomaltasa son péptidos distintos, mantenidos juntos por fuerzas de van der Waals y anclados a la membrana por el tallo transmembrana de la isomaltasa.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N45-2 Oligosacaridasas *(cont.)*

AZÚCAR	COMPONENTES	ENLACES
Lactosa	D-Galactosa—D-Glucosa	β-1,4*
Sacarosa	D-Glucosa—D-Fructosa	α-1,2
Maltosa	D-Glucosa—D-Glucosa	α-1,4
Isomaltosa	D-Glucosa | D-Glucosa	α-1,6
Maltotriosa	D-Glucosa—D-Glucosa—D-Glucosa	Ambos α-1,4
IDextrinas α-límite	Por definición, son polímeros pequeños de D-glucosa que han sido digeridos exhaustivamente por enzimas (p. ej., amilasa) que no pueden atacar puntos de ramificación α-1,6; enlaces α-1,4 adyacentes a puntos de ramificación α-1,6 o enlaces α-1,4 terminales. Según las reglas resumidas en el texto, a continuación se exponen todas las posibilidades: D-Glucosa—D-Glucosa D-Glucosa—D-Glucosa D-Glucosa—D-Glucosa D-Glucosa—D-Glucosa—D-Glucosa D-Glucosa—D-Glucosa—D-Glucosa D-Glucosa—D-Glucosa D-Glucosa—D-Glucosa—D-Glucosa D-Glucosa—D-Glucosa—D-Glucosa D-Glucosa—D-Glucosa D-Glucosa—D-Glucosa—D-Glucosa D-Glucosa—D-Glucosa D-Glucosa—D-Glucosa—D-Glucosa—D-Glucosa D-Glucosa—D-Glucosa D-Glucosa—D-Glucosa—D-Glucosa—D-Glucosa D-Glucosa—D-Glucosa—D-Glucosa D-Glucosa—D-Glucosa—D-Glucosa D-Glucosa—D-Glucosa D-Glucosa—D-Glucosa—D-Glucosa—D-Glucosa—D-Glucosa D-Glucosa—D-Glucosa—D-Glucosa D-Glucosa—D-Glucosa—D-Glucosa—D-Glucosa D-Glucosa—D-Glucosa—D-Glucosa D-Glucosa—D-Glucosa—D-Glucosa—D-Glucosa D-Glucosa—D-Glucosa—D-Glucosa D-Glucosa—D-Glucosa—D-Glucosa—D-Glucosa—D-Glucosa	Unidos principalmente por enlaces α-1,4, pero contienen un enlace α-1,6 interno (destacado en amarillo) de un punto previo de ramificación. Nota: «interno» significa que al menos un enlace α-1,4 separa el enlace α-1,6 de un extremo.

*En los enlaces α-1,4, la unión se establece entre el átomo de carbono 1 del azúcar situado más a la izquierda en la columna «Componentes» y el átomo de carbono 4 del azúcar situado más a la derecha.

eFigura 45-1 Composición de los oligosacáridos comunes.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N45-3 Intolerancia a la lactosa

Colaboración de Henry Binder

Algunos autores se oponen a la afirmación que establece que la intolerancia a la lactosa en los adultos se debe a un «déficit» de lactasa y en su lugar proponen la teoría de que la presencia de actividad de lactasa disminuye tras el destete. Según una hipótesis, la «persistencia» de la lactasa evolucionó en algunas poblaciones humanas después de que la domesticación de animales gregarios permitiera el consumo de leche no humana. Esta hipótesis podría explicar la distribución geográfica de la intolerancia a la lactosa en los seres humanos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CUADRO 45-1 Déficit de lactasa

La prevalencia del déficit primario de lactasa es mayor en la población de color, pero también puede afectar a personas de raza blanca. El déficit primario de lactasa consiste en la deficiencia aislada de lactasa, con normalidad histológica y de las concentraciones del resto de las enzimas del borde en cepillo. La actividad de la lactasa disminuye con el destete; la evolución de su reducción viene determinada por factores hereditarios. La ingesta de lactosa en forma de leche y productos lácteos por individuos con reducción de la actividad de la lactasa en el intestino delgado puede asociarse con una variedad de síntomas gastrointestinales, como diarrea, dolores cólicos y flato o sin síntomas apreciables. Varios factores determinan que los individuos con déficit de lactasa sufran síntomas tras la ingesta de lactosa, como la velocidad del vaciado gástrico, el tiempo de tránsito a través del intestino delgado y, lo más importante, la capacidad de las bacterias colónicas de metabolizar la lactosa a SCFA, **N45-1** CO_2 e H_2. En la figura 45-4*A* se observa el aumento de la glucemia tras la ingesta de lactosa o glucosa en adultos *con* una concentración normal de lactasa. En la figura también se observa que la $[H_2]$ en el aliento solo se incrementa ligeramente tras la ingesta de lactosa o glucosa en individuos con una concentración normal de lactasa. En la figura 45-4*B* se observa cómo en los pacientes con déficit primario de lactasa la ingesta de lactosa se acompaña de una elevación mucho menor de la glucemia, aunque la ingesta de glucosa produce una elevación normal de la glucemia. Por tanto, no existe un defecto de absorción de la glucosa per se, sino simplemente una capacidad muy reducida para hidrolizar lactosa en glucosa y galactosa. En los pacientes con déficit de lactasa, el H_2 del aliento se encuentra muy aumentado tras la ingesta de lactosa, ya que la lactosa no absorbida es metabolizada por las bacterias del colon en H_2, que es absorbido en la sangre y posteriormente es excretado por los pulmones. Por el contrario, la elevación de H_2 en el aliento de estos pacientes tras la ingesta de glucosa es normal.

El tratamiento de los pacientes sintomáticos con déficit primario de lactasa es la disminución o la eliminación del consumo de leche y productos lácteos o el uso de productos lácteos tratados con una preparación de lactasa comercial.

CUADRO 45-2 Malabsorción de glucosa-galactosa

Se han realizado estudios moleculares en la mucosa yeyunal de pacientes con malabsorción de glucosa-galactosa (o malabsorción de monosacáridos). Estos pacientes sufren diarrea cuando ingieren azúcares en la dieta que normalmente son absorbidos por SGLT1. Esta diarrea se debe a la disminución de la absorción intestinal de Na^+ y fluidos (como consecuencia del defecto en la absorción acoplada a Na^+ de monosacáridos) y a la secreción de fluidos secundaria a los efectos osmóticos de los monosacáridos no absorbidos. La eliminación de los monosacáridos glucosa y galactosa, así como del disacárido lactosa (es decir, glucosa + galactosa), de la dieta resuelve la diarrea. El monosacárido fructosa, que atraviesa la membrana apical a través de GLUT5, no induce diarrea. Los estudios iniciales identificaron que la anomalía de este trastorno hereditario era un defecto en la membrana apical posiblemente relacionado con un SGLT1 ausente o defectuoso. Los estudios moleculares de SGLT1 han descubierto múltiples mutaciones que resultan en sustituciones aisladas de aminoácidos de SGLT1, que impiden el transporte de glucosa por SGLT1 en los pacientes afectados. Los pacientes con malabsorción de glucosa-galactosa no presentan glucosuria (es decir, glucosa en orina) debido a que la reabsorción de glucosa por el túbulo proximal se produce normalmente a través de SGLT1 y SGLT2 (v. pág. 772).

ABSORCIÓN DE LOS HIDRATOS DE CARBONO

Los tres monosacáridos producto de la digestión de los hidratos de carbono —**glucosa**, **galactosa** y **fructosa**— son absorbidos por el intestino delgado en un proceso de dos pasos consistentes en la captación por la célula epitelial a través de la membrana apical y en la salida coordinada a través de la membrana basolateral (v. fig. 45-3*C*). El cotransportador Na/glucosa 1 (SGLT1) es la proteína de membrana responsable de la captación de glucosa y galactosa en la *membrana apical*. La salida de los tres monosacáridos a través de la *membrana basolateral* utiliza un transportador facilitado de azúcar (GLUT2). Como SGLT1 no puede transportar fructosa, el paso apical de absorción de la fructosa tiene lugar mediante la difusión facilitada de fructosa a través del transportador GLUT5. Por tanto, aunque existen dos mecanismos diferentes de transporte a través de la membrana apical para la captación de glucosa y fructosa, un solo transportador (GLUT2) es responsable del transporte de ambos monosacáridos a través de la membrana basolateral.

SGLT1 es responsable de la captación de glucosa y galactosa acoplada a Na^+ a través de la membrana apical

La captación de glucosa a través de la membrana apical por medio de SGLT1 (fig. 45-5*A*) representa un proceso de transporte activo porque la entrada de glucosa se produce en contra del gradiente de concentración de glucosa (v. págs. 121-122). La captación de glucosa a través de la membrana apical es impulsada por el gradiente electroquímico de Na^+, que a su vez es mantenido por la salida de Na^+ a través de la membrana basolateral por la bomba Na-K. Este tipo de transporte de glucosa mediado por Na^+ es un ejemplo de *transporte activo secundario* (v. pág. 115). La inhibición de la bomba Na-K reduce la absorción activa de glucosa al reducir el gradiente de Na^+ en la membrana apical y disminuir por tanto la fuerza impulsora de la entrada de glucosa.

La afinidad de SGLT1 por la glucosa está muy reducida en ausencia de Na^+. La afinidad variable de SGLT1 por otros monosacáridos refleja su preferencia por configuraciones moleculares específicas. SGLT1 posee dos requerimientos estructurales para los monosacáridos: 1) una hexosa en configuración D, y 2) una hexosa que pueda formar un anillo de piranosa de seis carbonos (v. fig. 45-5*B*). SGLT1 no absorbe L-glucosa, por poseer la estereoquímica inapropiada, y no absorbe D-fructosa, que forma un anillo de furanosa de cinco carbonos (cuadro 45-2). **N45-4**

Los transportadores GLUT median la difusión facilitada de fructosa en la membrana apical y de los otros tres monosacáridos en la membrana basolateral

Los primeros estudios mostraron que la absorción de fructosa es independiente del Na^+, pero tiene características tanto de proceso pasivo como de proceso mediado por transportador. Estas observaciones ponen de manifiesto que el intestino delgado posee sistemas de transporte separados para glucosa y fructosa. Estudios

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N45-4 Cotransportadores Na/glucosa

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

Como el potencial de membrana a través de la membrana luminal es de 40-50 mV (negativo en el interior celular) y la [Na^+] intracelular es mucho menor que la [Na^+] luminal, se produce un gradiente electroquímico de Na^+ entrante a través de la membrana apical que es la principal fuerza conductora para la captación de glucosa (y otros monosacáridos transportados activamente) por **SGLT1** (v. págs. 121-122).

La captación de glucosa por la membrana apical posee otras características de los procesos de transporte activo mediados por un transportador, como la cinética de saturación, la inhibición competitiva y la dependencia de energía.

SGLT1 pertenece a la familia SLC5 de transportadores que acoplan Na^+ con monosacáridos y otras moléculas de pequeño tamaño. Estas proteínas de membrana poseen 14 dominios transmembrana. El gen de SGLT1 se localiza en el cromosoma humano 22. Los estudios cinéticos de SGLT1 expresado en células huésped han confirmado muchas de las características del sistema cotransportador Na/glucosa que habían sido identificadas en el tejido nativo. Los estudios de expresión han establecido que la estequiometría Na:azúcar de SGLT1 es de 2:1. La estequiometría de sus homólogos SGLT2 y SGLT3 es de 1:1.

Para el estudio de la **estereoespecificidad** de los azúcares se remite al lector al libro de bioquímica de Voet y Voet, página 254 (fig. 10-4).

BIBLIOGRAFÍA

Voet D, Voet J. Biochemistry. ed 2 New York: Wiley; 1995.

Wright EM, Turk E. The sodium/glucose cotransport family SLC5. Pflugers Arch 2004;447:510-8.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

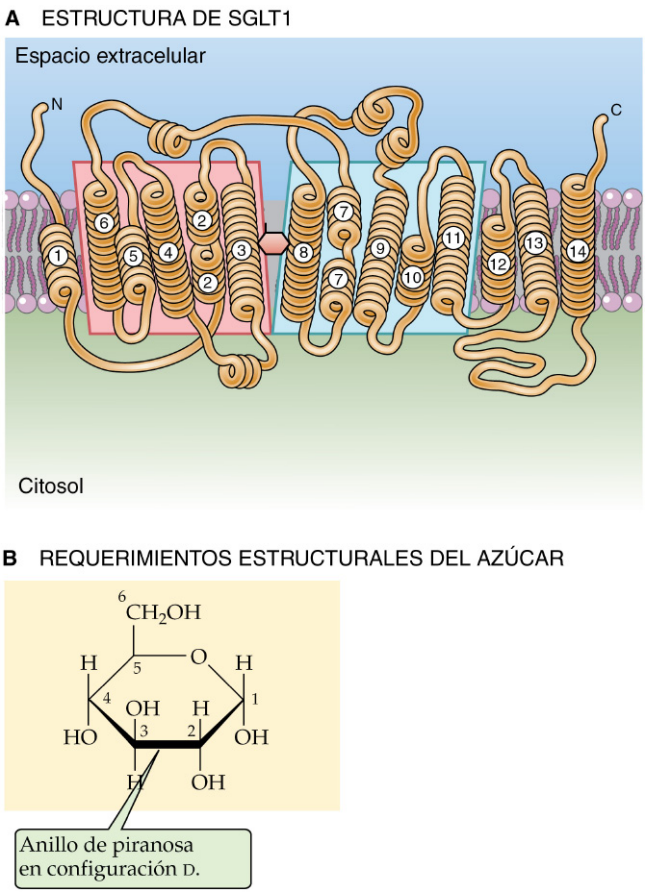


Figura 45-5 Transportador de hexosas acoplado a Na^+. **A,** La familia de proteínas SGLT posee 14 dominios transmembrana. Este diagrama representa la estructura del cotransportador vSGLT de galactosa/Na de la bacteria *Vibrio parahaemolyticus*. **B,** SGLT1 transporta únicamente hexosas con configuración D y con un anillo piranosa. Esta figura muestra D-glucosa; la D-galactosa es idéntica, excepto por la inversión de H y OH en el carbono 4 (**A,** Datos de Faham S, Watanabe A, Besserer GM y cols.: The crystal structure of a sodium galactose transporter reveals mechanistic insights into Na^+/sugar symport. Science 321:810-814, 2008).

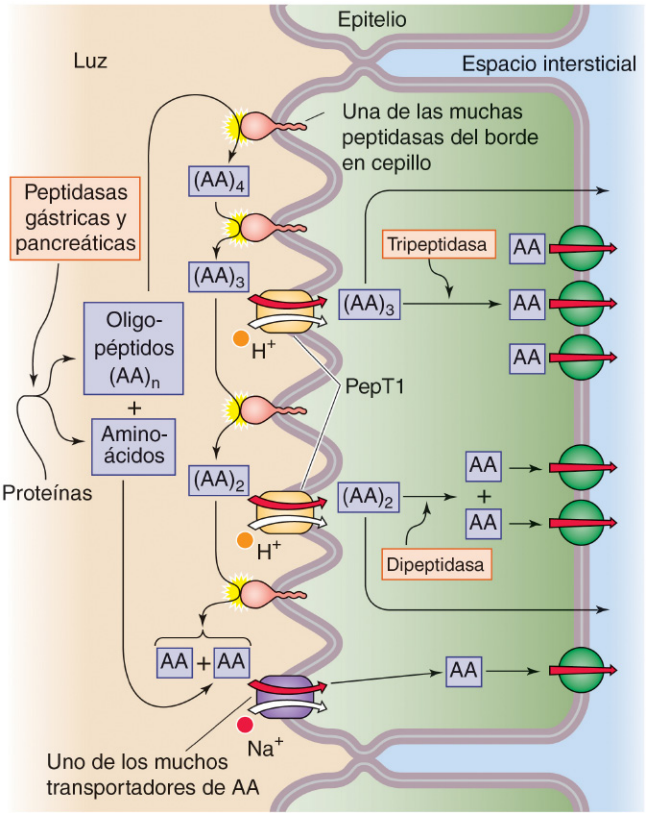


Figura 45-6 Acción de peptidasas luminales, del borde en cepillo y citosólicas. La pepsina gástrica y las cinco proteasas pancreáticas hidrolizan proteínas —tanto de la dieta como endógenas— a sus aminoácidos individuales, AA, o a oligopéptidos, $(AA)_n$. Estas reacciones tienen lugar en la luz del estómago o del intestino delgado. Posteriormente, diversas peptidasas del borde en cepillo de los enterocitos hidrolizan progresivamente los oligopéptidos a aminoácidos. Los enterocitos absorben directamente algunos de los oligopéptidos de pequeño tamaño por acción del cotransportador H/oligopéptido PepT1. Estos péptidos de pequeño tamaño son digeridos a aminoácidos por peptidasas del citoplasma del enterocito.

posteriores establecieron que la *difusión facilitada* es responsable de la absorción de fructosa. La captación de fructosa a través de la *membrana apical* está mediada por **GLUT5,** un miembro de la familia de proteínas transportadoras GLUT (v. pág. 114). GLUT5 se localiza principalmente en el yeyuno. N45-5

La salida de glucosa, fructosa y galactosa a través de la *membrana basolateral* también tiene lugar mediante difusión facilitada. Las características del transportador de azúcar basolateral, identificado como **GLUT2,** son similares a las de otros sistemas transportadores de azúcar en los eritrocitos, los fibroblastos y los adipocitos. GLUT2 no presenta homologías con SGLT1 pero es idéntico en un 41% a GLUT5, que es responsable de la captación de fructosa desde la luz.

DIGESTIÓN DE LAS PROTEÍNAS

Las proteínas requieren ser hidrolizadas a oligopéptidos o aminoácidos antes de ser absorbidas en el intestino delgado

Con la excepción de las cantidades antigénicas de las proteínas de la dieta que son absorbidas intactas, las proteínas deben ser digeridas primero en sus oligopéptidos y aminoácidos constituyentes antes de ser captadas por los enterocitos. La digestión-absorción tiene lugar a través de cuatro vías principales. En primer lugar, varias enzimas *luminales* (es decir, proteasas) del estómago y el páncreas pueden hidrolizar proteínas a péptidos y a continuación a aminoácidos, que son absorbidos posteriormente (fig. 45-6). En segundo lugar, las enzimas *luminales* pueden digerir proteínas en péptidos, pero las enzimas presentes en el *borde en cepillo* digieren los péptidos en aminoácidos, que son absorbidos posteriormente. En tercer lugar, las enzimas *luminales* pueden digerir las proteínas en péptidos, que son captados por los enterocitos como oligopéptidos. Los procesos digestivos adicionales de los oligopéptidos por enzimas citosólicas producen aminoácidos intracelulares, que son trasladados por transportadores a través de la membrana basolateral hacia el torrente sanguíneo. En cuarto lugar, las enzimas luminales pueden digerir las proteínas de la dieta en oligopéptidos, que son captados por los enterocitos a través de procesos endocitóticos (fig. 45-7) y transportados directamente al torrente sanguíneo. En conjunto, los procesos de digestión-absorción de las proteínas son muy eficientes; <4% del nitrógeno ingerido es excretado en las heces.

Las proteínas que son digeridas y absorbidas en el intestino delgado proceden tanto de la dieta como de fuentes endógenas. En los países desarrollados, la cantidad de proteínas de la dieta es de 70-100 g/día. Esta cantidad excede con mucho la cantidad necesaria

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N45-5 Difusión facilitada de monosacáridos por los transportadores GLUT

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

Los transportadores GLUT forman parte de la familia SLC2 de transportadores de hexosas y polioles. Según un análisis de hidropatía y otros datos, se cree que estas proteínas poseen 12 segmentos transmembrana. Hay que destacar que los transportadores GLUT (v. pág. 114) no comparten homologías con los cotransportadores Na/glucosa o SGLT (v. págs. 121-122).

GLUT2 es una proteína de transporte de la membrana basolateral que transporta glucosa, galactosa y fructosa. Consta de 524 aminoácidos.

GLUT5 es una proteína de la membrana apical que transporta fructosa. Se compone de 501 aminoácidos y su ARNm ha sido identificado principalmente en el yeyuno. GLUT5 y GLUT2 comparten una homología del 41%.

BIBLIOGRAFÍA

Uldry M, Thorens B. The SLC2 family of facilitated hexose and polyol transporters. Pflugers Arch 2004;447:480-9.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

mínima diaria y representa un 10-15% de la ingesta de energía. Por el contrario, en los países en vías de desarrollo de África, el contenido de proteínas de la dieta a menudo es de 50 g/día. Los estados deficitarios son raros a no ser que la ingesta sea muy reducida.

Las proteínas son codificadas por el ARN mensajero (ARNm) y se componen de 20 aminoácidos diferentes. Nueve de estos aminoácidos son esenciales (v. tabla 58-2), es decir, no son sintetizados en cantidades adecuadas por el organismo y, por tanto, deben obtenerse de fuentes de proteínas animales o vegetales. Además, las células sintetizan otros aminoácidos mediante modificaciones postraduccionales: ácido γ-carboxiglutámico, hidroxilisina, 4-hidroxiprolina y 3-hidroxiprolina. La digestión de proteínas se ve influida por la composición de aminoácidos de la proteína, por la fuente de proteínas y por el procesamiento de los alimentos. Así, las proteínas ricas en prolina e hidroxiprolina son digeridas relativamente menos. El cocinado, el depósito y la deshidratación también disminuyen la compleción de la digestión. Por lo general, las proteínas derivadas de fuentes animales son digeridas más completamente que las proteínas vegetales.

Además de las proteínas obtenidas a través de la dieta, cantidades importantes de proteínas endógenas son segregadas en el tracto gastrointestinal y son protegidas de los procesos de digestión y absorción de proteínas. Dichas fuentes endógenas representan ~50% de las proteínas totales que acceden al intestino delgado e incluyen enzimas, hormonas e inmunoglobulinas presentes en las secreciones salivales, gástricas, pancreáticas, biliares y yeyunales. Una segunda fuente importante de proteínas endógenas son las células epiteliales intestinales descamadas, así como proteínas plasmáticas segregadas por el intestino.

Los recién nacidos pueden absorber cantidades importantes de *proteínas intactas* del calostro (v. pág. 1146) a través del proceso de endocitosis. Este mecanismo se encuentra regulado por el desarrollo y en el ser humano permanece activo únicamente hasta aproximadamente los 6 meses de edad. En los adultos, las proteínas son digeridas casi exclusivamente a sus tetrapéptidos, tripéptidos, dipéptidos y aminoácidos constituyentes antes de su absorción. Sin embargo, incluso los adultos absorben pequeñas cantidades de proteínas intactas. Estas proteínas absorbidas pueden ser importantes en la inducción de respuestas inmunitarias frente a las proteínas de la dieta.

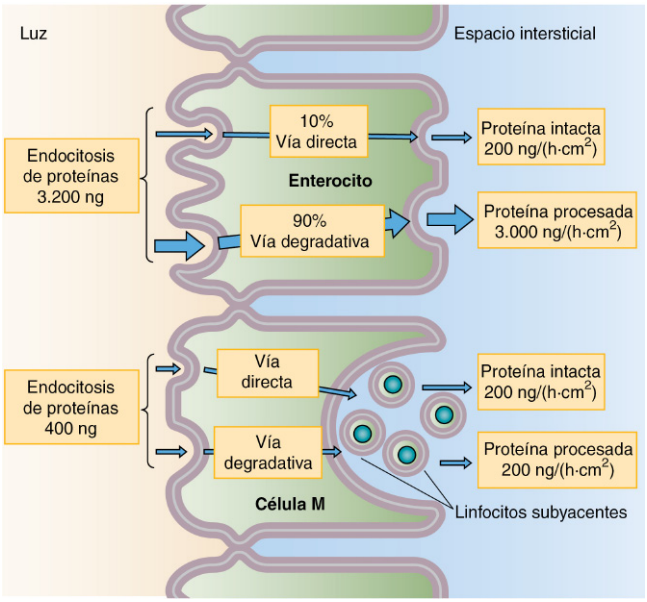


Figura 45-7 Absorción de proteínas completas. Tanto los enterocitos como las células M especializadas pueden captar proteínas intactas. Los enterocitos, más abundantes, pueden endocitar muchas más proteínas totales que las células M. Sin embargo, las proteasas lisosomales de los enterocitos degradan ~90% de estas proteínas endocitadas. Las células M, menos abundantes, captan relativamente pocas proteínas intactas, pero cerca de la mitad abandonan intactas las células a través de la membrana basolateral. En dicha localización, las células inmunocompetentes procesan los antígenos diana y posteriormente los transfieren a los linfocitos, iniciando una respuesta inmunitaria.

En la digestión luminal de proteínas participan proteasas gástricas y pancreáticas que producen oligopéptidos y aminoácidos

Tanto las proteasas gástricas como las pancreáticas, a diferencia de las enzimas digestivas para los hidratos de carbono y los lípidos, son segregadas como **proenzimas** que precisan ser convertidas a su forma activa para que tenga lugar la hidrólisis de las proteínas. Las células principales segregan **pepsinógeno.** En las páginas 873-874 se expuso la activación del pepsinógeno dependiente del pH. La actividad máxima de la **pepsina** tiene lugar a un pH entre 1,8 y 3,5 y se inactiva de modo irreversible cuando el pH es mayor de 7,2. La pepsina es una endopeptidasa con especificidad primaria por enlaces peptídicos entre aminoácidos aromáticos y neutros de mayor tamaño. Aunque la pepsina digiere parcialmente en el estómago el 10-15% de las proteínas de la dieta, la hidrólisis por la pepsina no es absolutamente necesaria; los pacientes sometidos a gastrectomía total o aquellos que sufren anemia perniciosa **N45-6** (que no segregan ácido y, por tanto, su pH intragástrico siempre es >7) no presentan aumentada la excreción fecal de nitrógeno.

Cinco enzimas pancreáticas (tabla 45-2) participan en la digestión de proteínas y son segregadas como proenzimas inactivas. El tripsinógeno es activado inicialmente por una enzima del borde en cepillo yeyunal, la enterocinasa (enteropeptidasa), obteniéndose tripsina tras la escisión de un hexapéptido. La **tripsina** no solo autoactiva el tripsinógeno sino que también activa otras proenzimas

TABLA 45-2 Peptidasas pancreáticas

PROENZIMA	AGENTE ACTIVADOR	ENZIMA ACTIVA	ACCIÓN	PRODUCTOS
Tripsinógeno	Enteropeptidasa (es decir, enterocinasa yeyunal) y tripsina	Tripsina	Endopeptidasa	Oligopéptidos (2-6 aminoácidos)
Quimotripsinógeno	Tripsina	Quimotripsina	Endopeptidasa	Oligopéptidos (2-6 aminoácidos)
Proelastasa	Tripsina	Elastasa	Endopeptidasa	Oligopéptidos (2-6 aminoácidos)
Procarboxipeptidasa A	Tripsina	Carboxipeptidasa A	Exopeptidasa	Aminoácidos individuales
Procarboxipeptidasa B	Tripsina	Carboxipeptidasa B	Exopeptidasa	Aminoácidos individuales

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N45-6 Anemia perniciosa

Colaboración de Henry Binder

La estrecha relación entre la liberación de ácido y gastrina se observa claramente en los pacientes que sufren alteraciones de la secreción ácida. En la **anemia perniciosa,** la atrofia de la mucosa gástrica del cuerpo y la ausencia de células parietales resultan en la falta de secreción tanto de ácido gástrico como de factor intrínseco (IF). Muchos pacientes con anemia perniciosa presentan inmunidad mediada por anticuerpos frente a las células parietales y muchos de estos pacientes también producen autoanticuerpos anti-IF.

Como el IF es necesario para la absorción de cobalamina en el íleon, el resultado es el déficit en la absorción de cobalamina. En comparación, el antro es normal. Además, la concentración plasmática de gastrina se encuentra muy elevada como resultado de la ausencia de ácido intraluminal, que normalmente estimula la liberación de somatostatina por las células D gástricas (v. págs. 868-870); la somatostatina inhibe a su vez la liberación de gastrina antral (v. cuadro 42-1). La ausencia de células parietales hace que la elevada concentración plasmática de gastrina no se acompañe de un aumento de la secreción ácida gástrica.

Las complicaciones clínicas del déficit de cobalamina evolucionan a lo largo de un período de años. Los pacientes desarrollan **anemia megaloblástica** (que cursa con aumento de tamaño de los eritrocitos circulantes), una forma típica de glositis y neuropatía. Los hallazgos neurológicos más precoces son la neuropatía periférica, que se manifiesta con parestesias y reflejos lentos, y alteración de los sentidos del tacto, la vibración y la temperatura. Sin tratamiento, la enfermedad termina afectando a la médula espinal, especialmente a las columnas dorsales, lo que provoca debilidad y ataxia. También puede cursar con déficit de memoria, depresión y demencia. La administración parenteral de cobalamina revierte y evita las manifestaciones de la anemia perniciosa, pero carece de efecto sobre las células parietales y no restaura la secreción gástrica de IF ni de ácido intraluminal.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

proteolíticas pancreáticas. La secreción de enzimas proteolíticas como proenzimas, que son activadas posteriormente en la luz, evita la **autodigestión** pancreática antes de que se produzca la secreción enzimática al intestino.

Las enzimas proteolíticas pancreáticas son exopeptidasas o endopeptidasas y actúan de manera integrada. La tripsina, la quimiotripsina y la elastasa son **endopeptidasas** con afinidad por enlaces peptídicos adyacentes a aminoácidos específicos, por lo que su acción resulta en la producción de oligopéptidos de dos a seis aminoácidos. Por el contrario, las **exopeptidasas** —carboxipeptidasa A y carboxipeptidasa B— hidrolizan enlaces peptídicos adyacentes al extremo carboxilo (C), lo que resulta en la liberación de aminoácidos individuales. La acción coordinada de estas proteasas pancreáticas convierte ~70% del nitrógeno amino luminal en oligopéptidos y ~30% en aminoácidos libres.

Las peptidasas del borde en cepillo digieren completamente algunos oligopéptidos a aminoácidos, mientras que las peptidasas citosólicas digieren los oligopéptidos que penetran directamente en el enterocito

Los péptidos de pequeño tamaño presentes en la luz del intestino delgado tras la digestión dependiente de las proteasas gástricas y pancreáticas sufren una mayor hidrólisis por las peptidasas del borde en cepillo (v. fig. 45-6). Tanto en el borde en cepillo como en el citoplasma de las células epiteliales de las vellosidades se encuentran múltiples peptidasas. Esta distribución de peptidasas asociadas a las células contrasta con la de las oligosacaridasas, que solo se encuentran en el borde en cepillo. Como cada peptidasa reconoce solo una variedad limitada de enlaces peptídicos, y como los oligopéptidos que deben ser digeridos contienen 24 aminoácidos diferentes, son necesarias grandes cantidades de peptidasas para asegurar la hidrólisis de los péptidos.

Como expondremos más adelante, un transportador de la membrana apical de los enterocitos puede captar oligopéptidos pequeños, principalmente dipéptidos y tripéptidos. Una vez en el interior de la célula, estos oligopéptidos pueden ser digeridos aún más por peptidasas *citoplasmáticas*. Las peptidasas del borde en cepillo y citoplasmáticas poseen características muy diferentes. Por ejemplo, las peptidasas del borde en cepillo poseen afinidad por oligopéptidos relativamente más largos (de tres a ocho aminoácidos), mientras que las peptidasas citoplasmáticas hidrolizan principalmente dipéptidos y tripéptidos. Como las enzimas del borde en cepillo y las citoplasmáticas a menudo poseen propiedades bioquímicas diferentes (p. ej., termolabilidad y movilidad electroforética), resulta evidente que las peptidasas del borde en cepillo y las citoplasmáticas son moléculas distintas, reguladas independientemente.

Al igual que las proteasas pancreáticas, cada una de las diferentes peptidasas del borde en cepillo es una endopeptidasa, exopeptidasa o dipeptidasa con afinidad por enlaces peptídicos específicos. Las exopeptidasas pueden ser carboxipeptidasas, que liberan aminoácidos C-terminales, o aminopeptidasas, que hidrolizan los aminoácidos en el extremo amino (N)-terminal. Las **peptidasas citoplasmáticas** son relativamente menos numerosas.

ABSORCIÓN DE PROTEÍNAS, PÉPTIDOS Y AMINOÁCIDOS

La absorción de proteínas intactas por endocitosis apical tiene lugar principalmente durante el período neonatal

Durante el período posnatal, las células epiteliales intestinales absorben proteínas mediante endocitosis, un proceso que proporciona un mecanismo para la transferencia de inmunidad pasiva de la madre al hijo. La captación de proteínas intactas por las células epiteliales desaparece al sexto mes; la interrupción de esta captación de proteínas, denominada *cierre,* está mediada por hormonas. Por ejemplo, la administración de corticoides durante el período posnatal induce el cierre y reduce el tiempo durante el cual el intestino puede absorber cantidades importantes de proteína intacta.

El intestino adulto puede absorber cantidades limitadas de polipéptidos y proteínas intactas. Se desconoce la ruta celular de la absorción, así como la relación entre el mecanismo de captación de proteínas en los adultos y en los neonatos. Los enterocitos pueden captar mediante endocitosis una pequeña cantidad de proteína intacta, que en su mayoría es degradada en los lisosomas (v. fig. 45-7). Una pequeña cantidad de proteína intacta aparece en el espacio intersticial. La captación de proteína intacta también tiene lugar a través de una segunda ruta, más especializada. En el intestino delgado, inmediatamente sobre las **placas de Peyer** (folículos de tejido linfoide en la lámina propia), las **células M** sustituyen a los enterocitos habituales de la superficie intestinal. Las células M poseen pocas microvellosidades y están especializadas en la captación de proteínas. Su capacidad para degradar proteínas en los lisosomas es limitada; en su lugar, almacenan las proteínas ingeridas (es decir, los antígenos) en vesículas recubiertas de clatrina, que segregan a la lámina propia a través de la membrana basolateral. Allí, las células inmunocompetentes procesan los antígenos diana y los transfieren a los linfocitos para iniciar una respuesta inmunitaria. Aunque la captación de proteínas en los adultos puede carecer de valor nutricional, dicha captación es muy importante para la inmunidad de las mucosas y probablemente se relacione con una o más enfermedades.

La absorción apical de dipéptidos, tripéptidos y tetrapéptidos tiene lugar a través de un cotransportador dependiente de H^+

Prácticamente todos los productos proteicos absorbidos abandonan la célula epitelial de la vellosidad y acceden al torrente sanguíneo como aminoácidos individuales. Cantidades importantes de estos aminoácidos son liberadas en la luz del intestino delgado por proteasas luminales y peptidasas del borde en cepillo y, como expondremos más adelante, son transportadas a través de las membranas apicales de los enterocitos a través de varios sistemas de transporte de aminoácidos (v. fig. 45-6). Sin embargo, cantidades importantes de proteínas son absorbidas de la luz intestinal como dipéptidos, tripéptidos o tetrapéptidos, que son hidrolizados posteriormente a aminoácidos por peptidasas intracelulares.

El transportador responsable de la captación de oligopéptidos luminales (fig. 45-8*A*) es diferente al resto de transportadores de aminoácidos. Además, la administración de un aminoácido en forma de péptido (p. ej., el dipéptido glicilglicina) resulta en una concentración plasmática del aminoácido más elevada que si se administrara una cantidad equivalente del mismo aminoácido como monómero (p. ej., glicina; v. fig. 45-8*B*). Una posible explicación de este efecto es que el cotransportador de oligopéptidos, que transporta múltiples aminoácidos en vez de un solo aminoácido al interior de la célula, puede simplemente ser más efectivo que los transportadores de aminoácidos para transferir monómeros de aminoácidos al interior de la célula. Esta absorción acelerada de péptidos ha sido denominada *ventaja cinética* y suscita la duda acerca de la utilidad de la administración enteral de aminoácidos cristalinos a pacientes con alteración de la función intestinal o déficit catabólico. Las pruebas acerca del proceso de transporte específico de dipéptidos, tripéptidos y tetrapéptidos proceden de

booksmedicos.org

booksmedicos.org

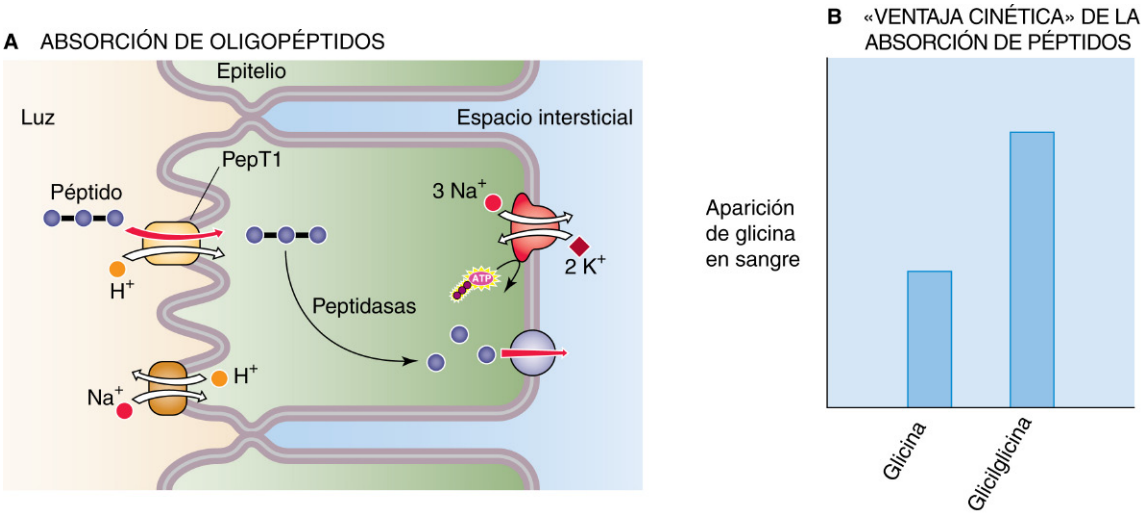


Figura 45-8 Absorción de oligopéptidos. **A,** El cotransportador H/oligopéptido PepT1 transporta dipéptidos, tripéptidos y tetrapéptidos al interior del enterocito a través de la membrana apical. Las peptidasas del citoplasma hidrolizan los oligopéptidos en sus aminoácidos constituyentes, que después abandonan la célula a través de la membrana basolateral por medio de uno de los tres transportadores de aminoácidos independientes de Na^+. **B,** Si existe glicina en la luz intestinal como aminoácido libre, el enterocito la absorbe únicamente a través de transportadores de aminoácidos apicales. Sin embargo, si la misma cantidad de glicina se encuentra presente en la luz en forma del dipéptido glicilglicina, la tasa de aparición de glicina en sangre se duplica. Por tanto, PepT1, que transporta varios monómeros de aminoácidos en cada transferencia del transportador, es un mecanismo efectivo para absorber «aminoácidos».

las mediciones del transporte de oligopéptidos, de la identificación molecular del transportador y de estudios sobre las enfermedades hereditarias del transporte de aminoácidos, la cistinuria y la enfermedad de Hartnup.

La captación de oligopéptidos es un proceso activo controlado no por el gradiente de Na^+ sino por el gradiente de protones. La captación de oligopéptidos tiene lugar a través de un **cotransportador H/oligopéptido** conocido como PepT1 (SLC15A1; v. pág. 123), que también se encuentra presente en el túbulo renal proximal. PepT1 también es responsable de la captación intestinal de ciertos antibióticos parecidos a dipéptidos (p. ej., cefalosporinas orales amino-sustituidas). Como se ha expuesto antes, tras su captación, los dipéptidos, los tripéptidos y los tetrapéptidos suelen hidrolizarse por peptidasas citoplasmáticas hasta sus aminoácidos constituyentes, la forma en la que son transportados fuera de la célula a través de la membrana basolateral. Como los péptidos son hidrolizados casi completamente a aminoácidos en el interior celular, pocos péptidos aparecen en la vena porta. Los dipéptidos que contienen prolina, que son relativamente resistentes a la hidrólisis, son los principales péptidos presentes en la circulación.

Los aminoácidos penetran en los enterocitos a través de uno o más transportadores apicales específicos de grupo

Se han identificado múltiples sistemas de transporte de aminoácidos en diversas células no epiteliales. La absorción de aminoácidos a través del intestino delgado precisa el movimiento secuencial a través de la membrana apical y basolateral de las células epiteliales de las vellosidades. Aunque los sistemas de transporte de aminoácidos presentan afinidades que se solapan por varios aminoácidos, el consenso dicta que en la membrana apical existen al menos siete sistemas de transporte distintos (v. tabla 36-1); en el siguiente apartado expondremos los transportadores de aminoácidos basolaterales. Mientras que muchos transportadores de aminoácidos apicales probablemente sean únicos de las células epiteliales, algunos de los presentes en la membrana basolateral son probablemente los mismos que los de las células no epiteliales.

El sistema de transporte de aminoácidos predominante en la membrana apical es el **sistema B^0** (SLC6A19, SLC6A15; v. tabla 36-1), que resulta en la captación de aminoácidos neutros dependiente de Na^+. Como en el caso de la captación de glucosa (v. pág. 919), el transporte contra gradiente de aminoácidos neutros es estimulado por un gradiente de entrada de Na^+, que es mantenido por la bomba Na-K basolateral. La captación de aminoácidos por el sistema B^0 es un proceso electrogénico y representa otro ejemplo de *transporte activo secundario*. Transporta aminoácidos con configuración L-estéreo y un grupo amino en la posición α. El sistema B^{0+} (SLC6A14) es similar al sistema B^0, pero posee una especificidad de sustrato más amplia. El sistema b^{0+} (dímero SLC7A9/SLC3A1) se diferencia de B^{0+} principalmente por ser independiente de Na^+.

Existen otros mecanismos de transporte apical mediados por transportador para aminoácidos α aniónicos (es decir, ácidos), aminoácidos α catiónicos (es decir, básicos), β aminoácidos e iminoácidos (v. tabla 36-1). Como estos transportadores poseen afinidades coincidentes por los aminoácidos y debido a diferencias entre especies, así como a diferencias de sus dominios y del desarrollo entre los transportadores, ha sido difícil establecer un modelo global sobre el transporte de aminoácidos a través de la membrana apical en el intestino delgado de los mamíferos (cuadro 45-3).

A través de la membrana basolateral, los aminoácidos abandonan el enterocito por medio de transportadores independientes de Na^+ y acceden a él a través de transportadores dependientes de Na^+

Los aminoácidos aparecen en el citosol de las **células de las vellosidades** intestinales como resultado de su captación a través de la membrana apical o de la hidrólisis de oligopéptidos que habían penetrado a través de la membrana apical (v. fig. 45-6). El enterocito posteriormente utiliza ~10% de los aminoácidos absorbidos para la síntesis de proteínas intracelulares.

El transporte de los aminoácidos a través de la membrana basolateral es bidireccional; el desplazamiento de cualquier

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CUADRO 45-3 Defectos en el transporte apical de aminoácidos: *enfermedad de Hartnup y cistinuria*

La enfermedad de Hartnup y la cistinuria son trastornos hereditarios del transporte de aminoácidos a través de la membrana apical. Estos trastornos autosómicos recesivos cursan con alteraciones en el intestino delgado y los túbulos renales (v. cuadro 36-1), de la absorción de aminoácidos neutros en el caso de la enfermedad de Hartnup y de aminoácidos catiónicos (es decir, básicos) y cistina en el caso de la cistinuria.

Los signos clínicos de la **enfermedad de Hartnup** son más evidentes en los niños y consisten en cambios cutáneos de pelagra, ataxia cerebelosa y alteraciones psiquiátricas. En la enfermedad de Hartnup, la absorción de aminoácidos neutros por el sistema B^0 (SLC6A19) del intestino delgado se encuentra muy reducida, mientras que la de aminoácidos catiónicos se encuentra intacta (fig. 45-9).

La manifestación principal de la **cistinuria** es la formación de cálculos renales. En la cistinuria, la absorción de aminoácidos catiónicos por el sistema b^{0+} (dímero SLC7A9/SLC3A1) es anormal como resultado de las mutaciones en SLC7A9 o en SLC3A1, pero la absorción de aminoácidos neutros es normal.

Como ninguna de estas enfermedades afecta al cotransportador de oligopéptidos, la absorción de oligopéptidos que contienen aminoácidos neutros o catiónicos es normal en ambas enfermedades. Solo el 10% de los pacientes con enfermedad de Hartnup presentan signos clínicos de déficit de proteínas (p. ej., pelagra), con frecuencia asociados con defectos en la absorción de aminoácidos o proteínas. La falta de pruebas del déficit de proteínas es consecuencia de la presencia de más de un sistema de transporte para diferentes aminoácidos, así como un transportador diferente para oligopéptidos. Por tanto, los oligopéptidos que contienen aminoácidos neutros son absorbidos con normalidad en la enfermedad de Hartnup y los oligopéptidos con aminoácidos catiónicos son absorbidos normalmente en la cistinuria.

Estas dos enfermedades genéticas también ponen de manifiesto la existencia de mecanismos de transporte de aminoácidos en la membrana basolateral que son distintos de los transportadores de aminoácidos apicales. Así, en la enfermedad de Hartnup y en la cistinuria, los oligopéptidos son transportados con normalidad a través de la membrana apical y son hidrolizados a aminoácidos en el citosol, y los aminoácidos neutros y catiónicos resultantes son transportados con facilidad al exterior celular a través de la membrana basolateral.

aminoácido puede tener lugar a través de uno o más transportadores de aminoácidos. En la membrana basolateral existen al menos seis sistemas de transporte de aminoácidos (v. tabla 36-1). Tres procesos de transporte de aminoácidos de la membrana basolateral median la *salida* de aminoácidos desde la célula hasta el torrente sanguíneo y, por tanto, completan el proceso de asimilación de proteínas. Otros dos transportadores de aminoácidos median la *captación* desde la sangre con la finalidad de la nutrición celular. Se cree que los tres sistemas de transporte de aminoácidos independientes de Na^+ median la *salida* de aminoácidos desde la célula epitelial hacia el torrente sanguíneo. Los dos procesos dependientes de Na^+ facilitan su movimiento hacia el *interior* de la célula epitelial. De hecho, estos dos transportadores dependientes de Na^+ se parecen a los que también se localizan en células no polares.

Por lo general, los aminoácidos incorporados en proteínas en las células de las vellosidades derivan más de los que penetran a través de la membrana apical que de los que penetran a través de

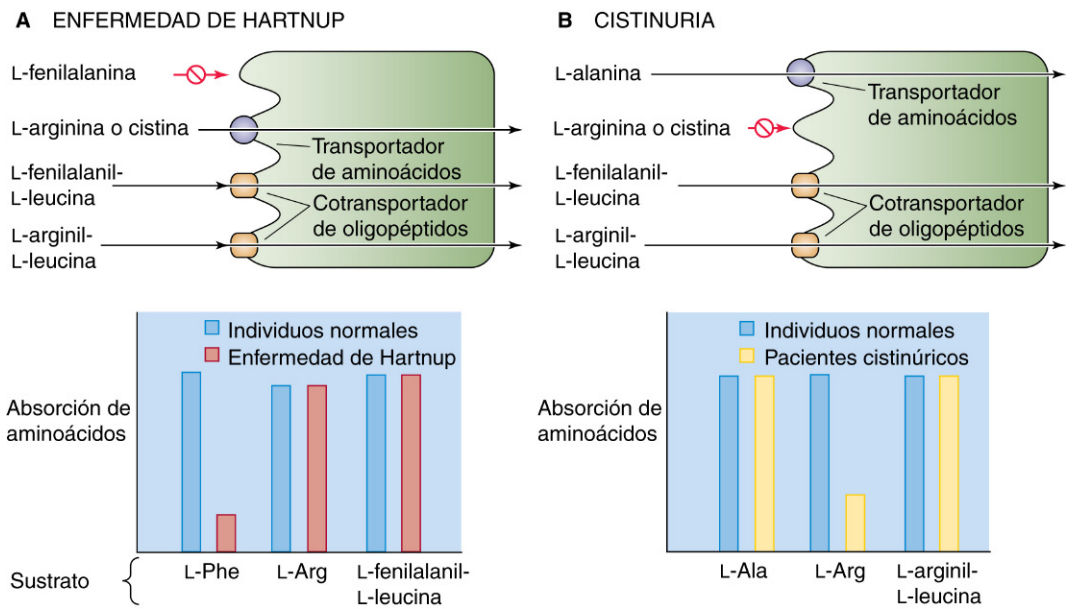


Figura 45-9 Trastornos genéticos del transporte apical de aminoácidos. **A,** En la enfermedad de Hartnup, un trastorno autosómico recesivo, el sistema apical B^0 (SLC6A19) es defectuoso. Como resultado, la absorción de aminoácidos neutros, como L-fenilalanina, se encuentra reducida. Sin embargo, la absorción de L-cistina (es decir, Cys-S-S-Cys) y de aminoácidos catiónicos (es decir, básicos), como, por ejemplo, L-arginina, sigue intacta. El enterocito puede absorber L-fenilalanina normalmente si el aminoácido se encuentra presente en forma del dipéptido L-fenilalanil-L-leucina, ya que el cotransportador de oligopéptidos PepT1 es normal. **B,** En la cistinuria, un trastorno autosómico recesivo, existe un defecto del sistema apical b^{0+} (dímero SLC7A9/SLC3A1). Como resultado, la absorción de L-cistina y de aminoácidos catiónicos (p. ej., L-arginina) se encuentra reducida. Sin embargo, la absorción de aminoácidos que emplean el sistema B^0 (p. ej., L-alanina) es normal. El enterocito puede absorber L-arginina con normalidad si el aminoácido se encuentra presente en forma del dipéptido L-arginil-L-leucina.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CUADRO 45-4 Defecto en el transporte basolateral de aminoácidos: intolerancia a la proteína lisinúrica

La **intolerancia a la proteína lisinúrica** es una rara enfermedad autosómica recesiva del transporte de aminoácidos a través de la membrana basolateral (fig. 45-10). Los signos indican la existencia de defectos en el transporte de aminoácidos catiónicos y la enfermedad cursa con síntomas de malnutrición. Se cree que el defecto se localiza en el sistema y^+L, que se localiza únicamente en la membrana basolateral. El sistema y^+L posee dos subtipos, y^+LAT1 (dímero SLC7A7/SLC3A2) e y^+LAT2 (dímero SLC7A6/SLC3A2). Las mutaciones en el gen *SLC7A7* (subtipo y^+LAT1) son las causantes de la enfermedad por intolerancia a la proteína lisinúrica. La absorción de aminoácidos catiónicos a través de la membrana apical es normal en estos pacientes. A diferencia de la enfermedad de Hartnup o la cistinuria, en las que los enterocitos pueden absorber los aminoácidos normalmente si se presentan como oligopéptidos, en la intolerancia a la proteína lisinúrica, los enterocitos no pueden absorber los aminoácidos con independencia de que se encuentren en estado «libre» o formando parte de un oligopéptido. Estas observaciones pueden explicarse por la hipótesis que establece que los pacientes hidrolizan oligopéptidos intracelulares adecuadamente pero presentan un defecto en el transporte de aminoácidos catiónicos a través de la membrana basolateral. Este defecto está presente no solo en el intestino delgado, sino también en los hepatocitos y en las células renales, y quizás también en células no epiteliales.

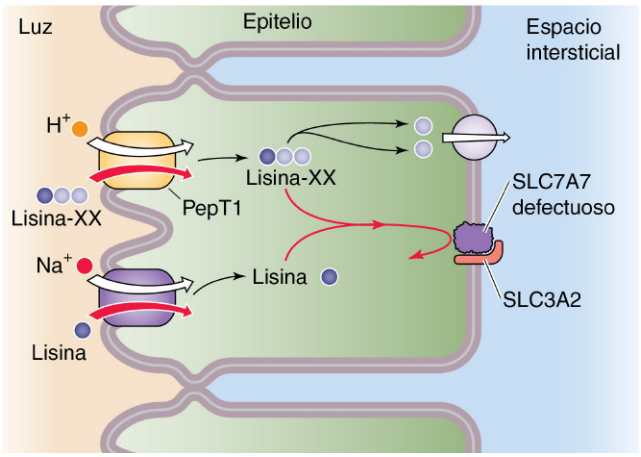


Figura 45-10 Trastornos genéticos del transporte basolateral de aminoácidos. La intolerancia a la proteína lisinúrica es un defecto autosómico recesivo debido a que el transportador de aminoácidos y^+L independiente de Na^+ de las membranas apical y basolateral es defectuoso. Sin embargo, la ausencia de y^+L apical (dímeros SLC7A6/SLC3A2 o SLC7A7/SLC3A2) no supone un problema porque los transportadores de aminoácidos dependientes de Na^+ pueden transportar lisina y PepT1 puede transportar oligopéptidos que contienen lisina (Lys-XX). Sin embargo, no existe otro mecanismo para la salida de lisina del enterocito a través de la membrana basolateral.

la membrana basolateral. Por el contrario, las **células epiteliales de las criptas intestinales** obtienen casi todos los aminoácidos para la síntesis de proteínas de la circulación; las células de las criptas no captan aminoácidos a través de su membrana apical (cuadro 45-4).

DIGESTIÓN DE LOS LÍPIDOS

Los lípidos naturales de origen biológico son poco hidrosolubles

Los **lípidos** de la dieta derivan de plantas o animales y se componen de carbono, hidrógeno y una cantidad más pequeña de oxígeno. Algunos lípidos también contienen cantidades pequeñas pero funcionalmente importantes de nitrógeno y fósforo (fig. 45-11). Los lípidos se clasifican por su solubilidad preferencial en solventes orgánicos en comparación con el agua. Un indicador ampliamente empleado de la naturaleza lipídica de un compuesto es su coeficiente de partición octanol-agua, que para la mayoría de los lípidos está entre 10^4 y 10^7.

El destino biológico de los lípidos depende de manera fundamental de su estructura química, así como de sus interacciones con el agua y otros lípidos en los fluidos corporales acuosos (p. ej., contenidos intestinales y bilis). Así, los lípidos han sido clasificados en función de sus interacciones físico-químicas con el agua. Los lípidos pueden ser **no polares** o muy insolubles en agua (p. ej., ésteres de colesterol y caroteno) o polares y, por tanto, capaces de interaccionar con el agua en cierto grado. Incluso los lípidos polares son solo anfifílicos, es decir, poseen grupos polares (hidrófilos) y no polares (hidrófobos). Los lípidos polares varían desde los anfífilos insolubles (p. ej., triacilgliceroles) a los anfífilos solubles (p. ej., ácidos biliares). Añadidos en pequeñas cantidades, los lípidos polares insolubles forman monocapas estables en la superficie del agua (v. fig. 2-1*C*), no así los lípidos anfífilos solubles. El comportamiento físico-químico en solución varía desde la insolubilidad —como es el caso de los **triacilgliceroles (TAG)** y el colesterol— a la formación de diversos macroagregados, como micelas y cristales líquidos. Los lípidos menos solubles pueden incorporarse en los macroagregados de los lípidos más polares y de este modo se mantienen estables en soluciones acuosas.

Los lípidos de la dieta son principalmente TAG

El término **grasa** se emplea generalmente para referirse a los TAG —denominados antiguamente triglicéridos—, pero también se emplea de forma flexible para referirse a los lípidos en general. Más del 90% de la grasa de la dieta de un adulto son **TAG,** que frecuentemente son acil-ésteres de glicerol de cadena larga, un trihidroxil alcohol. Las tres posiciones de esterificación (es decir, acilación) del núcleo del glicerol que están ocupadas por grupos hidroxilo se denominan ***sn*1, *sn*2** y ***sn*3,** según un sistema de numeración estereoquímico adoptado por un comité internacional sobre nomenclatura bioquímica (v. fig. 45-11*C-E*). A temperatura corporal, las grasas suelen encontrarse como gotitas líquidas. Las grasas de la dieta son la única fuente del organismo de ácidos grasos esenciales, y sus productos hidrolíticos favorecen la absorción de vitaminas liposolubles (cuyo tratamiento se expone en las páginas 932-933). La grasa también es el principal nutriente responsable de la saciedad posprandial.

La dieta típica de un adulto occidental contiene ~140 g de grasa al día (que proporcionan ~60% de la energía), lo que supera la ingesta recomendada de grasa, que debe ser menor de ~70 g al día (<30% de las calorías totales de la dieta). La proporción entre ácidos grasos **saturados** y **no saturados** en los TAG es elevada en las grasas animales y baja en las grasas vegetales. Las directrices actuales sugieren que solo un tercio de la ingesta de lípidos deberían ser grasas saturadas. La ingesta de colesterol debe limitarse a <300 mg/día y deben evitarse los ácidos grasos *trans*. De las grasas ingeridas, se deben resaltar aquellas que son líquidas a temperatura ambiente, especialmente aquellas que contienen ácidos grasos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

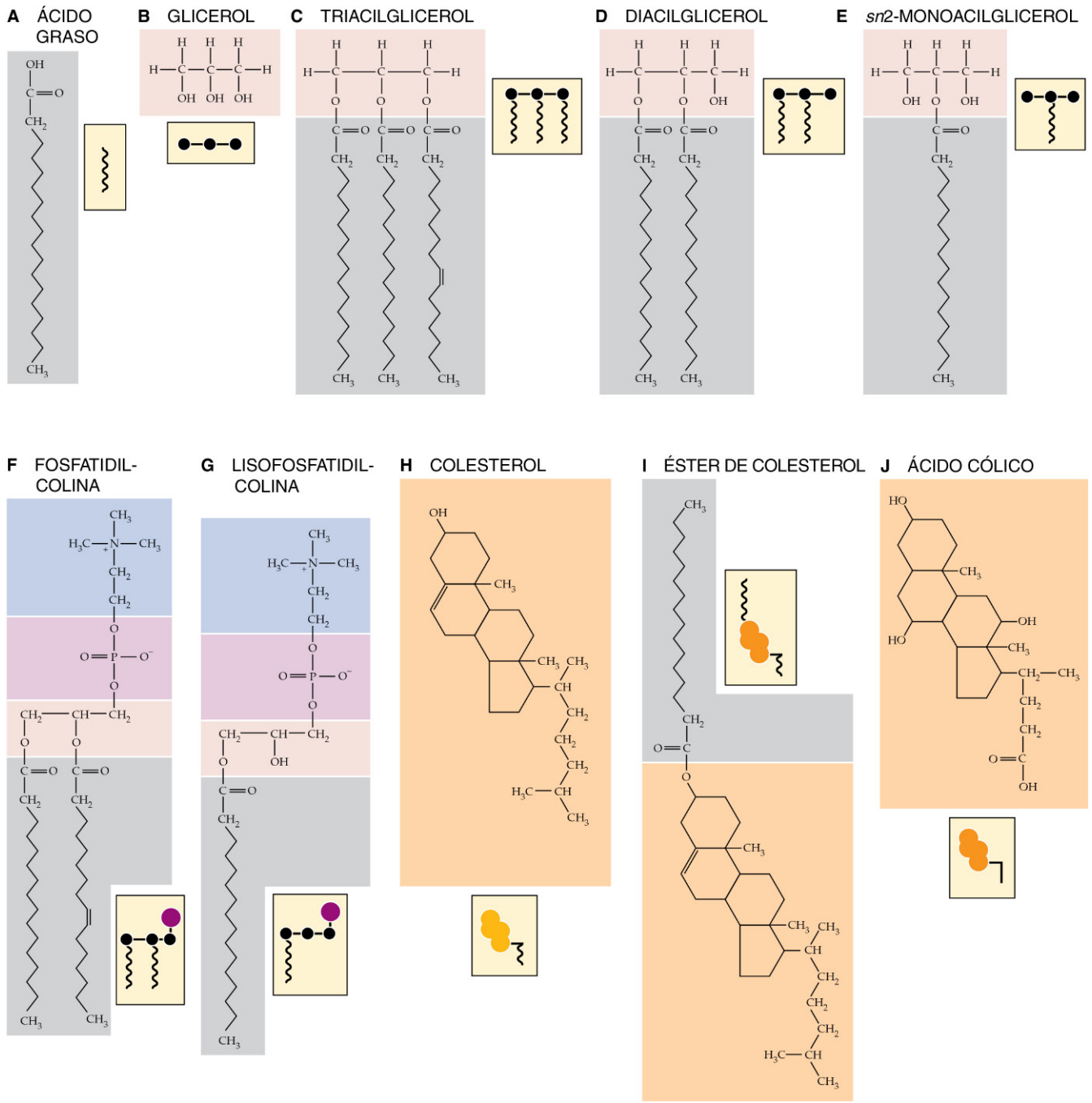


Figura 45-11 Fórmulas químicas de algunos lípidos comunes. El ejemplo en **A** es el ácido esteárico, un ácido graso completamente saturado de 18 átomos de carbono. En **B** se muestra el glicerol, un trihidroxi alcohol, con grupos hidroxilo en las posiciones *sn*1, *sn*2 y *sn*3. En **C,** los ácidos grasos *sn*1 de la izquierda y *sn*2 del centro son el ácido palmítico, un ácido graso completamente saturado de 16 átomos de carbono. El ácido graso *sn*3 situado más a la derecha es el ácido palmitoleico, que también es una estructura de 16 carbonos con un enlace doble entre los carbonos 9 y 10. En **F,** el ácido graso *sn*1 de la izquierda es el ácido palmítico y el ácido graso *sn*2 de la derecha es el ácido palmitoleico. En **I,** el ejemplo es el resultado de esterificar colesterol y ácido palmítico.

omega-3 (o n-3), N45-7 que se encuentran especialmente en el pescado. Debido al elevado contenido en grasa de la leche, los lactantes consumen de tres a cinco veces más lípidos que los adultos, en relación con su peso corporal.

Aproximadamente el 5% de los lípidos de la dieta (4-6 g/día) provienen de membranas celulares y son **fosfolípidos.** La mayor parte de los fosfolípidos son *glicerofosfolípidos*. Se componen de un esqueleto de glicerol que es esterificado en las dos primeras posiciones con ácidos grasos y en la tercera posición con un fosfato que a su vez es esterificado formando el grupo de cabeza (v. fig. 2-2*A-C*). Uno de los *glicerofosfolípidos,* la fosfatidilcolina (lecitina), es el fosfolípido predominante (v. fig. 45-11*F*). Los esfingofosfolípidos, que cuentan con un esqueleto de serina en vez de glicerol, forman el otro tipo principal de fosfolípidos de membrana.

La dieta occidental típica contiene ~0,5 g de **colesterol** no esterificado (también derivado de membranas celulares animales; v. fig. 45-11*H*), mientras que el colesterol esterificado (v. fig. 45-11*I*) suele encontrarse únicamente en el hígado o en alimentos elaborados de productos sanguíneos. En la grasa de la dieta existen trazas de **lipovitaminas** y **provitaminas** (p. ej., caroteno), y también

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N45-7 Ácidos grasos omega-3

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

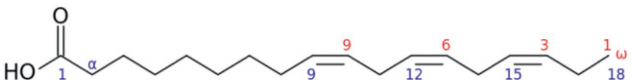
En la efigura 45-2 se muestra la estructura del ácido α-linolénico (ALA), un ácido graso de 18 carbonos con tres enlaces dobles.

Si usamos el sistema de numeración empleado por los químicos —que, como indican los números azules de la figura, asigna al carbono carboxilo la posición n.° 1—, los tres dobles enlaces comienzan en las posiciones 9, 12 y 15. Así, este ácido graso puede denominarse 18:3Δ9c,12c,15c.

Por otro lado, los fisiólogos comienzan a contar por el extremo opuesto o metilo ($-CH_3$) de la cadena de carbonos —también conocido como **extremo *n***—, comenzando con el **carbono** terminal u **omega (ω).** En la efigura 45-2 se indica este sistema de numeración mediante números rojos. El motivo del sistema de numeración *n* es que el extremo metil de la molécula es menos sensible a la modificación bioquímica. Con esta nomenclatura, el doble enlace más próximo al carbono metil se denomina doble enlace omega-3 o n-3 y los ácidos grasos que contienen dicho doble enlace, **ácidos grasos omega-3** o **n-3.** Así, el ácido linolénico puede denominarse 18:3(n-3). El primer doble enlace comienza en la posición n-3 y los otros dos dobles enlaces comienzan 3 carbonos después en la cadena (es decir, en las posiciones n-6 y n-9).

BIBLIOGRAFÍA

Wikipedia. s.v. Omega-3 fatty acid. Última modificación: 11 de mayo de 2015. http://en.wikipedia.org/wiki/Omega-3_fatty_acid. Consultado el 15 de mayo de 2015.



eFigura 45-2 Estructura del ALA.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

puede contener toxinas liposolubles y carcinógenos ambientales. Todos estos **químicos liposolubles no deseables** —que incluyen nitrosaminas, aflatoxinas e hidrocarbonos policíclicos como benzopireno— se encuentran en pequeñas cantidades en la margarina, los aceites vegetales y otras grasas de la dieta. La dieta también puede contener lípidos de la piel, que son químicamente diversos y complejos y son difíciles de digerir.

Los lípidos endógenos son fosfolípidos y colesterol de la bilis y lípidos de membrana de células epiteliales intestinales descamadas

La bilis segregada en el intestino (v. pág. 957) desempeña un papel clave en la asimilación de los lípidos de la dieta, como se explica más adelante. Esta bilis contiene fosfolípidos (10-15 g/día) —también predominantemente fosfatidilcolina— y colesterol no esterificado (1-2 g/día). Cuantitativamente, estos lípidos biliares superan a los presentes en la dieta en dos o cuatro veces. Los lípidos de membrana de las células intestinales descamadas representan 2-6 g de lípidos más para ser digeridos. Las bacterias muertas conforman ~10 g/día de los lípidos, principalmente en el colon.

La alteración mecánica de los lípidos de la dieta en la boca y en el estómago produce una emulsión de partículas lipídicas

El proceso central de la digestión de los lípidos es su hidrólisis en el medio acuoso de la luz intestinal. La hidrólisis de los lípidos es catalizada por **lipasas** segregadas por las glándulas y las células del tracto gastrointestinal superior. Los productos de la lipólisis difunden a través del contenido acuoso de la luz intestinal, atraviesan la denominada capa de agua no agitada y la barrera mucosa que tapiza la superficie epitelial intestinal y penetran en el enterocito para sufrir fenómenos de procesamiento adicionales. Como los lípidos de la dieta son insolubles en agua, las lipasas digestivas han evolucionado para actuar de modo más eficaz en interfases aceite-agua que sobre sustratos hidrosolubles.

Un paso preliminar fundamental para la digestión de los lípidos es la transformación de la grasa sólida ingerida y las masas de aceite en una emulsión de pequeñas gotitas de aceite en agua. La **emulsificación** de las grasas de la dieta comienza con la preparación de la comida (molido, marinado, mezcla y cocinado), seguida de la masticación y el batido gástrico (v. págs. 876-877) causado por la peristalsis antral contra el píloro cerrado. La emulsificación de los lípidos ingeridos aumenta cuando los movimientos musculares gástricos intermitentemente dejan salir chorros del contenido gástrico hacia el duodeno y, a la inversa, cuando la peristalsis duodenal propulsa el contenido duodenal retrógradamente hacia el estómago a través del estrecho orificio del píloro contraído. La acción de molido del antro también mezcla la comida con las diversas enzimas digestivas originadas en la boca y el estómago. La peristalsis intestinal mezcla los contenidos luminales con las secreciones pancreática y biliar. En conjunto, estos procesos mecánicos que reducen el tamaño de las gotitas lipídicas también aumentan de manera importante la relación entre superficie y volumen, aumentando de este modo el área de la interfase aceite-agua.

La fina emulsión producida por los procesos mecánicos recién descritos es estabilizada por el recubrimiento de las gotitas emulsionadas con lípidos de membrana, proteínas desnaturalizadas, polisacáridos de la dieta, algunos productos de la digestión —incluyendo ácidos grasos liberados por la lipasa gástrica, así como ácidos grasos y **monoacilgliceroles (MAG)** de la digestión intestinal y pancreática— y colesterol y fosfolípidos biliares. Este recubrimiento impide que las gotitas de lípidos se fusionen. Los fosfolípidos y el colesterol son buenos estabilizadores de la emulsión porque son atraídos por las interfases aceite-agua en virtud de sus propiedades anfifílicas. Por tanto, forman una capa monomolecular sobre la superficie de las partículas de emulsión. Los grupos polares de los fosfolípidos y los grupos hidroxilos del colesterol se orientan hacia el agua; las cargas de los grupos polares y su alto grado de hidratación evitan la fusión de las partículas de emulsión. El núcleo de la partícula de emulsión se compone de TAG, que también contiene ésteres de colesterol y otros lípidos no polares o débilmente polares. Una proporción muy pequeña de los TAG de la partícula lipídica se localiza en la superficie de la partícula. La grasa de la leche materna ya se encuentra emulsionada por proteínas y fosfolípidos incorporados en la superficie de las gotitas de grasa durante la lactancia. Alimentos como salsas, helados y púdines son emulsionados con carácter estable durante su preparación.

Las lipasas lingual y gástrica (ácida) inician la digestión lipídica

En algunas especies (no en los humanos), una pequeña proporción de la digestión de lípidos comienza en la boca, mediada por la lipasa lingual. En el estómago, tanto la **lipasa lingual** que es deglutida como la lipasa ácida gástrica segregada por las células principales gástricas digieren cantidades importantes de lípidos. La **lipasa gástrica** humana es una glucoproteína de 42 kDa cuya secreción es estimulada por la gastrina. La secreción de la lipasa gástrica ya tiene lugar en el período neonatal (a diferencia de la secreción la de lipasa pancreática) y, por tanto, la lipólisis gástrica es importante para la digestión de la grasa en los recién nacidos. La lipasa gástrica también es importante para la digestión de la grasa de la dieta en los pacientes con insuficiencia pancreática, en los que hidroliza aproximadamente un tercio de la grasa debido a su preferencia por los ácidos grasos en posición *sn*3, dejando intactos los *sn*1,2-**diacilgliceroles** (**DAG;** v. fig. 45-11*D*). Las lipasas linguales y gástricas —así como las faríngeas— pertenecen a una familia de serina hidrolasas cuyo pH óptimo es ácido (pH 4), son estables en el ambiente ácido del estómago, son resistentes a la digestión por la pepsina y no son inhibidas por la capa superficial de lípidos de membrana (emulsionantes) que recubren las gotitas de TAG. Sin embargo, las lipasas ácidas son inactivadas a pH neutro y también son inactivadas rápidamente por las proteasas pancreáticas (especialmente en presencia de sales biliares) una vez han alcanzado el intestino delgado. N45-8

Los grupos carboxilo de los **ácidos grasos de cadena larga (LCFA),** N45-1 liberados a partir de los TAG en el estómago, son protonados e insolubles al pH ácido presente en el estómago. Los LCFA no son absorbidos en el estómago, sino que permanecen en el núcleo de las gotitas de TAG. En el ambiente más alcalino del intestino delgado, los ácidos grasos son ionizados y participan en la emulsificación de las gotitas de lípidos. Los ácidos grasos de cadena media (MCFA) N45-1 y los SCFA son protonados principalmente en el jugo gástrico durante la alimentación y son transportados pasivamente a través de la mucosa gástrica hacia el torrente sanguíneo. N45-9

Las lipasas pancreáticas (alcalinas), las colipasas, las lipasas lácteas y otras esterasas (ayudadas por sales biliares) completan la hidrólisis de los lípidos en el duodeno y el yeyuno

El proceso de digestión de la grasa que comienza en el estómago se completa en el intestino delgado proximal, predominantemente

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N45-8 Lipasa gástrica

Colaboración de Henry Binder

En los adultos sanos, ~15% de la digestión de la grasa tiene lugar en el estómago. Sin embargo, en los pacientes con insuficiencia pancreática, la ausencia de proteasas pancreáticas y HCO_3^- en la luz duodenal puede permitir la acción continuada de la lipasa gástrica una vez que los contenidos gástricos abandonan el estómago y acceden al duodeno. La prolongación de la actividad de la lipasa gástrica alivia parcialmente la malabsorción de las grasas resultante de la enfermedad pancreática y el déficit de lipasa pancreática.

N45-9 Absorción gástrica de ácidos grasos de cadena corta y media

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

En las soluciones acuosas, los ácidos grasos pueden existir en forma aniónica (A^-) y neutra/protonada (HA), según este equilibrio:

$$HA \rightleftharpoons H^+ + A^- \qquad \textbf{(NE 45-1)}$$

Todos los ácidos grasos, con independencia de la longitud de la cadena alquílica, son relativamente hidrosolubles cuando se encuentran en su forma aniónica. Sin embargo, la solubilidad de las formas protonadas de los ácidos grasos depende en gran parte de la longitud de la cadena alquílica. Así, como se ha expuesto en el texto, las formas protonadas de los LCFA son relativamente insolubles en agua. Por otro lado, las formas protonadas de los MCFA y los SCFA se vuelven progresivamente más hidrosolubles.

Los valores de p*K* del equilibrio de la ecuación NE 45-1 son bastante independientes de la longitud de la cadena alquílica. De hecho, todos los ácidos grasos saturados de importancia fisiológica poseen valores de p*K* entre los del ácido acético de 2 carbonos (p*K* = 4,76) y el ácido propiónico de 3 carbonos (p*K* = 4,87). Únicamente el ácido fórmico de 1 carbono posee un p*K* considerablemente inferior (~3,75). Por tanto, con los valores más bajos de pH gástrico, todos los ácidos grasos —de cadena larga, media y corta— existen casi exclusivamente en las formas neutra/protonada (HA). La principal diferencia, como se ha expuesto en el texto, es que las formas protonadas de los LCFA, que son insolubles en agua y, por tanto, particionados principalmente en gotitas de triacilgliceroles, no están disponibles para ser captados en el estómago. Las formas protonadas de los MCFA y los SCFA son más hidrosolubles y, por tanto, están más disponibles para su absorción pasiva por difusión no iónica (v. pág. 784) en el estómago.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

por las enzimas sintetizadas y segregadas por las células acinares pancreáticas (v. pág. 882) y transportadas al duodeno en el jugo pancreático. En los seres humanos, una lipasa presente en la leche humana —la denominada lipasa láctea estimulada por **sales biliares**—también digiere grasa. Una lipasa parecida se encuentra en la leche de relativamente pocas especies animales. La lipasa láctea es estable durante el paso a través del ambiente ácido del estómago y sigue activa al pH alcalino duodenal y yeyunal, donde hidroliza los DAG, los MAG, los ésteres de colesterol y los ésteres de vitaminas liposolubles, así como los TAG. Las sales biliares no solo estimulan la actividad de la lipasa láctea, sino que también protegen la enzima de la proteólisis en el intestino delgado. Al igual que la lipasa gástrica, la lipasa láctea es importante para la digestión de la grasa en los lactantes alimentados con leche materna.

Una vez que los ácidos grasos generados en el estómago alcanzan el duodeno, desencadenan la liberación de **CCK** y polipéptido inhibidor gástrico (GIP) de la mucosa duodenal. La CCK estimula el *flujo biliar* en el duodeno causando la contracción de la vesícula biliar y la relajación del esfínter de Oddi (v. págs. 961-962). La CCK también estimula la *secreción de enzimas pancreáticas,* incluyendo lipasas y esterasas (v. págs. 882-883). Como se expone más adelante, los LCFA también facilitan la acción lipolítica de la lipasa pancreática.

La principal enzima lipolítica del jugo pancreático es una esterasa carboxílica conocida como **lipasa pancreática (PL),** en ocasiones denominada lipasa pancreática dependiente de colipasa. En los adultos, no así en los lactantes, la forma activa de esta enzima es segregada en el duodeno a una concentración 1.000 veces mayor que la necesaria para digerir todos los TAG de la dieta no hidrolizados en el estómago. N45-10 La actividad lipolítica completa de la lipasa pancreática requiere la presencia de un cofactor proteico pequeño (10 kDa) denominado **colipasa,** así como un pH alcalino, Ca^{2+}, sales biliares y ácidos grasos. El páncreas segrega colipasa en la proforma (es decir, procolipasa), que carece de actividad lipolítica intrínseca. La tripsina hidroliza la procolipasa en colipasa y un pentapéptido N-terminal, la enterostatina. Esta escisión es importante porque la colipasa nuevamente sintetizada es un cofactor de la lipasa pancreática, como se expone más adelante. Además, el pentapéptido N-terminal puede controlar parcialmente la saciedad.

La lipasa pancreática es activa únicamente en la interfase aceite-agua de una gotita de TAG. Sin embargo, los componentes emulsionantes superficiales (p. ej., fosfolípidos, proteínas, ácidos grasos) presentes en la interfase inhiben la acción de la lipasa. Las micelas de sales biliares también inhiben la lipólisis desplazando la lipasa de la superficie aceite-gotita. La colipasa revierte esta inhibición a través de la unión a interfases, bien uniéndose primero a la interfase y sirviendo de punto de anclaje para la unión de la lipasa, o bien formando primero un complejo colipasa-lipasa pancreática que posteriormente se une al lípido de la interfase. La colipasa también puede penetrar la cubierta de fosfolípidos de la emulsión de TAG. Las micelas de sales biliares acercan la colipasa a la interfase. Como las sales biliares se encuentran próximas, pueden participar en la solubilización y la eliminación de los productos de la lipólisis liberados de la gotita emulsionada. Los ácidos grasos poseen un efecto bifásico. El aumento de su concentración inicialmente aumenta la emulsificación y la lipólisis (probablemente al favorecer la unión del complejo lipasa-colipasa a la interfase lipídica). Si aumenta aún más la concentración de ácidos grasos, el resultado es la inhibición por producto de la lipasa.

Los estudios sobre la estructura cristalina de la lipasa pancreática han demostrado que cuando la enzima se encuentra libre en solución, el centro catalítico de la lipasa —localizado en una hendidura en la molécula— se encuentra parcialmente recubierto por una cubierta formada por un asa de su cadena peptídica. La interacción de la colipasa y la lipasa con la interfase causa un cambio conformacional en la molécula de lipasa que abre el asa, lo que permite que el sustrato lipídico difunda al centro catalítico de la enzima ahora expuesto.

La lipasa pancreática hidroliza principalmente enlaces ésteres de TAG en la primera y la tercera posición de la estructura del glicerol. Los productos terminales de dichas reacciones son dos ácidos grasos y un único *sn*2-MAG (2-MAG) (v. fig. 45-11*E*).

El páncreas segrega otras enzimas que hidrolizan ésteres lipídicos. La **carboxil-éster-hidrolasa** es una enzima pancreática que posee la misma proteína que la lipasa láctea estimulada por sales biliares. Al igual que la lipasa láctea, la carboxil-éster-hidrolasa carece de especificidad de sustrato y es activa frente a un gran rango de ésteres. La carboxil-éster-hidrolasa probablemente sea la misma enzima que la «esterasa pancreática», la «colesterol-esterasa», la «lisofosfolipasa» y otras. Entre los múltiples productos de las reacciones catalizadas por esta enzima se encuentran el colesterol libre y el glicerol libre.

El páncreas también segrega **fosfolipasa A_2 (PLA_2),** que es activa frente a los glicerofosfolípidos (pero no esfingolípidos), liberando un único *sn*2-ácido graso, que por lo general es un ácido graso no saturado, y dando lugar a *sn*1-lisofosfolípidos (v. fig. 45-11*G*). La PLA_2 pancreática, segregada como una proenzima activable por tripsina, es eficaz a pH alcalino y requiere sales biliares y Ca^{2+} para ser activa. En el intestino delgado, otra PLA_2, con preferencia por el fosfatidilglicerol, un fosfolípido frecuente en las bacterias, deriva de las células de Paneth, mientras que la fosfolipasa del colon deriva probablemente de la flora anaerobia allí presente. A diferencia de las lipasas intestinales humanas, las lipasas bacterianas no presentan especificidad por sustrato, su pH óptimo es neutro o ligeramente ácido, no son inhibidas por ácidos biliares y no precisan cofactores. En el colon humano, tanto los TAG como los fosfolípidos son totalmente hidrolizados por las bacterias. Por tanto, en la grasa fecal por lo general se encuentran presentes en forma de **jabones de ácidos grasos** y esteroles. Incluso en los cuadros graves de malabsorción de grasa, raramente se encuentran en las heces acilgliceroles intactos, a no ser que el paciente presente insuficiencia pancreática exocrina. La prueba bioquímica para grasa en heces, la tinción de Sudan III, debe realizarse en medio ácido, porque depende de las propiedades del colorante Sudan III de particionarse entre «aceites» que contienen ácidos grasos protonados.

ABSORCIÓN DE LOS LÍPIDOS

Los productos de la lipólisis penetran en la fase acuosa de la luz intestinal como vesículas, micelas mixtas y monómeros

Tras su secreción en el jugo pancreático y la bilis, respectivamente, las diversas lipasas pancreáticas activadas y sales biliares, fosfatidilcolina y colesterol se unen a la superficie de las **gotitas emulsionadas** que proceden del estómago (fig. 45-12*A*). Los productos lipolíticos —MAG, ácidos grasos (incluyendo especies de cadena larga derivadas de la lipólisis gástrica) que se encuentran ionizados al pH duodenal de 5,5-6,5, la lisofosfatidilcolina y el colesterol— actúan como emulsionantes adicionales. A medida que los TAG superficiales son hidrolizados, son sustituidos por TAG del núcleo de la partícula emulsionada. A medida que las gotitas emulsionadas disminuyen progresivamente de tamaño, aumentan de superficie, por lo que aumenta la tasa de hidrólisis. Inicialmente se forma una

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N45-10 Lipasa pancreática

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

Se ha descubierto la estructura cristalina de la lipasa pancreática humana, una proteína de 48 kDa, y se han ideado modelos de acción enzimática.

BIBLIOGRAFÍA

van Tilbeurgh H, Egloff MP, Martinez C, et al. Interfacial activation of the lipase–procolipase complex by mixed micelles revealed by X-ray crystallography. Nature 1993;362:814-20.

Winkler FK, D'Arcy A, Hunziker W. Structure of human pancreatic lipase. Nature 1990;343:771-4.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

fase jabonosa cristalina de ácido graso-calcio cerca de la superficie de la gotita de TAG, hasta que se consume el Ca^{2+} libre local. Al mismo tiempo, una yema cristalina líquida multilamelar de ácidos grasos, MAG, lisofosfatidilcolina, colesterol y posiblemente sales biliares va apareciendo sobre la superficie de la partícula emulsionada. De esta yema cristalina líquida se desprende por gemación una **vesícula cristalina líquida multilamelar** (v. fig. 45-12*B*) que consta de varias bicapas lipídicas. Las micelas de sales biliares transforman estas vesículas multilamelares en **vesículas unilamelares** (v. fig. 45-12*C*), que son bicapas de un solo tipo de lípido, y posteriormente en **micelas mixtas** (v. fig. 45-12*D*) compuestas de sales biliares y lípidos mixtos (es decir, ácidos grasos, MAG, lisofosfolípidos y colesterol).

En esta mezcla de agregados existente pueden seguir teniendo lugar procesos de digestión por la PLA_2 y otras esterasas. Si se centrifuga el contenido intestinal humano obtenido durante la digestión de la grasa, se obtienen tres fases. En la superficie flota una capa aceitosa que contiene gotitas de grasa y productos lipolíticos que no han sido solubilizados por las sales biliares. Una capa intermedia contiene vesículas de lípidos, micelas mixtas de sales biliares-lípidos, micelas simples de sales biliares y monómeros de lípidos. Por último, hay esferas que contienen sustancias de desecho, cristales líquidos y jabones de ácidos grasos y calcio precipitados. En individuos sanos, la mayor parte de la absorción de grasas tiene lugar a partir de la fase de micelas de los lípidos digeridos, pero en situaciones en las que la concentración intraluminal de sales biliares es baja (p. ej., en recién nacidos y en pacientes con ictericia obstructiva), la absorción de lípidos puede producirse a partir de las vesículas.

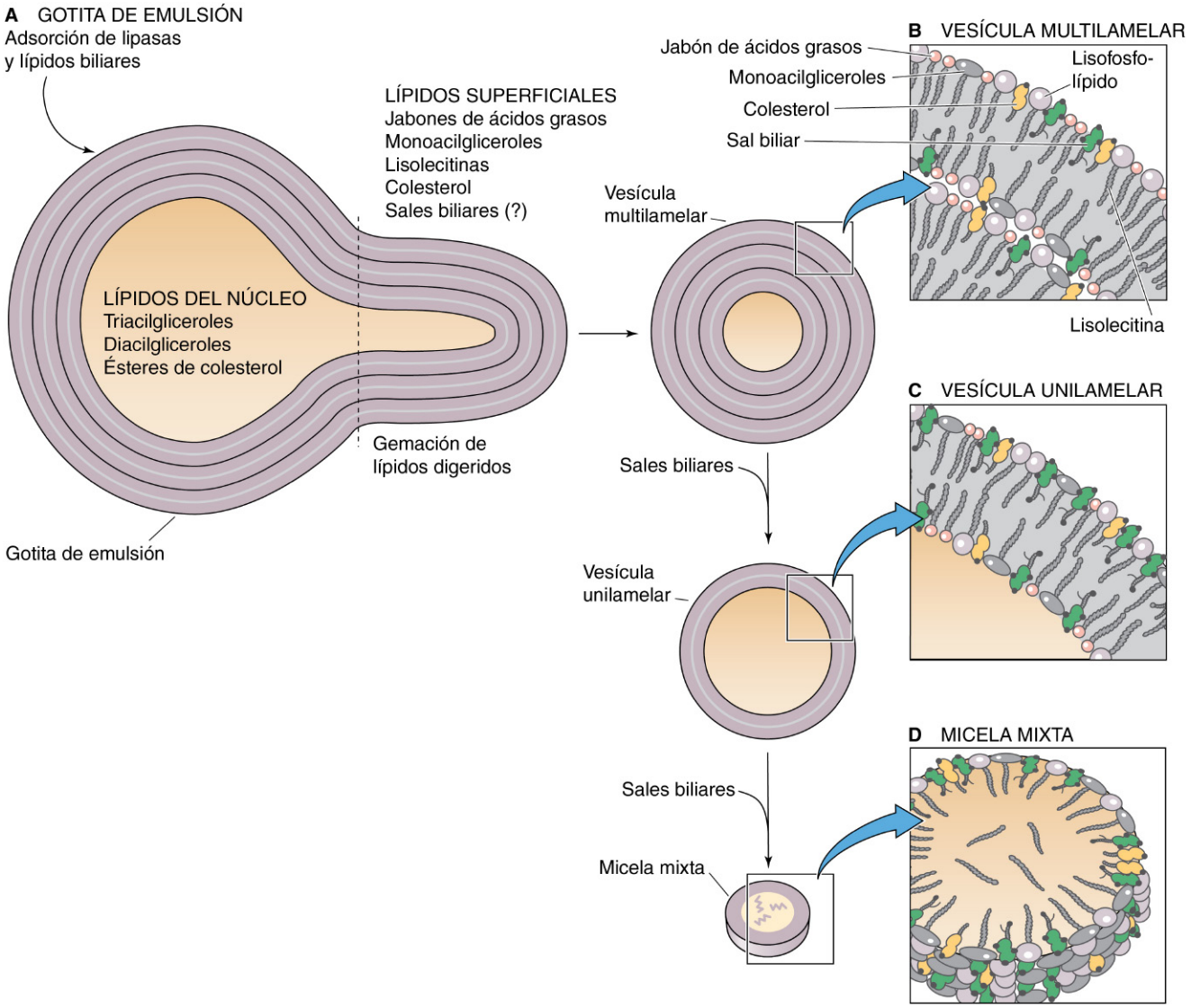


Figura 45-12 Descomposición de gotitas de emulsión en micelas mixtas. **A,** El núcleo de una gotita de emulsión contiene TAG (triacilgliceroles), DAG (diacilgliceroles) y ésteres de colesterol. La superficie posee ácidos grasos, MAG (monoacilgliceroles), lisolecitinas y colesterol. En la superficie se encuentran adsorbidas lipasas pancreáticas y posiblemente sales biliares. A medida que las lipasas hidrolizan los TAG de la superficie, los TAG del núcleo los reemplazan, causando la contracción de la gotita. **B,** Sobre la superficie de la gotita de emulsión se crea por gemación una vesícula multilamelar líquido-cristalina de ácidos grasos, MAG, lisolecitinas, colesterol y sales biliares, haciendo que una pequeña parte se separe en forma de vesícula multilamelar. **C,** La adición de más sales biliares a la vesícula multilamelar disminuye el recubrimiento lipídico y convierte a la vesícula multilamelar en una vesícula unilamelar. **D,** La adición de más sales biliares se acompaña de la formación de una micela mixta, en la que la cola lipídica hidrofóbica se sitúa en el interior y la cabeza polar se localiza en el exterior.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Los lípidos difunden como micelas mixtas y monómeros a través de capas no agitadas antes de atravesar el borde en cepillo del enterocito yeyunal

Para alcanzar el interior del enterocito, los productos lipolíticos deben atravesar varias barreras. Entre ellas se encuentran: 1) la capa de gel mucoso que tapiza la superficie epitelial intestinal; 2) la capa de agua no agitada (zona de desequilibrio) adyacente a la membrana apical del enterocito, y 3) la membrana apical propiamente dicha. Aunque el gel mucoso que tapiza el intestino es agua en un 95%, sus intersticios proporcionan una barrera a la difusión libre —desde la fase principal del líquido luminal hasta la capa de agua no agitada— de macroagregados lipídicos, especialmente las diversas vesículas que existen en equilibrio con los monómeros y las micelas mixtas. Debido a esta barrera de difusión, el agua no agitada contigua a la membrana apical del enterocito no se encuentra en equilibrio con la fase principal acuosa de la luz. Según cálculos basados en la difusión de diversas sondas bajo diferentes condiciones experimentales y la tasa de flujo del líquido luminal, se estimó inicialmente que la capa de agua no agitada poseía un grosor de varios cientos de micras y formaba una barrera importante para la difusión de nutrientes lipídicos a través del borde en cepillo del enterocito. En la actualidad se admite que el grosor de la capa de agua no agitada es de tan solo ~40 micras y no es una barrera importante a la absorción.

Para los SCFA y los MCFA, N45-1 que son bastante hidrosolubles, la difusión de estos monómeros a través de la capa de agua no agitada hasta el enterocito es eficiente. A medida que aumenta la longitud de la cadena del ácido graso, disminuye la hidrosolubilidad del monómero, a la vez que aumenta su partición dentro de las micelas. La difusión de un único monómero a través de las barreras acuosas es más rápida que la de una micela o vesícula aislada. Sin embargo, las micelas mixtas lipídicas actúan de reservorio para proporcionar a la solución acuosa una *concentración efectiva* tan elevada de ácidos grasos y otros productos lipídicos que la difusión de estas micelas es el mecanismo más eficiente a la hora de aportar productos lipolíticos a los enterocitos. Los estudios sugieren que, en comparación con los monómeros disueltos en agua, la solubilización vesicular aumenta la «concentración» de LCFA N45-1 cerca de la membrana del borde en cepillo del enterocito por un factor de 100.000 y la solubilidad micelar por un factor de 1.000.000.

Cuando las micelas mixtas de sales biliares/ácidos grasos alcanzan la superficie del enterocito, encuentran un microambiente ácido generado por el intercambio Na-H en la membrana del borde en cepillo. Se postula que los ácidos grasos son protonados y abandonan la micela mixta para introducirse en el enterocito. La captación de ácidos grasos podría tener lugar mediante la difusión no iónica (v. págs. 784-785) del ácido graso sin carga o mediante colisión e incorporación del ácido graso en la membrana celular. Sin embargo, resulta claro que al menos tres proteínas integrales de membrana favorecen la captación de ácidos grasos (fig. 45-13): la **translocasa de ácidos grasos** (**FAT** o CD36), la **proteína de unión a ácidos grasos** de la membrana plasmática **(FABPpm)** y las **proteínas transportadoras de ácidos grasos** (**FATP,** miembros de la familia SLC27; v. pág. 967). De modo parecido, el colesterol no esterificado y los lisofosfolípidos deben abandonar el transportador micelar para acceder al enterocito como monómeros. Los investigadores han sugerido que el colesterol derivado de la bilis se absorbe mejor que el colesterol de la dieta. La mayor parte de las sales biliares no acceden al enterocito con los lípidos de la dieta, y las que así lo hacen son bombeadas de nuevo a la luz por medio de transportadores ABCG5/ABCG8 (v. pág. 957). Las sales biliares son absorbidas por transporte activo por un transportador apical de ácidos biliares dependiente de Na^+ (ASBT) en el íleon distal (v. págs. 962-963). Al igual que ocurre con los ácidos grasos, antiguamente se creía que los 2-MAG, los lisofosfolípidos y el colesterol accedían al enterocito por difusión simple a través de la membrana plasmática apical del borde en cepillo de la vellosidad. Sin embargo, más recientemente, además de los transportadores de ácidos grasos, se han identificado proteínas de membrana tanto en los enterocitos como en los hepatocitos, que pueden ser responsables de la transferencia de ácidos grasos, fosfolípidos y colesterol a través de sus respectivas membranas celulares. Además de proporcionar un mecanismo para la absorción facilitada o activa de los diversos productos de la digestión lipídica, dichos transportadores pueden ser dianas terapéuticas para inhibir la absorción de lípidos. El fármaco ezetimiba, que disminuye la concentración plasmática de colesterol, evita la captación de colesterol al inhibir la internalización en la membrana apical del enterocito de un complejo compuesto por colesterol y la **proteína parecida a la de Niemann-Pick C-1 1 (NPC1L1).**

El enterocito reesterifica componentes lipídicos y los ensambla en quilomicrones

La asimilación de grasas, según se ha descrito, consiste en el proceso de división de los agregados macromoleculares lipídicos no hidrosolubles, cargados de energía, en monómeros para su absorción intestinal. El enterocito revierte con elegancia este proceso (fig. 45-14). Tras absorber LCFA, MAG, lisofosfolípidos y colesterol, el enterocito los reesterifica y ensambla los productos con apolipoproteínas específicas (o simplemente «apoproteínas») en partículas parecidas a una emulsión denominadas quilomicrones. A continuación, el enterocito exporta los quilomicrones hacia la linfa (quilo) para ser transportados a otros órganos a través del torrente sanguíneo. Este proceso permite el aporte de los lípidos de la dieta a los tejidos diana deseados (músculos y tejido adiposo) a la vez que evita los efectos lesivos sobre las membranas celulares, donde los ácidos grasos permanecen sin esterificar.

Los **quilomicrones** son las mayores de las cinco partículas de lipoproteínas en el torrente sanguíneo. Las otras partículas de lipoproteínas —lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), lipoproteínas de densidad intermedia (IDL), lipoproteínas de baja densidad (LDL) y lipoproteínas de alta densidad (HDL)— se exponen en las páginas 969-970 (v. también la tabla 46-4). Los quilomicrones poseen un diámetro medio de ~250 nm (rango de 75 a 1.200 nm) y se componen principalmente de TAG, con cantidades menores de fosfolípidos, ésteres de colesterol, colesterol y diversas apolipoproteínas.

El primer paso en la reformación de TAG en el enterocito es la unión de **LCFA** a una proteína citosólica de 14 kDa denominada **proteína de unión a ácidos grasos (FABP),** o FABP2. La concentración intestinal de FABP2 es más elevada en las regiones que absorben grasa, concretamente en las vellosidades de los enterocitos del yeyuno proximal. FABP2 se une de modo preferente a ácidos grasos de cadena larga (más que de cadena corta o media), minimizando tanto el reflujo hacia la luz intestinal como el daño tóxico al enterocito. FABP2 también asegura la transferencia de ácidos grasos al retículo endoplasmático liso (REL) del enterocito para su reesterificación y formación de TAG. Tras la ingesta, los enterocitos utilizan principalmente la **vía de MAG** N45-11 para reesterificar los ácidos grasos absorbidos en 2-MAG absorbido. Durante el ayuno, los enterocitos emplean principalmente la vía del ácido

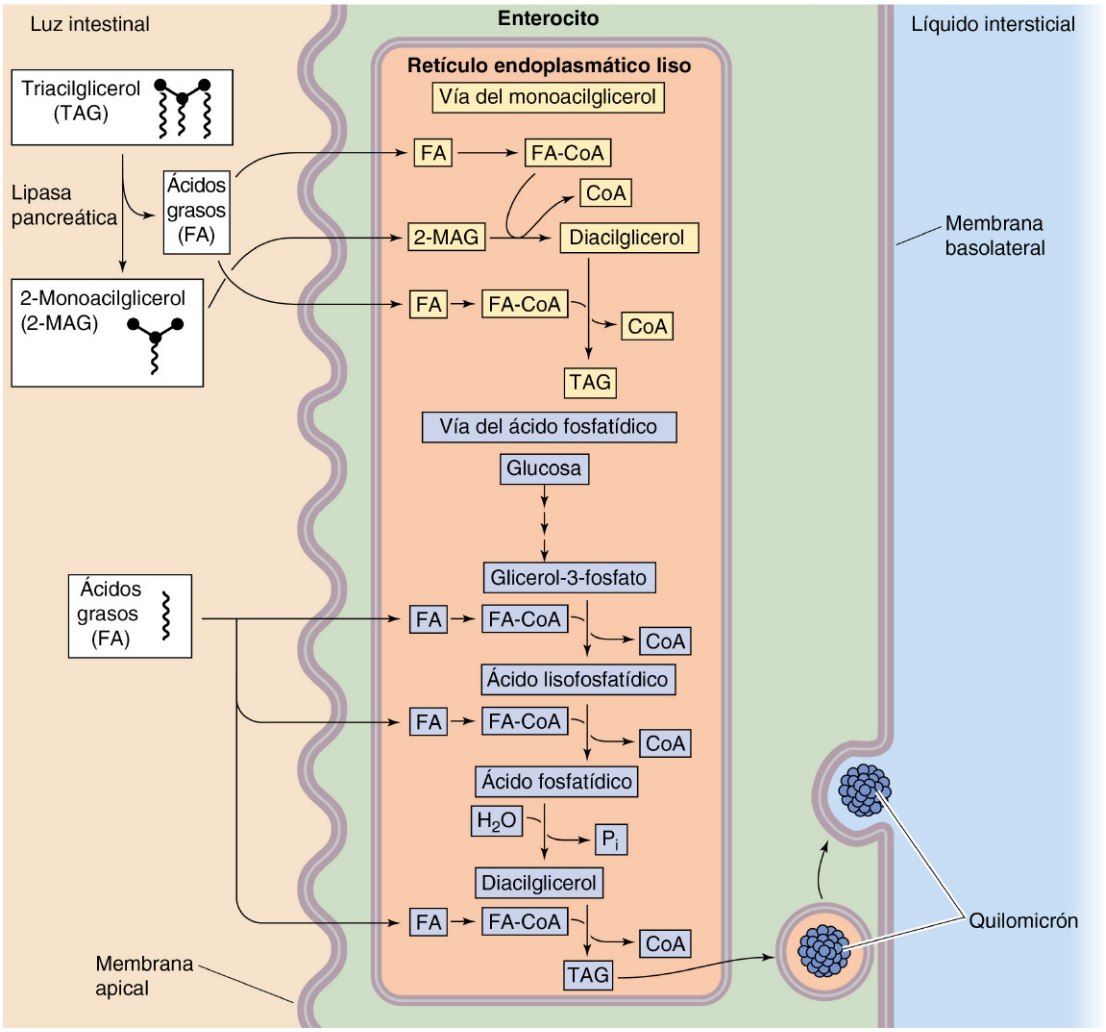
booksmedicos.org

booksmedicos.org

N45-11 Regeneración de triacilgliceroles en el interior de los enterocitos

Colaboración de Adrian Reuben

Como se resume en la eFigura 45-3, la lipasa pancreática descompone **TAG** en **ácidos grasos** y **2-MAG** en la luz del intestino delgado. Estos productos penetran en el enterocito, que utiliza las vías del ácido fosfatídico o MAG para reesterificarlos. Los TAG resultantes son empaquetados en quilomicrones, que acceden a la linfa y, por último, al torrente sanguíneo.



eFigura 45-3 Digestión y absorción de triacilgliceroles.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

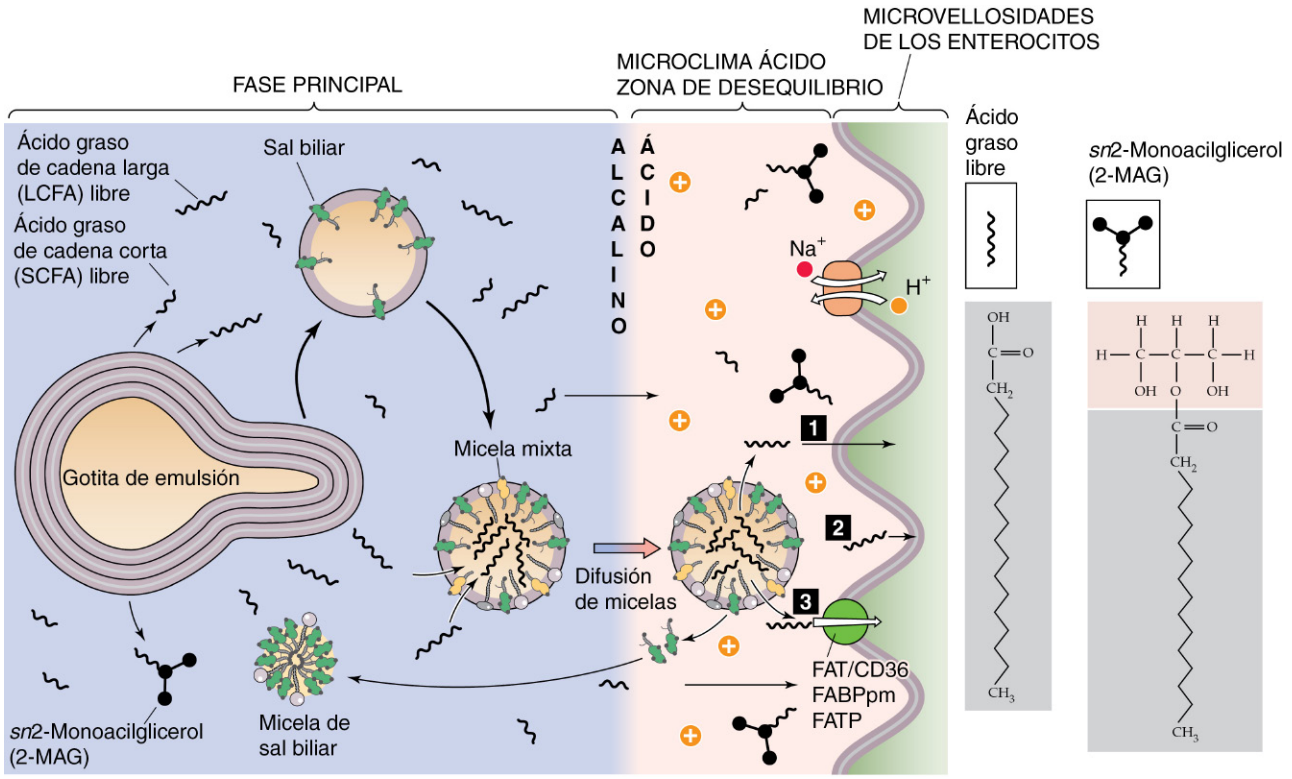


Figura 45-13 Transporte micelar de los productos de degradación lipídica hacia la superficie del enterocito. Las micelas mixtas transportan lípidos a través de la capa ácida no agitada hasta la superficie del enterocito. Los 2-MAG, los ácidos grasos, los lisofosfolípidos y el colesterol abandonan la micela mixta y penetran en el microambiente ácido creado por un intercambiador Na-H apical. La acidez favorece la protonación de los ácidos grasos. Los lípidos penetran en el enterocito por: 1) difusión no iónica; 2) incorporación en la membrana del enterocito («colisión»), o 3) transporte mediado por transportador.

fosfatídico N45-11 para esterificar los ácidos grasos que acceden desde el torrente sanguíneo y aquellos derivados de la fosfatidilcolina biliar. El ácido fosfatídico necesario puede originarse del glicerol-3-fosfato —derivado del metabolismo de la glucosa o los aminoácidos— o de la degradación de la fosfatidilcolina biliar que entra desde la luz intestinal. Tanto la vía del MAG como la del ácido fosfatídico dependen de la activación del ácido graso a acil-coenzima A (acil-CoA), catalizado por la acil-CoA sintetasa de cadena larga. N45-12 Los LCFA son los sustratos preferidos de esta enzima. El efecto global de esta serie de reacciones es la formación muy rápida de TAG en el REL, lo que mantiene concentraciones bajas de ácidos grasos en el enterocito. Los TAG y las gotitas de grasa pueden observarse en las cisternas del REL bajo microscopia electrónica. El enterocito también esterifica **colesterol** y **lisofosfatidilcolina.** N45-13

Además de los lípidos, los otros componentes de los quilomicrones son diversas apolipoproteínas (v. tabla 46-4), que el enterocito sintetiza en el retículo endoplasmático rugoso (RER). Estas apolipoproteínas, con la excepción de la apolipoproteína A-I, se desplazan a la luz del REL, donde se asocian con TAG nuevamente sintetizados (v. fig. 45-14). La apolipoproteína A-I se asocia con quilomicrones en el aparato de Golgi. Además de incorporar apolipoproteínas, el empaquetado de los quilomicrones nacientes implica añadir colesterol esterificado y un recubrimiento superficial de fosfatidilcolina y otros fosfolípidos. Se cree que las vesículas (las vesículas de transporte de pre-quilomicrones) derivadas del REL transportan quilomicrones nacientes a la superficie *cis* del aparato de Golgi, donde se fusionan y entregan su contenido internamente. Las enzimas del aparato de Golgi glucosilan las apolipoproteínas. Las vesículas que transportan quilomicrones procesados se desprenden de la superficie *trans* del aparato de Golgi y se desplazan hacia la membrana plasmática basolateral del enterocito. Este proceso es el paso limitante de la velocidad del tránsito de la grasa de la dieta a través del enterocito. En él, las vesículas se fusionan con la membrana basolateral y abandonan el enterocito.

La anterior exposición se centró en la digestión y absorción de TAG de *cadena larga*. El manejo de los TAG con **MCFA** es muy diferente dado que: 1) son hidrosolubles, y 2) las enzimas encargadas de la reesterificación de los ácidos grasos prefieren ácidos grasos de cadena más larga. Debido a su hidrosolubilidad, los ácidos grasos y los MAG derivados de TAG de cadena media no precisan micelas mixtas ni sales biliares para su transporte. Además, como el enterocito no reesterifica MCFA, son transportados directamente desde la célula hasta la sangre portal. Como resultado, los TAG de cadena media son sustitutos grasos (calóricos) adecuados para la alimentación de pacientes con malabsorción de grasas.

El enterocito segrega quilomicrones a los capilares linfáticos durante la ingesta y segrega VLDL durante el ayuno

Como se ha descrito, las vesículas que transportan quilomicrones maduros liberan sus contenidos del enterocito a la lámina propia a través de exocitosis en la membrana basolateral. Los quilomicrones son demasiado grandes para atravesar las fenestraciones de los capilares sanguíneos y, por tanto, acceden a la **linfa** a través de los canales interendoteliales de mayor tamaño

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N45-12 Acil-CoA sintetasa

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

En la figura 58-10 se muestra la enzima en el citosol de un hepatocito.

N45-13 Esterificación intestinal del colesterol y síntesis de fosfatidilcolina

Colaboración de Adrian Reuben

En la esterificación del colesterol por los enterocitos participan varias enzimas, como la colesterol-esterasa y la acil-CoA:colesterol-aciltransferasa.

El enterocito puede producir fosfatidilcolina (es decir, lecitina) intracelularmente mediante la esterificación por la lisolecitina aciltransferasa de la lisolecitina absorbida o mediante síntesis de novo a partir de ácido fosfatídico.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

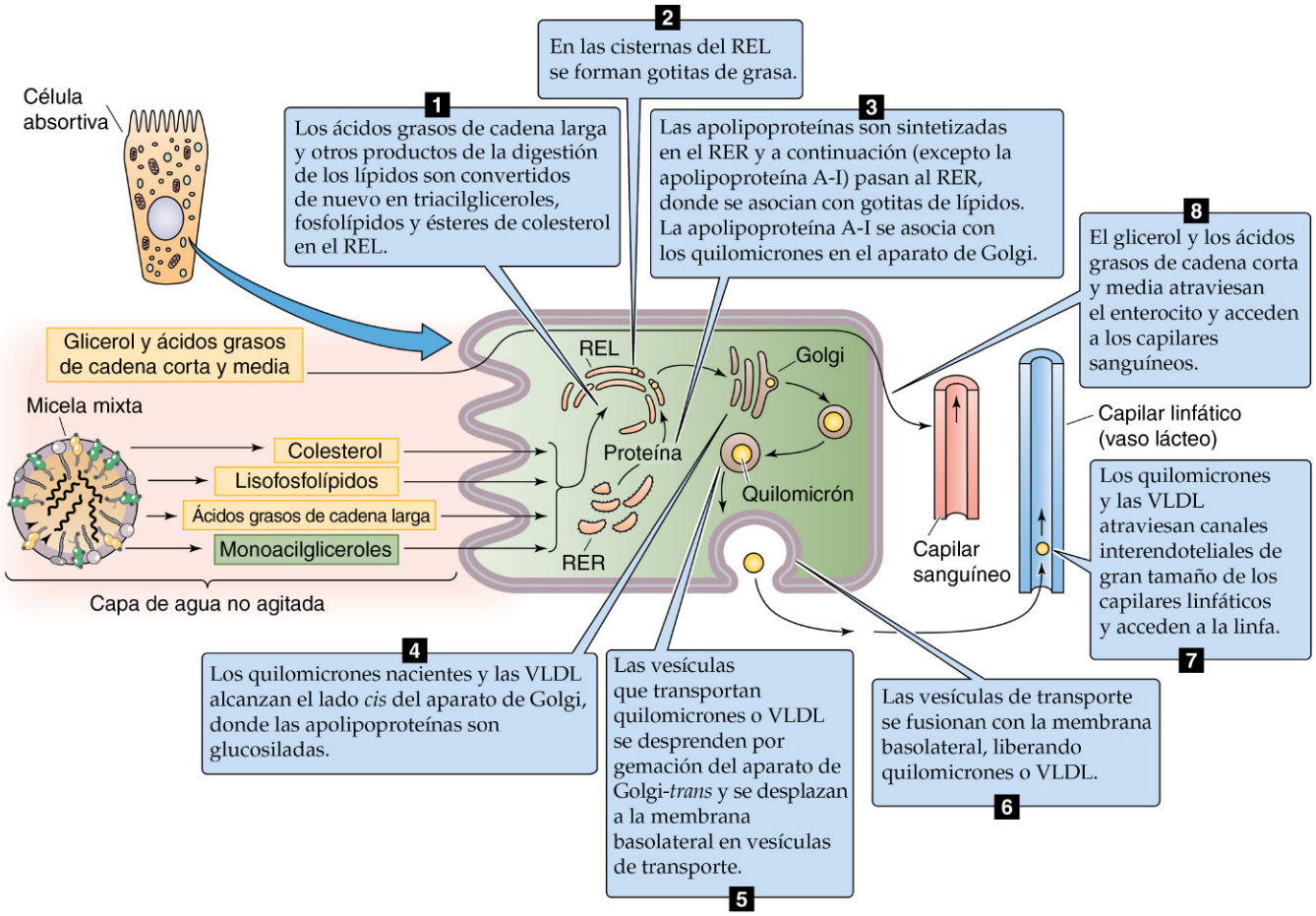


Figura 45-14 Reesterificación de los lípidos digeridos por el enterocito y formación y secreción de quilomicrones. El enterocito capta SCFA, MCFA y glicerol y los devuelve sin modificar a los capilares sanguíneos. El enterocito también capta LCFA y 2-MAG y los resintetiza en TAG en el REL. El enterocito también procesa colesterol en ésteres de colesterol y lisolecitina en lecitina (fosfatidilcolina). El destino de estas sustancias y la formación de quilomicrones se ilustran en los pasos 1 a 7.

de los capilares linfáticos. Tanto en situación de ingesta como de ayuno, el intestino también segrega a la linfa **VLDL,** que son mayores (30-80 nm) que los quilomicrones. Las VLDL poseen una composición de proteínas y lípidos similar a la de los quilomicrones (v. tabla 46-4), pero son sintetizadas independientemente y transportan principalmente lípidos endógenos (no de la dieta). Los vasos lácteos linfáticos se originan en la punta de las vellosidades y descargan su contenido en las cisternas quilíferas. La linfa fluye desde las cisternas quilíferas al conducto torácico para acceder a la circulación sanguínea a través de la vena subclavia izquierda. La composición de proteínas y lípidos de los quilomicrones y las VLDL es modificada durante su paso a través de la linfa y al acceder al torrente sanguíneo.

El proceso de digestión y absorción de lípidos posee una gran capacidad de reserva y muchas redundancias. Por ejemplo, la alteración mecánica de los alimentos se logra de varias formas en la boca, el estómago y el intestino proximal. Muchas de las lipasas digestivas poseen funciones que se solapan entre sí y la lipasa pancreática, en concreto, es segregada en exceso. Gran parte del intestino delgado no se utiliza para la absorción de la grasa en individuos sanos porque la mayoría de los lípidos de la dieta se absorben en los 60 cm posteriores al píloro. Sin embargo, la malabsorción de grasa se produce en muchas enfermedades (cuadro 45-5). Una clasificación lógica de estos trastornos puede realizarse en función del conocimiento de la fisiología normal. Así, la malabsorción de grasas puede deberse a alteraciones de la digestión intraluminal, la dispersión intraluminal, la penetración en la mucosa, el ensamblaje de quilomicrones o el transporte desde el enterocito hasta la circulación sanguínea. Dentro de cada categoría principal existen subdivisiones. Con frecuencia, la fisiopatología de estas enfermedades es mixta (es decir, existen alteraciones en más de un paso del proceso digestivo o absortivo); no obstante, los componentes defectuosos pueden identificarse y se puede administrar el tratamiento apropiado.

DIGESTIÓN Y ABSORCIÓN DE VITAMINAS Y MINERALES

La absorción intestinal de las vitaminas liposolubles sigue las vías de la absorción y el transporte de lípidos

La tabla 45-3 resume las características de las vitaminas liposolubles A (v. págs. 367-368), D (v. págs. 1063-1067), E y K (v. págs. 440-442). Como clase, estas vitaminas siguen el proceso de absorción de los lípidos expuesto en el apartado precedente. Aunque las vitaminas liposolubles individuales, una vez digeridas y absorbidas, poseen destinos algo específicos en función de sus características químicas, el gran solapamiento de sus propiedades físicas determina que su tratamiento en la luz intestinal, así como la captación y el procesamiento por parte de los enterocitos, sean similares.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CUADRO 45-5 Enfermedad celíaca

La enfermedad celíaca (EC) es una enfermedad frecuente que a lo largo de los años ha recibido varias denominaciones, como esprúe celíaco, enteropatía por gluten y esprúe no tropical. Se creía que la EC afectaba principalmente a niños con manifestaciones clínicas de diarrea, malabsorción de grasas (causante del exceso de grasa en las heces [esteatorrea]) y alteraciones en la biopsia del intestino delgado. Todos estas anomalías revierten en respuesta a una dieta sin gluten. Sin embargo, en la actualidad se sabe que la EC afecta a una cantidad mucho mayor de niños y adultos (quizás aproximadamente a un 1% de los estadounidenses), con un amplio espectro de síntomas o incluso sin ningún síntoma. Estos pacientes pueden presentar diarrea, esteatorrea, retraso del crecimiento, enfermedad ósea o anemia. La biopsia duodenal pone de manifiesto atrofia de las vellosidades intestinales (v. pág. 901) —la denominada con frecuencia *biopsia plana*—, pero con criptas alargadas.

La EC representa una respuesta autoinmunitaria a un péptido componente del gluten denominado gliadina, que se encuentra en el trigo, el centeno y la cebada. El desarrollo de pruebas serológicas —incluyendo la detección en el suero de anticuerpos frente a la transglutaminasa tisular (anti-tTG)— se ha acompañado de un aumento en el número de pacientes diagnosticados con EC.

Las alteraciones observadas en la biopsia se correlacionan con los síntomas. La ausencia de células epiteliales en la superficie de las vellosidades resulta en una menor absorción de nutrientes (a menudo acompañada de esteatorrea). El alargamiento de las criptas, que son responsables de la secreción electrogénica de Cl^- (v. págs. 907-908), explica la secreción de fluidos por el intestino delgado que se observa en la EC no tratada.

La necesidad de mantener una dieta sin gluten es de por vida. Numerosas investigaciones se dirigen al desarrollo de enzimas que detoxifiquen los péptidos gliadina (*in vivo* o *in vitro*) y de fármacos que eviten que estos péptidos sean absorbidos por el intestino delgado. El éxito con cualquiera de los dos abordajes permitiría a los pacientes con EC consumir sin riesgo productos con gluten.

A diferencia de sus homólogas hidrosolubles (que se exponen más adelante), las vitaminas liposolubles no forman estructuras coenzimáticas clásicas o grupos prostéticos con apolipoproteínas solubles. Las vitaminas liposolubles también pueden ser almacenadas en depósitos de grasa en el organismo. Cada una de las vitaminas liposolubles es realmente una familia de compuestos relacionados, alguno de los cuales son ésteres.

Tras la ingesta, las vitaminas liposolubles son liberadas de su asociación con las proteínas por la acidez del jugo gástrico o mediante proteólisis. Además, las carboxil-éster-hidrolasas (presentes en el jugo pancreático y en el borde en cepillo de la mucosa) liberan vitaminas de sus ésteres. En el intestino delgado proximal, las vitaminas liposolubles se unen a otros productos lipídicos en gotitas emulsionadas, vesículas y micelas mixtas, que las transportan a la superficie del enterocito para ser captadas. La eficiencia de la absorción de las vitaminas liposolubles varía del 50-80% para las vitaminas A, D y K a solo el 20-30% para la vitamina E. Otras sustancias ingeridas —incluyendo componentes de la dieta y fármacos y sus vehículos de transporte— pueden modificar la absorción de las vitaminas liposolubles. Por ejemplo, dosis elevadas de vitamina A alteran la absorción de las vitaminas E y K, mientras que dosis elevadas de vitamina E aumentan la absorción de la vitamina A.

Los enterocitos captan vitaminas liposolubles por difusión simple o mediante transportadores. Tras su entrada en el enterocito, las vitaminas liposolubles difunden al REL unidas a proteínas transportadoras —como la **proteína de unión a retinol celular** en el caso de la vitamina A o retinol—o por otros mecanismos. En el REL, las vitaminas se asocian con gotitas lipídicas que forman quilomicrones nacientes y VLDL, que posteriormente se translocan a través del aparato de Golgi y de las vesículas secretoras para ser transportados a la linfa mediante exocitosis. Durante el paso a través del enterocito, la vitamina A y pequeñas cantidades de vitamina D son esterificadas con LCFA, no así las vitaminas E y K.

Tras acceder a la circulación sanguínea sistémica, las vitaminas liposolubles A, D, E y K acceden al hígado por endocitosis mediada por receptores de quilomicrones o quilomicrones remanentes, como se expone en las páginas 966-968.

El déficit de vitaminas liposolubles se observa en varios estados de malabsorción de grasas, incluyendo aquellos relacionados con la cirugía bariátrica, uso de fármacos que afectan a la hidrólisis de TAG (p. ej., orlistat), N45-14 fármacos que se unen a ácidos biliares (p. ej., colestiramina) y la disminución de ácidos biliares por una función hepatobiliar defectuosa o por sustitución en la dieta por grasas no absorbibles. El déficit de vitaminas liposolubles también puede deberse a una función hepática defectuosa. Las consecuencias pueden consistir en ceguera y otras patologías oculares irreversibles (déficit de vitamina A); desmineralización y reabsorción ósea (déficit de vitamina D); alteraciones neurológicas, neuromusculares y eritrocitarias (déficit de vitamina E), y estados hemorrágicos y de hipercoagulabilidad (trastornos de la vitamina K).

El tratamiento del déficit de vitaminas liposolubles consiste en la administración de emulsiones de vitamina A y E miscibles en agua, que pueden penetrar en el enterocito sin un tratamiento especial en la luz intestinal. Estos compuestos penetran posteriormente en la sangre portal junto con pequeñas cantidades de las formas más polares de algunas de las vitaminas, como el ácido retinoico en el caso de la vitamina A y la menadiona en el caso de la vitamina K.

El folato de la dieta (PteGlu7) debe ser desconjugado por una enzima del borde en cepillo antes de ser absorbido por un intercambiador aniónico de la membrana apical

El folato también se conoce como ácido fólico o pteroilmonoglutamato (PteGlu1). Como se expone más adelante, la forma reducida de folato —tetrahidrofolato (THF)— es un cofactor de reacciones bioquímicas que implican la transferencia de fragmentos de 1 carbono. La dosis diaria recomendada (DDR) de folato es de 200 µg en los hombres y 180 µg en las mujeres (v. tabla 45-3), pero es más del doble en las mujeres embarazadas (v. pág. 1143). El THF resulta esencial para la síntesis de timina y purinas, que son componentes críticos del ADN. Por tanto, el déficit de folato compromete la síntesis de ADN y la división celular, un efecto que es clínicamente más evidente en la médula ósea, donde la tasa de renovación celular es rápida. Como la síntesis de ARN y proteínas no se ve afectada, se producen eritrocitos de gran tamaño denominados megaloblastos. La *anemia megaloblástica* resultante puede ser muy grave si no se trata. Las células megaloblásticas también pueden observarse en otros órganos con tasas de renovación celular rápida, como el intestino delgado. Los suplementos de ácido fólico durante el embarazo también reducen el riesgo de defectos del tubo neural.

La forma medicinal del folato es PteGlu1, un **monoglutamato.** En la figura 45-15*A* se muestra la estructura de PteGlu1 y también se ilustra cómo el folato puede actuar como aceptor de metilos o como donante en la interconversión de serina a glicina. El folato de la dieta puede existir en varias formas, gran parte del mismo como **folato poliglutamato,** o PteGlu7 (v. fig. 45-15*B*), que se encuentra en muchos alimentos de la dieta, como las espinacas, las judías y el hígado. La absorción intestinal de PteGlu7 requiere la desconjugación por una peptidasa del borde en cepillo a PteGlu1, que penetra

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N45-14 Cirugía bariátrica

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

La bariatría (del griego *baros* [peso] + *iater* [médico]) es una rama de la medicina que se ocupa del tratamiento de la obesidad. La cirugía bariátrica incluye diversas intervenciones para tratar la obesidad mórbida, pero no técnicas para eliminar la grasa corporal propiamente dicha (p. ej., liposucción).

La cirugía bariátrica en ocasiones se clasifica en tres grupos, dependiendo de si la intervención quirúrgica produce principalmente malabsorción, restricción (o reducción) del tamaño del estómago o una mezcla de malabsorción/restricción. Dependiendo del grado de malabsorción de grasas, una consecuencia puede ser el déficit de vitaminas liposolubles. En los pacientes sometidos a dicha cirugía, el déficit de vitamina D es frecuente.

Además, los pacientes sometidos a cirugía bariátrica con frecuencia también presentan déficits de varias vitaminas hidrosolubles (p. ej., cobalamina, tiamina, folato) y minerales (p. ej., hierro, zinc, magnesio). En el caso de la cobalamina o vitamina B_{12}, el estómago aporta el **IF** que se une a la cobalamina (v. fig. 45-16). La vitamina B_{12} debe administrarse por vía parenteral para evitar cuadros de anemia perniciosa (v. N45-6).

BIBLIOGRAFÍA

Malone M. Recommended nutritional supplements for bariatric surgery patients. Ann Pharmacother 2008;42:1851-8.

Toh SY, Zarshenas N, Jorgensen J. Prevalence of nutrient deficiencies in bariatric patients. Nutrition 2009;25(11–12):1150-6. Epub 31 mayo, 2009.

Torpy JM, Writer MD, Burke AB. Bariatric surgery. JAMA 2005; 294(15):1986. http://jama.ama-assn.org/cgi/content/full/294/15/1986. Consultado en septiembre de 2014.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

TABLA 45-3 Vitaminas

VITAMINA	PAPEL	DDR	EFECTO DEL DÉFICIT
A (retinol)	Pigmento retiniano	Hombres: 1.000 µg Mujeres: 800 µg	Hiperqueratosis folicular, ceguera nocturna
B_1 (tiamina)	Coenzima en la descarboxilación de piruvato y α-ceto ácidos	Hombres: 1,5 mg Mujeres: 1,1 mg	Beriberi
B_2 (riboflavina)	Componente de las coenzimas FAD y FMN, transportadores de H en la mitocondria	Hombres: 1,7 mg Mujeres: 1,3 mg	Hiperemia de la mucosa nasofaríngea, anemia normocítica
B_3 (niacina, ácido nicotínico)	Componente de las coenzimas NAD y NADP, transportadores de H en la mitocondria	Hombres: 19 mg Mujeres: 15 mg	Pelagra
B_6 (piridoxina)	Coenzima de transaminación para la síntesis de aminoácidos	Hombres: 2 mg Mujeres: 1,6 mg	Estomatitis, glositis, anemia normocítica
B_{12} (cobalamina; v. págs. 934-937)	Coenzima para la reducción de ribonucleótidos a desoxirribonucleótidos. Estimula la formación de eritrocitos, mielina	2 µg	Anemia perniciosa (un tipo de anemia megaloblástica)
C (ácido ascórbico)	Coenzima para la formación de la hidroxiprolina empleada en el colágeno	60 mg	Escorbuto
D (1,25-dihidroxi-colecalciferol; v. págs. 1063-1067)	Absorción de Ca^{2+}	5-10 µg	Raquitismo
E (α-tocoferol)	Antioxidante: evita la oxidación de los ácidos grasos no saturados	Hombres: 10 mg Mujeres: 8 mg	Neuropatía periférica
K (K_1 = filoquinona, K_2 = varias menaquinonas)	Coagulación: necesaria para la síntesis hepática de protrombina y factores VII, IX y X	Hombres: 70-80 µg Mujeres: 60-65 µg	Enfermedad hemorrágica
Folato (v. págs. 932-934)	Síntesis de purinas y timina	Hombres: 200 µg Mujeres: 180 µg Embarazo: 400 µg	Anemia megaloblástica
Biotina	Coenzima en reacciones de carboxilación	30-100 µg*	Cambios neurológicos
Ácido pantoténico	Componente de CoA; necesario para el metabolismo de hidratos de carbono y grasa en el que intervenga acetil-CoA; síntesis de aminoácidos	4-7 mg*	Dolor abdominal, vómitos, signos neurológicos

*Rango seguro y permitido.
FAD, flavina-adenina-dinucleótido; FMN, flavina-mononucleótido; NAD, nicotinamida-adenina-dinucleótido; NADP, nicotinamida-adenina-dinucleótido-fosfato.

en el enterocito por medio de un transportador (v. fig. 45-15*C*). Esta desconjugación es catalizada por la folato conjugasa, una exopeptidasa activada por zinc presente en el borde en cepillo. Esta enzima elimina residuos de glutamato de PteGlu7 de una manera escalonada antes de la absorción del PteGlu1. Esta hidrólisis gradual de la cadena de poliglutamato de PteGlu7 es el paso limitante de la velocidad de la digestión-absorción de folato. Tanto la desconjugación del folato como su absorción tienen lugar únicamente en el intestino delgado proximal y su actividad es máxima a un pH de 5.

La absorción de PteGlu1 es saturable, presenta especificidad por sustrato y se ve muy favorecida a pH ácido. La absorción de folato representa un proceso de intercambio aniónico en la membrana apical en el que la captación de folato se relaciona con la salida de OH^- a través de la membrana apical (es decir, intercambio folato-OH). El mecanismo de la salida del folato de la célula epitelial a través de la membrana basolateral es desconocido.

El PteGlu1 captado por el enterocito no es activo biológicamente. La enzima difolato-reductasa actúa sobre el PteGlu1 para formar primero dihidrofolato (DHF) y después THF, la forma biológicamente activa. A continuación, la célula convierte el THF en 5,10-metileno-THF (v. fig. 45-15*D*), la forma de folato necesaria para la síntesis de ADN. La célula también puede transformar este 5,10-metileno-THF en N^5-metil-THF, que —como se expone en el siguiente apartado— puede actuar como donante de metilos para la síntesis de metionina. El folato circulante, de depósito y activo puede encontrarse en forma reducida (DHF y THF) o metilado. El hígado es el principal sitio en el que los pteroilglutamatos de la dieta son reducidos y metilados, aunque el epitelio intestinal puede contribuir en una pequeña parte a estas reacciones.

La vitamina B_{12} (cobalamina) se une a la haptocorrina en el estómago y después al factor intrínseco en el intestino delgado antes de ser endocitada por los enterocitos en el íleon

La **cobalamina** o **vitamina B_{12}** (fig. 45-16*A*) es sintetizada únicamente por microorganismos, no por las células de los mamíferos. La principal fuente de cobalamina en los humanos

booksmedicos.org

booksmedicos.org

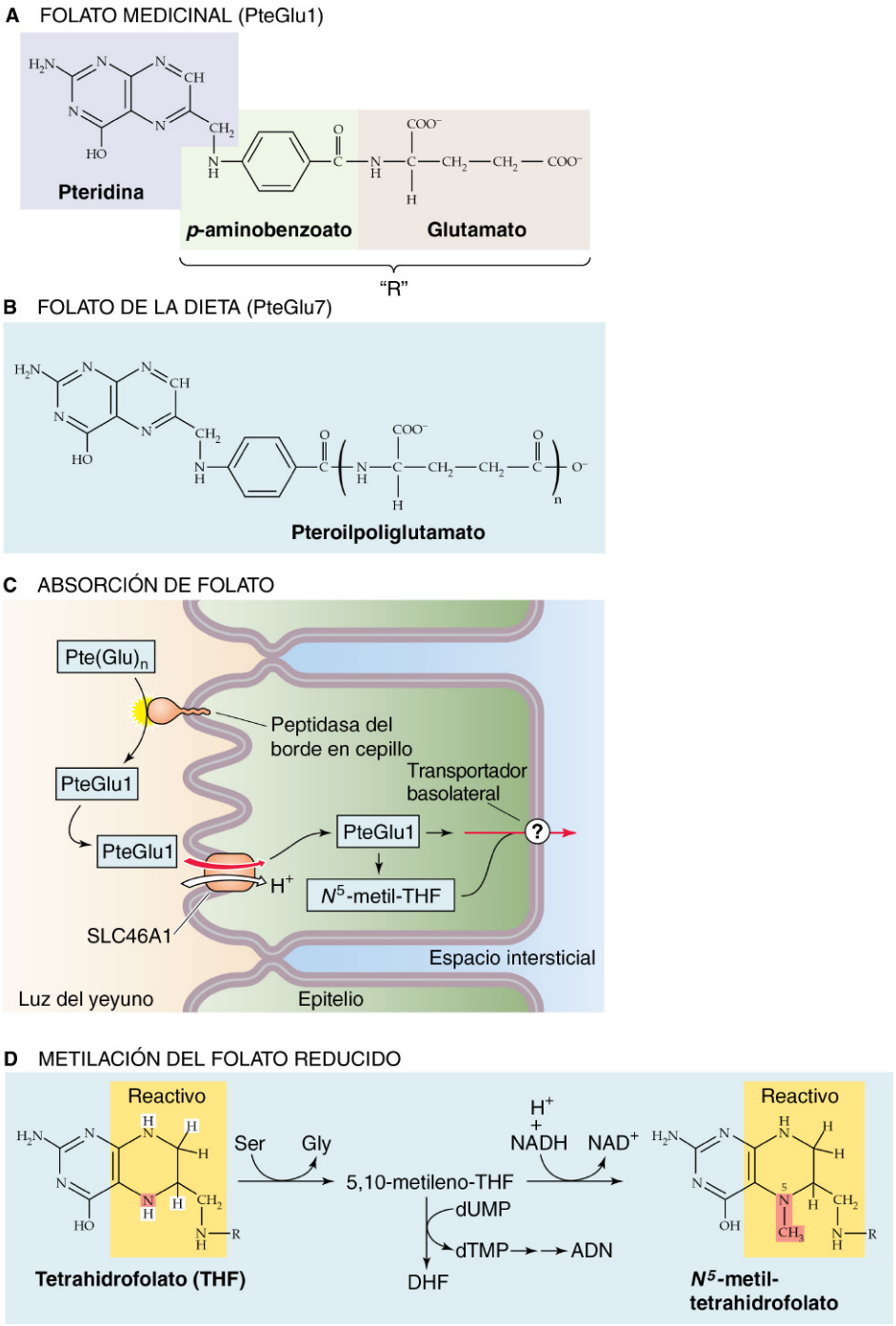


Figura 45-15 Desconjugación y absorción de folatos. **A,** El THF posee tres partes: el resto biológicamente activo de pteridina, un *p*-aminobenzoato y un glutamato. PteGlu1 es la forma oxidada de folato y es biológicamente inactivo. **B,** El folato de la dieta es similar al folato medicinal, pero posee varios residuos de glutamato. PteGlu7 también es oxidado e inactivo. **C,** En el intestino delgado proximal, una peptidasa del borde en cepillo elimina secuencialmente todos los residuos de glutamato del folato de la dieta, excepto el último. A continuación, el enterocito absorbe el PteGlu1 resultante empleando un intercambiador folato-OH. Una vez en el interior del enterocito, PteGlu1 sale a través de la membrana basolateral por medio de un transportador desconocido. El enterocito puede reducir parte del PteGlu1 a DHF y después a THF, la forma biológicamente activa del folato. El enterocito a continuación puede metilar parte del THF y producir N^5-metil-THF, como se resume en **D. D,** Una vez que la célula ha reducido PteGlu1 a THF añadiendo los cuatro hidrógenos destacados, convierte primero el THF a 5,10-metileno-THF, transformando la serina en glicina durante el proceso. Este 5,10-metileno-THF es el donante de metilos en la conversión del nucleótido dUMP en dTMP en la síntesis de ADN. Una segunda reacción convierte este 5,10-metileno-THF en N^5-metil-THF, que así ya puede actuar de donante de metilos en la síntesis de metionina (v. fig. 45-16*B*). NAD, nicotinamida-adenina-dinucleótido; NADH, nicotinamida-adenina-dinucleótido (forma reducida). N45-15

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N45-15 NADH/NAD⁺ frente a NADPH/NADP⁺

Colaboración de Alisha Bouzaher

NADH y NAD^+ son, respectivamente, las formas reducida y oxidada de nicotina-adenina-dinucleótido (NAD) y sus análogos más próximos son NADPH y $NADP^+$, las formas reducida y oxidada de nicotinamida-adenina-dinucleótido-fosfato (NADP). Las coenzimas NADH y NADPH están formadas cada una por dos nucleótidos unidos en sus grupos fosfato por un enlace fosfoanhídrido. NADPH es estructuralmente distinguible de NADH por el grupo fosfato adicional presente en el anillo de ribosa del nucleótido, lo que permite a las enzimas interaccionar preferentemente con una de las dos moléculas.

Las concentraciones totales de NAD^+/NADH (10^{-5} M) son ~10 veces más altas en la célula en comparación con las de $NADP^+$/NADPH (10^{-6} M). Las proporciones de las formas oxidadas y reducidas de estas coenzimas aportan información sobre la actividad metabólica celular. Una proporción NAD^+/NADH elevada favorece la transferencia de un hidruro desde un sustrato a NAD^+ para formar NADH, la forma reducida de la molécula y agente oxidante. Por tanto, NAD^+ es muy prevalente en las vías catabólicas en las que equivalentes reductores (hidratos de carbono, grasas y proteínas) transfieren protones y electrones a NAD^+. NADH actúa como transportador de energía, transfiriendo electrones de una reacción a otra. A la inversa, una proporción $NADP^+$/NADPH baja favorece la transferencia de un hidruro a un sustrato con oxidación de NADPH a $NADP^+$. Por tanto, NADPH sirve de agente reductor en las reacciones anabólicas, especialmente en la biosíntesis de ácidos grasos.

BIBLIOGRAFÍA

Nelson DL, Cox MM. Lehninger Principles of Biochemistry. 6th ed New York: WH Freeman; 2012.

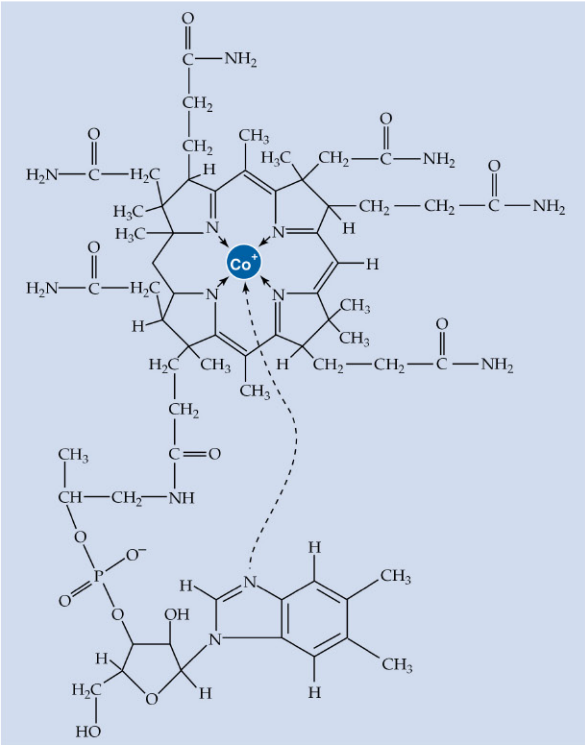
Wikipedia. s.v. Nicotinamide adenine dinucleotide. Última modificación: 8 de mayo de 2015. http://en.wikipedia.org/wiki/Nicotinamide_adenine_dinucleotide. Consultado el 15 de mayo de 2015.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

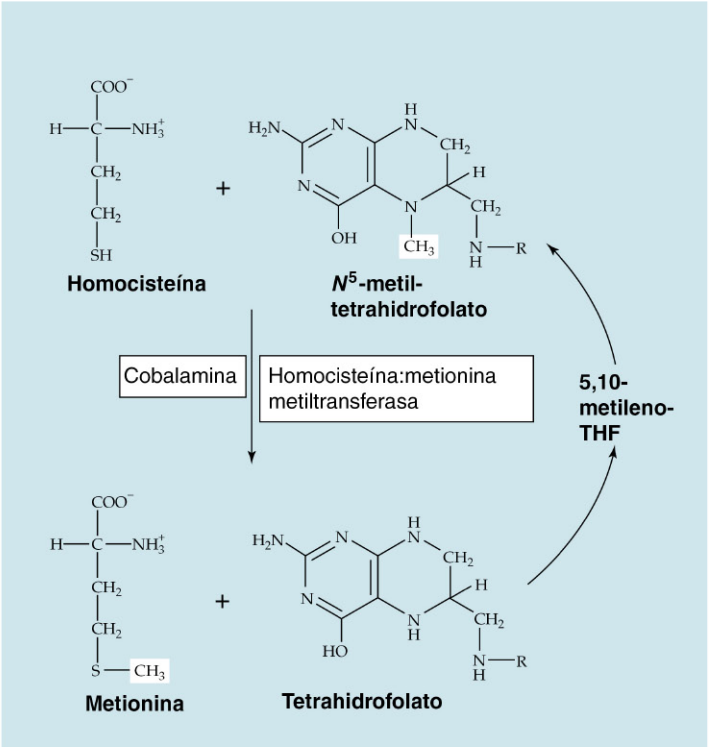
booksmedicos.org

booksmedicos.org

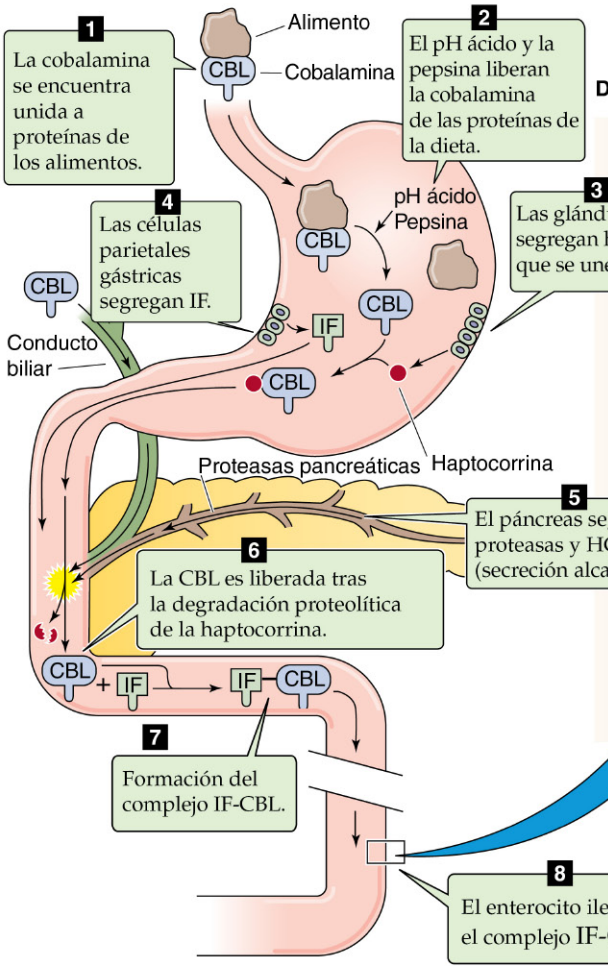
A CIANOCOBALAMINA



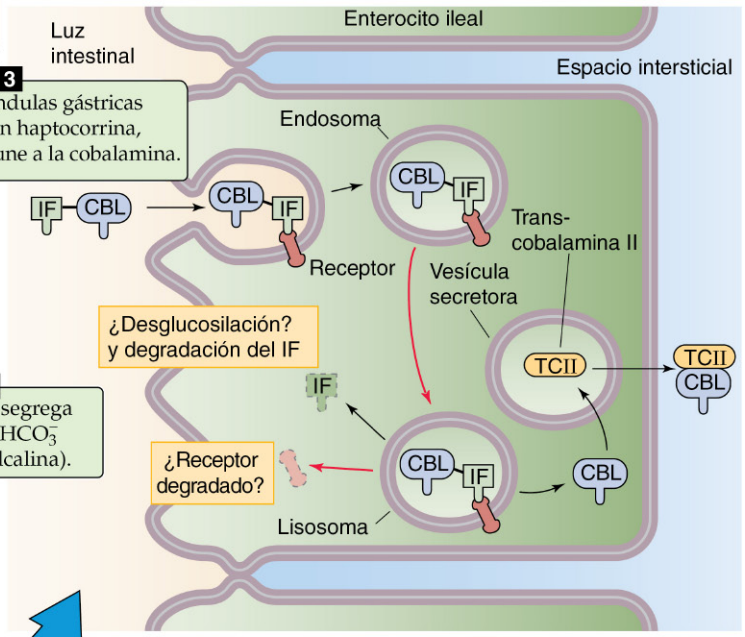
B CICLO DE METILACIÓN



C MANEJO DE LA COBALAMINA POR EL ESTÓMAGO Y EL INTESTINO DELGADO PROXIMAL



D ABSORCIÓN DE COBALAMINA POR EL ENTEROCITO ILEAL



booksmedicos.org

booksmedicos.org

Figura 45-16 Cobalamina y papel del factor intrínseco (IF) en la absorción de cobalamina. **A,** Cianocobalamina. **B,** Ciclo de metilación. La cobalamina es la coenzima de la enzima homocisteína:metionina metiltransferasa, que transfiere un grupo metilo desde el N^5-metiltetrahidrofolato a la homocisteína, formando metionina y THF. **C,** En los pasos 1 a 8 se muestra el destino de la cobalamina (CBL) de la dieta. En los pasos 4 a 8 se observa el papel del IF. Además, la bilis transporta cobalamina hasta el duodeno. **D,** El complejo IF/cobalamina es endocitado. La cobalamina es liberada en el enterocito por mecanismos desconocidos. En el interior del enterocito, la cobalamina se une a la transcobalamina II (TC II), que es necesaria para la salida de la cobalamina del enterocito.

es la ingesta de productos animales: carne, pescado, marisco, huevos y (en menor grado) leche. La cobalamina no se encuentra presente en las verduras o la fruta, por lo que los vegetarianos estrictos presentan riesgo de sufrir déficit de cobalamina en la dieta.

La función principal de la cobalamina es la de servir de coenzima de la homocisteína:metionina metiltransferasa (v. fig. 45-16*B*), que transfiere un grupo metilo del metiltetrafolato a la homocisteína, lo que convierte esta última a metionina. La metionina es un aminoácido esencial y en forma alterada sirve de donante importante de grupos metilo en varias reacciones enzimáticas importantes. Si existe déficit de cobalamina y disminuye la concentración de metionina, el organismo convierte sus depósitos de folato intracelular (p. ej., PteGlu1, THF, 5,10-metileno-THF) en N^5-metil-THF (v. fig. 45-15*D*) en un esfuerzo por producir más metionina. Como resultado, disminuye la concentración de 5,10-metileno-THF (la forma de folato necesaria para la síntesis de ADN), un efecto que explica por qué los déficits de folato y cobalamina causan idénticas alteraciones hematológicas (es decir, anemia megaloblástica). Además, el déficit de cobalamina causa diversas alteraciones neurológicas y psicológicas que no pertenecen al síndrome de déficit de folato. Algunas de estas alteraciones pueden relacionarse con la actividad deficiente de la metilmalonil-CoA mutasa, otra coenzima dependiente de cobalamina.

La cobalamina alcanza el estómago unida a proteínas de los alimentos ingeridos. En el estómago, la pepsina y el pH bajo liberan la cobalamina de las proteínas ingeridas (v. fig. 45-16*C*). La cobalamina libre se une a la **haptocorrina** (conocida antiguamente como proteína de unión R), una glucoproteína segregada por las glándulas salivales y gástricas. Las células parietales del estómago segregan una segunda proteína, el **factor intrínseco (IF),** fundamental para la absorción de cobalamina. Sin embargo, la cobalamina y el IF no interaccionan en el medio ácido del estómago. En su lugar, la acidez gástrica aumenta la unión de la cobalamina a la haptocorrina. Cuando este complejo cobalamina-haptocorrina alcanza el duodeno, la haptocorrina es degradada por proteasas pancreáticas (v. fig. 45-16*C*).

Tras la liberación de la cobalamina del complejo cobalamina-haptocorrina en el intestino delgado proximal —alcalinizado por la secreción de HCO_3^- del páncreas y el duodeno— tanto la cobalamina de la dieta como la cobalamina derivada de la bilis se unen al IF. El complejo cobalamina-IF es muy resistente a la degradación enzimática. Como se ha expuesto anteriormente, las células parietales gástricas segregan IF, una glucoproteína de 45 kDa. La acetilcolina, la gastrina y la histamina estimulan la secreción ácida gástrica (v. pág. 866) y también estimulan la secreción de IF. La secreción de IF es paralela a la secreción de protones, pero con tres diferencias importantes. En primer lugar, al igual que en la secreción de pepsinógeno, la histamina desencadena la liberación de IF, que es máxima en cuestión de minutos y posteriormente se mantiene a un ritmo reducido. Este patrón secretor se relaciona con la secreción de IF preformado; la histamina no ejerce ningún efecto sobre la síntesis de IF. En segundo lugar, aunque el AMPc es importante para la secreción de IF, todavía no se ha observado que la concentración de Ca^{2+} intracelular desempeñe algún papel. En tercer lugar, los antagonistas del receptor de histamina H_2 bloquean la secreción de IF, pero el omeprazol, un inhibidor de la bomba H-K de la célula parietal, no afecta a la secreción de IF.

El paso siguiente en la absorción de la cobalamina es la unión del complejo cobalamina-IF a receptores específicos de las membranas apicales de los enterocitos del íleon. La cobalamina sin IF ni se fija a receptores del íleon ni es absorbida. La fijación del complejo cobalamina-IF es selectiva, rápida, precisa Ca^{2+} y no es dependiente de energía. A continuación, el enterocito internaliza el complejo cobalamina-IF en un proceso dependiente de energía que no está bien caracterizado. En el interior celular la cobalamina y el IF se disocian; en este punto participa la degradación lisosomal. En el interior del enterocito, la cobalamina se une a otra proteína transportadora —la transcobalamina II—, que es necesaria para la salida de la cobalamina del enterocito. La cobalamina abandona el enterocito del íleon a través a la membrana basolateral unida a la transcobalamina II, posiblemente por un mecanismo exocitótico. El complejo transcobalamina II-cobalamina accede al hígado a través de la circulación portal, donde es almacenado y desde donde es secretado a la bilis.

Los depósitos de cobalamina en el organismo son abundantes (~5 mg), en especial si se comparan con la tasa diaria de absorción y pérdida de cobalamina. (La necesidad diaria de cobalamina en un adulto sano es de solo 2 *micro*gramos.) La carga de cobalamina presentada al intestino delgado deriva a partes iguales de dos fuentes: la dieta y las secreciones biliares. Esto último es el resultado de la circulación enterohepática (v. págs. 962-964) de la cobalamina; tras su absorción, la cobalamina es transportada a todo el organismo y el exceso es segregado a la bilis a través del hígado, desde donde puede ser reabsorbida de nuevo por el intestino delgado y reciclada.

El déficit de cobalamina puede deberse a muchas etiologías. Como ya se ha mencionado, una dieta vegetariana estricta es deficitaria en cobalamina. En la **anemia perniciosa,** un trastorno observado principalmente en pacientes de edad avanzada, la ausencia de células parietales gástricas resulta en la ausencia de secreción de IF y ácido gástrico. Por tanto, la absorción de cobalamina se encuentra muy reducida y se produce un cuadro de déficit de cobalamina. Otras causas de déficit de cobalamina son las patologías intestinales relacionadas. El sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado como resultado de situaciones de estasis (p. ej., diverticulosis yeyunal múltiple) puede asociarse con déficit de cobalamina como consecuencia de la unión a bacterias y su metabolismo en las mismas. La enfermedad de Crohn con afectación del íleon y la resección ileal son otras posibles causas de malabsorción y déficit de cobalamina como resultado de la ausencia de receptores ileales para el complejo cobalamina-IF.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

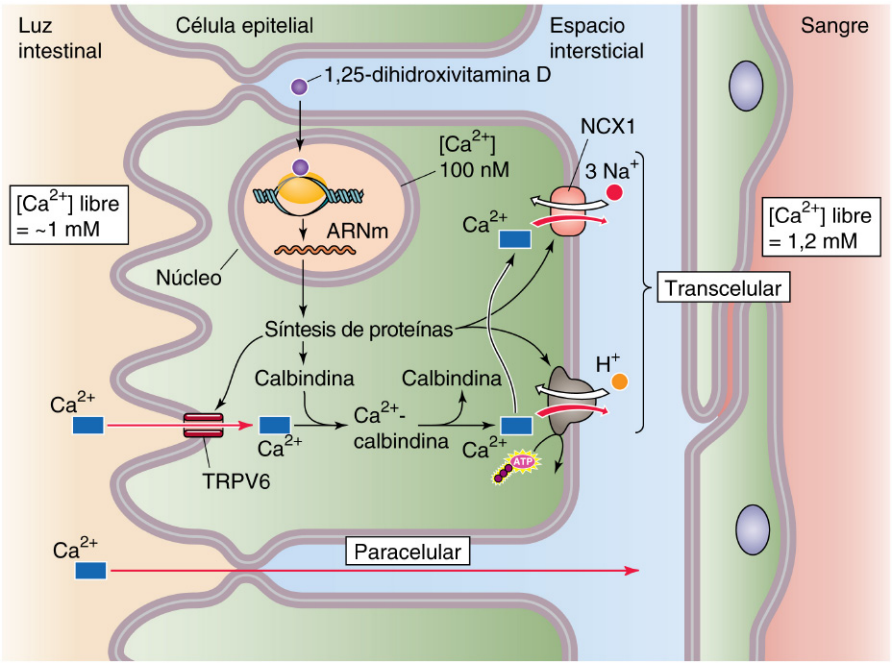


Figura 45-17 Captación activa de Ca^{2+} en el duodeno. El intestino delgado absorbe Ca^{2+} por dos mecanismos. La absorción paracelular pasiva de Ca^{2+} tiene lugar en todo el intestino delgado. Esta vía es la principal, pero *no* está bajo el control de la vitamina D. El segundo mecanismo —la absorción transcelular activa de Ca^{2+}— únicamente tiene lugar en el duodeno. El Ca^{2+} penetra en la célula a través de un canal de la membrana apical. Dentro de la célula, el Ca^{2+} es tamponado al unirse a proteínas como la calbindina y también es captado en el interior de orgánulos intracelulares, como el retículo endoplasmático. A continuación, el Ca^{2+} es eliminado del enterocito a través de la membrana basolateral mediante una bomba de Ca y un intercambiador Na-Ca. De este modo, el efecto neto es la absorción de Ca^{2+}. La forma activa de la vitamina D (1,25-dihidroxivitamina D) estimula los tres pasos de la absorción transcelular de Ca^{2+}. NCX1, intercambiador Na-Ca tipo 1.

La absorción de Ca^{2+}, regulada principalmente por la vitamina D, tiene lugar por transporte activo en el duodeno y por difusión en todo el intestino delgado

La importancia fisiológica y la compleja regulación del Ca^{2+} y la vitamina D se exponen en el capítulo 52. La carga de Ca^{2+} presentada al intestino delgado deriva de la dieta y de las secreciones digestivas. La mayor parte del Ca^{2+} de la dieta (~1.000 mg/día) procede de la leche y de los productos lácteos (v. fig. 52-1). No todo el Ca^{2+} ingerido se encuentra biodisponible. Por ejemplo, únicamente una muy pequeña cantidad del Ca^{2+} presente en las verduras de hoja es absorbida debido a la presencia concomitante de oxalato, una sal que se une al Ca^{2+} y reduce su disponibilidad para ser absorbido. El intestino delgado absorbe ~500 mg/día de Ca^{2+} pero también segrega ~325 mg/día. Por tanto, la captación neta es de ~175 mg/día.

La captación transcelular activa de Ca^{2+} solo tiene lugar en las células epiteliales duodenales, pero el Ca^{2+} es absorbido por difusión paracelular pasiva a través de todo el intestino delgado. Más Ca^{2+} es absorbido en el yeyuno y el íleon por difusión que en el duodeno por transporte activo; esta diferencia se debe en gran parte a que el duodeno posee una menor superficie total y porque el flujo de fluidos que contienen Ca^{2+} es más rápido a través del duodeno.

El transporte *activo* de Ca^{2+} a través de las células epiteliales de las vellosidades del duodeno es transcelular y está controlado por la vitamina D, principalmente a través de efectos genómicos (v. págs. 71-72). La absorción transcelular de Ca^{2+} implica tres pasos (fig. 45-17). La captación de Ca^{2+} a través de la membrana apical tiene lugar a través de **canales de Ca^{2+} TRPV6** (v. tabla 6-2, familia n.° 5), dirigidos por el gradiente electroquímico entre la luz y la célula. El Ca^{2+} citosólico se une posteriormente a una proteína denominada **calbindina,** que amortigua el Ca^{2+} intracelular. Este paso es importante porque permite que la concentración de Ca^{2+} intracelular no unido (es decir, libre) permanezca bajo a pesar de los grandes flujos transcelulares de Ca^{2+}. Una **bomba de Ca** y un **intercambiador de Na-Ca** de la membrana basolateral expulsan Ca^{2+} de la célula hacia el líquido intersticial. La forma activa de la vitamina D —1,25-dihidroxivitamina D— estimula los tres pasos de la vía transcelular, pero su efecto más importante es favorecer el segundo paso al aumentar la síntesis de calbindina.

La absorción pasiva de Ca^{2+} a través del intestino delgado tiene lugar a través de la vía paracelular, que *no* se encuentra controlada por la vitamina D. La absorción de Ca^{2+} también se ve favorecida por la disminución de la $[Ca^{2+}]$ plasmática y durante el embarazo y la lactancia. La absorción suele disminuir con el envejecimiento.

La **vitamina D** es una vitamina liposoluble absorbida principalmente en el yeyuno. La piel sintetiza vitamina D_3 a partir del colesterol, en un proceso que precisa luz ultravioleta (v. pág. 1064). Por tanto, la vitamina D de la dieta (tanto la vitamina D_2 como la D_3) es más importante en regiones del mundo que no reciben mucha luz solar y durante los inviernos prolongados.

La absorción de Mg^{2+} tiene lugar a través de un proceso activo en el íleon

El Mg^{2+} es un ion intracelular importante que es necesario como cofactor enzimático (muchas enzimas que utilizan ATP precisan que el ATP se encuentre formando complejos con Mg^{2+}) y resulta fundamental para la neurotransmisión y las contracciones musculares. El déficit de Mg^{2+} puede afectar a las funciones neuromuscular, cardiovascular y gastrointestinal. El Mg^{2+} también es importante

booksmedicos.org

booksmedicos.org

TABLA 45-4 Minerales esenciales

MINERAL	PAPEL	DDR
Ca	Mineralización ósea (v. págs. 1056-1058), señalización intracelular (v. pág. 60)	800-1.200 mg
Cr	Posiblemente un cofactor en el metabolismo de los hidratos de carbono, las proteínas y los lípidos	50-200 µg
Cu	Cofactor enzimático (p. ej., superóxido dismutasa)	1,5-3 mg
Fe	Componente de la hemoglobina (v. pág. 647) y los citocromos (v. pág. 955)	Hombres: 10 mg Mujeres (edad fértil): 15 mg
I	Componente de las hormonas tiroideas (v. pág. 1006)	150 µg
Mg	Complejos con ATP (v. pág. 82)	Hombres: ~350 mg Mujeres: ~280 mg
Mn	Antioxidante	2-5 mg
Mo	Cofactor en el metabolismo del carbono, el nitrógeno y el azufre	75-250 µg
P	Mineralización ósea (v. págs. 1056-1058)	800-1.000 mg
Se	Antioxidante	Hombres: 70 µg Mujeres: 55 µg
Zn	Antioxidante, componente de factores de transcripción (v. pág. 82), cofactor enzimático N18-3	Hombres: 15 mg Mujeres: 12 mg

para la secreción adecuada de hormona paratiroidea y la respuesta a la misma en los órganos diana. Por tanto, la disminución de Mg^{2+} se asocia típicamente con hipocalcemia.

El Mg^{2+} se encuentra disponible en múltiples alimentos, pero es más abundante en las verduras verdes, los cereales y las carnes. La DDR de Mg^{2+} en un adulto joven es de ~350 mg/día para los hombres y ~280 mg/día para las mujeres (tabla 45-4). El Mg^{2+} que accede al intestino delgado deriva de la dieta y de las secreciones digestivas.

La absorción de Mg^{2+} por el tracto gastrointestinal no se comprende bien, pero parece ser muy diferente de la absorción del otro catión divalente importante, el Ca^{2+}, en tres aspectos clave. En primer lugar, en el íleon se produce un proceso de transporte activo para la absorción de Mg^{2+}, no así en el duodeno, como ocurre con el Ca^{2+}. En segundo lugar, la 1,25-dihidroxivitamina D no aumenta de modo sistemático la absorción de Mg^{2+}. En tercer lugar, los pacientes con aumento de la absorción intestinal de Ca^{2+} (p. ej., hipercalciuria absortiva) presentan una absorción normal de Mg^{2+}. Junto con la absorción activa de Mg^{2+} en el íleon, la absorción pasiva de Mg^{2+} tiene lugar en el resto del intestino delgado.

El hierro hemo y el hierro no hemo son absorbidos en el duodeno por diferentes mecanismos celulares

El hierro desempeña diversos papeles clave en la fisiología humana, tanto en los grupos hemo de los citocromos como componentes clave de los grupos hemo transportadores de oxígeno de la hemoglobina y la mioglobina. La complicación más importante de la disminución del hierro es la anemia. La sobrecarga de hierro produce **hemocromatosis,** una enfermedad genética no infrecuente (cuadro 45-6).

El hierro de la dieta puede presentarse en dos formas principales: puede formar parte de un grupo hemo o no. Estos dos tipos de hierro de la dieta son absorbidos por mecanismos claramente diferentes (fig. 45-18). La absorción total de hierro es baja; solo el 10-20% del hierro ingerido es absorbido. El hierro hemo se absorbe de modo más eficiente que el hierro no hemo. Los depósitos corporales de hierro dependen casi exclusivamente de su absorción porque no existe una vía regulada de excreción de hierro. Excepto en las mujeres menstruantes, que requieren ~50% más de hierro en la dieta, se pierde muy poco hierro del organismo. El hierro de la dieta procede principalmente de la carne —especialmente del hígado y el pescado—, así como de las verduras. La DDR de hierro en un adulto joven es de ~10 mg/día para los hombres y ~15 mg/día para las mujeres (v. tabla 45-4).

Hierro no hemo El hierro no hemo puede ser férrico (Fe^{3+}) o ferroso (Fe^{2+}). El hierro férrico suele formar con facilidad complejos de sales con aniones y, por tanto, no se absorbe con facilidad; no es soluble a un pH >3. El hierro ferroso no forma complejos con facilidad y es soluble a un pH elevado, de hasta 8. El ácido ascórbico (vitamina C) forma complejos solubles con el hierro y reduce el hierro del estado férrico al ferroso, aumentando, por tanto, su absorción. Los taninos, presentes en el té, forman complejos insolubles con el hierro y disminuyen su absorción.

El transporte de hierro no es un fenómeno pasivo, sino que requiere una o más proteínas para facilitar la entrada y la salida de las células (especialmente los enterocitos, los hepatocitos y los macrófagos), así como para la unión intracelular. La absorción de hierro no hemo se limita al duodeno. El enterocito capta hierro no hemo por la membrana apical a través del **cotransportador de metales divalentes DMT1** (SLC11A2), que cotransporta Fe^{2+} e H^+ al interior celular (v. pág. 123). El DMT1, al igual que el cotransportador de oligopéptidos que se expuso anteriormente, es inusual por recibir la energía del gradiente entrante de H^+. El DMT1 también absorbe de manera eficiente otros muchos metales divalentes, incluyendo varios que son muy tóxicos (p. ej., Cd^{2+}, Pb^{2+}). En el caso del hierro férrico de la dieta, se cree que la **reductasa férrica Dcytb** (citocromo b duodenal) reduce Fe^{3+} a Fe^{2+} en la superficie extracelular de la membrana apical antes de ser captado por el DMT1.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CUADRO 45-6 Hemocromatosis

La **hemocromatosis hereditaria (HH)** es un trastorno hereditario relativamente frecuente (3-5 personas por cada 1.000 habitantes originarios del noroeste de Europa son homocigotos) caracterizado por que el cuerpo absorbe un exceso de hierro de la dieta. Esta enfermedad autosómica recesiva es clínicamente significativa solo en homocigotos. Sin tratamiento, la HH puede ser mortal. El exceso de hierro es almacenado en el hígado, donde alcanza concentraciones tóxicas. Con el tiempo se produce un cuadro de cirrosis, que aumenta de manera importante el riesgo de hepatoma. El hierro también termina acumulándose en otros órganos, causando daño pancreático (diabetes mellitus), pigmentación bronceada de la piel, insuficiencia hipofisaria y gonadal, artritis y miocardiopatía. La enfermedad casi nunca es aparente antes de que el paciente alcance la tercera década de la vida. Las mujeres están relativamente protegidas antes de la menopausia, ya que el flujo menstrual mensual contribuye a mantener los depósitos de hierro en concentraciones relativamente normales.

El diagnóstico se efectúa tras la detección de concentraciones aumentadas de hierro y ferritina y elevación de la saturación de la transferrina. El diagnóstico de confirmación es mediante biopsia hepática.

El tratamiento, con reminiscencias del abordaje medieval de la enfermedad, consiste en extraer (mediante flebotomías) una o incluso varias unidades de sangre (1 unidad = 500 ml) del paciente de modo regular hasta corregir la sobrecarga de hierro, evidenciada por la normalización de la concentración plasmática de ferritina. Después, la mayoría de los pacientes precisan flebotomías una vez cada pocos meses para mantener bajos los depósitos de hierro.

El **gen *HFE*** que se asocia con la HH se relaciona con el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase I. Más del 80% de los pacientes con HH son homocigotos para una mutación *sin sentido* (C282Y) de *HFE*. Sin embargo, el papel de este gen mutado en la hemocromatosis todavía no se conoce por completo porque la penetrancia de la hemocromatosis en los individuos con el alelo C282Y es muy baja (<5%).

La **hepcidina,** una hormona peptídica hepática que es el principal regulador de los depósitos de hierro en el organismo, desempeña un papel importante. Las células de Kupffer aumentan la producción de hepcidina en respuesta a la elevación de los depósitos de hierro; la hepcidina se une a la FPN1 basolateral en los enterocitos duodenales, lo que produce la internalización, ubiquitinación y degradación de la FPN1. El resultado es la disminución de la absorción de Fe^{2+} (v. fig. 45-18). La hemocromatosis puede deberse a un defecto en la regulación de hepcidina. Es posible que un gen *HFE* mutado cause una expresión hepática inapropiadamente baja de hepcidina, lo que resulta en hemocromatosis.

La relación entre la hepcidina y la absorción de hierro también se ha identificado en la **anemia inflamatoria,** causada por una reducción en la absorción duodenal de hierro. En este contexto, la citocina interleucina-6 estimula la expresión de hepcidina y, por tanto, la disminución de la absorción de hierro.

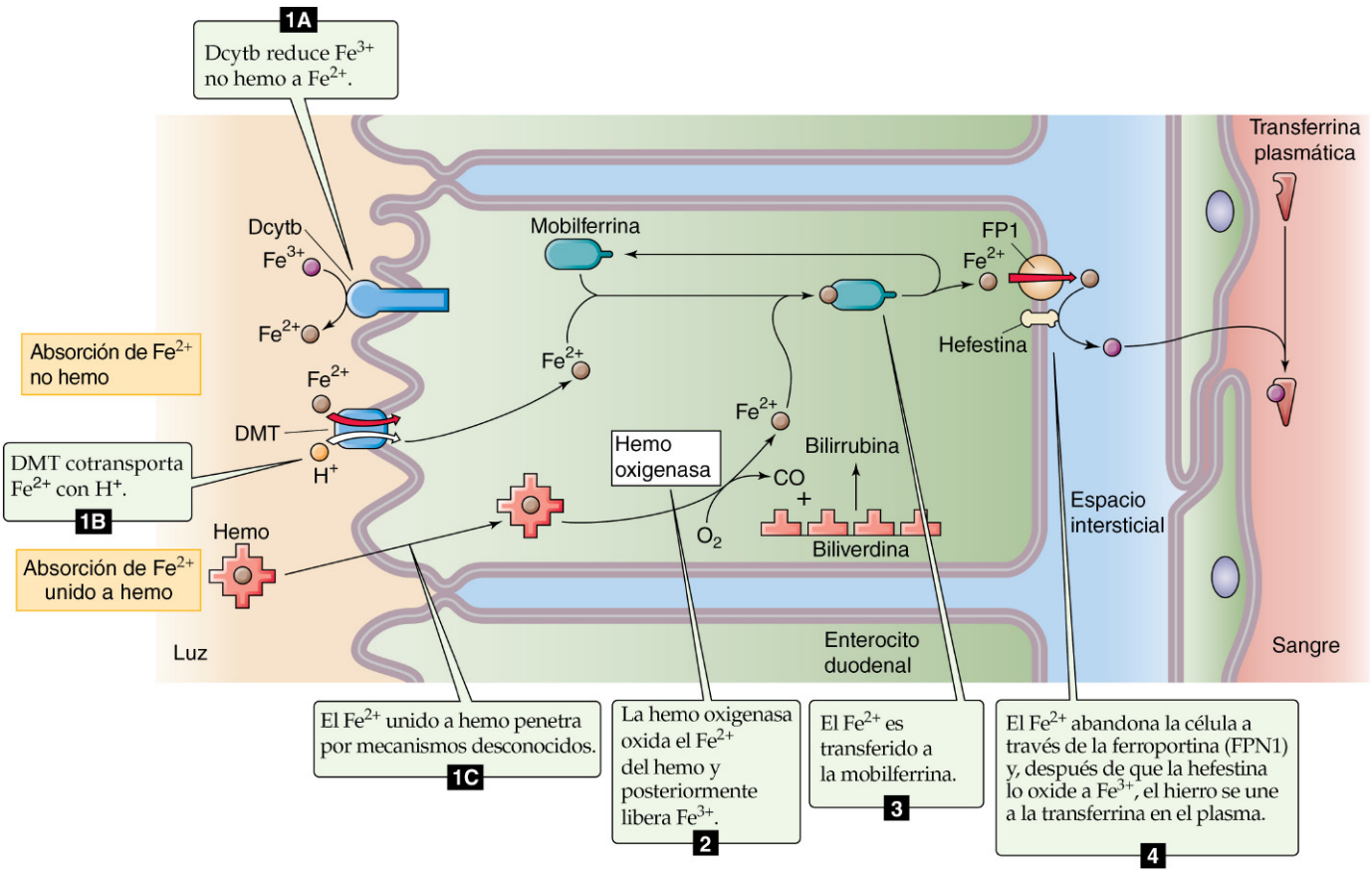


Figura 45-18 Absorción de hierro hemo y no hemo en el duodeno. La absorción de hierro no hemo tiene lugar casi exclusivamente en forma de Fe^{2+}, que atraviesa la membrana apical duodenal a través del DMT1, dirigido por un gradiente de H^+ mantenido por el intercambio Na-H. El hemo penetra en el enterocito por un mecanismo desconocido. En el interior celular, la hemo oxigenasa libera Fe^{3+}, que es reducido a Fe^{2+}. A continuación, el Fe^{2+} citoplasmático se une a la mobilferrina para atravesar la célula hasta la membrana basolateral. El Fe^{2+} probablemente abandona el enterocito a través de la ferroportina basolateral. La actividad ferroxidasa de la hefestina convierte el Fe^{2+} en Fe^{3+} para su transporte en el plasma unido a transferrina.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

El Fe^{2+} se desplaza por el citoplasma del enterocito, donde se une a la **mobilferrina,** una proteína intracelular que transporta el Fe^{2+} a la membrana basolateral. Posteriormente, el enterocito transloca el Fe^{2+} a través de la membrana basolateral, posiblemente a través del **transportador ferroportina 1** (**FPN1,** SCL40A1). El ARNm que codifica FPN1 posee un elemento de respuesta al hierro (v. pág. 99) en su región 5′ no traducida; por tanto, es de esperar que un aumento de la concentración de hierro intracelular disminuya la síntesis de FPN1. Tras la salida de Fe^{2+} del enterocito a través del FPN1, la **ferroxidasa hefestina** —homóloga de la proteína plasmática ceruloplasmina, que transporta cobre (v. pág. 970)— oxida Fe^{2+} a Fe^{3+}, que después se une a la **transferrina** plasmática (v. pág. 42) para su transporte en el torrente sanguíneo.

Ya en la circulación, el hierro no hemo unido a la transferrina termina por depositarse en todos los tejidos del organismo, pero posee una especial predilección por el hígado y el sistema reticuloendotelial. En el interior de estas células se une a la proteína apoferritina para formar **ferritina** (v. págs. 970-971), la forma de depósito de hierro más importante. Existen depósitos de hierro menos abundantes en una forma insoluble llamada *hemosiderina*.

Hierro hemo El hierro hemo, derivado de la mioglobina y la hemoglobina, también es absorbido por las células epiteliales duodenales. El hierro hemo accede a las células bien tras unirse a una proteína del borde en cepillo o bien mediante un mecanismo endocitótico. En el interior celular, la **hemo oxigenasa** divide enzimáticamente el hierro hemo, liberando así Fe^{2+} libre, CO y biliverdina (v. fig. 46-6*A*). La célula reduce la biliverdina a bilirrubina, que termina siendo excretada por el hígado a la bilis (v. cuadro 46-1). El manejo del Fe^{2+} por parte del enterocito es el mismo que el del hierro no hemo.

La absorción de hierro se encuentra estrechamente regulada por el tamaño de los depósitos de hierro en el organismo. En individuos fisiológicamente normales, la absorción de hierro se encuentra limitada, pero cuando existe déficit de hierro, principalmente hemorragia gastrointestinal o menstruaciones abundantes, dicha absorción *aumenta* considerablemente. Por ejemplo, la expresión de DMT1 y FPN1 aumenta en situaciones de déficit de hierro. Por el contrario, el aumento de los depósitos de hierro reduce moderadamente la absorción de hierro.

Los mecanismos moleculares por los que los depósitos de hierro regulan la absorción de hierro influyen en la fisiopatología de la hemocromatosis (v. cuadro 45-6). La **hepcidina,** un péptido de 25 aminoácidos segregado por los hepatocitos, reduce la absorción duodenal de hierro al disminuir la expresión de la ferroportina (FPN1), un exportador de hierro. La hepcidina es un regulador negativo de la absorción de hierro. En efecto, los ratones que no expresan hepcidina poseen depósitos de hierro aumentados de tamaño en el organismo, mientras que los ratones con expresión aumentada de hepcidina presentan un déficit grave de hierro.

REQUERIMIENTOS NUTRICIONALES

No existe un requerimiento diario absoluto de hidratos de carbono o grasas

Los nutricionistas recomiendan que la ingesta diaria de hidratos de carbono en relación con la de grasas no sea diferente en función de la edad, el sexo o el nivel de actividad. De la ingesta calórica total en una dieta occidental, el 55-60% corresponde típicamente a los hidratos de carbono, el 25-30% a las grasas y el 10-15% restante a las proteínas.

Las necesidades calóricas **totales** varían entre individuos y dependen de ciertos factores, como la capacidad del individuo de utilizar y almacenar energía (eficiencia) y el nivel de actividad diaria. Las diferencias en la eficiencia del uso de energía entre individuos son resultado, en parte, de variaciones en la masa muscular, pero también de factores genéticos. Como el tejido adiposo posee una tasa metabólica baja, los individuos con gran cantidad de masa grasa requieren menos ingesta calórica por kilogramo de peso corporal. Dicho de otra forma, la necesidad de ingesta de energía es mayor por kilogramo de masa corporal *magra* que por kilogramo de masa corporal *total* (incluida la grasa). Por tanto, los hombres por lo general precisan una mayor ingesta calórica diaria por kilogramo de peso corporal que las mujeres, que poseen relativamente menos músculo y más grasa.

El nivel de actividad es el principal factor determinante de la necesidad de energía diaria, asumiendo un peso corporal estable. Por ejemplo, en un estado constante, un atleta debe consumir más que quien no sea atleta no solo por poseer una proporción músculo-grasa más elevada, sino porque presenta un mayor gasto energético. Las personas que efectúan trabajos manuales precisan una mayor ingesta de energía que las que realizan actividades sedentarias, tanto para mantener el equilibrio de energía como el peso corporal. Si la ingesta de energía supera el consumo, con el paso de tiempo se traduce en ganancia de peso en forma de grasa (v. pág. 1173). Si utilizamos como factor de conversión 9,4 kcal/g, 1 kg de grasa almacena 9.400 kcal, energía suficiente para mantener el metabolismo basal durante 4 días.

Además de servir como fuente de energía, los ácidos grasos también son importantes para la estructura de las membranas (v. págs. 8-9), así como para la transducción de señales en vías como en las que participan los DAG (v. págs. 60-61) y el ácido araquidónico (v. pág. 62). En las células de los mamíferos, la ácido graso sintasa produce dos ácidos grasos principales: el ácido palmítico y el ácido oleico. El ácido palmítico, que posee 16 carbonos y se encuentra totalmente saturado, se denomina 16:0. El ácido oleico posee 18 carbonos y posee un único enlace doble *cis* entre los carbonos 9 y 10. Este ácido graso no saturado se denomina 18:1 *cis*-Δ^9. Como los mamíferos no pueden insertar dobles enlaces tras el carbono 9, necesitan dos ácidos grasos en la dieta: linoleato (18:2 *cis*-$\Delta^9\Delta^{12}$) y linolenato (18:3 *cis*-$\Delta^9\Delta^{12}\Delta^{15}$). Estos **ácidos grasos esenciales** sirven de precursores de otros ácidos grasos no saturados, como el ácido araquidónico, que es un precursor de prostaglandinas, leucotrienos y tromboxanos.

Las recomendaciones actuales que abogan por una ingesta reducida de grasas se basan en el concepto de que la ingesta elevada de grasas se asocia con enfermedades crónicas como la aterosclerosis y la diabetes no insulinodependiente (v. cuadro 51-5). Sin embargo, las grasas poseen un lado positivo. Además de encargarse de las funciones descritas en este capítulo, las grasas favorecen la sensación de saciedad y ayudan en la absorción de ciertas vitaminas (v. págs. 932-933). Por último, los denominados ácidos grasos omega-3 poliinsaturados —en los que el primer doble enlace se localiza separado por tres carbonos del grupo metil terminal (o «carbono omega»)— protegen frente a las enfermedades cardiovasculares y algunos tipos de cáncer.

Los requerimientos diarios de proteínas en un adulto son típicamente de 0,8 g/kg de peso corporal y son más elevados en mujeres embarazadas, pacientes posquirúrgicos y atletas

La dieta debe contener los nueve aminoácidos esenciales (v. tabla 58-2) porque el organismo no puede sintetizarlos. Otros once aminoácidos son necesarios para la síntesis de proteínas, pero

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

el organismo puede sintetizar sus esqueletos de carbono a partir de productos intermediarios del metabolismo de los hidratos de carbono. Las **dietas vegetarianas** pueden satisfacer las necesidades de proteínas del organismo siempre que las proteínas consumidas contengan cantidades adecuadas de los aminoácidos esenciales. Las proteínas de los alimentos se «puntúan» en función de su contenido en aminoácidos esenciales en comparación con los de la proteína de referencia, por lo general proteína de huevo, a la que se otorga un valor de 100. Por ejemplo, una comida que contenga una puntuación proteica de 40 de treonina, 80 de fenilalanina y 100 de lisina —todos ellos aminoácidos esenciales— recibe una puntuación proteica de 40 porque, en relación con la proteína estándar, la treonina está presente en la cantidad más baja.

El aspecto más importante de la ingesta de proteínas es su papel para satisfacer el mantenimiento y la reparación tisular, el funcionamiento muscular y neural y el mantenimiento de los mecanismos de defensa del huésped. Las necesidades diarias de ingesta de proteínas dependen del estado nutricional del individuo. Un individuo promedio necesita ~0,6 g de proteína por kilogramo de peso corporal al día para mantener el equilibrio del nitrógeno. La DDR de proteínas es de ~0,8 g/kg de peso corporal en los adultos, ~1 g/kg en los adolescentes y ~2 g/kg en los primeros 6 meses de vida. Las mujeres embarazadas o en el período de lactancia precisan una mayor ingesta de proteínas para asegurar un desarrollo fetal adecuado y una correcta producción de leche. Los atletas precisan >1g/kg para mantener una mayor masa corporal magra y alimentar su activo metabolismo. Las comidas bien equilibradas y más abundantes por lo general proporcionan una cantidad de proteínas adecuada a aquellos con mayores necesidades. Los pacientes que sufren quemaduras, los pacientes posquirúrgicos y los pacientes con trastornos de la absorción de proteínas precisan una mayor ingesta diaria de proteínas.

La distribución de los aminoácidos necesarios para la acumulación de proteínas en los lactantes y niños en etapa de crecimiento es diferente a la necesaria para el mantenimiento de los tejidos. Además, las necesidades cambian a lo largo del desarrollo. Los lactantes de 6 meses de edad utilizan un 25% de los aminoácidos ingeridos para la acumulación de proteínas; esta cifra se reduce al 10% a los 18 meses de edad. Más del 40% de la ingesta de proteínas de los niños debe consistir en aminoácidos esenciales, frente a un 20% en los adultos.

Las proteínas desempeñan un papel clave en las defensas del huésped. Por ejemplo, las proteínas son el componente fundamental de la piel y el moco. La síntesis de proteínas resulta esencial para los fagocitos y los linfocitos, que son responsables de la inmunidad humoral y celular. La piel, los pulmones y el tracto intestinal son las principales defensas estructurales frente a microorganismos invasores. Tanto en los pulmones como en el tracto gastrointestinal, el moco (que contiene glucoproteínas) recubre la superficie de los conductos y contribuye a la defensa frente a las enfermedades al retener la mayoría de las partículas extrañas. Los individuos con déficit de proteínas, con independencia de su edad, poseen una competencia inmunitaria alterada. El déficit de proteínas limita la disponibilidad de aminoácidos para la síntesis de proteínas celulares del sistema inmunitario, como glutatión, glucoproteínas del moco y metalotreonina. La respuesta de fase aguda a microorganismos invasores es subóptima cuando existe un déficit de proteínas.

La inmunocompetencia alterada de los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) se debe a la nutrición defectuosa, además de a los efectos del virus. Durante la infección, el organismo moviliza aminoácidos para sintetizar proteínas para defenderse de los microorganismos invasores. Por tanto, la mejora de la ingesta de proteínas y energía puede ser beneficiosa en algunos pacientes con sida.

Además de tratarse de los componentes fundamentales de las proteínas, los aminoácidos participan en otras funciones fisiológicas. Por ejemplo, la arginina es un precursor del **óxido nítrico** (v. pág. 66). El glutamato es un **neurotransmisor excitatorio** encefálico importante (v. págs. 318-319), mientras que la glicina es un **neurotransmisor inhibitorio** fundamental (v. pág. 319). La glutamina es una fuente importante para la **producción de NH_3** en el riñón (v págs. 829-831) y también regula la **tasa de renovación proteica** en el músculo. La disminución de la concentración de glutamina en el músculo, que tiene lugar en relación con los traumatismos o las infecciones, se asocia con una disminución general de la función muscular. Las investigaciones realizadas en pacientes anoréxicos han descubierto que el factor que afecta de manera más importante a la función muscular es la ingesta insuficiente de nutrientes. El aumento de la ingesta de nutrientes totales en estos pacientes mediante la administración de nutrición parenteral total aumenta la función muscular antes de que se observe un efecto perceptible sobre la masa muscular.

Los minerales y las vitaminas no son fuentes de energía, pero son necesarios para algunas reacciones enzimáticas, para los complejos de proteínas y como precursores de biomoléculas

Las vitaminas y los minerales no proporcionan energía, pero son esenciales para funciones como el metabolismo, la competencia inmunitaria, la producción de fuerza muscular y la coagulación sanguínea.

Minerales En la tabla 45-4 se enumeran los minerales esenciales. Las recomendaciones actuales sobre la ingesta diaria de minerales se basan en una serie de *estudios de balances* y en la ingesta habitual en la dieta en Estados Unidos. Las recomendaciones para el cobre, por ejemplo, se basan en estudios de balances, mientras que las del manganeso, el cromo y el molibdeno se basan en la ingesta con la dieta.

Asignar las ingestas diarias de minerales es problemático porque algunos métodos que determinan el estado mineral no siempre ponen de manifiesto déficits funcionales. Por ejemplo, la ingesta francamente deficitaria de Ca^{2+} produce pérdida ósea incluso aunque la calcemia sea normal. El déficit de hierro es difícil de detectar porque no aparecen signos clínicos hasta que se agoten los depósitos de hierro. Es difícil basar las recomendaciones simplemente en la absorción, porque, para algunos minerales, la absorción varía con la ingesta. Por ejemplo, en los seres humanos es raro que se produzcan cuadros de déficit o toxicidad por cobre porque la absorción se relaciona *inversamente* con la ingesta. Además, a la hora de establecer recomendaciones se deben tener en cuenta las interacciones entre minerales.

El objetivo es basar las recomendaciones en pruebas científicas. Se pueden emplear radioisótopos para controlar los depósitos, la absorción y la excreción. Otro abordaje es establecer el papel fisiológico del mineral y después determinar la ingesta necesaria del mineral para mantener dicho papel fisiológico. Sin embargo, debido a las redundancias funcionales, a menudo es difícil valorar qué mineral es deficitario cuando se detecta un déficit funcional. Por ejemplo, tanto el hierro como el cobre participan en el metabolismo energético en la cadena de transporte de electrones. La cascada de la coagulación sanguínea precisa Ca^{2+}, cobre y vitamina K. Tanto el zinc como el selenio y el manganeo poseen funciones antioxidantes.

Vitaminas Aunque las vitaminas no son fuente de energía por sí mismas, desempeñan un papel fundamental como cofactores en muchos procesos metabólicos. Algunas vitaminas participan en

booksmedicos.org

booksmedicos.org

reacciones de transferencia de grupos, como descarboxilaciones y carboxilaciones en el metabolismo de los ácidos grasos y la glucosa y transaminaciones en el metabolismo de los aminoácidos. Las vitaminas actúan como agentes oxidantes y reductores en la generación de ATP y también como antioxidantes para eliminar los radicales libres producidos como subproductos de la oxidación.

De las 13 vitaminas identificadas, se han establecido DDR para 11 (v. tabla 45-3). Se han estimado dosis seguras y recomendadas para las dos restantes: biotina y ácido pantoténico. Las recomendaciones difieren mucho entre diferentes países. Las recomendaciones más bajas suelen basarse en datos científicos. Para cada vitamina, el *estado* nutricional de cada individuo puede pertenecer a una de estas cinco categorías: deficiente, marginal, satisfactorio, excesivo y tóxico. Aunque los estados «marginal» y «excesivo» no suelen acompañarse de signos clínicos manifiestos, los individuos pertenecientes a dichos estados poseen un riesgo mayor de sufrir ciertas enfermedades.

En el pasado, las recomendaciones sobre la ingesta de vitaminas y minerales se basaban en gran parte en las concentraciones necesarias para favorecer el crecimiento y el desarrollo normales. Sin embargo, el papel de las vitaminas y los minerales para optimizar las funciones corporales y favorecer la longevidad se está convirtiendo en un área de gran interés tanto para los investigadores como para el público general. Las personas de edad avanzada presentan por lo general respuestas inmunitarias menos potentes que los individuos jóvenes, debido en gran parte al déficit de hierro, zinc y vitamina C. La corrección de estos déficits mejora de manera importante la función inmunitaria. Además, la población de edad avanzada, con hábitos dietéticos inadecuados, puede presentar una ingesta inadecuada de Ca^{2+}, vitamina D y otros nutrientes relacionados con el depósito y la fuerza ósea (v. págs. 1056-1058), lo que supone un riesgo mayor de sufrir una fractura de cadera.

Es raro que se produzca un déficit de minerales sin que exista una anomalía extrema en la dieta, e incluso entonces, el déficit mineral puede que no se acompañe de alteraciones funcionales (v. tabla 45-4). Sin embargo, el déficit de casi cualquier vitamina sí puede causar alteraciones funcionales (v. tabla 45-3).

La ingesta excesiva de vitaminas y minerales posee efectos variables sobre las funciones fisiológicas

En la actualidad, el uso de las denominadas megadosis de ciertas vitaminas y minerales es motivo de controversia. Dicha ingesta excesiva produce efectos variables. El exceso leve de vitaminas A y E, así como de zinc y selenio, se asocia con una mejora de la respuesta inmunitaria, especialmente en pacientes quemados o que sufren traumatismos o sepsis. En estas condiciones, la ingesta «excesiva» puede que no sea excesiva, sino la ingesta necesaria para satisfacer la mayor necesidad. El aumento del consumo de frutas y verduras —que contienen diversas vitaminas, así como «fibra»— disminuye claramente el riesgo de varios cánceres. Sin embargo, los esfuerzos por relacionar específicamente estos efectos con la concentración de carotenoide de la dieta no han logrado demostrar dicha correlación; de hecho, la ingesta excesiva de suplementos de β-caroteno puede incluso aumentar el riesgo de algunos cánceres. Los antioxidantes (p. ej., β-caroteno, vitaminas C y E) eliminan radicales peroxilo de lípidos, contienen el crecimiento tumoral y disminuyen las lesiones ateroscleróticas en conejos. El aumento en la ingesta de vitamina E disminuye el riesgo de coronariopatía en casi la mitad.

La ingesta excesiva de ciertos minerales y vitaminas puede comprometer la respuesta inmunitaria. La ingesta excesiva de vitamina E en los lactantes puede aumentar el riesgo de infección, posiblemente al eliminar radicales superóxido que son importantes para que los leucocitos destruyan bacterias. El exceso de lípidos también puede afectar a la respuesta inmunitaria. La ingesta excesiva de ácidos grasos saturados y poliinsaturados se acompaña de una disminución de la inmunidad celular. La ingesta excesiva de Ca^{2+} interfiere en la capacidad de utilizar hierro, zinc y Mg^{2+}, mientras que la ingesta excesiva de cobre afecta a la absorción y la excreción de zinc.

Como los riñones excretan con facilidad en la orina las vitaminas hidrosolubles, la toxicidad por una ingesta excesiva es rara. Como las vitaminas liposolubles no se eliminan con facilidad a través de la orina, es más fácil observar cuadros de toxicidad por estas vitaminas. En particular, el hígado de oso polar, un componente de la dieta de los esquimales inuit, contiene concentraciones extraordinariamente elevadas de vitamina A (35.000 UI/g frente a la DDR de 5.000 UI), lo que puede causar hipervitaminosis A aguda y muerte.

BIBLIOGRAFÍA

La lista de referencias está disponible en www.StudentConsult.com.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

BIBLIOGRAFÍA

Libros y revisiones

Abumrad NA, Davidson NO. Role of the gut in lipid homeostasis. Physiol Rev 2012;92(3):1061-85.

Anderson CM, Stahl A. SLC27 fatty acid transport proteins. Mol Aspects Med 2013;34:516-28.

Carey MC, Hernell O. Digestion and absorption of fat. Semin Gastroenterol 1992;3:189-204.

Civitelli R, Avioli LV. Calcium, phosphate and magnesium absorption. In: Johnson LR, editor. Physiology of the Gastrointestinal Tract. 3rd ed New York: Raven Press; 1994. p. 2173-82.

Daniel H. Molecular and integrative physiology of intestinal peptide transport. Annu Rev Physiol 2004;66:361-84.

Debnam ES, Srai SKS. Intestinal iron absorption: Cellular mechanism and regulation. News Physiol Sci 1997;12:184-9.

Farrell JJ. Digestion and absorption of nutrients and vitamins. 7th ed In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH, editors. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, vol 2. Philadelphia: Saunders; 2002. p. 1715-50.

Hentze MW, Muckenthaler MU, Andrews NC. Balancing acts: Molecular control of mammalian iron metabolism. Cell 2004;117:285-97.

Johnson LR, editor. Physiology of the Gastrointestinal Tract. 3rd ed New York: Raven Press; 1994.

Marsh MN, Riley SA. Digestion and absorption of nutrients and vitamins. 6th ed In: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH, editors. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, vol 2. Philadelphia: WB Saunders; 1998. p. 1471-500.

Palacin M, Estevez R, Bertran J, Zorzano A. Molecular biology of mammalian plasma membrane amino acid transporters. Physiol Rev 1998;78:969-1054.

Su X, Abumrad NA. Cellular fatty acid uptake: A pathway under construction. Trends Endocrinol Metab 2009;20(2):72-7.

Verrey F, Ristic Z, Romeo E, et al. Novel renal amino acid transporters. Annu Rev Physiol 2005;67:557-72.

Wright EM. The intestinal Na^+/glucose cotransporter. Annu Rev Physiol 1993;55:575-89.

Artículos de revista

Bala PA, Foster J, Carvelli L, Henry LK. SLC6 transporters: Structure, function, regulation, disease association and therapeutics. Mol Aspects Med 2013;34(2–3):197-219.

Clarke DC, Miskovic D, Han XX, et al. Overexpression of membrane-associated fatty acid binding protein (FABPpm) in vivo increases fatty acid sarcolemmal transport and metabolism. Physiol Genomics 2004;17:31-7.

Faham S, Watanabe A, Besserer GM, et al. The crystal structure of a sodium galactose transporter reveals mechanistic insights into Na^+/sugar symport. Science 2008;321(5890):810-4.

Feder JN, Gnirke A, Thomas W, et al. A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. Nat Genet 1996;13:399-408.

Fei YJ, Kanai Y, Nussberger S, et al. Expression cloning of a mammalian proton-coupled oligopeptide transporter. Nature 1994;368:563-6.

Fotiadis D, Kanai Y, Palacín M. The SLC3 and SLC7 families of amino acid transporters. Mol Aspects Med 2013;34:139-58.

Gunshin H, Mackenzie B, Berger UV, et al. Cloning and characterization of a proton-coupled mammalian metal ion transporter. Nature 1997;388:482-8.

Montalbetti N, Simonin A, Kovacs G, Hediger MA. Mammalian iron transporters: Families SLC11 and SLC40. Mol Aspects Med 2013;34:270-87.

Pramod AB, Foster J, Carvelli L, Henry LK. SLC6 transporters: Structure, function, regulation, disease association and therapeutics. Mol Aspects Med 2013;34:197-219.

Shiau YF. Mechanisms of intestinal fatty acid uptake in the rat: The role of an acidic microclimate. J Physiol 1990;421:463-74.

Smith DE, Clémençon B, Hediger MA. Proton-coupled oligopeptide transporter family SLC15: Physiological, pharmacological and pathological implications. Mol Aspects Med 2013;34(2–3):323-36.

Verrey F, Closs EL, Wagner CA, et al. CATs and HATs: The SLC7 family of amino acid transporters. Pflugers Arch 2004;447(5):532-42.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CAPÍTULO 46

FUNCIÓN HEPATOBILIAR

Frederick J. Suchy

VISIÓN GENERAL DE LA FISIOLOGÍA HEPÁTICA

Después de la piel, el hígado y el cerebro son los mayores órganos del cuerpo humano. El hígado pesa entre 1.200 y 1.500 g, lo que representa el 2-5% del peso corporal en un adulto y el 4-5% en un recién nacido. El hígado se localiza estratégicamente en el sistema circulatorio para recibir la sangre portal que drena el estómago, el intestino delgado, el intestino grueso, el páncreas y el bazo (v. fig. 24-7*A*). En esta posición, el hígado desempeña un papel fundamental en el manejo de los nutrientes asimilados por el intestino delgado. Sin embargo, el papel del hígado es mucho más amplio, ya que sirve de fábrica química, sistema excretor, glándula exocrina y glándula endocrina.

El hígado biotransforma y degrada sustancias captadas de la sangre y las devuelve a la circulación o las excreta a la bilis

Una función clave del hígado es metabolizar, detoxificar e inactivar compuestos endógenos (p. ej., corticoides y otras hormonas) y sustancias exógenas (p. ej., fármacos y toxinas). Además, gracias a su gran capacidad vascular y la abundancia de fagocitos (células de Kupffer), el hígado proporciona un importante mecanismo de filtro a la circulación al eliminar materia particulada extraña, como bacterias, endotoxinas, parásitos y eritrocitos senescentes. Las células de Kupffer constituyen el 80-90% de los macrófagos fijos del sistema reticuloendotelial.

El hígado posee la capacidad de convertir hormonas y vitaminas importantes en su forma más activa. Como ejemplos cabe mencionar la hidroxilación inicial de la vitamina D y la desyodación de la hormona tiroidea tiroxina (T_4) a triyodotironina (T_3). Además, numerosas enzimas hepáticas procesan sustancias químicas lipofílicas en metabolitos hidrosolubles más polares, que son excretados a la bilis con mayor facilidad.

La bilis es un producto secretor complejo producido por el hígado. La secreción biliar posee dos funciones principales: 1) eliminar del organismo muchos productos de desecho endógenos y exógenos, como bilirrubina y colesterol, y 2) favorecer la digestión y absorción de lípidos en el intestino. La composición de la bilis se ve notablemente modificada como resultado de las propiedades absortivas y secretoras de las células epiteliales que tapizan los conductos biliares intrahepáticos y extrahepáticos. Además, los solutos de la bilis son concentrados aún más cuando la bilis es almacenada en la vesícula biliar.

El hígado almacena hidratos de carbono, lípidos, vitaminas y minerales; y sintetiza hidratos de carbono, proteínas y metabolitos intermediarios

Los productos de los alimentos digeridos, como hidratos de carbono, péptidos, vitaminas y algunos lípidos, son extraídos con avidez de la sangre portal por el hígado. Dependiendo de las necesidades metabólicas corporales, estos sustratos pueden almacenarse en los hepatocitos o liberarse al torrente sanguíneo bien libres (p. ej., la glucosa) o bien asociados con una molécula transportadora (p. ej., una molécula de triacilglicerol unida a una lipoproteína).

El hígado también sintetiza —de modo muy regulado— muchas sustancias esenciales para las demandas metabólicas del organismo, como albúmina, factores de coagulación y otras proteínas plasmática; glucosa; colesterol; ácidos grasos para la biosíntesis de triacilglicerol; y fosfolípidos. El hígado debe proporcionar el aporte de sustratos como combustible para otros órganos, especialmente en situaciones de ayuno. Por ejemplo, el hígado produce cuerpos cetónicos, que pueden emplearse por el sistema nervioso central durante períodos de ayuno; este uso de cuerpos cetónicos como fuente de energía ahorra ~50% de la cantidad de glucosa que de otro modo hubiera tenido que consumir el tejido. Por tanto, el hígado posee un papel crítico y único en el metabolismo energético del resto de órganos.

ANATOMÍA FUNCIONAL DEL HÍGADO Y DEL ÁRBOL BILIAR

Los hepatocitos son células epiteliales secretoras que separan la luz de los canalículos biliares del endotelio fenestrado de los sinusoides

Una forma de abordar la organización del hígado es imaginar que un lobulillo clásico es un hexágono en sección transversal (fig. 46-1*A*) con una rama de la vena hepática en el centro y en cada una de las seis esquinas una tríada, compuesta por ramas de la arteria hepática, la vena portal y el conducto biliar. Los hepatocitos suponen ~80% del volumen del parénquima del hígado humano. Los hepatocitos forman un epitelio de una célula de espesor, que constituye una barrera funcional entre dos compartimentos de fluidos con diferente composición iónica: la pequeña **luz canalicular** contiene bilis y el **sinusoide,** de mayor tamaño, contiene sangre (fig. 46-1*B*). Por otro lado, los hepatocitos modifican de modo importante la composición de estos

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

booksmedicos.org

booksmedicos.org

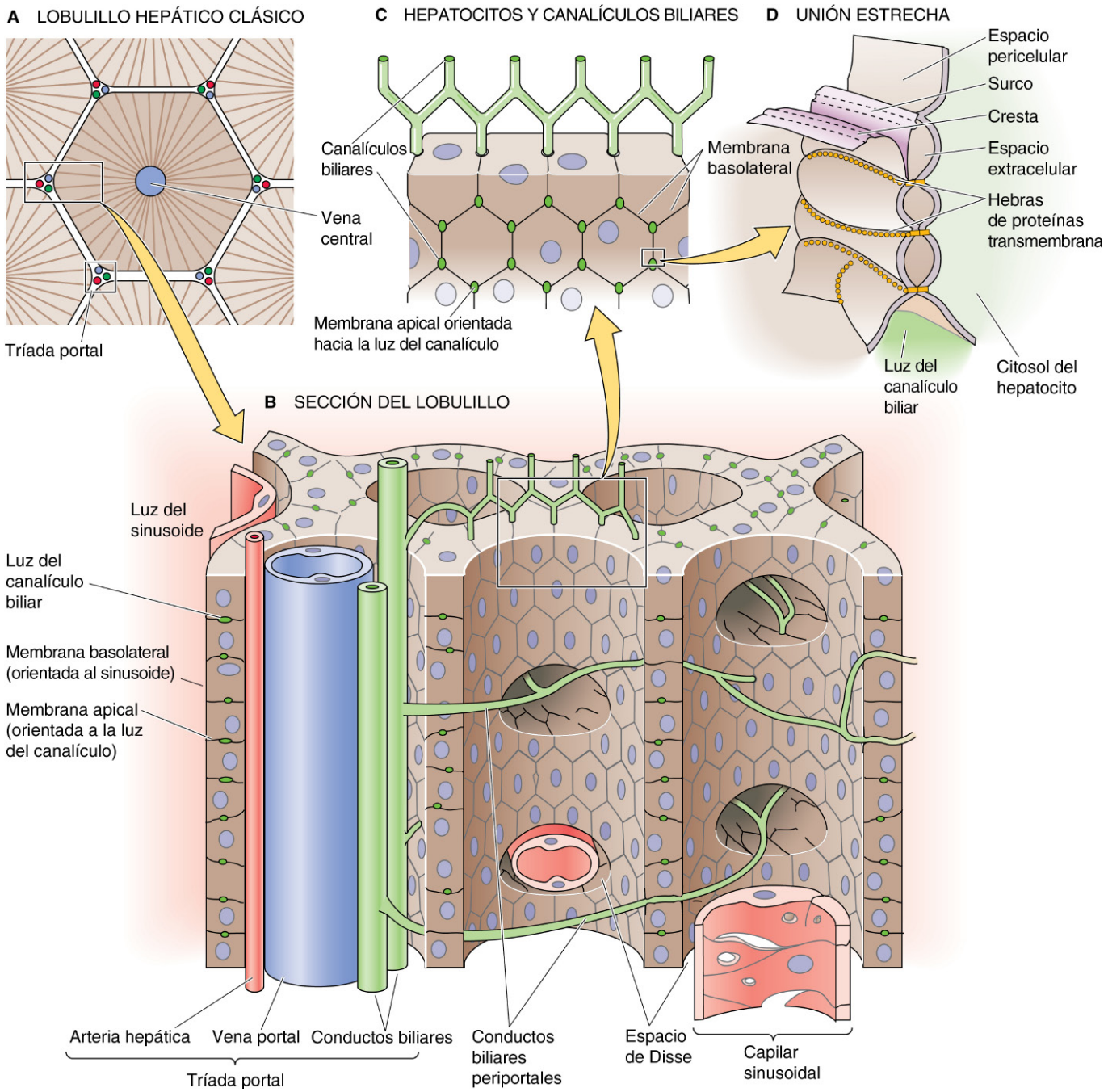


Figura 46-1 Hepatocitos, sinusoides y sistema biliar intrahepático.

fluidos mediante el transporte vectorial de solutos a través del hepatocito. Este transporte vectorial depende fundamentalmente de la distribución polarizada de receptores y mecanismos de transporte específicos localizados en la **membrana apical,** orientada a la luz canalicular, y la **membrana basolateral,** orientada al espacio pericelular entre los hepatocitos y el sinusoide ocupado por sangre (v. fig. 46-1*B, C*). Al igual que en otros epitelios, los dominios de las membranas apical y basolateral del hepatocito son distintos desde los puntos de vista estructural, bioquímico y fisiológico.

El **espacio de Disse,** o espacio perisinusoidal, es la separación extracelular entre las células endoteliales que tapizan los sinusoides y las membranas basolaterales de los hepatocitos. Estas membranas basolaterales poseen microvellosidades que se proyectan al espacio de Disse para facilitar el contacto con los solutos en la sangre sinusoidal. Las microvellosidades aumentan de manera importante la superficie de la membrana basolateral, que representa ~85% de la superficie total del hepatocito.

El canalículo biliar, donde la bilis es secretada inicialmente, está formado por las membranas apicales de los hepatocitos contiguos. La membrana apical del hepatocito se dispone como un cinturón estrecho que circunda y forma un surco en el hepatocito poligonal (v. fig. 46-1*B,C*). Dos hepatocitos adyacentes forman un canalículo de ~1 µm de diámetro al yuxtaponerse el surco de sus

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

membranas apicales a lo largo de la superficie común (es decir, uno de los lados del polígono). Como el hepatocito posee varias caras y un hepatocito vecino diferente a cada lado, los canalículos forman un patrón en malla hexagonal a lo largo de las superficies contiguas de los hepatocitos y se comunican formando una red tubular tridimensional. Aunque el cinturón de la membrana apical es muy fino (es decir, ~1 µm), sus abundantes microvellosidades amplifican su superficie de modo que la membrana canalicular constituye hasta el 15% de la superficie total de la membrana. Debido a esta proporción elevada entre la membrana y el volumen, el área total de la superficie apical disponible para el movimiento de agua y solutos supera los 10,5 m^2 en el hígado humano.

El sello que mantiene unidas las membranas apicales de dos hepatocitos adyacentes y que separa la luz canalicular del espacio pericelular —que es contiguo con el espacio de Disse— se compone de varios elementos, como **uniones estrechas** (v. fig. 46-1*D*) y desmosomas (v. pág. 45). Las uniones hepáticas pueden considerarse en función de su permeabilidad y su morfología como uniones estrechas intermedias, a medio camino entre las uniones epiteliales estrechas (p. ej., vejiga del sapo) y el epitelio permeable (p. ej., túbulo proximal). Las estructuras especializadas conocidas como *uniones en hendidura* (v. págs. 158-159) permiten la comunicación funcional entre hepatocitos adyacentes.

Los hepatocitos carecen de membrana basal verdadera; en su lugar descansan sobre un armazón complejo proporcionado por la **matriz extracelular** en el espacio de Disse, compuesto por varios tipos de colágeno (I, III, IV, V y VI), fibronectina, undulina, laminina y proteoglucanos. Las células se unen a la matriz a través de proteínas específicas de adhesión dispuestas en la superficie celular. La matriz extracelular no solo proporciona soporte estructural para las células hepáticas, sino que también parece que influye y mantiene la expresión fenotípica de los hepatocitos y las células que tapizan los sinusoides.

El hígado contiene células endoteliales, macrófagos (células de Kupffer) y células estrelladas (células de Ito) en los espacios sinusoidales

Algo más del 6% del volumen del parénquima hepático está formado por células diferentes a los hepatocitos, como células endoteliales (2,8%), células de Kupffer (2,1%) y células estrelladas (células de Ito o de almacenamiento de grasa, 1,4%). Las **células endoteliales** que tapizan los canales vasculares o sinusoides forman una estructura fenestrada con sus extensiones somáticas y citoplasmáticas. Los solutos plasmáticos, no así las células hemáticas, pueden acceder libremente al espacio de Disse a través de los poros o fenestraciones de las células endoteliales. Algunas pruebas indican que las fenestraciones pueden regular el acceso al espacio perisinusoidal de Disse por medio de su capacidad contráctil.

Las **células de Kupffer** se localizan en el espacio vascular sinusoidal. N46-1 Esta población de macrófagos fijos elimina materia particulada de la circulación. Las **células estrelladas** se localizan en el espacio de Disse y se caracterizan morfológicamente por la presencia de grandes gotitas de grasa en su citoplasma. Estas células desempeñan un papel importante en el almacenamiento de vitamina A y las evidencias indican que pueden transformarse en miofibroblastos proliferativos, fibrogénicos y contráctiles. Tras una lesión hepática, estas células activadas participan en la fibrogénesis por medio del remodelado de la matriz extracelular, la producción de citocinas y el depósito de colágeno de tipo I, que puede concluir en cirrosis.

El hígado posee una irrigación doble, pero un único drenaje venoso

La irrigación hepática posee dos fuentes. La **vena portal** contribuye con aproximadamente un 75% a la circulación hepática total; la **arteria hepática** contribuye con el 25% restante (fig. 46-2*A*). La sangre de las vénulas portales y las arteriolas hepáticas se mezcla en una compleja red de sinusoides hepáticos (v. fig. 46-2*B*). La sangre de estos sinusoides converge en las vénulas hepáticas terminales (o **venas centrales**), que a su vez se fusionan para formar **venas hepáticas** (v. fig. 46-2*C*). Las ramas de la vena portal, la arteria hepática y el conducto biliar (es decir, una tríada), así como los vasos linfáticos y los nervios, discurren juntos como un **tracto portal.**

La irrigación arterial de los conductos biliares depende principalmente de la arteria hepática derecha (v. fig. 46-2*C*). De estas arteriolas se origina un plexo extraordinariamente rico de capilares que rodean los conductos biliares a medida que pasan a través de los tractos portales. La sangre que fluye a través de este plexo peribiliar drena en los sinusoides a través de ramas de la vena portal de modo que esta sangre puede captar solutos de los conductos biliares y devolverlos a los hepatocitos. Por tanto, el plexo biliar puede proporcionar los medios para modificar las secreciones biliares a través del intercambio bidireccional de compuestos como proteínas, iones inorgánicos y ácidos biliares entre la bilis y la sangre dentro del tracto portal.

Los hepatocitos pueden entenderse como un conjunto de lobulillos hepáticos clásicos, lobulillos portales o unidades acinares

La compleja estructura hepática dificulta definir una sola unidad —algo similar a la nefrona renal— capaz de realizar las funciones de todo el hígado. En las figuras 46-1 y 46-2 se expone una forma de considerar la organización hepática, en la que se considera la vena central como el núcleo del **lobulillo hepático clásico.** Por tanto, el lobulillo hepático clásico (fig. 46-3*A*) se compone de todos los hepatocitos drenados por una sola vena central y está rodeado por dos o más tríadas portales. Por otro lado, también se puede considerar el hígado como si la tríada fuese el centro del **lobulillo portal** (v. fig. 46-3*B*). Así, el lobulillo portal incluye todos los hepatocitos drenados por un único conductillo biliar y está delimitado por dos o más venas centrales. Una tercera forma de sistematizar el hígado es agrupando los hepatocitos en función del origen de su irrigación arterial (v. fig. 46-3*C*). Así, el **acino portal** es una pequeña masa tridimensional de hepatocitos de tamaño y forma irregular, con un eje formado por la línea entre dos tríadas (es decir, Po_2 elevada) y otro eje formado por la línea entre dos venas centrales (es decir, Po_2 baja).

Los hepatocitos periportales se especializan en el metabolismo oxidativo, mientras que los hepatocitos pericentrales detoxifican fármacos

Rappaport fue el primero en describir la relación zonal existente entre las células que constituyen el acino portal y su aporte vascular (v. fig. 46-3*C*). Los hepatocitos próximos al núcleo vascular formado por la vénula portal terminal y la arteriola hepática **terminal** son los primeros en ser perfundidos y, por tanto, reciben las concentraciones más elevadas de oxígeno y solutos. Estos hepatocitos **periportales** se sitúan en la **zona I** y, debido a su localización, son los más resistentes a situaciones de compromiso circulatorio o déficit nutricional. Estas células

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N46-1 Células de Kupffer

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

Las células de Kupffer —o **células de Browicz-Kupffer**— son parte del sistema reticuloendotelial. Fueron descritas por primera vez en 1876 por Karl Wilhelm von Kupffer, que pensó incorrectamente que formaban parte del endotelio del hígado. En 1898, Tadeusz Browicz las identificó correctamente como macrófagos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

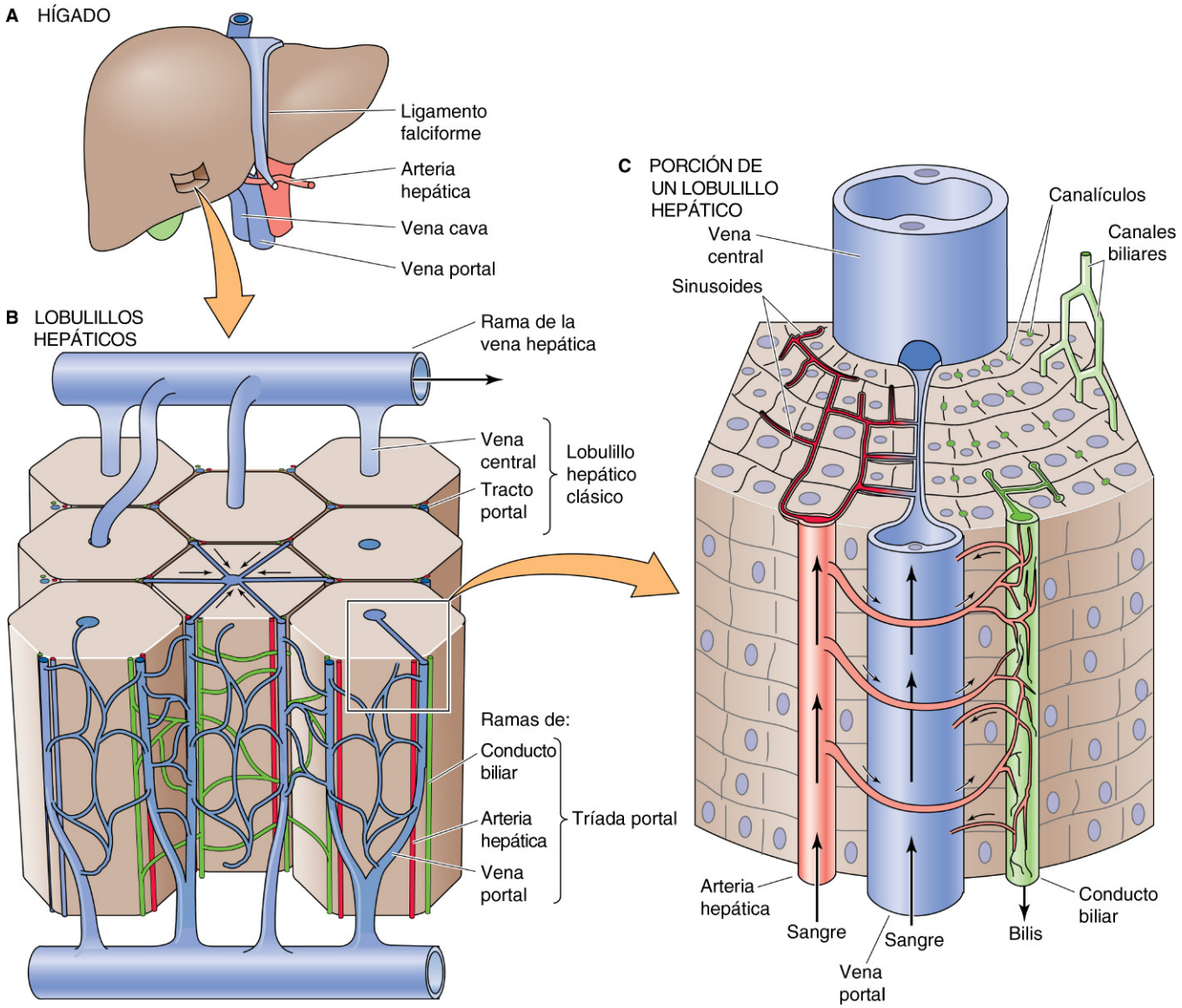


Figura 46-2 Vascularización hepática.

también son las más resistentes a otras formas de daño celular y son las primeras en regenerarse. Los hepatocitos de la **zona II** intermedia y la población más distal de hepatocitos **pericentrales** localizados cerca de la vénula hepática terminal (vena central) de la **zona III** son perfundidos secuencialmente con sangre que ya ha sido modificada por los hepatocitos precedentes; por tanto, están expuestos a concentraciones cada vez menores de nutrientes y oxígeno. Los límites exactos de estas zonas son difíciles de definir.

El concepto de heterogeneidad zonal de la función hepática ha evolucionado como resultado de estas diferencias en el acceso a los sustratos. Debido a los microambientes especializados de células en diferentes zonas, algunas enzimas se expresan preferencialmente en una zona u otra (tabla 46-1). Por ejemplo, en la zona I es especialmente importante el metabolismo energético oxidativo con la β-oxidación, el metabolismo de aminoácidos, la ureagénesis, la gluconeogénesis, la síntesis de colesterol y la formación de bilis. En la zona III se localizan la síntesis de glucógeno a partir de glucosa, la glucólisis, la liponeogénesis, la cetogénesis, el metabolismo de xenobióticos y la formación de glutamina. Las técnicas moleculares han permitido una definición aún más precisa sobre qué hepatocitos expresan proteínas y ARN mensajeros (ARNm) particulares. Por ejemplo, la enzima glutamina-sintetasa es expresada exclusivamente en uno o dos hepatocitos inmediatamente adyacentes a las vénulas hepáticas. Los hepatocitos de la zona III también son importantes para los mecanismos de detoxificación general y la biotransformación de fármacos. La distribución zonal de la toxicidad de origen farmacológico manifestada por la necrosis celular puede atribuirse a la localización en la zona III de las vías enzimáticas implicadas en la biotransformación de sustratos por oxidación, reducción o hidrólisis. Aunque parece que cada hepatocito puede realizar múltiples funciones metabólicas, la actividad enzimática predominante se debe a la adaptación al microambiente proporcionado por la microcirculación hepática. En algunos casos, ha sido posible revertir el gradiente de función hepatocitaria de la zona I a la zona III

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

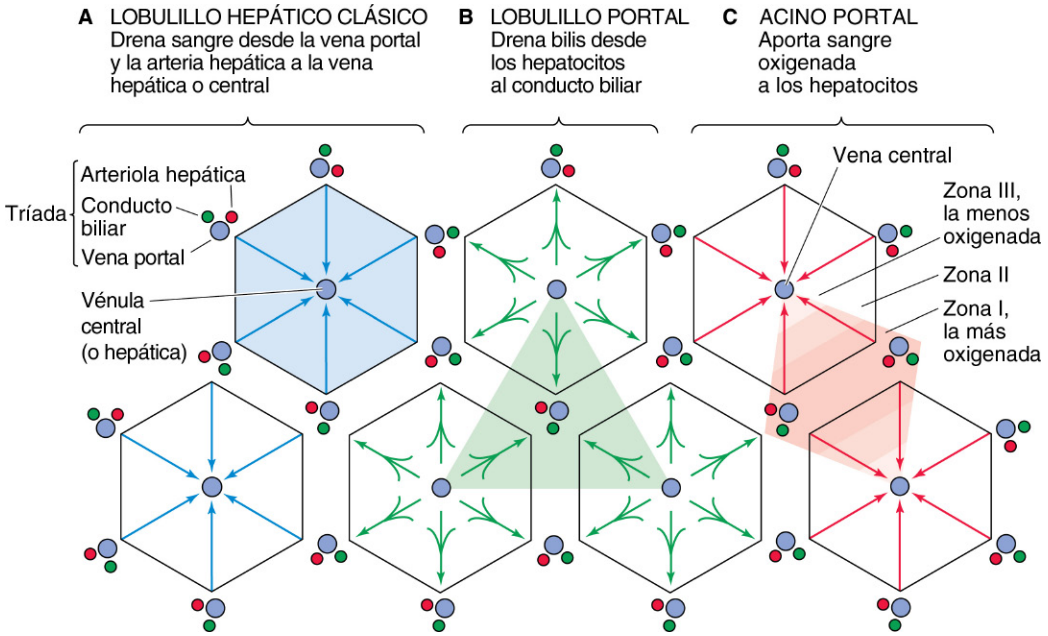


Figura 46-3 Zonas en el acino. **A,** El lobulillo clásico incluye todos los hepatocitos drenados por una única vena central. En cada esquina del hexágono se encuentran tríadas compuestas por ramas de la arteria hepática, la vena portal y un conducto biliar. **B,** El lobulillo portal incluye todos los hepatocitos drenados por un conductillo biliar. **C,** El acino portal enfatiza la irrigación arterial a los hepatocitos y, por tanto, el gradiente de oxigenación entre una rama de la arteria hepática y ramas de la vena hepática (es decir, vena central).

TABLA 46-1 Heterogeneidad zonal de función hepatocitaria preferencial

ZONA I	ZONA III
Catabolismo de aminoácidos	Glucólisis
Gluconeogénesis	Síntesis de glucógeno a partir de glucosa
Degradación de glucógeno	Liponeogénesis
Síntesis de colesterol (HMG-CoA reductasa)	Biosíntesis de ácidos biliares (colesterol 7α-hidroxilasa)
Ureagénesis (todos los hepatocitos con excepción de 1-2 últimas filas que rodean las vénulas hepáticas)	Cetogénesis
Flujo biliar canalicular dependiente de ácido biliar	Síntesis de glutamina
Metabolismo de energía oxidativa y probablemente β-oxidación de ácidos grasos	Flujo biliar canalicular independiente de ácido biliar
	Biotransformación de fármacos

al revertir experimentalmente la dirección del flujo sanguíneo (es decir, el flujo de nutrientes).

La bilis drena desde los canalículos hacia pequeños conductillos terminales, para pasar a conductos de mayor tamaño y terminar a través de un único conducto común en el duodeno

El hígado humano adulto posee >2 km de conductillos y conductos biliares, con un volumen de ~20 cm^3 y una superficie macroscópica de ~400 cm^2. Las microvellosidades de la superficie apical magnifican esta área en ~5,5 veces.

Como se ha mencionado anteriormente, los **canalículos** en los que se secreta la bilis forman una red poligonal tridimensional de tubos entre los hepatocitos, con muchas interconexiones anastomóticas (v. fig. 46-1). Desde los canalículos, la bilis accede a **conductillos** biliares terminales de pequeño tamaño (es decir, **canales de Hering**), que poseen una membrana basal y en sección transversal se observa que están rodeados por 3-6 células epiteliales ductales o hepatocitos (fig. 46-4*A*). Los canales de Hering vacían en un sistema de **conductos perilobulillares,** que a su vez drenan en **conductos biliares interlobulillares,** que forman una red con múltiples anastomosis que rodea estrechamente las ramas de la vena portal. Estos conductos biliares se encuentran tapizados por una capa de epitelio cuboideo o columnar que posee microvellosidades en su superficie luminal. Las células poseen un aparato de Golgi prominente y numerosas vesículas, que probablemente participan en el intercambio de sustancias entre el citoplasma, la bilis y el plasma sanguíneo a través de procesos de exocitosis y endocitosis.

Los conductos biliares interlobulillares se reúnen para forman conductos cada vez mayores, primero los conductos septales y posteriormente los conductos lobulares, dos conductos hepáticos y finalmente el conducto hepático común (v. fig. 46-4*B*). A lo largo del árbol biliar, las células epiteliales biliares, o **colangiocitos,** son similares en su estructura microscópica, excepto por su tamaño y altura. Sin embargo, como se expone más adelante (v. pág. 960-961), teniendo en cuenta sus propiedades funcionales, los colangiocitos y los conductos biliares de diferentes tamaños son heterogéneos en lo referente a la expresión de enzimas, receptores y transportadores. Se está prestando atención creciente a las propiedades absortivas y secretoras de las células epiteliales biliares, propiedades que contribuyen de manera importante al proceso de formación de la bilis. Al igual que ocurre con otras células epiteliales, los colangiocitos son muy cohesivos, con las membranas plasmáticas laterales de células contiguas formando interdigitaciones tortuosas. Las uniones

booksmedicos.org

booksmedicos.org

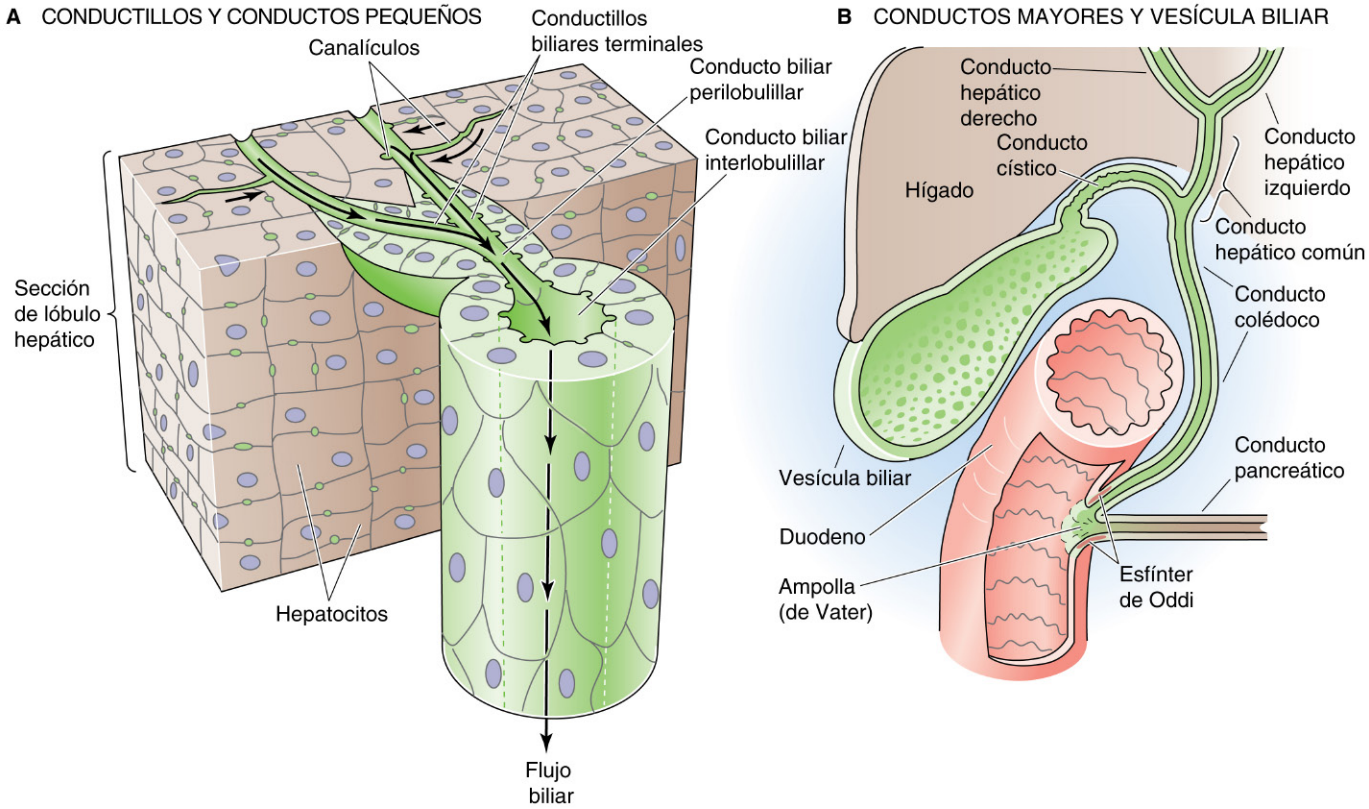


Figura 46-4 Estructura del árbol biliar. **A,** Los canalículos biliares, que están formados por las membranas apicales de hepatocitos adyacentes, terminan fusionándose con los conductillos biliares terminales (canales de Hering). Los conductillos finalmente se fusionan en conductos perilobulillares y después en conductos interlobulillares. **B,** Los conductos interlobulillares se fusionan en conductos septales y conductos lobulares (no se muestran) y finalmente en los conductos hepáticos derecho e izquierdo, que se unen en el conducto hepático común. La confluencia del conducto hepático común y el conducto cístico origina el conducto colédoco. El conducto colédoco puede unirse con el conducto pancreático y formar la ampolla de Vater antes de acceder al duodeno, como se muestra en la figura, o presentar una luz completamente independiente. En cualquier caso, existe un esfínter común —el esfínter de Oddi— que simultáneamente regula el flujo de salida del conducto colédoco y el conducto pancreático.

estrechas sellan los contactos entre las células próximas a la región luminal y, por tanto, limitan el intercambio de agua y solutos entre el plasma y la bilis.

El **conducto hepático común** emerge del hilio hepático tras la unión de los conductos hepáticos derecho e izquierdo. Se une con el conducto cístico que procede de la vesícula biliar para formar el conducto colédoco. En los adultos, el **conducto colédoco** es bastante grande, tiene ~7 cm de longitud y ~0,5-1,5 cm de diámetro. En la mayoría de los individuos, el conducto colédoco y el conducto pancreático se unen antes de formar un antro común conocido como **ampolla de Vater.** En el punto de tránsito a través de la pared duodenal, este canal común se encuentra rodeado por un engrosamiento de las capas longitudinales y circulares de músculo liso, el denominado **esfínter de Oddi.** Este esfínter cierra la luz del conducto biliar y regula, por tanto, el flujo de bilis hacia el duodeno. La hormona colecistocinina (CCK) relaja el esfínter de Oddi a través de una vía neural no colinérgica y no adrenérgica (v. págs. 344-345) en la que participa el péptido intestinal vasoactivo (VIP).

La **vesícula biliar** se localiza en una fosa bajo el lóbulo hepático derecho. Esta estructura distensible con forma de pera posee una capacidad de 30-50 ml en los adultos. La superficie absortiva de la vesícula biliar aumenta por numerosos pliegues prominentes que son importantes para la actividad de transporte con fines de concentración, como se expone más adelante. El cuello de la vesícula biliar se continúa con el **conducto cístico,** que se vacía en el conducto colédoco (v. fig. 46-4*B*). El conducto cístico se continúa con el epitelio columnar superficial, la lámina propia, la muscular y la serosa de la vesícula biliar. En vez de un esfínter, la vesícula biliar posee en su cuello una válvula espiral —la **válvula de Heister**— formada por la mucosa. Esta válvula regula el flujo de entrada y salida de la vesícula biliar.

CAPTACIÓN, PROCESAMIENTO Y SECRECIÓN DE COMPUESTOS POR LOS HEPATOCITOS

El hígado metaboliza una gran variedad de compuestos que acceden a él por la circulación portal y la circulación sistémica. Entre estos compuestos se encuentran moléculas endógenas (p. ej., sales biliares y bilirrubina, que son ingredientes fundamentales de la bilis) y moléculas exógenas (p. ej., fármacos y toxinas). El hepatocito procesa estas moléculas mediante cuatro pasos principales (fig. 46-5*A*): 1) el hepatocito importa el compuesto del torrente sanguíneo a través de su membrana basolateral (es decir, sinusoidal); 2) el hepatocito transporta el material dentro de la célula; 3) el hepatocito puede modificar químicamente o degradar el compuesto intracelularmente, y 4) el hepatocito excreta la molécula o sus productos a la bilis a través de la membrana apical (es decir, canalicular). Por tanto, los compuestos son secretados de una manera vectorial a través del hepatocito.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

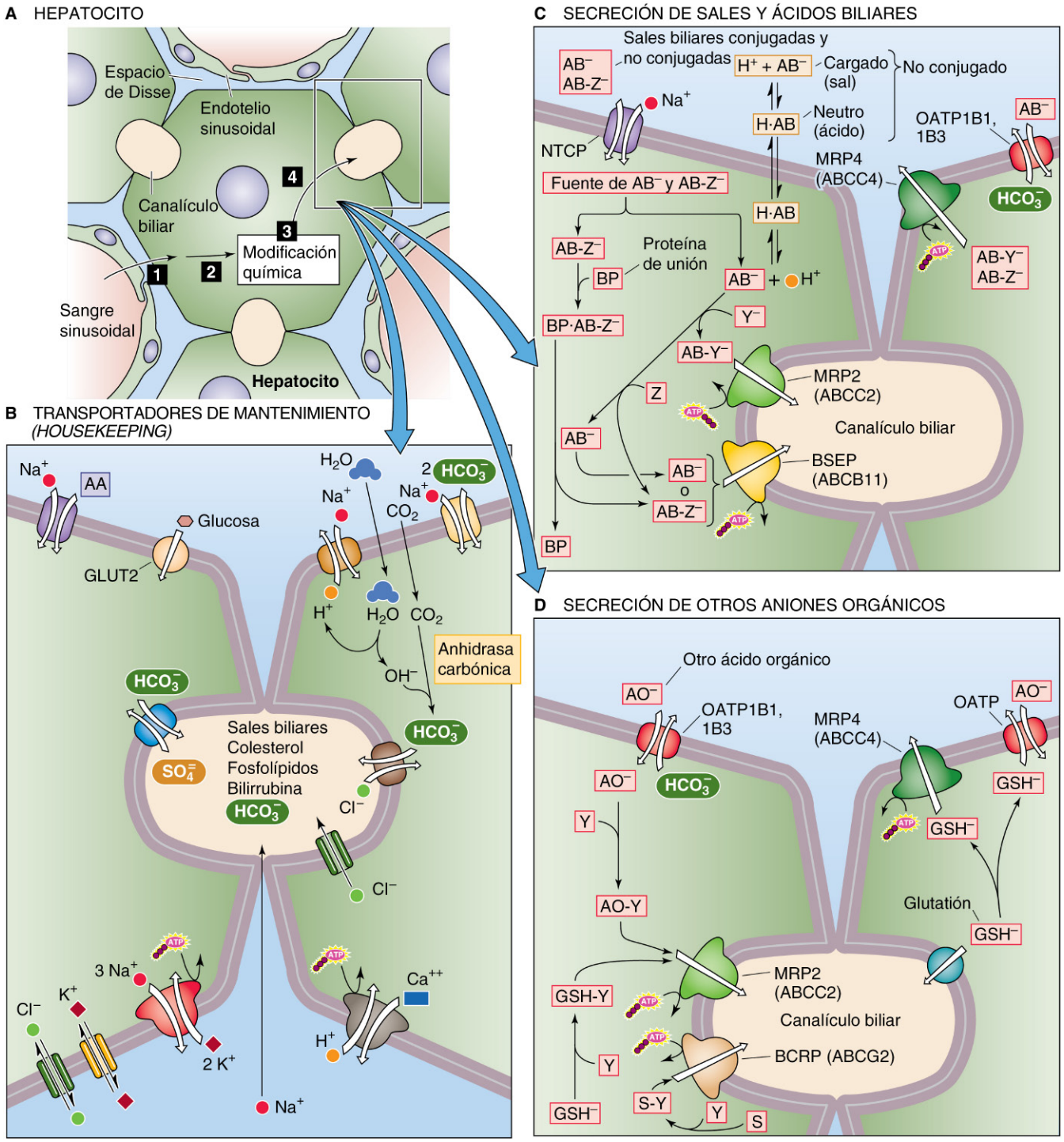


Figura 46-5 Transportadores en el hepatocito. **A,** El hepatocito puede procesar compuestos en cuatro pasos: 1) captación del torrente sanguíneo a través de la membrana basolateral (es decir, sinusoidal); 2) transporte en el interior celular; 3) control de la degradación o la modificación química, y 4) excreción a la bilis a través de la membrana apical (es decir, canalicular). **B,** El hepatocito posee un juego completo de transportadores de mantenimiento *(housekeeping)*. **C,** Los ácidos biliares pueden penetrar en el hepatocito en cualquiera de las siguientes formas: sal no conjugada (AB^-); ácido biliar protonado, neutro (H · AB); o sal biliar conjugada con taurina o glicina ($AB\text{-}Z^-$, donde Z representa la taurina o glicina). Las tres vías de entrada del ácido biliar a través de la membrana basolateral son el transportador NTCP impulsado por Na^+, que prefiere $AB\text{-}Z^-$, pero que también transporta AB^-; la difusión no iónica de H · AB; y a través del OATP. Las proteínas de unión (BP) pueden transportar ácidos biliares conjugados a través del citoplasma. Algunos ácidos biliares se conjugan con sulfato o glucuronato (Y); estos abandonan la célula a través de la membrana canalicular por medio del transportador MRP2 (proteína asociada a la resistencia a múltiples fármacos 2). La mayoría de los ácidos biliares se conjugan con glicina o taurina (Z) antes de acceder a la bilis a través de la BSEP. **D,** Los aniones orgánicos (AO), como los ácidos biliares y la bilirrubina, pueden acceder a través de la membrana basolateral por medio de un OATP. Tras ser conjugados con sulfato o glucuronato (Y), estos compuestos acceden a la bilis a través del MRP2. El GSH sintetizado en el hepatocito, tras ser conjugado con Y, puede acceder al canalículo a través de MRP2. El GSH no conjugado puede acceder al canalículo a través de un transportador no identificado. El GSH puede abandonar el hepatocito a través de la membrana basolateral por medio de un OATP. AA, aminoácido.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Una bomba Na-K en las membranas basolaterales de los hepatocitos proporciona la energía para transportar una gran variedad de solutos por medio de canales y transportadores

Como otras células epiteliales, el hepatocito posee una serie de transportadores necesarios para las funciones básicas de mantenimiento. N46-2 Estos transportadores se encuentran limitados bien a la membrana apical o bien a la basolateral, por lo que poseen el potencial de participar en el transporte neto transepitelial. Por ejemplo, la bomba Na-K (v. págs. 115-117) de la membrana basolateral de los hepatocitos mantiene una $[Na^+]_i$ baja y una $[K^+]_i$ elevada (v. fig. 46-5*B*). La bomba de Ca basolateral (v. pág. 118) mantiene una $[Ca^{2+}]_i$ sumamente baja, de ~100 nM, como en otras células. El hepatocito emplea el gradiente entrante de Na^+ para proporcionar energía a numerosos transportadores activos, como el intercambiador Na-H, el cotransportador Na/HCO_3 y los transportadores de aminoácidos impulsados por Na^+. Como se expone más adelante, el gradiente de Na^+ también controla uno de los transportadores de ácidos biliares. El hepatocito capta glucosa a través del mecanismo de difusión facilitada GLUT2 (v. pág. 114), que no es sensible a la regulación por insulina.

La membrana basolateral posee canales de K^+ y Cl^-. El potencial de reposo de la membrana (V_m) de −30 a −40 mV es considerablemente más positivo que el potencial de equilibrio del K^+ (E_K) debido a la presencia de numerosas vías «permeables», como los mencionados anteriormente transportadores electrogénicos impulsados por Na^+ y los canales de Cl^- ($E_{Cl} = V_m$).

Los hepatocitos captan ácidos biliares, otros aniones orgánicos y cationes orgánicos a través de sus membranas basolaterales (sinusoidales)

Sales y ácidos biliares Los ácidos biliares primarios son el ácido cólico y el ácido quenodesoxicólico, sintetizados ambos por los hepatocitos (v. pág. 959). Otros ácidos biliares «secundarios» se forman en el tracto intestinal, cuando las bacterias deshidroxilan los ácidos biliares primarios. Como los valores de p*K* de los ácidos biliares primarios son casi neutros, la mayoría de las moléculas de ácidos biliares son neutras, es decir, son *ácidos biliares* (H · AB) y, por tanto, no son muy hidrosolubles. Por supuesto, algunas de estas moléculas se encuentran desprotonadas y, por tanto, son *sales biliares* (AB^-). El hígado puede conjugar las sales y los ácidos biliares primarios con glicina o taurina (Z en la fig. 46-5*C*), así como con sulfato o glucuronato (Y en fig. 46-5*C*). La mayoría de los ácidos biliares segregados por el hígado en la bilis se encuentran conjugados, como taurocolato (el resultado de conjugar ácido cólico y taurina). Estos derivados conjugados poseen carga negativa y, por tanto, también son sales biliares ($AB\text{-}Z^-$ y $AB\text{-}Y^-$). Las sales biliares son mucho más hidrosolubles que los correspondientes ácidos biliares.

Como el intestino delgado absorbe ácidos y sales biliares, aparecen en el plasma, unidos principalmente a la albúmina, y son presentados a los hepatocitos para su recaptación. Este reciclaje de ácidos biliares es un ejemplo de **circulación enterohepática** (v. pág. 962). La disociación de la albúmina tiene lugar antes de la captación. Sorprendentemente, la presencia de albúmina realmente estimula la captación de taurocolato dependiente de Na^+, quizás al aumentar la afinidad del transportador por el taurocolato.

La captación de ácidos biliares ha sido muy estudiada y se encuentra mediada predominantemente por un transportador acoplado a Na^+ conocido como **polipéptido cotransportador de Na/taurocolato** o **NTCP** (un miembro de la familia SLC10A1; v. fig. 46-5*C*). Este transportador es una proteína glucosilada de 50 kDa que posee siete dominios transmembrana. El NTCP maneja ácidos biliares no conjugados, pero posee una gran afinidad por los ácidos biliares conjugados. Además, el NTCP también puede transportar otros compuestos, como esteroides neutros (p. ej., progesterona, 17β-estradiol sulfato), oligopéptidos cíclicos (p. ej., amantadina y faloidina) y una gran variedad de fármacos (p. ej., verapamilo, furosemida). N46-3

Aunque el NTCP también transporta ácidos biliares *no conjugados,* hasta el 50% pueden acceder al hepatocito por difusión pasiva no iónica (v. fig. 46-5*B*). Como los ácidos biliares no conjugados son ácidos débiles de la forma:

$$H{\cdot}AB \rightleftharpoons H^+ + AB^- \qquad \textbf{(46-1)}$$

la forma neutra H · AB puede difundir al interior de la célula. La conjugación de los ácidos biliares aumenta su carácter hidrofílico (la taurina más que la glicina) y favorece la disociación del protón de la cadena lateral (es decir, baja el pK_a), lo que eleva la concentración de AB^-. Ambas propiedades disminuyen la capacidad del ácido biliar de atravesar membranas a través de difusión pasiva no iónica.

Aniones orgánicos Los **polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATP)** son miembros de la familia SLC21 (v. pág. 125) N46-4 y median en la captación independiente de Na^+ de un amplio espectro de compuestos anfipáticos endógenos y exógenos, como ácidos biliares, bilirrubina, eicosanoides, hormonas corticoideas y tiroideas, prostaglandinas y fármacos como estatinas, metotrexato, bromosulfoftaleína y muchos xenobióticos. Los OATP individuales comparten un solapamiento considerable en cuanto a la especificidad por sustratos y pueden influir de manera importante en la farmacocinética y la eficacia farmacológica de los fármacos que transportan. Los OATP —que poseen 12 dominios transmembrana, con extremos terminales carboxi y amino intracelulares— intercambian aniones orgánicos por HCO_3^- intracelular (v. fig. 46-5*C, D*). La expresión de los OATP se encuentra controlada de modo específico en los tejidos y las células por receptores nucleares (FXR, LXR, SXR, CAR; v. tabla 3-6) y el factor nuclear hepatocitario 4 (HNF4). OATP1B1, OATP1B3 y OATP2B1 son hepatoespecíficos y se localizan en la membrana sinusoidal (basolateral) de los hepatocitos.

Por tanto, la captación basolateral de **ácidos biliares** en el hepatocito es un proceso complejo en el que participa un transportador dependiente de Na^+ (NTCP) y transportadores *in*dependientes de Na^+ (OATP), así como procesos de difusión no iónica de ácidos biliares no conjugados.

Bilirrubina Los eritrocitos senescentes son captados por macrófagos en el sistema reticuloendotelial, donde la degradación de la hemoglobina se acompaña de la liberación de bilirrubina al torrente sanguíneo (fig. 46-6*A* y cuadro 46-1). El mecanismo por el que los hepatocitos captan bilirrubina no conjugada sigue siendo controvertido. La tinción amarilla de la esclera y la piel de los pacientes ictéricos demuestra que la bilirrubina puede abandonar la circulación y acceder a los tejidos por difusión. Sin embargo, la captación de bilirrubina unida a albúmina por el hígado de rata aislado y perfundido y en hepatocitos de rata aislados tiene lugar con mayor rapidez que si ocurriese mediante difusión, y es congruente con un proceso mediado por transportador. Se han propuesto

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N46-2 Funciones de mantenimiento *(housekeeping)* del hepatocito

Colaboración de Fred Suchy

Como se ha expuesto en el texto, la membrana basolateral del hepatocito posee canales de K^+ y Cl^-. La conductancia basolateral del K^+ es alta y está regulada por el AMPc, la $[Ca^{2+}]_i$, el volumen celular y la temperatura. La conductancia basolateral del Cl^- está regulada por hormonas y el volumen celular.

Como en la mayoría de las células, los hepatocitos regulan de modo activo su pH intracelular (v. págs. 644-645) empleando dos sistemas de salida de ácido, el intercambiador Na-H basolateral (es decir, sinusoidal) y un cotransportador electrogénico Na/HCO_3. El intercambiador apical $Cl\text{-}HCO_3$ (es decir, canalicular) puede contribuir como proveedor de ácido. El gradiente de pH a través de la membrana canalicular también controla el transporte de solutos inorgánicos (p. ej., intercambio $HCO_3\text{-}SO_4$) y mantiene los gradientes transmembrana de ácidos y bases débiles que atraviesan la membrana por difusión no iónica (v. pág. 784).

N46-3 Regulación del cotransporte de Na/taurocolato

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

La captación de ácido biliar a través del **polipéptido cotransportador Na/taurocolato (NTCP)** está regulada por varios segundos mensajeros. Por ejemplo, el AMPc estimula la captación de taurocolato, mientras que este efecto se ve bloqueado por inhibidores de la proteína-cinasa A. Esta estimulación directa posiblemente refleja la fosforilación del transportador o un activador esencial. El AMPc también estimula la captación indirectamente al aumentar la translocación de la proteína de transporte a la membrana.

Algunas hormonas, como la prolactina, también estimulan la captación directa de ácidos biliares.

Al igual que ocurre con muchos otros transportadores, la actividad del NTCP es baja en la vida fetal y en los recién nacidos y aumenta con el desarrollo.

En la actualidad se ha clasificado al NTCP como miembro de la **familia de genes SLC10** (v. tabla 5-4) de cotransportadores Na/sal biliar. Para una exposición detallada de los miembros de la familia, se remite al lector a la revisión de Hagenbuch y Dawson que se indica a continuación.

BIBLIOGRAFÍA

Hagenbuch B, Dawson P. The sodium bile salt cotransport family SLC10. Pflugers Arch 2004;447:566-70.

N46-4 Transportadores de aniones orgánicos

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

Las **proteínas transportadoras de aniones orgánicos (OATP)** han sido clasificadas en la actualidad como miembros de la **familia de genes SLC21** (v. tabla 5-4). Para una exposición detallada de los miembros de la familia, se remite al lector a la revisión de Hagenbuch y Meier que se indica en la bibliografía.

Téngase en cuenta que hay autores que han afirmado inadecuadamente que como a esta familia pertenecen una gran cantidad de genes, realmente debería ser tratada como una superfamilia, con la designación *SLCO* (donde la *O* se refiere a «orgánico»). Sin embargo, la superfamilia es extensa solo cuando se incluyen genes de todos los microorganismos conocidos. La cifra real de genes OATP en cualquier vertebrado (los seres humanos poseen 11 genes de este tipo) es similar a la de otras familias SLC. Por tanto, es correcto describir a las OATP como una «familia».

BIBLIOGRAFÍA

Hagenbuch B, Meier PJ. Organic anion transporting polypeptides of the OATP/*SLC21* family: Phylogenetic classification as OATP/*SLC0* superfamily, new nomenclature and molecular/functional properties. Pflugers Arch 2004;447:653-65.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

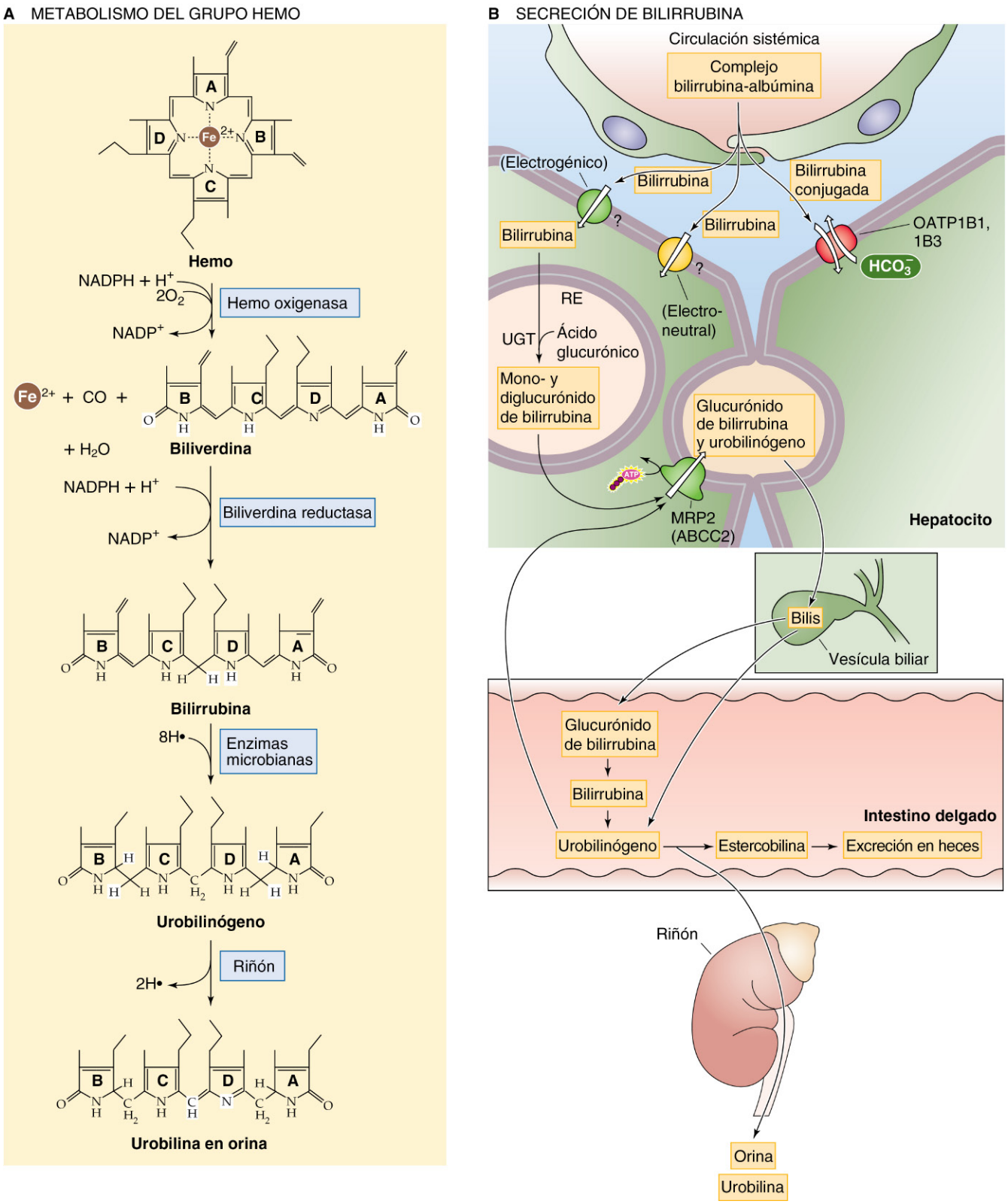


Figura 46-6 Excreción de bilirrubina. **A,** Los macrófagos fagocitan eritrocitos senescentes y descomponen el grupo hemo en bilirrubina, que es transportada en la sangre unida a la albúmina hasta alcanzar el hígado. La conversión a urobilinógeno incoloro tiene lugar en el íleon terminal y el colon, mientras que la oxidación a la urobilina amarillenta tiene lugar en la orina. **B,** El hepatocito capta bilirrubina a través de su membrana basolateral, a través de un OATP y otros mecanismos no identificados. El hepatocito posteriormente conjuga la bilirrubina con uno o dos residuos de ácido glucurónico y exporta esta forma de bilirrubina conjugada a la bilis. Las bacterias del íleon terminal y el colon convierten parte del glucurónido de bilirrubina de vuelta a bilirrubina. Esta bilirrubina se convierte posteriormente en más urobilinógeno incoloro. Si permanece en el colon, el compuesto es degradado a estercobilina, que es el principal pigmento de las heces. Si el urobilinógeno accede al torrente sanguíneo y es filtrado por el riñón, se convierte a urobilina y proporciona a la orina su color amarillo característico. $NADP^+$, forma oxidada de nicotinamida-adenina-dinucleótido-fosfato; NADPH, forma reducida de nicotinamida-adenina-dinucleótido-fosfato.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CUADRO 46-1 Ictericia

La *ictericia* consiste en la coloración amarillenta de los tejidos corporales, principalmente la piel y la esclera de los ojos. Este cuadro se debe a la acumulación de bilirrubina en los fluidos extracelulares, ya sea en su forma libre o tras su conjugación. La bilirrubina es un pigmento amarillo-verdoso. Representa el principal producto de degradación del grupo hemo (v. fig. 46-6*A*), un grupo prostético de varias proteínas, incluida la hemoglobina.

El metabolismo de la **hemoglobina (Hb)** de los eritrocitos senescentes representa el 65-80% de la producción de bilirrubina total. La Hb liberada a la circulación es fagocitada por los macrófagos en todo el organismo, que dividen la Hb en globina y hemo. En la degradación del anillo hemo se liberan hierro libre, que es transportado en la sangre por la transferrina, y una cadena recta de un núcleo de 4 pirroles denominada **biliverdina** (v. fig. 46-6*A*), que es rápidamente reducida por la célula a bilirrubina libre. Esta forma lipofílica de bilirrubina suele denominarse **bilirrubina no conjugada.** Tras acceder a la circulación, la bilirrubina no conjugada se une reversiblemente a la albúmina y es transportada hasta el hígado, que la capta con avidez y la elimina del plasma (v. fig. 46-6*B*). Tras ser captada por los hepatocitos, la UGT1A1 convierte la bilirrubina en conjugados monoglucurónido y diglucurónido. Estas dos formas de **bilirrubina conjugada** hidrosoluble —que representan la **bilirrubina directa** medida en las pruebas de laboratorio— acceden al canalículo a través de MRP2 (v. tabla 5-6). Aunque puede ser excretada en la bilis, la bilirrubina conjugada no puede ser absorbida por el epitelio biliar o intestinal.

Debido a la ávida extracción y conjugación de la bilirrubina por parte del hígado, la concentración plasmática normal de bilirrubina, que es principalmente del tipo *no conjugado,* es de ~0,5 mg/dl o inferior. La piel o los ojos pueden comenzar a aparecer ictéricos cuando la concentración de bilirrubina alcanza los 1,5-3 mg/dl.

La ictericia posee diversas etiologías. El aumento de la destrucción de los eritrocitos o hemólisis puede causar **hiperbilirrubinemia no conjugada.** La ictericia neonatal fisiológica transitoria se debe al aumento en el recambio de los eritrocitos combinado con la inmadurez de las vías de conjugación de la bilirrubina (aumentada en los lactantes prematuros). Entre los trastornos que pueden aumentar la producción de bilirrubina en los recién nacidos se encuentran la isoinmunización, las enfermedades hemolíticas hereditarias y la extravasación sanguínea (p. ej., por hematomas, como el cefalohematoma). Los trastornos genéticos de la conjugación de la bilirrubina comprenden el déficit leve de UGT1A1 que se observa en el frecuente síndrome de Gilbert y el déficit completo o casi completo de UGT1A1 que se observa en el raro síndrome de Crigler-Najjar. La hiperbilirrubinemia no conjugada grave puede producir un cuadro de daño cerebral denominado kernícterus (del holandés *kern* [núcleo, como núcleo encefálico] y del griego *icteros* [ictericia]). La hiperbilirrubinemia neonatal a menudo se trata con fototerapia, que transforma la bilirrubina en fotoisómeros y productos de oxidación incoloros que son menos lipofílicos que la bilirrubina y no precisan conjugación hepática para ser excretados. Los fotoisómeros son excretados principalmente en la bilis y los productos de la oxidación, principalmente en la orina.

La ictericia también puede deberse a defectos en la secreción de la **bilirrubina conjugada** desde los hepatocitos al canalículo biliar (en ciertas hepatopatías) o a defectos en el tránsito de la bilirrubina hacia el intestino delgado (por obstrucción de los conductos biliares). En ambos casos, la bilirrubina conjugada refluye hacia la circulación sistémica, donde ahora representa la mayor parte de la bilirrubina plasmática. Como los riñones pueden filtrar la bilirrubina conjugada, que es muy hidrosoluble (a diferencia de la baja solubilidad de la bilirrubina libre unida principalmente a la albúmina), aparece en la orina. Por tanto, en la ictericia obstructiva, la bilirrubina conjugada confiere un color amarillo oscuro a la orina. La determinación plasmática de la bilirrubina libre y conjugada es una prueba sensible para detectar la presencia de hepatopatía.

En condiciones normales, aproximadamente la mitad de la bilirrubina que alcanza la luz intestinal es metabolizada por bacterias en **urobilinógeno** incoloro (v. fig. 46-6*A*). La mucosa intestinal reabsorbe ~20% de este compuesto soluble hacia la circulación portal. Posteriormente, el hígado extrae la mayor parte del urobilinógeno y lo reexcreta hacia el tracto gastrointestinal. Los riñones excretan una pequeña fracción (~20% de la producción diaria de urobilinógeno) en la orina. El urobilinógeno puede detectarse en orina mediante una prueba con tira reactiva. La oxidación del urobilinógeno produce **urobilina,** que confiere a la orina su color amarillo. En las heces, el metabolismo del urobilinógeno produce **estercobilina,** que proporciona el color a las heces. En la ictericia obstructiva, la bilirrubina no alcanza el intestino para ser transformada en urobilinógeno, por lo que no existe urobilinógeno en sangre para ser excretado por el riñón. Como resultado, en la ictericia obstructiva las pruebas para detectar urobilinógeno en orina serán negativas. Las heces de los pacientes con ictericia obstructiva serán de color arcilla debido a la ausencia de estercobilina y de otros pigmentos biliares.

mecanismos de transporte dependiente de Cl^-, electrogénico y electroneutral (v. fig. 46-6*B*).

OATP1B1 y OATP1B3 pueden transportar *in vitro* bilirrubina conjugada y posiblemente no conjugada. De hecho, las mutaciones en los seres humanos que resultan en el déficit completo de OATP1B1 y OATP1B3 causan el **síndrome de Rotor,** una enfermedad autosómica recesiva relativamente benigna caracterizada por hiperbilirrubinemia *conjugada* —no *no conjugada*—. ¿Cómo puede acceder al torrente sanguíneo esta bilirrubina conjugada —sintetizada únicamente por los hepatocitos—? En la actualidad se sabe que los hepatocitos segregan cantidades importantes de bilirrubina glucuronidada a través de la membrana sinusoidal hacia el espacio de Disse y que OATP1B1/OATP1B3 es responsable de la recaptación de esta bilirrubina conjugada en condiciones fisiológicas. Otros mecanismos hepáticos pueden mediar en la captación de la bilirrubina *no conjugada*.

Cationes orgánicos Los principales cationes orgánicos transportados por el hígado son las aminas aromáticas y alifáticas, entre las que se encuentran fármacos importantes, como fármacos colinérgicos, anestésicos locales y antibióticos, así como solutos endógenos, como la colina, la tiamina y la nicotinamida (fig. 46-7). A pH fisiológico, ~40% de los fármacos son cationes orgánicos, en equilibrio con sus bases débiles conjugadas respectivas (v. pág. 628). Los miembros de la familia de **transportadores de cationes orgánicos (OCT)** median en la captación de diversos cationes orgánicos lipofílicos estructuralmente diferentes de origen endógeno o xenobiótico (v. pág. 115). El transporte mediado por OCT es electrogénico, independiente del gradiente de protones o de iones de Na^+, y puede tener lugar en cualquier dirección a través de la membrana plasmática. Los hepatocitos humanos únicamente expresan OCT1 (SLC22A1) y OCT3 (SLC22A3), localizados en la membrana sinusoidal. La especificidad por sustratos de OCT1

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

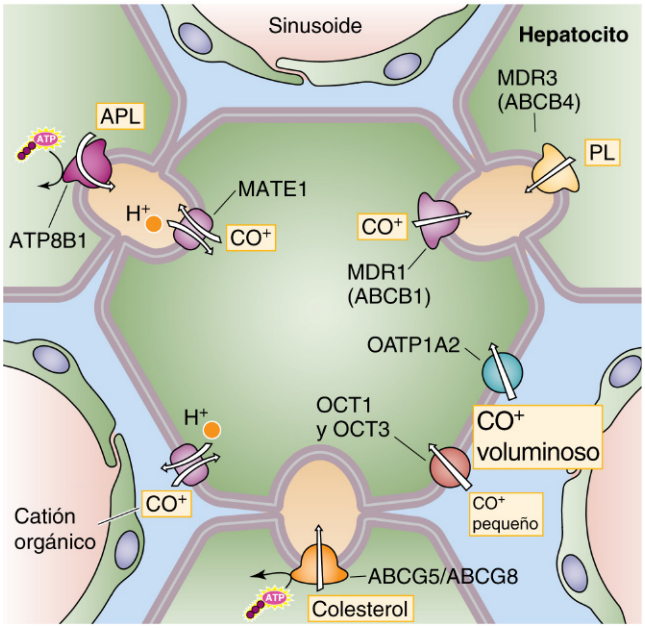


Figura 46-7 Excreción de lípidos y cationes orgánicos. APL, aminofosfolípido; C, colesterol; PL, fosfolípido.

y OCT3 se solapa parcialmente. OCT1 también se encuentra en la membrana plasmática de los colangiocitos. El aciclovir y la lidocaína son ejemplos de los sustratos de OCT1. Los neurotransmisores epinefrina, norepinefrina e histamina son sustratos exclusivamente de OCT3. Además de los OCT, miembros de la familia OATP y un intercambiador electroneutral catión-protón pueden contribuir a la captación de cationes orgánicos a través de la membrana basolateral.

Compuestos orgánicos neutros Este grupo de moléculas también es captado por un proceso dependiente de energía, independiente de Na^+, aunque la naturaleza de la fuerza conductora es desconocida. El sustrato mejor caracterizado es la ouabaína, cuya captación es inhibida por otros esteroides neutros, como el cortisol, la aldosterona, el estradiol y la testosterona. OATP1B1 transporta algunos de estos compuestos.

Volveremos a las figuras 46-5 a 46-7 más adelante, cuando se aborde el transporte de solutos hacia el canalículo biliar.

En el interior del hepatocito, el transporte basolateral-apical de muchos compuestos tiene lugar unido a proteínas o por rutas vesiculares

Sales biliares Algunos compuestos atraviesan la célula unidos a **proteínas «de unión» intracelulares** (v. fig. 46-5*C*). La unión puede servir para atrapar a la molécula en el interior celular o puede estar implicada en el transporte intracelular. Se han identificado tres proteínas de esta clase para las sales biliares. En el ser humano, la principal proteína de unión a ácidos biliares es la **dihidrodiol deshidrogenasa** hepática, miembro de una extensa familia de deshidrogenasas, cuyas propiedades de unión y catalíticas son específicas de órgano y especie. Las otras dos son la **glutatión-*S*-transferasa B** y la **proteína de unión a ácidos grasos.** El secuestro intracelular de sales biliares por parte de estas proteínas desempeña un papel importante en el transporte de ácidos biliares o en la regulación de la síntesis de ácidos biliares. La difusión transcelular de sales biliares unidas a proteínas puede detectarse en cuestión de segundos una vez que se aplican sales biliares a los hepatocitos; este mecanismo puede ser el medio de transporte citoplasmático principal en condiciones basales. Los ácidos biliares libres, no unidos, también pueden atravesar el hepatocito por difusión rápida.

Si la concentración sinusoidal es elevada, los ácidos biliares hidrofóbicos pueden introducirse en las membranas de las vesículas intracelulares. Esta situación también puede contribuir a que las vesículas se dirijan a la membrana canalicular; es decir, se produce transporte transcelular de ácidos biliares por una **vía vesicular.** Aunque el transporte celular tenga lugar mediante proteínas de unión o vías vesiculares, se desconoce la forma en la que los ácidos biliares son dirigidos de manera tan eficiente a la membrana canalicular para su excreción a la bilis.

Bilirrubina Tras su captación en la membrana basolateral, la bilirrubina no conjugada es transportada al retículo endoplasmático (RE), donde es conjugada con ácido glucurónico (v. fig. 46-6). Como el glucurónido de bilirrubina resultante es muy hidrofóbico, se admitió que el transporte intracelular se encontraba mediado por proteínas de unión, como la glutatión-*S*-transferasa B. Sin embargo, la transferencia espontánea de bilirrubina entre vesículas de fosfolípidos ocurre por su rápido movimiento a través de la fase acuosa, en ausencia de proteínas solubles. Por tanto, la transferencia directa de membrana a membrana puede ser el principal modo de transporte de bilirrubina dentro del hepatocito. Además, el flujo de bilirrubina de membrana a membrana está desplazado hacia la membrana con una proporción colesterol/fosfolípido más elevada. Por tanto, el gradiente inherente de colesterol desde la membrana basolateral a la membrana del RE dirige el flujo de bilirrubina hacia el RE.

En la fase I de la biotransformación de los aniones orgánicos y otros compuestos, los hepatocitos emplean principalmente enzimas citocromo P-450

El hígado es responsable del metabolismo y la detoxificación de muchos compuestos endógenos y exógenos. Algunos compuestos captados por los hepatocitos (p. ej., proteínas y otros ligandos) son digeridos por completo en el interior de los lisosomas. Existen transportadores específicos para la captación lisosomal de ácido siálico, cisteína y vitamina B_{12}. También se han identificado síndromes clínicos debidos a la ausencia de estos transportadores. Las hidrolasas ácidas lisosomales hidrolizan sulfatos, ácidos grasos y restos de azúcar de moléculas de mayor tamaño.

Los hepatocitos procesan otros compuestos mediante reacciones de biotransformación que por lo general tienen lugar en tres fases. Las reacciones de la fase I son reacciones de oxidación o reducción catalizadas en gran parte por citocromos P-450. Entre las múltiples reacciones de fase I se encuentran reacciones de hidroxilación, desalquilación y deshalogenación, entre otras. La característica común de todas estas reacciones es que un átomo de oxígeno es introducido en el sustrato. Por tanto, estas monooxigenasas vuelven al sustrato (RH) un compuesto más polar, que puede seguir siendo modificado por una reacción de fase II. Por ejemplo, cuando una reacción de fase I crea un grupo hidroxilo (ROH), la reacción de fase II puede aumentar la hidrosolubilidad de ROH conjugándolo con un compuesto muy hidrofílico como glucuronato, sulfato o glutatión:

$$RH \xrightarrow{\text{Fase I}} ROH \xrightarrow{\text{Fase II}} RO\text{-conjugado} \qquad \textbf{(46-2)}$$

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Por último, en la fase III, el compuesto conjugado abandona el hígado a través de transportadores de las membranas sinusoidal y canalicular.

Los **citocromos P-450** son las principales enzimas que participan en las reacciones de fase I. Los **citocromos** son proteínas coloreadas que contienen el grupo hemo para su uso en la transferencia de electrones. Algunos de los citocromos —no el sistema P-450— resultan fundamentales para las reacciones de transporte de electrones que culminan en la fosforilación oxidativa en las mitocondrias. Los citocromos P-450, así denominados porque absorben luz de 450 nm cuando se unen a CO, son un grupo de enzimas diversas pero relacionadas que residen principalmente en el RE y típicamente catalizan reacciones de **hidroxilación.** Cincuenta y siete genes *CYP* humanos codifican cientos de variantes de enzimas citocromo P-450 (v. tabla 50-2). En los genes que codifican todas las principales enzimas P-450 que contribuyen al metabolismo de fármacos y otros xenobióticos existen polimorfismos genéticos, y la distribución y frecuencia de variantes alélicas puede variar mucho entre poblaciones.

En este texto se abordan las oxidasas P-450 en dos grupos de órganos. En las células que sintetizan hormonas esteroideas —la corteza suprarrenal (v. pág. 1021), los testículos (v. pág. 1097) y los ovarios (v. pág. 1117) y la placenta (v. tabla 56-5)—, las oxidasas P-450 se localizan en las mitocondrias o en el RE, donde catalizan varios pasos de la esteroidogénesis. En el hígado, estas enzimas se localizan en el RE, donde catalizan múltiples reacciones de hidroxilación que participan en el metabolismo de fármacos y carcinógenos químicos, la síntesis de ácidos biliares y la activación e inactivación de vitaminas. Las mismas reacciones tienen lugar en otros tejidos, como los intestinos y los pulmones.

Las enzimas P-450 microsomales hepáticas poseen pesos moleculares similares (48-56 kDa). La proteína funcional es una holoenzima que consta de una apoproteína y un grupo prostético hemo. La apoproteína confiere especificidad por el sustrato, que es diferente entre las numerosas enzimas P-450. Estos sustratos incluyen un amplio rango de grupos RH, como el grupo metilo terminal de los ácidos grasos, carbonos de los anillos de moléculas esteroideas, compuestos heterocíclicos complejos y fenobarbital. Por lo general, los procesos de fase I añaden o ponen al descubierto un grupo funcional, un grupo hidroxilo en el caso de las oxidasas P-450, que vuelve a la molécula reactiva con las enzimas de fase II. Los productos metabólicos de la fase I pueden excretarse directamente, pero lo más frecuente, debido a que la solubilidad solo ha aumentado modestamente, es que sean necesarios más procesos metabólicos por medio de reacciones de fase II.

En la fase II de la biotransformación, la conjugación de los productos de la fase I los vuelve más hidrosolubles para su secreción al torrente sanguíneo o a la bilis

En la fase II, el hepatocito conjuga los metabolitos generados en la fase I para producir compuestos más hidrofílicos, como glucurónidos, sulfatos y ácidos mercaptúricos. Estos productos de la fase II son excretados con facilidad a la sangre o a la bilis. Las reacciones de conjugación suelen considerarse el paso crítico de los procesos de detoxificación. Un defecto en una enzima concreta, que puede deberse a un defecto genético, o la saturación de la enzima por exceso de sustrato puede resultar en una disminución en la eliminación global del compuesto. Un ejemplo es el *síndrome gris,* un trastorno potencialmente mortal que tiene lugar tras la administración de cloranfenicol a recién nacidos con poca capacidad de glucuronidación. Los lactantes presentan una coloración gris ceniza y se encuentran débiles y apáticos, siendo posible la evolución al colapso circulatorio completo.

Los hepatocitos emplean tres tipos principales de reacciones de conjugación:

1. **Conjugación con glucuronato.** La uridina difosfato-glucuronosiltransferasa (UGT), localizada en el retículo endoplasmático liso (REL) hepático, consta de dos familias en función de su especificidad por sustrato. La familia UGT1 consta de al menos nueve miembros, codificados por genes localizados en el cromosoma 2. Estas UGT catalizan la conjugación de ácido glucurónico con fenoles o bilirrubina (v. fig. 46-6*B*). La familia UGT2 contiene al menos nueve UGT codificadas por genes del cromosoma 4. Esta UGT cataliza la glucuronidación de esteroides o ácidos biliares. Los dos miembros de la familia UGT3 residen en el cromosoma 5. Como las UGT1 son fundamentales para la conjugación dual de la bilirrubina (v. fig. 46-6*B*) y como solo la bilirrubina *conjugada* puede excretarse en la bilis, la ausencia congénita de actividad de la UGT1A1 resulta en ictericia neonatal y encefalopatía por bilirrubina, como se observa en los pacientes con síndrome de Crigler-Najjar tipo I.
2. **Conjugación con sulfato.** Las sulfotransferasas —que se localizan en el citosol más que en el REL— catalizan la sulfatación de esteroides, catecoles y sustancias extrañas como alcohol y metabolitos de hidrocarburos carcinógenos. Su especificidad por sustrato es mayor que la de las UGT. La diferente localización celular de estos dos grupos enzimáticos sugiere que actúan cooperativamente y no competitivamente. Por lo general, los sulfatos no son tóxicos y se eliminan con facilidad, con la excepción de ésteres de sulfato de ciertos carcinógenos.
3. **Conjugación con glutatión.** Los hepatocitos también conjugan diversos compuestos con **glutatión reducido (GSH)** para su excreción y posterior procesamiento en los conductos biliares o en el riñón (fig. 46-8). El glutatión es un tripéptido compuesto por glutamato unido mediante enlaces γ con cisteína, que a su vez se unen mediante enlaces α con glicina. El hígado posee la concentración más elevada de glutatión (~5 mM), encontrándose ~90% en el citoplasma y 10% en las mitocondrias. La glutatión-*S*-transferasa, que es principalmente citosólica, cataliza la conjugación de algunos sustratos al resto de cisteína de la GSH. Entre los sustratos se encuentran metabolitos electrofílicos de compuestos lipofílicos (p. ej., epóxidos de hidrocarbonos aromáticos policíclicos), productos de la peroxidación lipídica y haluros de alquil y aril. En algunos casos, los conjugados posteriormente son secretados a la bilis y siguen siendo modificados eliminando el residuo glutamil del glutatión por la γ-glutamil-transpeptidasa de la célula epitelial del conducto biliar. El destino de los conjugados-*S*-glutatión en la bilis es desconocido en su mayor parte. Algunos (p. ej., los leucotrienos) acceden a la circulación enterohepática. En otros casos, los conjugados con glutatión son secretados al plasma y son filtrados por el riñón, donde una γ-glutamil-transpeptidasa del borde en cepillo del túbulo proximal elimina de nuevo el residuo glutamil. A continuación, una dipeptidasa elimina el residuo de glicina para producir un conjugado-*S*-cisteína, que es excretado a través de la orina o es acetilado en el riñón o en el hígado para formar un derivado del ácido mercaptúrico, que también es excretado en la orina. Aunque la conjugación con glutatión se considera por lo general una reacción de detoxificación, varios conjugados son activados en intermediarios muy reactivos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

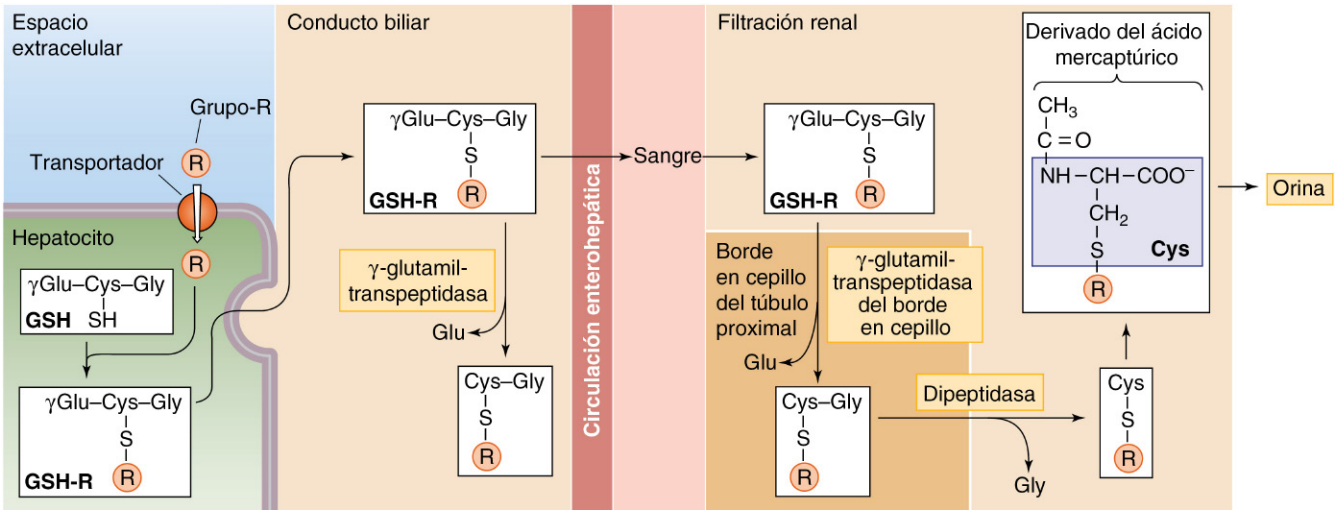


Figura 46-8 Conjugación a GSH y formación de ácidos mercaptúricos. En el primer paso interviene la glutatión-*S*-transferasa acoplando el compuesto diana (R) al S del residuo de cisteína del GSH. Una vez que MRP2 transporta este GSH conjugado a la luz canalicular (v. fig. 46-5D), una γ-glutamil-transpeptidasa puede eliminar el residuo terminal de glutamato. Por otro lado, el conjugado puede alcanzar el torrente sanguíneo y ser filtrado por el riñón, donde una γ-glutamil-transpeptidasa del borde en cepillo y una dipeptidasa generan un derivado cisteína de R. La acetilación produce el derivado ácido mercaptúrico, que aparece en la orina.

Otras formas de conjugación son la metilación (p. ej., catecoles, aminas y tioles), la acetilación (p. ej., aminas e hidrazinas) y la conjugación (p. ej., ácidos biliares) con aminoácidos como taurina, glicina o glutamina.

La participación de múltiples sistemas enzimáticos en estas reacciones de detoxificación facilita la rápida eliminación de sustancias tóxicas y proporciona vías alternativas en caso de que fracase el mecanismo de detoxificación preferido.

En la fase III de la biotransformación, los hepatocitos excretan productos de las fases I y II a la bilis o a la sangre sinusoidal

En la fase III participan transportadores de múltiples fármacos de la familia casete de unión a ATP (ABC) (v. tabla 5-6) —como MDR1 (ABCB1), MRP1 (ABCC1) y MRP2 (ABCC2)— localizada en la *membrana canalicular*. La especificidad de sustrato de estos transportadores es amplia y desempeña un papel importante en la protección de los tejidos de xenobióticos tóxicos y metabolitos endógenos. Sin embargo, su hiperexpresión a menudo da lugar al desarrollo de resistencia a fármacos antineoplásicos y puede afectar negativamente al tratamiento con otros fármacos, como antibióticos. MRP2, que transporta bilirrubina conjugada, también puede transportar otras sustancias conjugadas, como fármacos y xenobióticos conjugados con glutatión.

Las proteínas ABC de amplia especificidad de sustrato —como MRP4 (ABCC4) y MRP6 (ABCC6)— también se expresan en la *membrana sinusoidal* o basolateral de los hepatocitos. MRP4, que es el mejor estudiado, facilita la salida de sales biliares conjugadas (v. fig. 46-5*C*), esteroides conjugados, análogos de nucleósidos, eicosanoides y fármacos cardiovasculares a la sangre sinusoidal. Estas bombas de salida sinusoidales se encuentran más activas en caso de colestasis, lo que permite la eliminación renal de sustancias con un transporte canalicular comprometido.

Las interacciones de los xenobióticos con receptores nucleares controlan las fases I, II y III

Los receptores nucleares (v. tabla 3-6) de xenobióticos, el receptor de esteroide y xenobiótico (SXR, conocido también como receptor de pregnano X o PXR), el receptor constitutivo de androstano (CAR) y el receptor de aril-hidrocarbono (AhR) inducen coordinadamente los genes que participan en las tres fases de la biotransformación xenobiótica. Muchos xenobióticos son ligandos de NR, CAR y SXR huérfanos, que se heterodimerizan con el receptor de retinoide X (RXR) y activan mediante transcripción promotores de muchos genes (v. págs. 90-92) que participan en el metabolismo de los fármacos. De modo similar, muchos hidrocarburos aromáticos policíclicos se unen a AhR, que posteriormente se dimeriza con el translocador nuclear AhR (ARNT), que induce genes de citocromo P-450.

Las enzimas estimuladas por el SXR incluyen las enzimas metabolizadoras de fármacos de la fase I de la familia P-450, como CYP3A, que metaboliza >50% de todos los fármacos en el ser humano. El SXR también activa la enzima de fase II glutatión-*S*-transferasa, que resulta crítica para catalizar la conjugación de muchos sustratos con glutatión. El SXR también estimula MDR1 (v. tabla 5-6). Aunque estas vías son hepatoprotectoras en su mayor parte, un compuesto particular puede suscitar alteraciones mediadas por SXR en la actividad de CYP3A que podrían influir profundamente sobre el metabolismo de otro fármaco, quizá comprometiendo, por tanto, la eficacia terapéutica de dicho fármaco o aumentando la producción de un metabolito tóxico.

El **receptor constitutivo de androstano (CAR)** también es un regulador importante del metabolismo de los fármacos. El CAR regula todos los componentes del metabolismo de la bilirrubina, incluyendo la captación (posiblemente a través de OATP), la conjugación (UTG1A1) y la excreción (MRP2).

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Los hepatocitos secretan ácidos biliares, aniones orgánicos, cationes orgánicos y lípidos a través de sus membranas apicales (canaliculares)

En la membrana apical, el transporte de compuestos suele ser unidireccional, desde la célula hacia la luz canalicular. Algunos solutos muy valiosos son una excepción, como los aminoácidos y la adenosina, que son reabsorbidos de la bilis por sistemas de transporte activo secundarios dependientes de Na^+.

Sales biliares El transporte de sales biliares desde el hepatocito a la luz canalicular (v. fig. 46-5*C*) tiene lugar a través de un transportador dependiente de ATP denominado **bomba exportadora de sales biliares** (**BSEP** o ABCB11; v. tabla 5-6). La BSEP posee una gran afinidad por las sales biliares (tauroquenodesoxicolato > taurocolato > tauroursodesoxicolato > glicocolato). La carga eléctrica de la cadena lateral es un determinante importante del transporte canalicular, ya que solo las sales biliares con carga negativa son excretadas de manera eficaz. La secreción de sales biliares tiene lugar frente a un importante gradiente de concentración de la célula al canalículo, que puede ser del orden 1:100 a 1:1.000. En los niños, las mutaciones del gen **BSEP** pueden causar una forma de colestasis intrahepática progresiva caracterizada por concentraciones de ácidos biliares sumamente bajas en la bilis.

Aniones orgánicos Los aniones orgánicos que *no* sean *sales biliares* son transportados desde el citoplasma del hepatocito a la luz canalicular principalmente por medio del **MRP2** (ABCC2, v. tabla 5-6 y fig. 46-5*D*). El MRP2 es electrogénico, dependiente de ATP y posee una amplia especificidad de sustratos N46-5 —especialmente anfipáticos conjugados divalentes de fase II con glutatión, glucurónido, glucuronato y sulfatos. Entre sus sustratos se encuentran el diglucurónido de bilirrubina, ácidos biliares sulfatados, ácidos biliares glucuronidados y varios xenobióticos. Por lo general, los sustratos transportados deben poseer un núcleo hidrofóbico y al menos dos cargas negativas separadas por una distancia específica. El MRP2 resulta crítico para el transporte de conjugados de GSH a través de la membrana canalicular hacia la bilis. Aunque el MRP2 posee poca afinidad por GSH, estudios funcionales sugieren que existen otros mecanismos para el transporte de GSH. Los modelos animales con un transportador MRP2 defectuoso cursan con hiperbilirrubinemia conjugada, que se corresponde fenotípicamente con el síndrome de Dubin-Johnson en el ser humano. Otra bomba de salida canalicular de los conjugados sulfatados es la **proteína de resistencia del cáncer de mama** (**BCRP** o ABCG2), que transporta estrona-3-sulfato (v. fig. 55-8) y dehidroepiandrosterona-sulfato (v. fig. 54-6), productos de la degradación de esteroides sexuales. Otros aniones, como HCO_3^- y SO_4^{2-}, son excretados por intercambiadores de aniones.

Cationes orgánicos La excreción biliar de cationes orgánicos es poco conocida. MDR1 (ABCB1; v. tabla 5-6) se encuentra presente en la membrana canalicular, donde secreta a la bilis del canalículo (v. fig. 46-7) cationes orgánicos voluminosos, incluyendo xenobióticos, citotoxinas, fármacos antineoplásicos y otros fármacos (p. ej., colchicina, quinidina, verapamilo, ciclosporina).

Otros cationes orgánicos acceden al canalículo a través de transportadores de **extrusión de múltiples fármacos y toxinas 1 (MATE1),** que son impulsados por el gradiente de pH (v. fig. 46-7). Los MATE son una de las familias de transportadores más conservadas en la naturaleza y la expresión de MATE1 es muy abundante en los tejidos. Por tanto, el transporte transcelular de cationes en el hígado se encuentra mediado por la acción combinada de sistemas de captación electrogénicos de tipo OCT y sistemas de salida de tipo MATE.

En algunos casos, los cationes orgánicos son transportados pasivamente a través de la membrana apical hacia el canalículo, secuestrados en el interior de micelas biliares.

Lípidos biliares Los fosfolípidos son un componente importante de la bilis. **MDR3** (ABCB4; v. tabla 5-6) es una flipasa que favorece la translocación activa de **fostatidilcolina (PC)** desde la superficie externa a la interna de la membrana canalicular. Las sales biliares extraen a continuación la PC de la superficie externa de modo que la PC se convierte en un componente de la bilis, donde participa en la formación de micelas. De hecho, en los pacientes con déficit hereditario de MDR3, aparece una hepatopatía progresiva caracterizada por concentraciones sumamente bajas de fosfolípidos en la bilis.

La asimetría lipídica en la membrana canalicular resulta esencial para la protección frente a las propiedades detergentes de las sales biliares. La **ATPasa de tipo P ATP8B1** de la membrana canalicular transloca aminofosfolípidos —como fosfatidilserina (PS) y fosfatidiletanolamina (PE)— desde la superficie *externa* a la *interna* de la bicapa, dejando la superficie externa vacía de PC, PS y PE, pero enriquecida en esfingomielina y colesterol. La asimetría lipídica resultante vuelve a la membrana prácticamente insoluble a los detergentes y ayuda a mantener el complemento funcional de enzimas y transportadores dentro de la bicapa lipídica. ATP8B1 también se encuentra presente en las membranas apicales de otros epitelios, como los colangiocitos y el epitelio de la vesícula biliar, el páncreas y el intestino. Las mutaciones en ATP8B1 producen una hepatopatía colestática progresiva crónica (colestasis intrahepática familiar progresiva tipo 1).

La bilis también es la principal vía de eliminación del **colesterol.** Un heterodímero compuesto por la «mitad» de dos transportadores ABC, **ABCG5** y **ABCG8** (v. tabla 5-6), se localiza en la membrana canalicular. Este transportador es responsable de la secreción de colesterol a la bilis. Aunque el mecanismo es desconocido, el complejo heterodimérico ABCG5/ABCG8 puede formar un canal para la translocación del colesterol o puede sufrir un cambio conformacional tras la hidrólisis de ATP, volteando una molécula de colesterol a la cara externa de la membrana en una configuración que favorece su liberación en la luz canalicular. Las mutaciones en los genes que codifican cualquiera de los dos monómeros ABC causan sitosterolemia, una enfermedad asociada con defectos en la secreción de esteroles de la dieta a la bilis, aumento de la absorción intestinal de fitoesteroles y de la dieta, hipercolesterolemia y aterosclerosis de inicio precoz.

Los hepatocitos captan proteínas a través de sus membranas basolaterales mediante endocitosis mediada por receptor y endocitosis de líquido extracelular

El hepatocito capta macromoléculas, como proteínas plasmáticas, a partir del torrente sanguíneo a través de endocitosis, transporta estas moléculas a través del citoplasma y posteriormente las secreta a la bilis por medio de exocitosis. En la membrana basolateral (sinusoidal) se han identificado tres formas de endocitosis: endocitosis de líquido extracelular (inespecífica), endocitosis adsortiva (inespecífica) y endocitosis mediada por receptor (específica). N46-6

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N46-5 MRP2 (ABCC2)

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

MRP2 es un miembro de la familia ABC (v. tabla 5-6) que posee especificidad por múltiples sustratos, pero la mayor afinidad es por la bilirrubina conjugada a monoglucurónido o diglucurónido. La afinidad también es elevada por el leucotrieno C_4.

El déficit congénito de MRP2 causa el **síndrome de Dubin-Johnson,** una enfermedad autosómica recesiva caracterizada por **hiperbilirrubinemia conjugada** (es decir, concentraciones elevadas de bilirrubina conjugada en sangre).

BIBLIOGRAFÍA

Dubin IN, Johnson FB. Chronic idiopathic jaundice with unidentified pigment in liver cells: A new clinicopathological entity with a report of 12 cases. Medicine (Baltimore) 1954;33:155-97.

Nies AT, Keppler D. The apical conjugate efflux pump ABCC2 (MRP2). Pflugers Arch 2006;453:643-59.

N46-6 Transporte de proteínas por los hepatocitos

Colaboración de Fred Suchy

Como se ha expuesto en el texto, los hepatocitos captan proteínas a través de sus membranas basolaterales (es decir, sinusoidales) a través de tres tipos de endocitosis. En los siguientes dos párrafos analizamos el destino de estas proteínas endocitadas.

Transporte intracelular

Una vez que las proteínas acceden al hepatocito mediante endocitosis basolateral, pueden ser transportadas a través del citoplasma en vesículas. Este proceso, conocido como **transcitosis,** requiere microtúbulos y es bloqueado por inhibidores de los microtúbulos, como la colchicina. Los transportadores vesiculares transportan las proteínas endocitadas desde la membrana plasmática basolateral a la apical (es decir, canalicular), por donde abandonan la célula mediante exocitosis. Estos mismos transportadores vesiculares transcitóticos también transportan proteínas secretoras y de la membrana apical recién sintetizadas. En el hígado, la mayoría de las proteínas destinadas para la membrana apical son transportadas inicialmente desde la red *trans*-Golgi a la membrana basolateral y posteriormente acceden a la superficie apical mediante transcitosis. Se cree que algunas secuencias de señal de la proteína (v. pág. 28) la convierten en proteína de membrana apical y son responsables de la correcta selección del objetivo. La expresión constitutiva, el transporte rápido y el recambio lento de las proteínas apicales hacen que pocas se encuentren en la vía biosintética en estado estable. Ante un trastorno de la función hepática, como, por ejemplo, la colestasis, el proceso de clasificación de proteínas se ve alterado y las proteínas de la membrana apical recién sintetizadas se pueden acumular en el compartimento vesicular subapical o pueden ser enviadas incorrectamente a la región basolateral.

Exocitosis apical

La vía principal para la secreción de proteínas de alto peso molecular, bien sintetizadas *de novo* en el interior del hepatocito o bien provenientes del plasma, es la exocitosis en la membrana apical. La exocitosis también puede servir para aportar proteínas transportadoras a la membrana plasmática. Por ejemplo, el AMPc estimula el aporte de MRP2 (proteína asociada a la resistencia a múltiples fármacos 2, ABCC2) a la membrana canalicular, un proceso que se acompaña de aumento de la superficie de la membrana canalicular y que puede inhibirse con nocodazol, un inhibidor de los microtúbulos. Por tanto, el aporte de vesículas a la membrana apical puede ser un proceso muy regulado (más que constitutivo) y puede ser un determinante importante de la excreción de aniones orgánicos a la bilis. Un mecanismo similar de exocitosis y endocitosis en la membrana apical puede participar en las respuestas reguladoras del volumen celular al estrés hiperosmótico (v. pág. 131) e hipoosmótico (v. págs. 131-132).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

La **endocitosis de líquido extracelular** consiste en la captación de una pequeña cantidad de fluido extracelular con sus solutos y es resultado del proceso constitutivo de invaginación e internalización de la membrana (v. págs. 41-42). El proceso no es discriminatorio ni eficiente.

La **endocitosis adsortiva** implica el ligamiento no específico de la proteína a la membrana plasmática antes de la endocitosis y resulta en una captación de proteínas más eficiente.

La **endocitosis mediada por receptor** es el mecanismo de captación de macromoléculas cuantitativamente más importante (v. pág. 42). Tras la endocitosis, el receptor es reciclado a la membrana plasmática y el ligando puede ser excretado directamente a la bilis mediante exocitosis o puede ser captado por los lisosomas para ser degradado. La endocitosis mediada por receptor participa en la eliminación hepática del torrente sanguíneo de proteínas como insulina, inmunoglobulina A (IgA) polimérica, asialoglucoproteínas y factor de crecimiento epidérmico.

FORMACIÓN DE BILIS

La secreción de bilis canalicular es activa e isotónica

La secreción de bilis tiene lugar en tres pasos. En primer lugar, el hepatocito secreta bilis activamente hacia el canalículo biliar. En segundo lugar, los conductos biliares intrahepáticos y extrahepáticos no solo transportan esta bilis sino que también secretan en ella un fluido acuoso rico en HCO_3^-. Estos dos primeros pasos pueden producir ~900 ml/día de la denominada bilis hepática (tabla 46-2). En tercer lugar, entre las comidas aproximadamente la mitad de la bilis hepática —quizás 450 ml/día— es desviada a la vesícula biliar, que almacena la bilis e isoosmóticamente elimina sales y agua. El resultado es que la vesícula biliar concentra de 10 a 20 veces los solutos importantes que permanecen en el fluido biliar (sales biliares, bilirrubina, colesterol y lecitina). Los 500 ml/día de bilis que alcanzan el duodeno a través de la ampolla de Vater son, por tanto, una mezcla de bilis hepática relativamente «diluida» y bilis de la vesícula biliar «concentrada».

TABLA 46-2 Composición de la bilis

PARÁMETRO	BILIS HEPÁTICA	BILIS DE VESÍCULA BILIAR
pH	7,5	6,0
Na^+ (mM)	141-165	220
K^+ (mM)	2,7-6,7	14
Ca^{2+} (mM)	1,2-3,2	15
Cl^- (mM)	77-117	31
HCO_3^- (mM)	12-55	19
Fósforo total (g/l)	0,15	1,4
Ácidos biliares (g/l)	3-45	32
Ácidos grasos totales (g/l)	2,7	24
Bilirrubina (g/l)	1-2	3
Fosfolípidos (g/l)	1,4-8,1	34
Colesterol (g/l)	1-3,2	6,3
Proteínas (g/l)	2-20	4,5

Datos de Boyer JL: Mechanisms of bile secretion and hepatic transport. En Andreoli TE, Hoffman JF, Fanestil DD, Schultz SG (eds.): Physiology of Membrane Disorders. New York, Plenum, 1986.

El primer paso en la formación de la bilis no puede ser el ultrafiltrado porque la presión hidrostática en los canalículos es significativamente superior a la presión de perfusión sinusoidal. Esta situación es muy distinta a la filtración glomerular del riñón (v. págs. 743-745), en la que participan de manera predominante fuerzas hidrostáticas pasivas para producir el fluido en el espacio de Bowman. Por el contrario, la formación de bilis es un *proceso activo,* sensible a cambios de temperatura y a inhibidores metabólicos. La formación de bilis por los hepatocitos requiere la secreción activa, dependiente de energía, de solutos orgánicos e inorgánicos en la luz canalicular, seguida del movimiento pasivo de agua.

La bilis canalicular es un fluido isoosmótico. El movimiento de agua hacia el canalículo biliar puede seguir vías paracelulares y transcelulares. Respecto a la vía *paracelular,* el movimiento de agua a través de las uniones estrechas entre los hepatocitos lleva consigo el arrastre de solutos por el solvente (v. pág. 467). En puntos más distales del árbol biliar (es decir, conductos y vesícula biliar), donde el tamaño del poro de las uniones paracelulares es significativamente inferior, el arrastre por solvente no es importante. Los solutos orgánicos no acceden con facilidad a la bilis del canalículo distal.

Respecto a la vía *transcelular,* el agua accede a los hepatocitos a través de una acuaporina 9 (AQP9), localizada exclusivamente en la membrana sinusoidal. AQP9 también permite el paso de una gran variedad de solutos neutros, como urea, glicerol, purinas y pirimidinas. La membrana canalicular expresa AQP8. En condiciones basales, AQP8 se localiza principalmente en vesículas intracelulares, por lo que la permeabilidad al agua en la membrana canalicular es más baja que en la membrana sinusoidal y es el paso limitante de la velocidad del transporte transcelular de agua. Sin embargo, tras la estimulación por AMPc, canales AQP8 procedentes de la reserva intracelular se insertan en la membrana canalicular, lo que aumenta de modo importante la permeabilidad al agua de esta membrana. Tras la estimulación por AMPc, la permeabilidad transcelular al agua en el hepatocito es similar a la del túbulo proximal renal, donde el flujo de agua es principalmente transcelular. De hecho, la vía transcelular es la responsable de la mayor parte del agua que entra en el canalículo biliar durante la coleresis.

Las principales moléculas orgánicas de la bilis son los ácidos biliares, el colesterol y los fosfolípidos

La bilis posee dos funciones importantes: 1) la bilis proporciona la única ruta excretora de muchos solutos que no son excretados por el riñón, y 2) los ácidos y las sales biliares secretados son necesarios para la digestión (v. págs. 925-928) y absorción (v. págs. 928-932) normal de los lípidos.

Tanto la bilis hepática como la bilis de la vesícula biliar son fluidos complejos, isoosmóticos con el plasma (~300 mOsm), y se componen de agua, electrolitos inorgánicos y diversos solutos orgánicos como bilirrubina, colesterol, ácidos grasos y fosfolípidos (v. tabla 46-2). El principal catión de la bilis es el Na^+ y los principales aniones inorgánicos son el Cl^- y el HCO_3^-. Los ácidos biliares formadores de micelas, los fosfolípidos y la IgA son solutos de la bilis funcionalmente importantes.

Los ácidos biliares favorecen la absorción de los lípidos de la dieta gracias a sus propiedades formadoras de micelas (v. pág. 929).

booksmedicos.org

booksmedicos.org

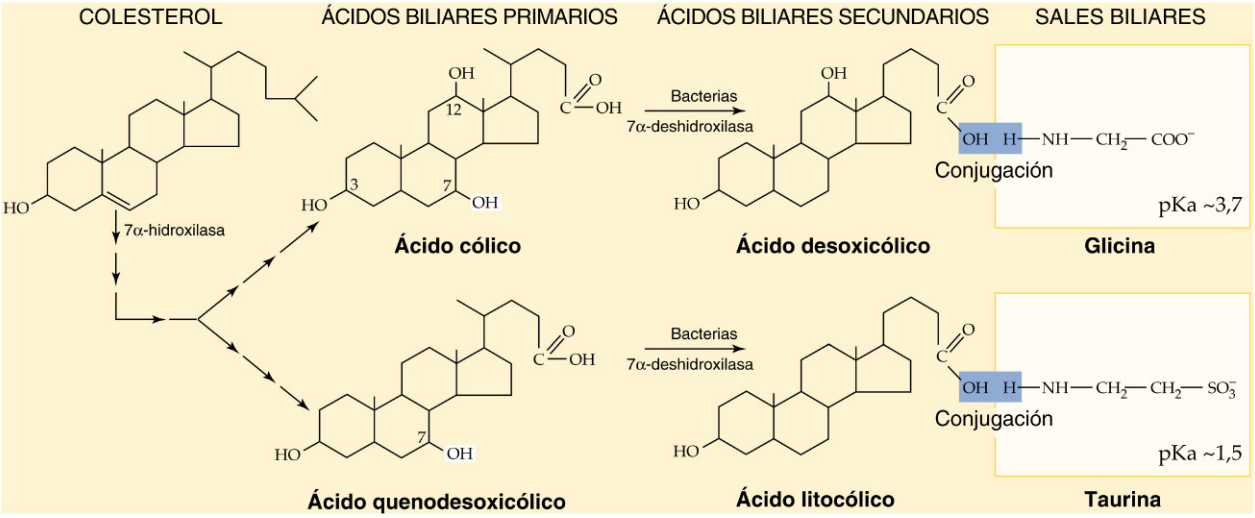


Figura 46-9 Síntesis de ácidos biliares. El hígado transforma el colesterol en los ácidos biliares primarios —ácido cólico y ácido quenodesoxicólico— mediante una serie de 14 reacciones que tienen lugar en cuatro orgánulos celulares diferentes. Las bacterias del íleon terminal y del colon pueden *des*hidroxilar los ácidos biliares, produciendo los ácidos biliares secundarios, ácido desoxicólico y ácido litocólico. Los hepatocitos conjugan la mayor parte de los ácidos biliares primarios con moléculas pequeñas como glicina y taurina antes de segregarlos en la bilis. Además, los ácidos biliares secundarios que vuelven a la bilis a través de la circulación enterohepática también pueden ser conjugados con glicina o taurina.

Como se expone en la figura 46-9, los hepatocitos sintetizan los denominados **ácidos biliares primarios** —ácido cólico y ácido quenodesoxicólico— a partir del colesterol. De hecho, la excreción biliar de colesterol y la conversión del **colesterol** en ácidos biliares son las principales rutas de excreción y catabolismo del colesterol, por lo que la formación de bilis es fundamental para mantener el balance de colesterol en todo el organismo. El primer paso en esta conversión es catalizado por la **colesterol 7α-hidroxilasa (CYP7A1),** N46-7 una enzima citocromo P-450 específica localizada en el REL. Como se expone más adelante, los **ácidos biliares secundarios** son los productos de la deshidroxilación bacteriana en el íleon terminal y el colon. Tras ser absorbidos y al retornar al hígado (circulación enterohepática, v. más adelante), estos ácidos biliares secundarios también pueden ser conjugados. En la figura 46-9 se exponen ejemplos típicos de reacciones de conjugación.

Los **fosfolípidos** biliares ayudan a solubilizar el colesterol así como a disminuir los efectos citotóxicos de otros ácidos biliares sobre los hepatocitos y las células de los conductos biliares. La **IgA** inhibe el crecimiento bacteriano en la bilis.

Los **productos de desecho** o de excreción que se encuentran en la bilis son el colesterol, los pigmentos biliares, los fitoesteroles, los metabolitos y fármacos lipofílicos, los complejos antígeno-anticuerpo y el glutatión oxidado.

La bilis también constituye la ruta excretora para los compuestos que no acceden con facilidad al filtrado glomerular renal, bien porque se asocian con proteínas como la albúmina o bien porque se encuentran asociados con elementos formes de la sangre. Aunque estos compuestos son generalmente lipofílicos, también incluyen metales pesados. Algunos ácidos biliares (p. ej., el trihidroxiácido biliar ácido cólico) se encuentran solo parcialmente unidos a la albúmina sérica y, por tanto, pueden acceder al filtrado glomerular. Sin embargo, son reabsorbidos activamente por el túbulo renal. En condiciones normales, la orina carece prácticamente de ácidos biliares.

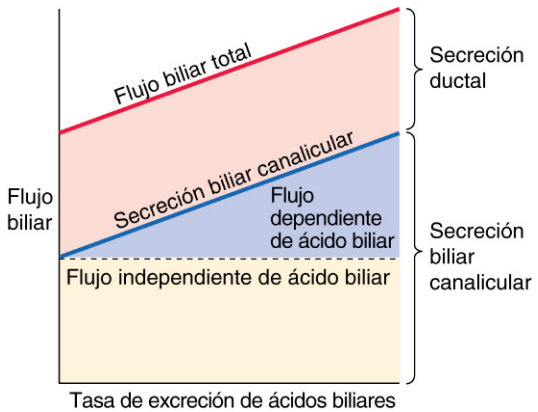


Figura 46-10 Componentes del flujo biliar.

El flujo biliar canalicular posee un componente constante dependiente de la secreción de moléculas orgánicas pequeñas y un componente variable dependiente de la secreción de ácidos biliares

El flujo biliar total es la suma del flujo biliar de los hepatocitos hacia los canalículos (flujo canalicular) y el flujo adicional desde los colangiocitos hacia los conductos biliares (flujo ductal). En la mayoría de las especies, la tasa de **secreción biliar canalicular** (es decir, mililitros por minuto) aumenta más o menos linealmente con la tasa de secreción de ácidos biliares (es decir, moles por minuto). El flujo biliar canalicular es la suma de dos componentes (fig. 46-10): 1) un componente «constante» que es independiente de la secreción de ácido biliar (flujo *in*dependiente de ácido biliar), y 2) un componente creciente que aumenta linealmente con la secreción de ácidos biliares (flujo *dependiente* de ácidos biliares). En el ser humano, la mayor parte del flujo biliar canalicular es dependiente de ácidos biliares. Si se añade la **secreción ductal,** que también es

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N46-7 Colesterol 7α-hidroxilasa

Colaboración de Fred Suchy

Como se ha expuesto en el texto, el primer paso de la conversión del colesterol a ácidos biliares es la hidroxilación del colesterol en su posición 7 por la **colesterol 7α-hidroxilasa.** La concentración de ácidos biliares regula la actividad de esta enzima, probablemente por retroalimentación positiva y negativa. La retroalimentación negativa tiene lugar parcialmente a nivel transcripcional en un modelo de cultivo de hepatocitos de ratón.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

«constante», se obtiene el **flujo biliar total,** que se observa en la figura 46-10. En el resto de este apartado se aborda la secreción canalicular, y en el siguiente se expone la secreción ductal.

Flujo canalicular independiente de ácidos biliares La secreción de compuestos *orgánicos* probablemente es la mayor fuerza impulsora del flujo independiente de ácidos biliares. Por ejemplo, el glutatión, presente en la bilis en altas concentraciones, puede generar una potente fuerza osmótica que impulse la formación canalicular de bilis. N46-8

Flujo canalicular dependiente de ácidos biliares Las sales biliares con carga negativa se encuentran en forma micelar en la bilis y son, en cierto sentido, polianiones de gran tamaño. Por tanto, sería como si no estuviesen en solución y tienen un coeficiente de actividad osmótica baja. Sin embargo, los iones cargados positivamente que acompañan a estos ácidos biliares micelares siguen formando parte de la solución acuosa y representan, por tanto, la principal fuerza osmótica impulsora para el movimiento de agua que tiene lugar con el flujo dependiente de ácidos biliares. Si se inyecta a un animal un ácido biliar no fisiológico que no forme micelas o uno que forme micelas a una concentración elevada, la actividad osmótica será más elevada en este último y, por tanto, el ácido biliar exógeno será más efectivo para producir el flujo dependiente de ácidos biliares. En otras palabras, la pendiente de la línea *azul* dependiente de ácidos biliares de la figura 46-10 sería más pronunciada que la de los ácidos biliares fisiológicos.

El flujo de bilis no se correlaciona siempre con la actividad osmótica del ácido biliar. En algunos casos, los ácidos biliares aumentan el flujo de agua y electrolitos por otros mecanismos, como la estimulación de mecanismos de cotransporte acoplado a Na^+ o modulando la actividad de otros transportadores de solutos. Por ejemplo, el ácido biliar ácido ursodesoxicólico produce un aumento marcado del flujo biliar al estimular notablemente la excreción biliar de HCO_3^-.

Los ácidos biliares de la luz también pueden estimular la secreción de otros solutos atrapándolos en la luz. Entre dichos solutos se encuentran la bilirrubina y otros aniones orgánicos, así como lípidos como el colesterol y los fosfolípidos. Las micelas mixtas formadas por los ácidos biliares secuestran estos otros solutos, disminuyendo de este modo su concentración luminal efectiva y favoreciendo su entrada al canalículo. Por tanto, la excreción de colesterol y fosfolípidos es desdeñable cuando la producción de ácido biliar es baja, pero aumenta y alcanza valores máximos a medida que aumenta la secreción de ácido biliar al conducto.

La secretina estimula los colangiocitos de los conductillos y los conductos para que secreten un fluido acuoso rico en HCO_3^-

Como se ha expuesto en el apartado anterior, las células epiteliales biliares, o **colangiocitos,** son la segunda fuente más importante del fluido de la bilis hepática. Experimentalmente se pueden aislar colangiocitos de hígado normal o de hígado de animales de experimentación en los que se ha inducido hiperplasia ductal ligando el conducto biliar. Estos colangiocitos (fig. 46-11) poseen 6 de las 13 acuaporinas humanas conocidas, un intercambiador AE2 apical de Cl-HCO_3 y varios canales de Cl^- apicales, incluyendo el regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR; v. pág. 120). En un mecanismo que puede ser parecido al de las células del conducto pancreático (v. fig. 43-6), el intercambiador Cl-HCO_3 en paralelo con los canales de Cl^- para el reciclado de Cl^-, puede segregar un fluido rico en HCO_3^-. N46-9 AQP1, CFTR y AE2 se colocalizan en vesículas intracelulares en los colangiocitos; los agonistas secretores producen la co-redistribución de los tres en la membrana apical.

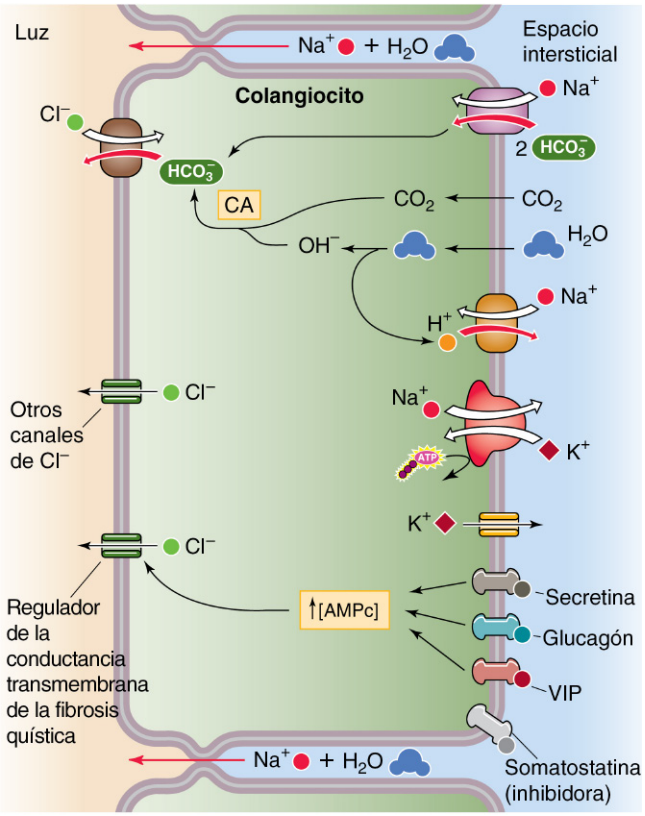


Figura 46-11 Secreción de los colangiocitos de un fluido rico en HCO_3^-. La secretina, el glucagón, el VIP y el péptido liberador de gastrina (GRP) son coleréticos. La somatostatina aumenta la absorción de fluidos o inhibe su secreción. CA, anhidrasa carbónica.

Una compleja red hormonal que actúa principalmente a través del AMPc regula la función secretora de los colangiocitos. Los receptores de secretina (v. págs. 886-887) se localizan en la membrana basolateral de los colangiocitos, un hecho que explica por qué la **secretina** produce una coleresis acuosa, es decir, una bilis rica en HCO_3^- (es decir, alcalina) pero pobre en ácidos biliares. Las hormonas **glucagón** (v. págs. 1050-1053) y **péptido intestinal vasoactivo** (**VIP;** v. fig. 13-9) poseen acciones similares. N46-10 Estas hormonas aumentan la $[AMPc]_i$ y estimulan así los canales de Cl^- apicales y el intercambiador Cl-HCO_3. En la membrana apical también está presente un canal de Cl^- activado por Ca^{2+}. N46-11

Los colangiocitos también son capaces de reabsorber fluidos y electrolitos, lo que se evidencia por la adaptación que tiene lugar tras la eliminación de la vesícula biliar (es decir, colecistectomía). La bilis que se encuentra en el conducto colédoco de animales colecistectomizados en situación de ayuno posee una composición similar a la bilis concentrada que se observa típicamente en la vesícula biliar. Por tanto, los conductos han adoptado parcialmente la función de la vesícula biliar (v. más adelante).

La hormona **somatostatina** inhibe el flujo de bilis al disminuir la $[AMPc]_i$, un efecto contrario al de la secretina. Esta inhibición puede deberse a la mayor reabsorción de fluido por los conductos biliares o a la inhibición de la secreción ductal del fluido rico en HCO_3^- descrito anteriormente.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N46-8 Contribución de los solutos inorgánicos al flujo independiente de ácidos biliares

Colaboración de Fred Suchy

Además de los solutos orgánicos, los solutos inorgánicos también contribuyen al flujo de bilis independiente de ácidos biliares. La secreción de estos electrolitos *inorgánicos* tiene lugar principalmente mediante arrastre por solvente (v. pág. 467) y difusión pasiva (p. ej., a través de canales de Cl^- canaliculares; v. fig. 46-5*B*). A medida que estos electrolitos inorgánicos acceden a la luz canalicular por difusión pasiva, arrastran agua osmóticamente y, por tanto, contribuyen al flujo *in*dependiente de ácido biliar. Sin embargo, este efecto no es importante.

N46-9 Secreción de HCO_3^- por los colangiocitos

Colaboración de Fred Suchy

Como se ha expuesto en el texto, el mecanismo de secreción de HCO_3^- por los colangiocitos puede ser parecido al de la secreción por las células del conducto pancreático. Para una exposición del último proceso se remite al lector a **N46-20**.

Además, los colangiocitos transportan agua a la bilis a través de una canal de agua acuaporina. Los intercambiadores Na-H se expresan tanto en la membrana basolateral (NHE1) como en la membrana apical (NHE2) de los colangiocitos.

N46-20 Secreción de HCO_3^- por el conducto pancreático

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

El modelo actual de secreción de HCO_3^- por el conducto pancreático es muy parecido al expuesto en la figura 43-6. Sin embargo, en la actualidad se conocen algunos detalles importantes acerca del paso apical de la secreción de HCO_3^-. El intercambiador Cl-HCO_3 de la membrana apical es miembro de la familia SLC26 (Mount y Romero, 2004) —conocida previamente como familia SAT— específicamente, SLC26A6 (también conocido como CFEX). Hoy en día se sabe que SLC26A6, que es capaz de intercambiar varios aniones diferentes (p. ej., Cl^-, HCO_3^-, oxalato), es electrogénico (Jiang y cols., 2002). Cuando media en el intercambio Cl-HCO_3, SLC26A6 intercambia dos iones HCO_3^- por cada ion Cl^-. Esta estequiometría favorecería claramente la salida de HCO_3^- a través de la membrana apical de la célula del conducto pancreático.

Como se ha expuesto en el texto, el Cl^- que accede a la célula a través de SLC26A la abandona por medio de canales de Cl^- apicales, principalmente CFTR. Resulta interesante el hecho de que la interacción entre la proteína SLC26A6 y el CFTR aumenta mucho la probabilidad de apertura del CFTR (Ko y cols., 2004).

Otro miembro de la familia SLC26 —SLC26A3— también está presente en la membrana apical de las células del conducto pancreático. SLC26A3 también es electrogénico, pero posee una estequiometría contraria a la de SLCA6, dos iones de Cl^- por cada HCO_3^-. Este transportador favorece la salida de Cl^- (y la captación de HCO_3^-) por la célula ductal a través de la membrana apical. Su función fisiológica podría ser la reabsorción de HCO_3^- cuando el conducto no esté segregando HCO_3^- o contribuir al reciclado de Cl^- cuando el conducto esté segregando HCO_3^-.

BIBLIOGRAFÍA

Jiang Z, Grichtchenko II, Boron WF, Aronson PS. Specificity of anion exchange mediated by mouse Slc26a6. J Biol Chem 2002;277:33963-7.

Ko SB, Zeng W, Dorwart MR, et al. Gating of CFTR by the STAS domain of SLC26 transporters. Nat Cell Biol 2004;6:343-50.

Mount DB, Romero MF. The SLC26 gene family of multifunctional anion exchangers. Pflugers Arch 2004;447:710-21.

N46-10 Regulación de la secreción de los colangiocitos

Colaboración de Fred Suchy

Además de las hormonas mencionadas en las páginas 960-961, el **péptido liberador de gastrina (GRP)** también estimula la secreción de fluido y HCO_3^- por parte de los colangiocitos, pero a través de mecanismos distintos al AMPc, el GMPc y el Ca^{2+}. La exposición de los colangiocitos polarizados a **ATP** resulta en la secreción luminal por la activación de receptores $P_2\mu$ de la membrana apical. La liberación de ATP en la bilis sirve de señal autocrina o paracrina que regula la función secretora de los colangiocitos.

N46-11 Canales de Cl^- activados por Ca^{2+}

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

Los **canales de Cl^- activados por Ca^{2+} (CaCC)** desempeñan papeles fisiológicos importantes. Un grupo de CaCC está codificado por genes *ANO* (v. tabla 6-2, familia n.° 17). Las bestrofinas, codificadas por al menos cuatro genes *BEST*, son otra familia de CaCC. La identidad molecular de los CaCC hepáticos es desconocida.

BIBLIOGRAFÍA

Hartzell HC, Putzier I, Arreola J. Calcium-activated chloride channels. Annu Rev Physiol 2005;67:719-58.

Hartzell HC, Qu Z, Yu K, et al. Molecular physiology of bestrophins: Multifunctional membrane proteins linked to Best disease and other retinopathies. Physiol Rev 2008;88:639-72.

Koumi S, Sato R, Aramaki T. Characterization of the calcium-activated chloride channel in isolated guinea-pig hepatocytes. J Gen Physiol 1994;104:357-73.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Los solutos reabsorbidos de la bilis por los colangiocitos son reciclados. Como se expone en la figura 46-2, los conductos biliares intralobulillares poseen un rico plexo vascular peribiliar dependiente de la arteria hepática. La sangre que drena este plexo alcanza los sinusoides hepáticos. Este plexo es análogo a los capilares intestinales, que a través de la vena portal también alcanzan los sinusoides hepáticos. Por tanto, algunos solutos, como el ácido biliar hidrofílico ácido ursodesoxicólico, pueden ser absorbidos por los colangiocitos de la bilis y pueden volver a los hepatocitos para volver a ser secretados, un proceso que induce una coleresis importante.

La vesícula biliar almacena bilis y la libera en el duodeno durante la comida

La vesícula biliar no es una estructura esencial para la secreción biliar. La contracción tónica del esfínter de Oddi facilita el llenado de la vesícula biliar al mantener una presión positiva en el conducto colédoco. Como ya se ha mencionado, hasta el 50% de la bilis hepática (o ~450 ml/día) es desviada a la vesícula biliar durante el ayuno. Los restantes ~450 ml/día acceden directamente al duodeno. Los períodos de llenado de la vesícula biliar entre comidas son interrumpidos por breves períodos de vaciamiento parcial de bilis concentrada y probablemente aspiración de bilis hepática diluida en un proceso análogo al funcionamiento de un fuelle.

El vaciamiento y el llenado de la vesícula biliar se encuentran sometidos a control por retroalimentación. Durante la comida, la CCK secretada por las células I duodenales (v. tabla 41-1) produce la contracción de la vesícula biliar y la liberación de bilis al duodeno, donde la bilis favorece la digestión de la grasa y suprime la secreción de CCK. Al alcanzar el íleon, los ácidos biliares inducen la síntesis del factor de crecimiento de fibroblastos 19 (FGF19). Tras circular en la sangre portal, el FGF19 produce relajación del músculo liso de la vesícula biliar, permitiendo que la vesícula biliar vuelva a llenarse. Por tanto, la CCK y el FGF19 controlan la periodicidad del vaciamiento y el llenado de la vesícula biliar.

Durante el período interdigestivo, la vesícula biliar concentra ácidos biliares —y algunos otros componentes de la bilis— hasta 10 o incluso 20 veces en la luz de la vesícula biliar, ya que permanecen en esta durante la reabsorción isotónica de NaCl y $NaHCO_3$ por el epitelio permeable de la vesícula biliar (fig. 46-12). El paso apical de captación y transporte de NaCl es electroneutral y está mediado por intercambiadores paralelos de Na-H y Cl-HCO_3.

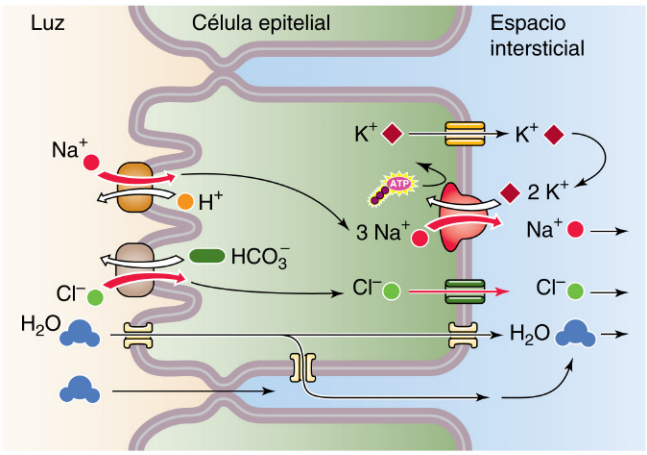


Figura 46-12 Reabsorción de fluido isotónico por el epitelio de la vesícula biliar.

En la membrana basolateral, el Na^+ abandona la célula a través de la bomba Na-K, mientras que lo más probable es que el Cl^- la abandone a través de canales de Cl^-. Tanto el agua como el HCO_3^- son transportados pasivamente desde la luz al torrente sanguíneo a través de uniones estrechas. El agua también puede ser transportada a través de la célula por medio de AQP1 (expresada en las membranas apical y basolateral) y AQP8 (que solo se localiza en la membrana apical). El transporte neto es isotónico, dejando atrás bilis de la vesícula biliar que también es isotónica, pero con una concentración más elevada de sales biliares, K^+ y Ca^+. El transporte neto de fluidos y electrolitos a través del epitelio de la vesícula biliar está bajo control hormonal. Tanto el VIP (liberado por las neuronas que inervan la vesícula biliar) como la serotonina inhiben la absorción neta de fluido y electrolitos. Por el contrario, el bloqueo α-adrenérgico de la liberación neuronal de VIP aumenta la absorción de fluidos.

Aunque la vesícula biliar reabsorbe NaCl por el intercambio paralelo Na-H y Cl-HCO_3 en la membrana apical, el intercambio Na-H supera al intercambio Cl-HCO_3; el resultado final es la secreción neta de **iones H^+.** Esta acción neutraliza el HCO_3^- y acidifica la bilis. Los H^+ secretados por la vesícula biliar protonan los contenidos intraluminales. Esta acción aumenta notablemente la solubilidad de las sales de calcio en la bilis y reduce la probabilidad de precipitación de sales de calcio y la **formación de cálculos biliares.** Los «cálculos biliares pigmentados» comunes contienen uno o más tipos de sales de calcio, como carbonato, bilirrubinato, fosfato y ácidos grasos. La solubilidad de cada uno de estos compuestos aumenta considerablemente por la acidificación de la bilis.

La secreción de **moco** por las células epiteliales de la vesícula biliar resulta en la formación de un gel polimérico que protege la superficie apical del epitelio de la vesícula biliar de efectos potencialmente tóxicos de las sales biliares. Sin embargo, la síntesis excesiva de mucina puede ser nociva. Por ejemplo, en los modelos animales de colelitiasis por colesterol (es decir, la formación de cálculos biliares de colesterol), la formación de cristales y cálculos es precedida por un incremento notable de liberación de mucina.

Los tonos musculares relativos de la vesícula biliar y del esfínter de Oddi determinan si la bilis se dirige desde el conducto hepático común hacia la vesícula o hacia el duodeno

La bilis que abandona el hígado y se desplaza distalmente a lo largo del conducto hepático común alcanza una bifurcación que permite el flujo biliar bien hacia el conducto cístico y posteriormente hacia la vesícula biliar, o bien hacia el conducto colédoco y a través del esfínter de Oddi hacia el duodeno (v. fig. 46-4). La cantidad de bilis que va por cada vía depende de las resistencias relativas de ambas vías.

El esfínter de Oddi —que también controla el flujo de secreciones pancreáticas al duodeno— se corresponde funcionalmente con una zona pequeña (4-6 mm) en el interior de la pared duodenal. La presión basal en la luz del conducto a nivel del esfínter es de 5-10 mmHg. La presión en la luz del conducto colédoco en reposo también es de 5-10 mmHg, en comparación con la presión de ~0 mmHg dentro del duodeno.

La contracción basal del esfínter evita el reflujo de contenidos duodenales hacia el conducto colédoco. En condiciones basales, el esfínter presenta contracciones fásicas de alta presión varias veces por minuto. Estas contracciones son principalmente peristálticas y dirigidas de modo anterógrado para proporcionar una fuerza motriz hacia el duodeno. Por tanto, el esfínter de Oddi actúa

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CUADRO 46-2 Colestasis

El término *colestasis* hace referencia a la supresión de la secreción de bilis. Los componentes de la bilis quedan, por tanto, retenidos en el interior del hepatocito y son regurgitados a la circulación sistémica. La colestasis produce tres tipos principales de efectos negativos: en primer lugar, la regurgitación de componentes de la bilis (ácidos biliares, bilirrubina) a la circulación sistémica produce los síntomas de ictericia y prurito. En segundo lugar, la colestasis daña los hepatocitos, lo que queda demostrado por la liberación al plasma de enzimas hepáticas clínicamente importantes (p. ej., fosfatasa alcalina). En tercer lugar, como los ácidos biliares no llegan al duodeno, la digestión y la absorción de los lípidos pueden verse alteradas.

Muchas hepatopatías agudas y crónicas producen colestasis al obstruir mecánicamente los conductos biliares **extrahepáticos** o al afectar al flujo de bilis a nivel hepatocitario o en los conductos biliares **intrahepáticos.** Los mecanismos subyacentes a la obstrucción y las formas funcionales de colestasis son complejos y no han sido definidos por completo. Los modelos experimentales de colestasis han descubierto múltiples alteraciones: 1) alteración de la composición y la fluidez de la membrana plasmática; 2) inhibición de las proteínas de membrana, como la bomba Na-K y acuaporinas; 3) disminución de la expresión de genes que codifican transportadores de ácidos biliares y otros aniones orgánicos; 4) alteración de la expresión de receptores nucleares y modificaciones epigenéticas asociadas que regulan los transportadores; 5) aumento de la permeabilidad de la vía paracelular, con difusión retrógrada de solutos biliares al plasma; 6) alteración de la función de los microfilamentos, con disminución de las contracciones del canalículo biliar, y 7) pérdida de la distribución polarizada de algunas proteínas de la membrana plasmática. Los trastornos colestásicos, como la obstrucción del conducto biliar, aumentan de manera importante la expresión basolateral de MRP4 y MRP6, así como de OSTα-OSTβ, cuya expresión en condiciones normales es mínima. La inducción de estos transportadores permite la salida de ácidos biliares y otros aniones colefílicos desde el hepatocito hasta la sangre sinusoidal.

principalmente como mecanismo oclusor ajustable y regulador del flujo biliar.

En el vaciamiento de la vesícula biliar participan mecanismos hormonales y colinérgicos. Los lípidos de la dieta estimulan la liberación de CCK desde las células I duodenales (v. págs. 889-890). Esta CCK no solo estimula la secreción pancreática sino que también causa la contracción del músculo liso y el vaciamiento de la vesícula biliar. La respuesta coordinada de la CCK también incluye la relajación del esfínter de Oddi, que aumenta el flujo biliar hacia el duodeno (cuadro 46-2).

CIRCULACIÓN ENTEROHEPÁTICA DE ÁCIDOS BILIARES

La circulación enterohepática de ácidos biliares es un bucle que consta de su secreción hepática, su reabsorción intestinal y su retorno al hígado a través de la sangre portal para repetir su secreción en la bilis

Los ácidos biliares son importantes para favorecer la absorción intestinal de los lípidos de la dieta. La cantidad de ácidos biliares que el hígado *segrega* normalmente en un día varía con el número de comidas y el contenido en grasa de dichas comidas, pero típicamente oscila entre 12 y 36 g. La tasa basal de *síntesis* hepática de ácidos biliares a partir del colesterol (v. fig. 46-9) es de solo ~600 mg/día en individuos sanos, cantidad suficiente para reemplazar las pérdidas equivalentes de ácidos biliares en las heces. Claramente, el tracto gastrointestinal debe poseer un mecanismo sumamente eficiente para el reciclado de los ácidos biliares secretados por el hígado (fig. 46-13). Este reciclado, conocido como **circulación enterohepática,** ocurre cuando el íleon terminal y el colon reabsorben ácidos biliares y los devuelven al hígado con la sangre portal. La reserva total de ácidos biliares en el tracto gastrointestinal es de ~3 g. Esta reserva debe recircular ~4-12 veces al día; al menos 5 para una sola comida rica en grasas. Si la reabsorción de los ácidos biliares es defectuosa, como puede ocurrir tras una resección ileal, la síntesis *de novo* de ácidos biliares por parte del hígado puede ser muy elevada, de 4-6 g/día.

La conservación intestinal eficiente de ácidos biliares depende de la absorción apical activa en el íleon terminal y de la absorción pasiva en el tracto intestinal

La mayor parte de la bilis secretada en el duodeno se encuentra en forma conjugada. La absorción de estas sales biliares en el tracto intestinal es muy escasa en el trayecto anterior al íleon terminal. Esta disposición hace que la concentración de sales biliares intestinales sea elevada en la mayor parte del intestino, lo que permite que participen en la digestión (v. págs. 925-928) y absorción (v. págs. 928-932) lipídica. Sin embargo, la circulación enterohepática termina retirando el 95% o más de estas sales biliares secretadas. Parte de la absorción de ácidos biliares por parte del intestino se produce de forma pasiva y tiene lugar en todo el intestino delgado y el colon. Sin embargo, la mayor parte de la absorción de ácidos biliares es activa y solo se produce en el íleon terminal (v. fig. 46-13).

La **absorción pasiva** de ácidos biliares tiene lugar a lo largo de todo el intestino delgado y el colon (v. fig. 46-13), pero es menos intensiva que la absorción activa. El mecanismo de captación de ácidos biliares a través de la membrana apical puede consistir en procesos de **difusión iónica** o **no iónica** (v. págs. 784-785). La difusión no iónica —o difusión pasiva de la forma protonada o neutra del ácido biliar— es 10 veces mayor que la difusión iónica. La cuantía de la difusión no iónica para un ácido biliar dado depende de la concentración de su forma neutra protonada, que es máxima cuando el pH luminal es bajo y la p*K* del ácido biliar es alta. Al pH intestinal normal de 5,5-6,5 de las sales biliares se encuentran protonadas una mínima cantidad de las conjugadas con taurina, una pequeña cantidad de las conjugadas con glicina y ~50% de los ácidos biliares no conjugados. Por tanto, los ácidos biliares no conjugados son los que pueden ser reabsorbidos por difusión no iónica con mayor facilidad, seguidos por los ácidos biliares conjugados con glicina y, por último, los ácidos biliares conjugados con taurina. De estos ácidos biliares no conjugados, los más lipofílicos, como el quenodesoxicolato y el desoxicolato, difunden más fácilmente a través de la membrana apical que los ácidos biliares hidrofílicos, como el ácido cólico. La difusión no iónica también depende de la concentración total de ácido biliar (es decir, la forma neutra más la cargada), que a su vez depende de la máxima capacidad de solubilización de las micelas de sales biliares para dicho ácido biliar.

La **absorción activa** de ácidos biliares en el intestino se limita al *íleon terminal* (v. fig. 46-13). Este proceso activo absorbe preferencialmente las sales biliares *conjugadas* cargadas negativamente, la forma que *no* se absorbe bien por los mecanismos pasivos. El

booksmedicos.org

booksmedicos.org

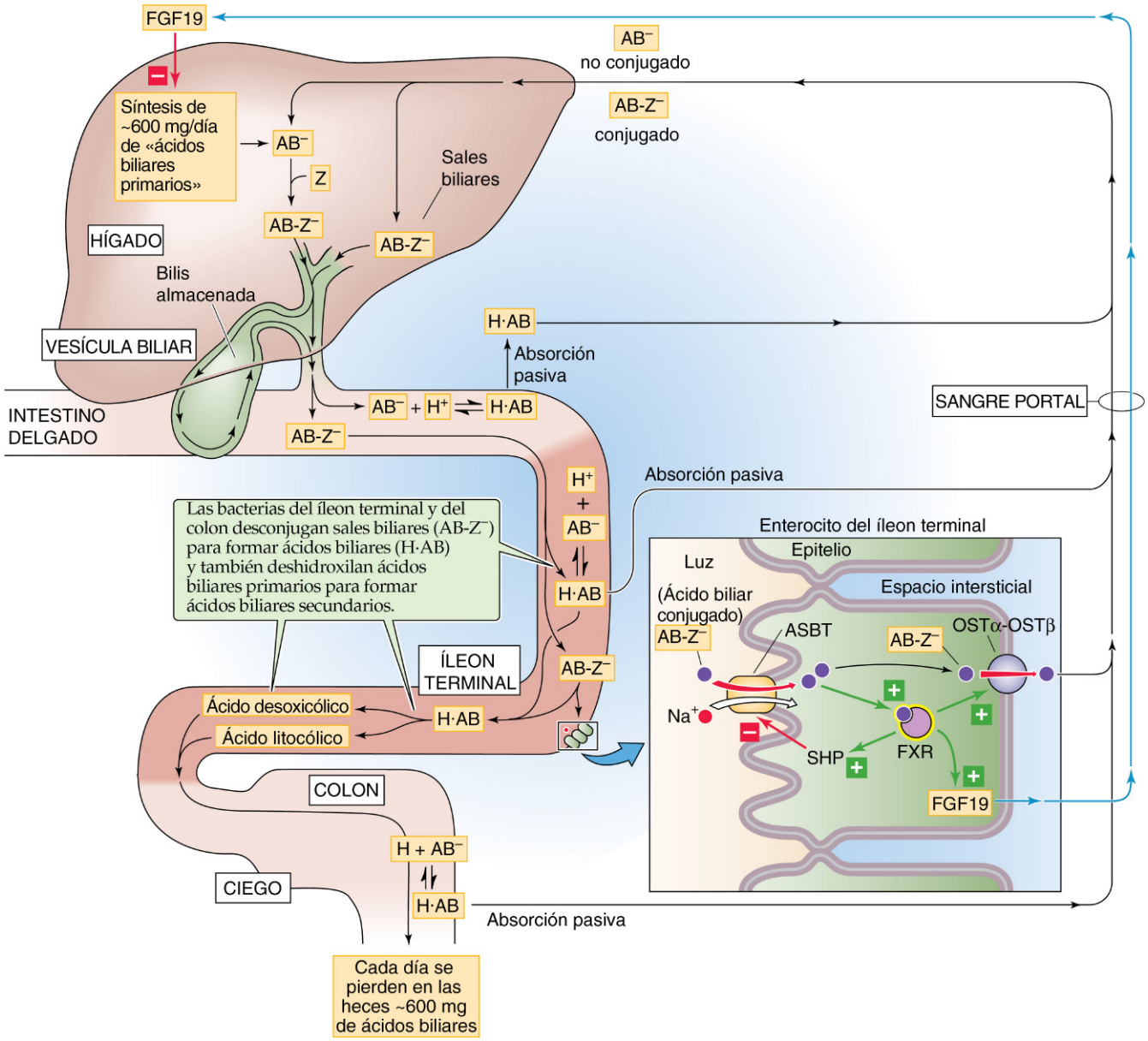


Figura 46-13 Circulación enterohepática de ácidos biliares. Los ácidos biliares que desde el hígado llegan al duodeno en la bilis principalmente se encuentran conjugados con taurina o glicina (AB-Z⁻), y estos conjugados acceden a la sangre portal a través del íleon terminal y vuelven al hígado. Algunos ácidos biliares no conjugados y los ácidos biliares secundarios también vuelven al hepatocito para volver a ser segregados.

proceso de captación activa de sales biliares implica una cinética de saturación, la inhibición competitiva y un requerimiento de Na^+. El transportador dependiente de Na^+ responsable del paso apical de absorción activa se conoce como **transportador apical de sales biliares/Na** (**ASBT** o SLC10A2), que mantiene semejanzas con el transportador del hepatocito NTCP (v. fig. 46-5*C*). Una vez que las sales biliares acceden a los enterocitos del íleon a través de la membrana apical, lo abandonan atravesando la membrana basolateral por medio del **transportador de solutos orgánicos OSTα-OSTβ** heteromérico.

Como las sales biliares más polares se absorben mal mediante difusión no iónica, no sorprende que el ASBT de la membrana apical de los enterocitos del íleon terminal posea la mayor afinidad y la tasa de transporte máxima para estas sales. Por ejemplo, el ASBT es el principal responsable de la absorción de sales biliares ionizadas conjugadas con taurina en el íleon. Por el contrario, la absorción de los ácidos biliares más lipofílicos por el ASBT en el íleon es relativamente escasa; suelen ser absorbidos pasivamente en tramos intestinales superiores.

Tras acceder a la sangre portal, los ácidos biliares se encuentran predominantemente unidos a albúmina y, en menor cuantía, a lipoproteínas. El hígado elimina o retira estos ácidos biliares de la sangre portal por los mecanismos de transporte descritos anteriormente en la figura 46-5*C*. El aclaramiento hepático de ácidos biliares a menudo se expresa como el porcentaje de ácidos biliares extraídos durante un único paso a través del hígado. La extracción hepática de ácidos biliares se relaciona con la estructura del ácido biliar y el grado de unión a la albúmina. Es máxima para los ácidos biliares hidrofílicos y mínima para los ácidos biliares hidrofóbicos unidos a proteínas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

La pequeña fracción de ácidos biliares que escapan de la absorción activa o pasiva en el intestino delgado se encuentra sujeta a *modificación bacteriana* en el *colon*. Esta modificación bacteriana puede ser de dos formas. En primer lugar, las bacterias desconjugan la bilis. En segundo lugar, las bacterias son responsables de una reacción de 7α-deshidroxilación que da lugar a la formación de *ácidos biliares secundarios*. Estos ácidos biliares secundarios son el **desoxicolato** y el **litocolato** (v. fig. 46-9). A continuación, los ácidos biliares secundarios desconjugados pueden ser absorbidos pasivamente en el colon o excretados en las heces; su destino depende de sus propiedades fisicoquímicas y de su unión a contenidos luminales. Hasta un tercio del desoxicolato formado en el colon puede reabsorberse por difusión no iónica. El litocolato, que es relativamente insoluble, es absorbido mucho menos. Los ácidos biliares secundarios formados por las bacterias colónicas y reciclados de vuelta al hígado pueden ser biotransformados mediante conjugación con glicina y taurina.

Así, la circulación enterohepática de los ácidos biliares es impulsada por dos bombas *mecánicas:* 1) la actividad motora de la vesícula biliar, y 2) la peristalsis intestinal que propulsa los ácidos biliares al íleon terminal y al colon. También es impulsada por dos bombas *químicas:* 1) transportadores dependientes de energía localizados en el íleon terminal, y 2) transportadores dependientes de energía localizados en el hepatocito.

El **receptor de ácidos biliares FXR,** un miembro de la familia de receptores nucleares (v. tabla 3-6), controla múltiples componentes de la circulación enterohepática de los ácidos biliares. Los ácidos biliares primarios son potentes agonistas del FXR, que regula la transcripción de varios genes que participan en la homeostasis de los ácidos biliares, produciendo una retroalimentación negativa a través de cuatro mecanismos:

1. El FXR induce en los hepatocitos la expresión de un factor de transcripción denominado **compañero pequeño de heterodímeros (SHP);** el SHP a su vez inhibe otro receptor nuclear, el receptor hepático homólogo 1 (LRH-1), necesario para la expresión de CYP7A1. El resultado es que el FXR inhibe la expresión de la colesterol 7α-hidroxilasa (CYP7A1), la enzima limitante de la tasa de síntesis de ácidos biliares (v. fig. 46-9).
2. El FXR aumenta en el íleon la síntesis y la secreción a la sangre portal de FGF19, que después activa la vía de señalización del receptor FGF 4, que reprime CYP7A1.
3. El FXR causa una regulación al alza de BSEP en los hepatocitos (que *aumenta* la secreción de ácido biliar; v. fig. 46-5*C*) y una regulación a la baja de NTCP (que *disminuye* la captación de ácido biliar; v. fig. 46-5*C*) por mecanismos SHP-dependientes. El resultado neto es la reducción de ácidos biliares intracelulares.
4. El FXR causa en el íleon, a través de SHP, una regulación a la baja de ASBT (v. fig. 46-13, recuadro), por lo que disminuye la captación de ácido biliar. El FXR también induce la expresión de OSTα-OSTβ, lo que aumenta la salida de ácido biliar. El resultado neto es una disminución de los ácidos biliares intracelulares.

Por tanto, el FXR coordina la síntesis y el transporte de ácidos biliares por el hígado y el intestino. La red de señalización de ácidos biliares también incluye el receptor TGR5 acoplado a proteína G, que es muy abundante en la membrana apical y en el cilio primario de los colangiocitos y las células epiteliales de la vesícula biliar, pero muy escaso en los hepatocitos. La activación del TGR5 por los ácidos biliares en el tracto biliar eleva la $[AMPc]_i$, que provoca un aumento de la secreción de Cl^- (cuadro 46-3).

CUADRO 46-3 Cálculos biliares

Durante las anemias hemolíticas pueden formarse pequeños *cálculos biliares pigmentados,* oscuros, secundarios a la producción y excreción excesiva de bilirrubina. Sin embargo, la mayoría de los cálculos biliares (~80%) son principalmente de colesterol. Por tanto, la colelitiasis es principalmente una alteración de la secreción biliar y de la eliminación del colesterol. Cuando el colesterol y los lípidos son segregados conjuntamente en la bilis, forman vesículas unilamelares en bicapa. Estas vesículas se incorporan en micelas mixtas que se forman debido a las propiedades anfifílicas de los ácidos biliares. La formación de micelas permite que el colesterol siga en solución a lo largo de su paso a través del árbol biliar. Sin embargo, si la concentración de ácidos biliares es insuficiente para mantener todo el colesterol en forma de micelas mixtas, el exceso de colesterol permanece en la fase acuosa en forma de vesículas. Estas vesículas ricas en colesterol son relativamente inestables y son propensas a agregarse y formar vesículas multilamelares de gran tamaño, en las que se crean núcleos de cristales de colesterol. El crecimiento de los cristales puede resultar en la formación de cálculos biliares. El exceso de colesterol biliar en relación con la cantidad de fosfolípidos y ácidos biliares puede deberse a la secreción excesiva de colesterol y/o a la secreción inadecuada de ácidos biliares. La colelitiasis puede verse aún más favorecida por otros factores, como la mucina y otras glucoproteínas no mucosas de la vesícula biliar, así como por la estasis biliar en la vesícula biliar. Los polimorfismos en el transportador de colesterol hepático ABCG5/G8 y en la enzima conjugadora de bilirrubina UGT1A1 (v. pág. 955) contribuyen a la formación de cálculos biliares en el ser humano.

EL HÍGADO COMO ÓRGANO METABÓLICO

El hígado es un órgano metabólicamente activo y muy aeróbico. Recibe ~28% de la sangre corporal total y extrae ~20% del oxígeno empleado por el organismo. El hígado es responsable de la síntesis y la degradación de hidratos de carbono, proteínas y lípidos. Las pequeñas moléculas que son producto de la digestión son clasificadas de modo eficiente en el hígado para su metabolismo, almacenamiento o distribución a los tejidos extrahepáticos para ser usadas como fuente de energía. El hígado proporciona energía a otros tejidos principalmente mediante la exportación de dos sustratos críticos para la oxidación en los tejidos periféricos: la glucosa y los cuerpos cetónicos (p. ej., acetoacetato).

El hígado puede servir de fuente o sumidero de glucosa

El hígado es uno de los órganos clave para mantener la concentración de glucosa en sangre dentro de un rango estrecho, en un proceso dinámico que implica la producción y la utilización de la glucosa endógena. La [glucosa] en sangre en período de ayuno es normalmente de 4-5 mM. Entre comidas, cuando la concentración de insulina es relativamente baja (v. pág. 1036) y la de glucagón es elevada (v. pág. 1052), el hígado sirve como fuente de glucosa plasmática, tanto por sintetizar glucosa como por generarla a partir de la degradación del glucógeno. La síntesis *de novo* de glucosa a partir de lactato, piruvato y aminoácidos —**gluconeogénesis** (v. pág. 1176)— es una de las funciones hepáticas más importantes; resulta esencial para mantener una concentración plasmática normal de glucosa, que es la principal fuente de energía de la mayoría de los tejidos.

La segunda vía por la que el hígado aporta glucosa al torrente sanguíneo es mediante la **glucogenólisis** (v. pág. 1182). El glucógeno

booksmedicos.org

booksmedicos.org

almacenado puede representar hasta el 7-10% del peso del hígado. El principal producto de la glucogenólisis *hepática* es la glucosa, mientras que la degradación del glucógeno en el *músculo* produce ácido láctico (v. fig. 58-9).

Después de una comida, cuando la concentración de insulina es relativamente alta, el hígado hace lo contrario: actúa como un sumidero de glucosa al captarla de la sangre portal, tras lo que puede catabolizarla a piruvato o emplearla para la síntesis de glucógeno (v. fig. 51-8 y págs. 1179-1181). La oxidación de la glucosa posee dos fases. En la fase anaeróbica, la glucosa es degradada hasta ácido pirúvico **(glucólisis).** En la fase aeróbica, el ácido pirúvico es oxidado por completo a H_2O y CO_2 a través del ciclo del ácido cítrico.

El hígado también consume glucosa utilizándola para la **síntesis de glucógeno.** Los hidratos de carbono que no son oxidados ni almacenados como glucógeno se metabolizan a **grasa.**

Todos los procesos mencionados anteriormente son regulados por hormonas como la insulina (v. fig. 51-8) y el glucagón (v. fig. 51-12), que permiten responder con rapidez a los cambios en las necesidades metabólicas del organismo.

El hígado sintetiza diversas proteínas plasmáticas importantes (p. ej., albúmina, factores de coagulación y proteínas transportadoras) y metaboliza aminoácidos de la dieta

Síntesis de proteínas Una de las principales funciones del hígado es producir una gran variedad de proteínas para ser exportadas al plasma sanguíneo (tabla 46-3). Entre estos productos se encuentran proteínas plasmáticas importantes para mantener la presión osmótica coloidad del plasma (v. pág. 470). Otros productos son factores que participan en la hemostasia (coagulación sanguínea) y la fibrinólisis (degradación de los coágulos sanguíneos), proteínas transportadoras que se unen y transportan hormonas y otras sustancias en la sangre, prohormonas y lipoproteínas (tabla 46-4). El hígado sintetiza proteínas plasmáticas a una tasa máxima de 15-50 g/día. N46-12

Captación de aminoácidos Un papel clave del hígado es captar y metabolizar los aminoácidos de la dieta que son absorbidos por el tracto gastrointestinal (v. pág. 923) y son transportados al hígado en la sangre portal. Estos aminoácidos son captados por transportadores *dependientes* de Na^+ e *in*dependientes de Na^+ que son idénticos a algunos de los transportadores de aminoácidos del riñón, el intestino delgado y otros tejidos (v. tabla 36-1). Una característica poco común del hígado es que, con pocas excepciones, el transportador de un mismo aminoácido puede localizarse *tanto* en la membrana basolateral *como* en la apical. Por ejemplo, la captación de glutamato dependiente de Na^+ por los transportadores de aminoácidos excitatorios SLC1A1 (EAAT3) y SLC1A2 (EAAT2) tiene lugar principalmente en la membrana apical, pero el tratamiento con dexametasona (corticoide) puede inducir su expresión en la membrana basolateral. Por lo general, los transportadores hepáticos de aminoácidos están muy regulados a nivel transcripcional y postranslacional. N46-13

Metabolismo de aminoácidos En condiciones fisiológicas, las concentraciones plasmáticas de aminoácidos totales e individuales están estrechamente reguladas. El hígado controla la disponibilidad de aminoácidos en la sangre sistémica, activando la ureagénesis tras una comida rica en proteínas e inhibiéndola durante el ayuno o cuando la ingesta de proteínas es baja. A diferencia de la glucosa, que puede almacenarse, los aminoácidos deben ser empleados inmediatamente (p. ej., para la síntesis de proteínas) o degradados.

TABLA 46-3 Proteínas sintetizadas por el hígado para su exportación

Proteínas plasmáticas principales
- Albumina
- α_1-fetoproteína
- Fibronectina plasmática (una α_2-glucoproteína)
- Proteína C reactiva
- α_2-microglobulina
- Otras globulinas

Factores que participan en la hemostasia/fibrinólisis
- *Coagulación:* fibrinógeno y todos los otros excepto el factor VIII
- *Inhibidores de la coagulación:* α_1-antitripsina y antitrombina III, α_2-macroglobulina, proteína S, proteína C
- *Fibrinólisis:* plasminógeno
- *Inhibidores de la fibrinólisis:* α_2-antiplasmina
- Complemento C3

Proteínas transportadoras (proteínas de fijación)
- Ceruloplasmina (v. págs. 970-971)
- Globulina de unión a corticoides (CBG, denominada también transcortina; v. pág. 1021)
- Proteína de unión a la hormona de crecimiento (forma de baja afinidad; v. pág. 994)
- Haptoglobina
- Hemopexina
- Proteínas de unión al factor de crecimiento insulínico 1 (v. pág. 996)
- Proteína de unión a retinol (RBP; v. pág. 970)
- Globulina de unión a hormonas sexuales (SHBG; v. pág. 1099)
- Globulina de unión a tiroxina (TBG; v. págs. 1008-1009)
- Transferrina (v. pág. 941)
- Transtiretina (v. págs. 1008-1009)
- Proteína de unión a vitamina D (v. pág. 1064)

Prohormonas
- Angiotensinógeno (v. pág. 1028)

Apolipoproteínas
- Apo A-I
- Apo A-II
- Apo A-IV
- Apo B-100
- Apo C-II
- Apo D
- Apo E

El catabolismo de los α-aminoácidos tiene lugar por desaminación a α-cetoácidos y NH_4^+ (fig. 46-14). Los α-cetoácidos («esqueleto de carbono»), en función de la estructura del aminoácido progenitor, son metabolizados a piruvato, varios intermediarios del ciclo del ácido cítrico (v. fig. 58-11), acetil-coenzima A (acetil-CoA) o acetoacetil-CoA. El hígado detoxifica ~95% del NH_4^+ a través de una serie de reacciones conocidas como ciclo de la urea (v. fig. 46-14); el hígado también puede utilizar NH_4^+ —junto con glutamato— para generar glutamina. N46-14 Se han descrito déficits individuales de cada una de las enzimas que participan en el ciclo de la urea que producen cuadros de hiperamoniemia mortal. La urea generada por el ciclo de la urea abandona el hepatocito a través de un canal de urea, que de hecho es AQP9. La urea a continuación accede al torrente sanguíneo y termina siendo excretada por los riñones (v. págs. 770-772). La glutamina sintetizada por el hígado también accede al torrente sanguíneo. Parte de esta glutamina es metabolizada por el riñón y sus productos son glutamato y NH_4^+, que es excretado en la orina (v. págs. 829-831).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N46-12 Síntesis hepática de proteínas plasmáticas

Colaboración de Fred Suchy

La síntesis de proteínas hepáticas para su secreción al plasma tiene lugar a través de la vía secretora (v. págs. 34-35). La síntesis comienza en el retículo endoplasmático rugoso (RER). Casi todas las proteínas segregadas por el hígado son glucosiladas. La N-glucosilación tiene lugar en el RER (v. pág. 32), y en el aparato de Golgi tienen lugar otros pasos (v. págs. 37-38). La O-glucosilación también tiene lugar en el aparato de Golgi (v. págs. 38-39). El RE también puede conjugar proteínas con lípidos.

N46-13 Transportadores de glutamato

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

Los transportadores de glutamato de alta afinidad se clasifican como miembros de la familia de genes SLC1 (v. tabla 5-4).

Nombre del gen	Nombre del transportador
SLC1A1	EAAT3 o EAAC1
SLC1A2	EAAT2 o GLT-1

Para una exposición detallada de los miembros de la familia, se remite al lector a la revisión de Kanai y Hediger que se indica a continuación.

BIBLIOGRAFÍA

Kanai Y, Hediger MA. The glutamate/neutral amino acid transporter family SLC1: Molecular, physiological and pharmacological aspects. Pflugers Arch 2004;447:467-79.

N46-14 Detoxificación hepática de NH_4^+ mediante la formación de glutamina

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

Cada día, como parte del catabolismo proteico, el hígado detoxifica ~940 mmol de grupos amino derivados de la degradación de los aminoácidos. El hígado detoxifica NH_4^+ convirtiéndolo en urea (95% del total) y glutamina (el 5% restante). Ambos productos abandonan el hígado y llegan al riñón, que los elimina —directa o indirectamente— a través de la orina.

Como se indica en la figura 39-6, el hígado consume ~40 mmol de estos grupos amino en la reacción

$$\text{Glutamato} + NH_4^+ \rightarrow \text{Glutamina} + H_2O \qquad \textbf{(NE 46-1)}$$

La glutamina es el aminoácido más abundante en el organismo. El hígado detoxifica el resto a través del **ciclo de la urea.**

La enzima necesaria para la conversión en la ecuación NE 46-1 es la **glutamina-sintetasa** (v. pág. 290). En el hígado, esta enzima se limita al último o a los dos últimos hepatocitos contiguos a la vénula hepática (zona III; v. fig. 46-3). Esta estricta localización desempeña un papel importante en el metabolismo de la glutamina. La captación de un aminoácido individual por el hepatocito puede suponer el paso limitante de la velocidad de su propio metabolismo y, por tanto, puede ser una diana importante para su regulación. Este tipo de regulación de la captación tiene lugar para la alanina, un sustrato crítico de la gluconeogénesis, y también para la glutamina.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

TABLA 46-4 Principales clases de lipoproteínas

	QUILOMICRONES	VLDL	IDL	LDL	HDL
Densidad (g/cm^3)	<0,95	<1,006	1,006-1,019	1,019-1,063	1,063-1,210
Diámetro (nm)	75-1.200	30-80	25-35	18-25	50-120
Masa (kDa)	400.000	10.000-80.000	5.000-10.000	2.300	175-360
% Proteína (superficie)	1,5-2,5	5-10	15-20	20-25	40-55
% Fosfolípido (superficie)	6-12	15-20	22	15-20	20-35
% Colesterol libre (superficie)	1-3	5-10	8	7-10	3-4
% Triacilgliceroles (núcleo)	85-92	50-65	22	7-10	3-5
% Ésteres de colesterol (núcleo)	3-5	10-15	30	35-40	12
Apolipoproteínas principales	A-I, A-II, B-48, C-I, C-II, C-III, E (1-2%)	B-100, C-I, C-II, C-III, E	B-100, C-III, E	B-100	A-I, A-II, C-I, C-II, C-III, D, E

Adaptada de Voet D, Voet JG: Biochemistry, 2.ª ed. New York, John Wiley & Sons, 1995, pág. 317.

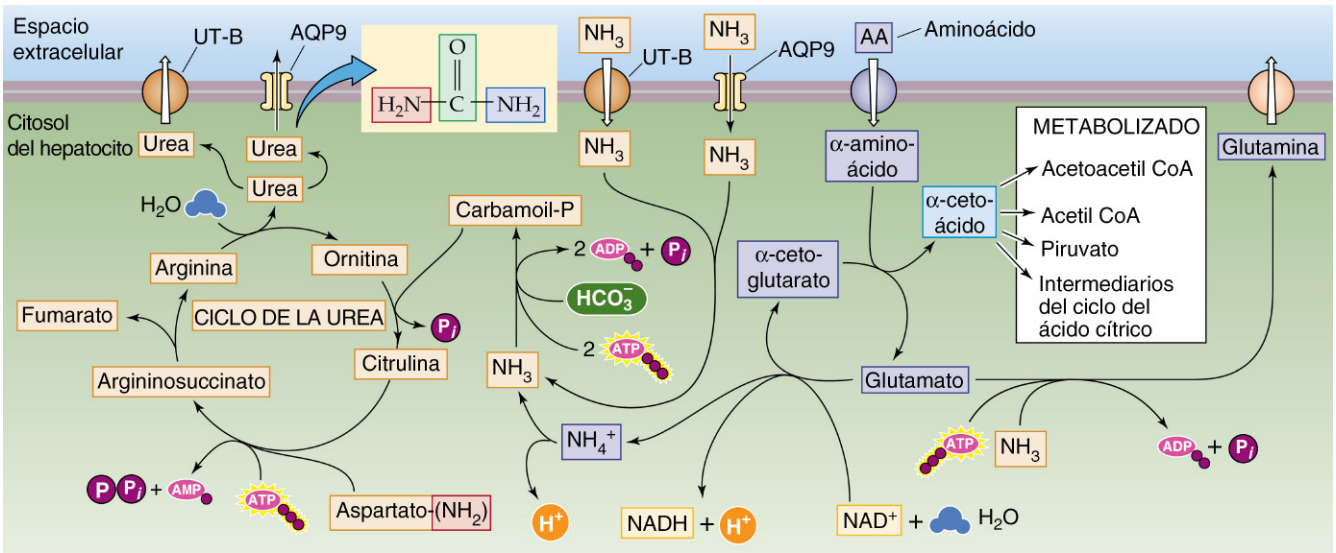


Figura 46-14 Metabolismo de los aminoácidos y formación de urea en los hepatocitos. Cuando un hepatocito capta un α-aminoácido, debe utilizarlo inmediatamente para la síntesis de proteínas o desaminarlo. La reacción de desaminación transfiere el grupo amino del α-aminoácido al α-cetoglutarato, produciendo glutamato y el α-cetoácido correspondiente. Dependiendo del esqueleto del α-cetoácido, puede ser metabolizado en acetoacetil-CoA, acetil-CoA, piruvato o una variedad de intermediarios del ciclo del ácido cítrico. El NH_4^+ que resulta de la regeneración del α-cetoglutarato se consume en el ciclo de la urea. El otro grupo amino de la urea deriva del grupo amino del aspartato. El grupo C=O de la urea deriva del CO_2. El hígado posteriormente exporta la urea, que abandona el hepatocito a través de la AQP9. NAD^+, forma oxidada de nicotinamida-adenina-dinucleótido; NADH, forma reducida de nicotinamida-adenina-dinucleótido; P_i, fósforo inorgánico; UT-B, transportador B de urea. N46-19

El hígado también es el principal lugar para la síntesis y secreción de **glutatión.** El GSH resulta fundamental para la detoxificación (en reacciones de conjugación en el hígado) y la protección frente al estrés oxidativo en múltiples órganos. Así, los eritrocitos que poseen concentraciones bajas de GSH son más propensos a la hemólisis. Como >90% del GSH de la circulación se sintetiza en el hígado, la salida de GSH a través de la membrana basolateral desde el hepatocito al sinusoide es importante. El transporte bidireccional de glutatión a través de la *membrana basolateral* puede tener lugar en parte por uno de los transportadores OATP, así como por cotransporte con ácidos biliares a través de MRP4. Además, MRP2 secreta parte del GSH conjugado a través de la *membrana canalicular* a la bilis, como se ha expuesto anteriormente, y de igual modo un transportador no identificado puede secretar menores cantidades de GSH no conjugado.

El hígado obtiene triacilgliceroles y colesterol de la dieta captando quilomicrones remanentes por endocitosis mediada por receptor

Como se expone en las páginas 928-932, los enterocitos del intestino delgado procesan los ácidos grasos consumidos como triacilgliceroles de la dieta y los segregan en la linfa principalmente como agregados de proteolípidos sumamente grandes denominados quilomicrones (fig. 46-15). Estos **quilomicrones** —compuestos por triacilgliceroles, fosfolípidos, colesterol y varias apolipoproteínas

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N46-19 NADH/NAD⁺ frente a NADPH/NADP⁺

Colaboración de Alisha Bouzaher

NADH y NAD^+ son, respectivamente, las formas reducida y oxidada de nicotinamida adenina dinucleótido (NAD) y sus análogos más próximos son NADPH y $NADP^+$, las formas reducida y oxidada de nicotinamida-adenina-dinucleótido-fosfato (NADP). Las coenzimas NADH y NADPH están formadas cada una por dos nucleótidos unidos en sus grupos fosfato por un enlace fosfoanhídrido. NADPH es estructuralmente distinguible de NADH por el grupo fosfato adicional presente en el anillo de ribosa del nucleótido, lo que permite a las enzimas interaccionar preferentemente con una de las dos moléculas.

Las concentraciones totales de NAD^+/NADH (10^{-5} M) son ~10 veces más altas en la célula en comparación con las de $NADP^+$/NADPH (10^{-6} M). Las proporciones de las formas oxidadas y reducidas de estas coenzimas aportan información sobre la actividad metabólica celular. Una proporción NAD^+/NADH elevada favorece la transferencia de un hidruro desde un sustrato a NAD^+ para formar NADH, la forma reducida de la molécula y agente oxidante. Por tanto, NAD^+ es muy prevalente en las vías catabólicas en las que equivalentes reductores (hidratos de carbono, grasas y proteínas) transfieren protones y electrones a NAD^+. NADH actúa como transportador de energía, transfiriendo electrones de una reacción a otra. A la inversa, una proporción $NADP^+$/NADPH baja favorece la transferencia de un hidruro a un sustrato con oxidación de NADPH a $NADP^+$. Por tanto, NADPH sirve de agente reductor en las reacciones anabólicas, especialmente en la biosíntesis de ácidos grasos.

BIBLIOGRAFÍA

Nelson DL, Cox MM. Lehninger Principles of Biochemistry. 6th ed. New York: WH Freeman; 2012.

Wikipedia. s.v. Nicotinamide adenine dinucleotide. Última modificación: 8 de mayo de 2015. http://en.wikipedia.org/wiki/Nicotinamide_adenine_dinucleotide. Consultado el 15 de mayo de 2015.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

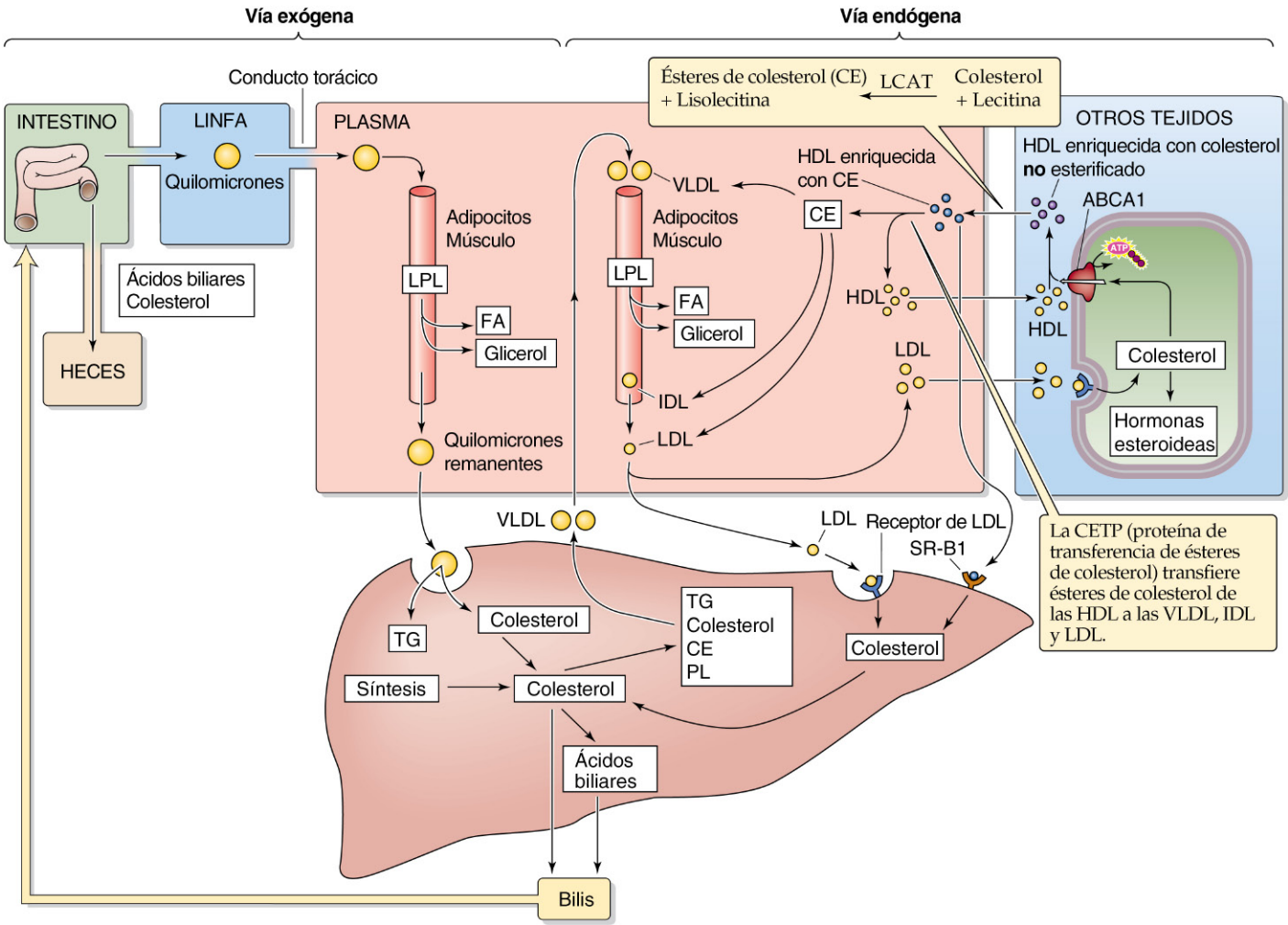


Figura 46-15 Metabolismo del colesterol. FA, ácido graso; PL, fosfolípido; TG, triacilglicerol.

(v. tabla 46-4)— son sintetizados en el intestino y pasan de la linfa a la sangre a través del conducto torácico. Como se expone en la página 1182, la lipoproteína lipasa (LPL) de las paredes del endotelio capilar del tejido adiposo y muscular posteriormente digiere parcialmente los triacilgliceroles de estos quilomicrones. Los productos de esta digestión son glicerol, ácidos grasos y quilomicrones más pequeños o «remanentes», que poseen menos triacilglicerol y, por tanto, se encuentran enriquecidos en colesterol. El glicerol y los ácidos grasos generados por la LPL acceden a los adipocitos y las células musculares. Por el contrario, los **quilomicrones remanentes** ricos en colesterol permanecen en el torrente sanguíneo y acceden al hígado, donde se introducen en los hepatocitos por endocitosis basolateral mediada por receptor (v. pág. 42) en la que participan múltiples receptores endocíticos, principalmente el proteoglucano heparán sulfato de la superficie celular **sindecán-1,** otros proteoglucanos heparán sulfato y receptores relacionados con lipoproteínas de baja densidad. La unión de apolipoproteína E a la superficie de los quilomicrones remanentes favorece una eliminación eficiente de las lipoproteínas remanentes que contienen apolipoproteína E. Tras su entrada, los quilomicrones remanentes son degradados en los lisosomas. Por tanto, los quilomicrones transportan triacilgliceroles de la dieta al tejido adiposo y al músculo, mientras que sus remanentes transportan colesterol y triglicéridos de la dieta a los hepatocitos.

El hepatocito también puede captar a través de la membrana basolateral **ácidos grasos de cadena larga (LCFA)** N46-15 liberados por la LPL pero no empleados por otros tejidos. Aunque los LCFA pueden difundir rápidamente a través de bicapas de fosfolípidos *artificiales,* resulta evidente que los LCFA integrales o las proteínas asociadas a membranas pueden mediar la captación de LCFA por una gran variedad de células de mamíferos. En el hígado, las tres proteínas que participan en la captación de ácidos grasos son:

1. **Translocasa de ácidos grasos** (**FAT** o CD36; v. pág. 930). La FAT es una proteína de membrana de 88 kDa que capta de la circulación formas modificadas de **lipoproteínas de baja densidad (LDL)** y ácidos grasos. La expresión basal de FAT en los hepatocitos es baja, pero se induce de manera importante si la dieta es muy rica en grasa o por la activación de receptores nucleares (v. tabla 3-6), como SXR, receptor activador proliferador de peroxisomas γ (PPARγ) y LXR. La FAT también se expresa en las células de Kupffer y en las células estrelladas hepáticas.
2. **Proteína de transporte de ácidos grasos 5** (**FATP5** o SLC27A5). La FATP5 se expresa exclusivamente en el hígado, donde se localiza en la membrana plasmática basolateral y se encarga de ~50% de la captación hepatocitaria de ácidos grasos.
3. **Proteína de unión a ácidos grasos de tipo hepática 1 (FABP1).** La FABP1 es una proteína citosólica.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N46-15 Ácidos grasos: longitud de la cadena

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

Nombre	Abreviatura	Número de átomos de carbono
Ácido graso de cadena corta	SCFA	<6
Ácido graso de cadena media	MCFA	6-12
Ácido graso de cadena larga	LCFA	13-21
Ácido graso de cadena muy larga	VLCFA	>21

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Para obtener energía de las grasas neutras en quilomicrones remanentes, los hepatocitos deben degradar primero los triacilgliceroles en glicerol y ácidos grasos. Los ácidos grasos derivados de los quilomicrones remanentes, así como los que acceden al hepatocito directamente, son sometidos principalmente a β-oxidación en la mitocondria (v. págs. 1183-1185). N46-16

El acetil-CoA obtenido mediante β-oxidación puede introducirse en el ciclo del ácido cítrico (v. pág. 1185), donde es oxidado para producir grandes cantidades de energía. El acetil-CoA que no es empleado por el hígado es convertido en ácido acetoacético por la condensación de dos moléculas de acetil-CoA. El hígado es el único órgano que produce **acetoacetato,** que es metabolizado por el músculo, el cerebro y el riñón, pero no utiliza este sustrato para sus propias necesidades energéticas. En situación de ayuno o en los pacientes diabéticos mal controlados, en los que existe un exceso de acetil-CoA, dicho acetil-CoA es derivado para producir acetoacetato, a partir del cual pueden obtenerse β-hidroxibutirato y acetona. En conjunto, el acetoacetato, el β-hidroxibutirato y la acetona se denominan **cuerpos cetónicos.** Los ácidos grasos en el hígado también pueden ser reesterificados a glicerol, con la formación de triacilgliceroles que pueden o bien ser almacenados o bien ser exportados como **lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL)** que son liberadas a la circulación para ser empleadas por los tejidos periféricos.

El colesterol, sintetizado principalmente en el hígado, es un componente importante de las membranas celulares y sirve de precursor de ácidos biliares y hormonas esteroideas

Las principales reservas de colesterol del organismo incluyen el colesterol y los derivados de colesterol de la bilis, el colesterol de las membranas, el colesterol transportado como lipoproteínas en sangre (v. tabla 46-4) y los tejidos ricos en colesterol. El colesterol se encuentra presente en las membranas y la bilis principalmente como colesterol libre. En el plasma y en algunos tejidos, el colesterol es esterificado con LCFA. Las principales *fuentes* de colesterol son la captación de colesterol de la dieta y la síntesis *de novo* por varios tipos de células (tabla 46-5). Los principales *destinos* del colesterol son la secreción en la bilis, la excreción con las heces por la descamación de células intestinales, la pérdida por la descamación de células cutáneas y la síntesis de hormonas esteroideas. Sin embargo, la ruta de eliminación de colesterol más importante en los mamíferos es la conversión hepática de colesterol en ácidos biliares. En condiciones estables, el hígado debe excretar una cantidad de esterol (como colesterol y ácidos biliares) igual a la cantidad de colesterol sintetizada en los diferentes órganos más la cantidad absorbida de la dieta.

El hígado es el principal órgano para el control del metabolismo del colesterol (v. fig. 46-15). El hígado obtiene el colesterol a través de tres fuentes principales. 1) El intestino empaqueta el colesterol de la dieta como quilomicrones, que son transportados a través de la linfa hasta los vasos sanguíneos de los adipocitos y el músculo, donde la LPL hidroliza los triacilgliceroles a ácidos grasos y glicerol. Los quilomicrones remanentes resultantes están enriquecidos en colesterol y posteriormente son transportados como colesterol al hígado. 2) El hígado sintetiza colesterol *de novo*. 3) El hígado capta colesterol en forma de **LDL.** Por otro lado, el hígado exporta colesterol de dos formas principales: 1) el hígado emplea el colesterol para sintetizar ácidos biliares y también incluye colesterol y ésteres de colesterol en la bilis, y 2) el hígado también exporta colesterol a la sangre en forma de VLDL.

Síntesis de colesterol La síntesis *de novo* de colesterol tiene lugar en muchos tejidos extrahepáticos, así como en el hígado y el intestino. La síntesis de colesterol es un proceso en múltiples pasos a partir del acetil-CoA y tiene lugar en el REL y el citosol (fig. 46-16). La síntesis hepática de colesterol es inhibida por el colesterol de la dieta y por el ayuno y aumenta en caso de drenaje biliar (fístula) y obstrucción del conducto biliar. El paso limitante de la síntesis de colesterol es la conversión de 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA (HMG-CoA) a mevalonato por la HMG-CoA reductasa, cuya concentración se encuentra disminuida —debido a un mecanismo típico de retroalimentación negativa—por la concentración de colesterol en la célula (cuadro 46-4). Los fármacos reductores de la concentración de colesterol más potentes disponibles en la actualidad —las «estatinas»— son inhibidores de la HMG-CoA reductasa. N46-17

TABLA 46-5 Fuentes y destinos del colesterol en los seres humanos

PROCESO	FLUJO (g/día para una persona de 70 kg)
Absorción intestinal	0,1-0,5
Síntesis	1,05
Secreción biliar	0,9
Colesterol consumido para la síntesis de ácidos biliares	0,5
Colesterol segregado con las VLDL por el hígado	0,25-1,75

Modificada de Cooper AD, Ellsworth JL: Lipoprotein metabolism. En Zakim D, Boyer TD (eds.): Hepatology. Philadelphia, WB Saunders, 1996.

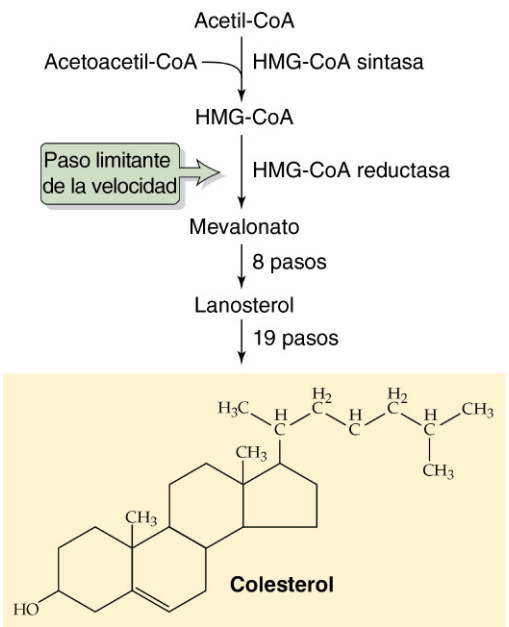


Figura 46-16 Síntesis de colesterol. El hígado sintetiza colesterol *de novo* a partir de acetil-CoA en un proceso de varios pasos que tiene lugar en el REL y en el citosol.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N46-16 α- y ω-oxidación de ácidos grasos

Colaboración de Fred Suchy

La **α-oxidación** tiene lugar en los peroxisomas y se utiliza en los ácidos grasos ramificados que no pueden ser sometidos directamente a β-oxidación. Los ácidos grasos de cadena muy larga N46-15 deben reducir primero su longitud por acción de los *peroxisomas*.

La **ω-oxidación** tiene lugar en el REL hepático con fines de detoxificación y asume gran importancia cuando la β-oxidación es defectuosa.

N46-17 Tratamiento de la hiperlipidemia

Colaboración de Fred Suchy

Existen varios abordajes terapéuticos para tratar la hiperlipidemia en los pacientes. Entre ellos se incluyen los siguientes:

1. **Secuestradores de ácidos biliares,** que aumentan la excreción de esteroles en las heces.
2. **Ácido nicotínico** (p. ej., niacina), que disminuye la producción de VLDL-colesterol.
3. **Derivados del ácido fíbrico** (p. ej., clofibrato), que disminuye la producción de VLDL-colesterol.
4. **Inhibidores de la HMG-CoA reductasa** (es decir, las «estatinas»), que disminuyen la síntesis de colesterol.

La **HMG-CoA reductasa,** la enzima limitante de la velocidad en la biosíntesis del colesterol, es una enzima de 97 kDa intrínseca del RE. La proteína se encuentra anclada al RE por un dominio de 339 aminoácidos que atraviesa la membrana ocho veces y es necesario para la actividad de la proteína. A corto plazo, la disminución de la $[ATP]_i$ da lugar a una fosforilación de la HMG-CoA reductasa, lo que reduce la actividad de la enzima y, por tanto, mantiene los depósitos de energía celulares.

Mucho más importante que la regulación a corto plazo de la HMG-CoA reductasa es el control a largo plazo de la cantidad de la enzima, que aumenta hasta en 200 veces. La cantidad de la proteína HMG-CoA reductasa aumenta tras agotarse el mevalonato celular o cuando aumenta la demanda de metabolitos derivados del mevalonato. La actividad de la HMG-CoA reductasa aumenta por la combinación del aumento de transcripción de genes, el aumento de traducción de ARNm y el aumento de la estabilidad enzimática. Estos cambios son revertidos por la adición de colesterol o mevalonato a las células. El dominio transmembrana de la HMG-CoA reductasa puede servir de receptor para los efectos reguladores postraduccionales de los esteroles.

La represión de la expresión genética de la HMG-CoA reductasa —así como de la expresión de los genes de la HMG-CoA sintasa y LDL— por parte de los esteroles se encuentra mediada por factores de transcripción específicos (es decir, proteínas) que se unen a elementos específicos de secuencias de ADN de la región 5′ de los genes diana. Las proteínas de unión a ADN se denominan **proteínas de unión al elemento regulador de esteroles** (**SREBP;** v. págs. 87-88); se trata de activadores de la transcripción **básica hélice-bucle-hélice** unidos a membranas (v. pág. 83 y fig. 4-9*C*). El ADN al que se unen estos factores de transcripción se denomina **elemento regulador de esterol** (uno de ellos es el SER-1). La fijación de SREBP a SRE controla los genes implicados en la síntesis y la captación mediada por receptor de colesterol y ácidos grasos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CUADRO 46-4 Control de la síntesis de colesterol

Una serie de 29 reacciones enzimáticas (Diwan, 1998-2008) convierten acetil-CoA a colesterol (v. fig. 46-16). Las vías biosintéticas, así como las vías captadoras de precursores, se encuentran controladas estrechamente por retroalimentación negativa. La HMG-CoA reductasa, la enzima limitante de la velocidad en la biosíntesis del colesterol, es una enzima de 97 kDa intrínseca del RE. La proteína se encuentra anclada al RE por un dominio de 339 aminoácidos que atraviesa la membrana ocho veces y es necesario para la actividad de la proteína. A corto plazo, la disminución de la concentración intracelular de ATP —por acción de una AMP cinasa (AMPK; v. págs. 1220-1222)— da lugar a una fosforilación de la HMG-CoA reductasa, lo que reduce la actividad de la enzima y, por tanto, mantiene los depósitos de energía celulares.

El control a largo plazo de la cantidad de HMG-CoA reductasa, que puede aumentar hasta en 200 veces, es mucho más importante. La cantidad de la proteína HMG-CoA reductasa aumenta tras agotarse el mevalonato celular o cuando aumenta la demanda de metabolitos derivados del mevalonato. La actividad de la HMG-CoA reductasa aumenta por la combinación del aumento de transcripción de genes, el aumento de traducción de ARNm y el aumento de la estabilidad enzimática. Estos cambios son revertidos por la adición de colesterol o mevalonato a las células. El dominio transmembrana de la HMG-CoA reductasa puede servir de receptor para los efectos reguladores postraduccionales de los esteroles.

La represión por parte de los esteroles de los genes que codifican la HMG-CoA reductasa —así como la HMG-CoA sintasa y el receptor de LDL— se encuentra mediada por factores de transcripción específicos y elementos de secuencia específicos de la región 5′ a la que se fijan los factores de transcripción. Los factores de transcripción, que pertenecen a una familia conocida como **proteínas de unión al elemento regulador de esteroles** (**SREBP;** v. págs. 87-88), son fundamentales para el control de la homeostasis del colesterol mediante retroalimentación. Estas SERBP son activadores transcripcionales básicos hélice-bucle-hélice unidos a membrana (v. pág. 83) que controlan los genes implicados en la síntesis y la captación mediada por receptor de colesterol y ácidos grasos. SREBP-1 es más abundante en el hígado, mientras que SREBP-2 se expresa de modo más ubicuo. Sin embargo, SERBP-2 es la que regula la mayoría de los genes que codifican las enzimas de la biosíntesis del colesterol.

BIBLIOGRAFÍA

Diwan JJ: Cholesterol synthesis. 1998-2008. http://www.rpi.edu/dept/bcbp/molbiochem/MBWeb/mb2/part1/cholesterol.htm. Consultado en septiembre de 2014.

El hígado es el principal órgano encargado de la homeostasis del colesterol y de la síntesis y degradación de LDL

El hígado es el centro de conexión de un bucle *exógeno* en el que capta el colesterol de la dieta como quilomicrones remanentes y exporta colesterol y metabolitos de colesterol a la bilis. El hígado también es el centro de un bucle *endógeno* en el que exporta colesterol y otros lípidos en forma de VLDL y los capta de la sangre en forma de LDL. En la tabla 46-4 se resumen las propiedades de estas lipoproteínas, así como de otras dos: las lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) y las **lipoproteínas de alta densidad (HDL).** A medida que nos desplazamos de izquierda a derecha en la tabla 46-4, el tamaño de las partículas disminuye, la densidad aumenta (porque la proporción de la cantidad de proteínas aumenta), la proporción de la cantidad de triacilgliceroles disminuye y la proporción de la cantidad de fosfolípidos aumenta.

Con independencia de la fuente de colesterol, el hígado puede empaquetar colesterol junto con otros lípidos y apolipoproteínas en forma de **VLDL,** el sistema de tránsito hepático para la exportación de triacilgliceroles, fosfolípidos, colesterol y ésteres de colesterol endógenos. Las VLDL son grandes —y, por tanto, menos densas— cuando la disponibilidad de triacilgliceroles es alta (p. ej., obesidad, diabetes), pero son pequeñas cuando la disponibilidad de triacilgliceroles es baja. Las VLDL acceden al torrente sanguíneo desde el hígado (fig. 46-15) y terminan accediendo a los vasos sanguíneos del tejido adiposo y el músculo, donde las mismas LPL que degradan quilomicrones degradan VLDL en la superficie luminal de las células endoteliales de los vasos sanguíneos. En el proceso se liberan ácidos grasos a los tejidos. Por tanto, las VLDL actúan como lanzaderas de lípidos que transportan triacilgliceroles endógenos al tejido adiposo para ser almacenados como grasa o al músculo para su uso inmediato. Como resultado de la actividad de la LPL, las VLDL de gran tamaño se encogen rápidamente y se transforman en las **IDL** de menor tamaño y en las incluso menores LDL. La semivida de las VLDL es menor de una hora. En el plasma solo existen cantidades ínfimas de IDL.

Tanto el hígado como los tejidos extrahepáticos pueden captar LDL —y en menor cuantía IDL—mediante el proceso de endocitosis mediada por receptor (v. pág. 42). Las **LDL** son los mayores transportadores de colesterol en plasma. La semivida de las LDL es de 2-3 días. Por supuesto, la captación de LDL por el hígado es una vía importante de entrada de colesterol al hígado. El hígado degrada ~40-60% de las LDL y ningún otro tejido capta más de ~10%. La captación de LDL por otros tejidos proporciona un mecanismo de transporte de colesterol que puede emplearse para la síntesis de membranas celulares y hormonas esteroideas o para el almacenamiento como gotitas de ésteres de colesterol.

El otro componente importante en el metabolismo del colesterol es la **HDL,** compuesta por colesterol, fosfolípidos, triacilgliceroles y apolipoproteínas (v. tabla 46-4). Las dos apolipoproteínas principales de las HDL, la A-I y la A-II, son sintetizadas por el intestino como parte de los quilomicrones, así como por el hígado. A medida que la LPL digiere VLDL en las células endoteliales, parte del material superficial sobrante (es decir, colesterol y fosfolípidos) de estas partículas que rápidamente disminuyen de tamaño es transferido a las HDL. En las células periféricas como los macrófagos, el transportador de colesterol ABCA1 facilita la salida de colesterol, que posteriormente se combina con HDL pobre en lípidos. Una enzima asociada con las HDL, la **lecitina-colesterol-aciltransferasa (LCAT),** sintetizada en el hígado, capta un grupo acil de la lecitina y lo esterifica a colesterol para producir un **éster de colesterol (CE).**

Cuando la HDL enriquecida en CE (HDL-CE) alcanza el hígado, se fija al **receptor «scavenger» (neutralizador)-tipo B1 (SR-B1),** N46-18 que media la captación selectiva de HDL-CE. El grupo colesterol será objeto de la excreción biliar. Esta vía también puede procesar LDL-CE y colesterol libre. A diferencia de la captación por el receptor de LDL, la captación selectiva de CE por **SR-B1** no implica mecanismos de endocitosis. En su lugar, un mecanismo poco definido transporta en primer lugar el CE a una reserva reversible de la membrana plasmática y después a una reserva irreversible en el interior de la célula.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N46-18 Receptor «scavenger» B1

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

Los receptores «scavenger» pueden unirse a un amplio rango de ligandos polianiónicos. SR-B1 no solo se une sino que también transporta LDL y HDL enriquecido en colesterol al interior celular.

BIBLIOGRAFÍA

Krieger M. Scavenger receptor class B type I is a multiligand HDL receptor that influences diverse physiologic systems. J Clin Invest 2001;108:793-7.

Rhainds D, Brissette L. The role of scavenger receptor class B type I (SR-BI) in lipid trafficking: Defining the rules for lipid traders. Int J Biochem Cell Biol 2004;36:39-77.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

SR-B1 no solo media la captación hepática de HDL-CE, sino que la **proteína de transferencia de éster de colesterol (CETP)** en el plasma sanguíneo puede mediar la transferencia de CE desde las HDL-CE a las VLDL, IDL y LDL, todas las cuales contienen apolipoproteína B-100. Estas lipoproteínas menos densas pueden ahora ser transportadas al hígado y ser captadas por el receptor de LDL. La eliminación de colesterol de los tejidos periféricos mediada por HDL a través de SR-B1 y CETP para ser transportado al hígado y ser excretado a la bilis se conoce como **transporte inverso de colesterol.** Se piensa que este proceso protege frente a la aterosclerosis.

El hígado es el lugar principal para el metabolismo y almacenamiento de las vitaminas liposolubles A, D, E y K

En las páginas 932-933 se expone la captación intestinal de vitaminas liposolubles.

Vitamina A La vitamina A (retinol y sus derivados) —al igual que la vitamina D de la dieta, así como las vitaminas E y K— es absorbida en el intestino y después es transportada en VLDL o quilomicrones de nueva síntesis. Tras la hidrólisis parcial periférica de su triacilglicerol, los quilomicrones remanentes son captados por el hígado. En el hepatocito, la hidrólisis de los ésteres de retinil libera retinol libre, que puede ser transportado a los sinusoides ligado a la **proteína de unión a retinol (RBP)** y a prealbúmina. Por otro lado, los ésteres de retinil pueden almacenarse en el hepatocito o ser transportados como retinol unido a RBP a las células estrelladas (de Ito), lugar de almacenamiento de >80% de la vitamina A hepática en condiciones normales. El retinol también puede ser oxidado a retinal y puede ser convertido en ácido retinoico, que desempeña un papel fundamental en la fototransducción (v. pág. 367). El ácido retinoico se conjuga con glucurónido y es secretado a la bilis, participando en la circulación enterohepática y su excreción. Las hepatopatías con colestasis pueden cursar con déficit secundario de vitamina A al interferir con la absorción intestinal (falta de la bilis necesaria para la digestión/absorción de la vitamina A) o al afectar al transporte a tejidos diana debido a la disminución de la síntesis hepática de RBP.

Vitamina D Las células cutáneas —bajo la influencia de la luz ultravioleta— sintetizan vitamina D_3 (v. pág. 1064). La vitamina D de la dieta puede provenir de fuentes animales (D_3) o vegetales (D_2). En cualquier caso, el primer paso en la activación de la vitamina D es la 25-hidroxilación de la vitamina D, catalizada por la enzima citocromo P-450 hepática. A esta hidroxilación le sigue una 1-hidroxilación en el riñón, que produce 1,25-dihidroxivitamina D, un producto con plena actividad biológica. La pérdida de actividad de la 1,25-dihidroxivitamina D también tiene lugar en el hígado tras la hidroxilación del carbono 24, mediada por otra enzima citocromo P-450.

Vitamina E La vitamina E liposoluble es absorbida por el intestino principalmente en forma de α- y γ-tocoferol. Se incorpora en los quilomicrones y en las VLDL con otros productos de la digestión de los lípidos de la dieta. Como se ha expuesto antes, estas partículas alcanzan la circulación sistémica a través de los vasos linfáticos y sufren hidrólisis de algunos triacilgliceroles. En el proceso, parte de la vitamina E es transferida a otros tejidos. El α- y γ-tocoferol restante de los quilomicrones remanentes es transportado al hígado, que es el sitio principal para la discriminación entre las dos formas. El α-tocoferol es secretado de nuevo como un componente de VLDL de origen hepático y quizás HDL. El γ-tocoferol es metabolizado o excretado en el hígado. Una proteína hepática de unión a tocoferol puede desempeñar un papel en este proceso discriminatorio.

Vitamina K La vitamina K es una vitamina liposoluble producida por las bacterias intestinales. Esta vitamina resulta fundamental para la γ-carboxilación —por la enzima del RE γ-glutamilcarboxilasa— de algunos residuos de glutamato en los factores de coagulación II, VII, IX y X, así como en las proteínas anticoagulantes C y S (v. tabla 18-4) y en otras proteínas. La absorción intestinal y el manejo de la vitamina K —que se encuentra presente en dos formas, K_1 y K_2— son similares a los de las otras vitaminas liposolubles, A, D y E. El déficit de vitamina K, que puede causar un trastorno hemorrágico grave, puede deberse a colestasis extrahepática o intrahepática, malabsorción de grasa, fístulas biliares y déficit en la dieta, especialmente asociado con el tratamiento antibiótico.

El hígado almacena hierro y cobre

Cobre El cobre es un elemento traza esencial para el funcionamiento de cuproenzimas como la citocromo C oxidasa y la superóxido-dismutasa (v. pág. 1238). Aproximadamente la mitad del cobre de la dieta (dosis diaria recomendada, 1,5-3 mg/día) se absorbe en el yeyuno y alcanza el hígado a través de la sangre portal, principalmente unido a albúmina. Una pequeña fracción está unida a aminoácidos, especialmente histidina.

La entrada de cobre de alta afinidad a través de la membrana basolateral del hepatocito está mediada por la proteína transportadora de cobre CTR1 (SLC31A1). El cobre se une posteriormente a miembros de una familia de metalochaperonas intracelulares que dirigen el metal a la vía adecuada ya sea para su incorporación en cuproenzimas o su excreción biliar. Se desconoce cómo distribuyen el cobre los hepatocitos a las diferentes rutas intracelulares. La chaperona de cobre Atox1 transporta el cobre a través del citosol hasta la ATPasa de tipo P ATP7B de la enfermedad de Wilson (cuadro 46-5; v. también pág. 118), que se localiza principalmente en la red *trans*-Golgi y en los endosomas tardíos. La concentración de cobre intracelular modula la actividad, la modificación postraduccional y la localización intracelular de ATP7B. Una vez en el interior de la vesícula, el cobre puede acoplarse con la **apoceruloplasmina (apo-Cp)** para formar **holoceruloplasmina holo-Cp,** que el hepatocito secreta por la membrana sinusoidal al torrente sanguíneo. Por otro lado, el hepatocito puede secretar cobre —quizás con proteínas hepáticas de unión a cobre como COMMD1 (dominio MURR1 del metabolismo del cobre)— a la bilis a través de la membrana canalicular. Más del 80% del cobre absorbido cada día es excretado en la bilis, hasta alcanzar un total de 1,2-2,4 mg/día. El intestino delgado no puede reabsorber los complejos Cu-proteína secretados. Las patologías que afectan a la excreción biliar de cobre resultan en la acumulación de cobre, inicialmente en la fracción lisosomal de los hepatocitos, con la posterior elevación de la concentración plasmática de cobre.

La **ceruloplasmina,** una α_2-globulina sintetizada por el hígado, fija el 95% del cobre presente en la circulación sistémica. La ceruloplasmina posee actividad de ferroxidasa pero no ejerce un papel crítico en el transporte de membrana o en el metabolismo del cobre.

Hierro El hierro de la dieta es absorbido por la mucosa duodenal y después es transportado en el torrente sanguíneo unido a transferrina (v. pág. 941), una proteína sintetizada en el hígado.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CUADRO 46-5 Enfermedad de Wilson

La **enfermedad de Wilson** se hereda de modo autosómico recesivo y está causada por una mutación en ATP7B, la bomba responsable de la acumulación de cobre en la red *trans*-Golgi. La alteración en la excreción biliar de cobre se acompaña de la acumulación de cobre en las células, que produce efectos tóxicos en el hígado, el cerebro, el riñón, la córnea y otros tejidos. La enfermedad es rara, pero debe considerarse en el diagnóstico diferencial de todo paciente menor de 30 años de edad con signos de hepatopatía importante. Con frecuencia, los pacientes presentan complicaciones neuropsiquiátricas, como ataxia, temblor, aumento de la salivación y cambios de comportamiento. En la exploración ocular con la lámpara de hendidura en el limbo corneal se observan los anillos diagnósticos de Kayser-Fleischer.

Debido a la ausencia de ATP7B, la apoceruloplasmina de la red *trans*-Golgi no puede fijar cobre para formar ceruloplasmina. Como resultado, los hepatocitos segregan **apoceruloplasmina,** que carece de la actividad ferroxidasa de la ceruloplasmina. Además, las concentraciones séricas de ceruloplasmina son bajas. De hecho, el mejor método para confirmar el diagnóstico de enfermedad de Wilson es la detección de una concentración baja de ceruloplasmina sérica y una elevada excreción urinaria de cobre. Un reducido número de pacientes afectados posee una concentración normal de ceruloplasmina y el diagnóstico debe efectuarse mediante biopsia hepática. La enfermedad puede tratarse quelando el exceso de cobre con penicilamina.

El hígado también capta, secreta y almacena hierro. La entrada de hierro al hepatocito está mediada por receptores específicos de transferrina en la superficie celular (v. pág. 42). En el interior de la célula se mantiene una pequeña reserva de hierro soluble para su uso en reacciones enzimáticas intracelulares, principalmente aquellas implicadas en el transporte de electrones. Sin embargo, el hierro también es tóxico para la célula. Por tanto, la mayor parte del hierro intracelular se encuentra formando complejos de ferritina (v. pág. 941). La toxicidad del hierro resulta claramente evidente cuando los mecanismos normales de almacenamiento se ven superados, como ocurre en la hemocromatosis (v. cuadro 45-6), una enfermedad autosómica recesiva en la que la regulación de la absorción de hierro no se encuentra acoplada con los niveles totales almacenados en el organismo.

Los hepatocitos también desempeñan un papel crítico en la homeostasis del hierro al sintetizar **hepcidina** (v. pág. 941), que disminuye la concentración plasmática de hierro al regular a la baja la bomba de salida de hierro FPN1 (v. pág. 941) presente en el intestino y los macrófagos, bloqueando por tanto la liberación de hierro a la circulación. La consiguiente retención de hierro en los enterocitos duodenales bloquea de modo efectivo la absorción de hierro de la dieta y se acompaña de retención de hierro en los macrófagos reticuloendoteliales. La expresión del gen *HAMP,* que codifica la hepcidina, aumenta con la carga de hierro y por las citocinas inflamatorias, y disminuye con la anemia y la hipoxia (congruente con el aumento de la eritropoyesis; v. pág. 440-442).

BIBLIOGRAFÍA

La lista de referencias está disponible en www.StudentConsult.com.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

BIBLIOGRAFÍA

Libros y revisiones

Alpini G, McGill JM, Larusso NF. The pathobiology of biliary epithelia. Hepatology 2002;35:1256-68.

Anderson CM, Stahl A. SLC27 fatty acid transport proteins. Mol Aspects Med 2013;34:516-28.

Ballatori N, Li N, Fang F, et al. OST alpha-OST beta: A key membrane transporter of bile acids and conjugated steroids. Front Biosci 2009;14:2829-44.

Chiang JY. Bile acids: Regulation of synthesis. J Lipid Res 2009; 50(10):1955-66.

Claro da Silva T, Polli JE, Swaan PW. The solute carrier family 10 (SLC10): Beyond bile acid transport. Mol Aspects Med 2013;34: 252-69.

Davit-Spraul A, Gonzales E, Baussan C, Jacquemin E. The spectrum of liver diseases related to ABCB4 gene mutations: Pathophysiology and clinical aspects. Semin Liver Dis 2010;30(2):134-46. Epub April 26, 2010.

Ferrier B, Conjard A, Martin M, Baverel G. Glutamine synthesis is heterogeneous and differentially regulated along the rabbit renal proximal tubule. Biochem J 1999;337:543-50.

Firrincieli D, Zuniga S, Poupon R, Housset C, Chignard N. Role of nuclear receptors in the biliary epithelium. Dig Dis 2011;29(1):52-7.

Hagenbuch B, Stieger B. The SLCO (former SLC21) superfamily of transporters. Mol Aspects Med 2013;34:396-412.

Kanai Y, Clémençon B, Simonin A, et al. The SLC1 high-affinity glutamate and neutral amino acid transporter family. Mol Aspects Med 2013;34:108-20.

Kim H, Wu X, Lee J. SLC31 (CTR) family of copper transporters in health and disease. Mol Aspects Med 2013;34:561-70.

Kipp H, Arias IM. Trafficking of canalicular ABC transporters in hepatocytes. Annu Rev Physiol 2002;64:595-608.

Koepsell H. The SLC22 family with transporters of organic cations, anions and zwitterions. Mol Aspects Med 2013;34:413-35.

Kullak-Ublick GA, Hagenbuch B, Stieger B. Molecular and functional characterization of an organic anion transporting polypeptide cloned from human liver. Gastroenterology 1995;109:1274-82.

Kullak-Ublick GA, Stieger B, Meier PJ. Enterohepatic bile salt transporters in normal physiology and liver disease. Gastroenterology 2004;126:322-42.

Palacin M, Estevez R, Bertran J, Zorzano A. Molecular biology of mammalian plasma membrane amino acid transporters. Physiol Rev 1998;78:969-1054.

Rhainds D, Brissette L. The role of scavenger receptor class B type I (SR-BI) in lipid trafficking. Defining the rules for lipid traders. Int J Biochem Cell Biol 2004;36:39-77.

Sato R. Sterol metabolism and SREBP activation. Arch Biochem Biophys 15 2010;501(2):177-81.

Slot AJ, Molinski SV, Cole SP. Mammalian multidrug-resistance proteins (MRPs). Essays Biochem 2011;50(1):179-207.

Small DM. Role of ABC transporters in secretion of cholesterol from liver into bile. Proc Natl Acad Sci U S A 2003;100:4-6.

Stieger B. The role of the sodium-taurocholate cotransporting polypeptide (NTCP) and of the bile salt export pump (BSEP) in physiology and pathophysiology of bile formation. Handb Exp Pharmacol 2011;201:205-59.

Svoboda M, Riha J, Wlcek K, et al. Organic anion transporting polypeptides (OATPs): Regulation of expression and function. Curr Drug Metab 2011;2(2):139-53.

Tao TY, Gitlin JD. Hepatic copper metabolism: Insights from genetic disease. Hepatology 2003;37:1241-7.

Theurl M, Theurl I, Hochegger K, et al. Kupffer cells modulate iron homeostasis in mice via regulation of hepcidin expression. J Mol Med (Berl). 2008;86(7):825-35.

Wang JF, Chou KC. Molecular modeling of cytochrome P450 and drug metabolism. Curr Drug Metab 2010;11(4):342-6.

Xiao C, Lewis GF. Regulation of chylomicron production in humans. Biochim Biophys Acta 2012;1821(5):736-46. Epub October 6, 2011.

Zhao C, Dahlman-Wright K. Liver X receptor in cholesterol metabolism. J Endocrinol 2010;204(3):233-40.

Artículos de revista

Bull LN, van Eijk MJT, Pawlikowska L. A gene encoding a P-type ATPase mutated in two forms of hereditary cholestasis. Nat Genet 1998;18:219-24.

Chan LM, Lowes S, Hirst BH. The ABCs of drug transport in intestine and liver: Efflux proteins limiting drug absorption and bioavailability. Eur J Pharm Sci 2004;21:25-51.

Doege H, Baillie RA, Ortegon AM, et al. Targeted deletion of FATP5 reveals multiple functions in liver metabolism: Alterations in hepatic lipid homeostasis. Gastroenterology 2006;130(4):1245-58.

Gibbons GF. Regulation of fatty acid and cholesterol synthesis: Co-operation or competition? Prog Lipid Res 2003;42:479-97.

Groen A, Romero MR, Kunne C, et al. Complementary functions of the flippase ATP8B1 and the floppase ABCB4 in maintaining canalicular membrane integrity. Gastroenterology 2011;141(5). 1927-1937.e1-4.

Hagenbuch B, Meier PJ. Molecular cloning, chromosomal localization and functional characterization of a human liver Na^+/bile acid cotransporter. J Clin Invest 1994;93:1326-31.

Hagenbuch B, Meier PJ. Organic anion transporting polypeptides of the OATP/SLC21 family: Phylogenetic classification as OATP/SLCO superfamily, new nomenclature and molecular/functional properties. Pflugers Arch 2004;447:653-65.

Hagenbuch B, Meier PJ. The superfamily of organic anion transporting polypeptides. Biochim Biophys Acta 2003;1609:1-18.

Havel RJ, Hamilton RL. Hepatic catabolism of remnant lipoproteins: Where the action is. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2004;24:213-5.

Jonker JW, Schinkel AH. Pharmacological and physiological functions of the polyspecific organic cation transporters: OCT1, 2, and 3 (SLC22A1-3). J Pharmacol Exp Ther 2004;308:2-9.

Oude Elferink RPJ, Meijer DKF, Kuipers F, et al. Hepatobiliary secretion of organic compounds: Molecular mechanisms of membrane transport. Biochim Biophys Acta 1995;1241:215-68.

Roach PJ. Glycogen and its metabolism. Curr Mol Med 2002;2:101-20.

Roden M, Bernroider E. Hepatic glucose metabolism in humans—its role in health and disease. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2003;17:365-83.

Stanford KI, Bishop JR, Foley EM, et al. Syndecan-1 is the primary heparan sulfate proteoglycan mediating hepatic clearance of triglyceride-rich lipoproteins in mice. J Clin Invest 2009;119(11):3236-45.

van de Steeg E, Stránecký V, Hartmannová H, Nosková L, et al. Complete OATP1B1 and OATP1B3 deficiency causes human Rotor syndrome by interrupting conjugated bilirubin reuptake into the liver. J Clin Invest 2012;122(2):519-28.

Wu AL, Coulter S, Liddle C, et al. FGF19 regulates cell proliferation, glucose and bile acid metabolism via FGFR4-dependent and independent pathways. PLoS One 2011;6(3):e17868.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Página deliberadamente en blanco

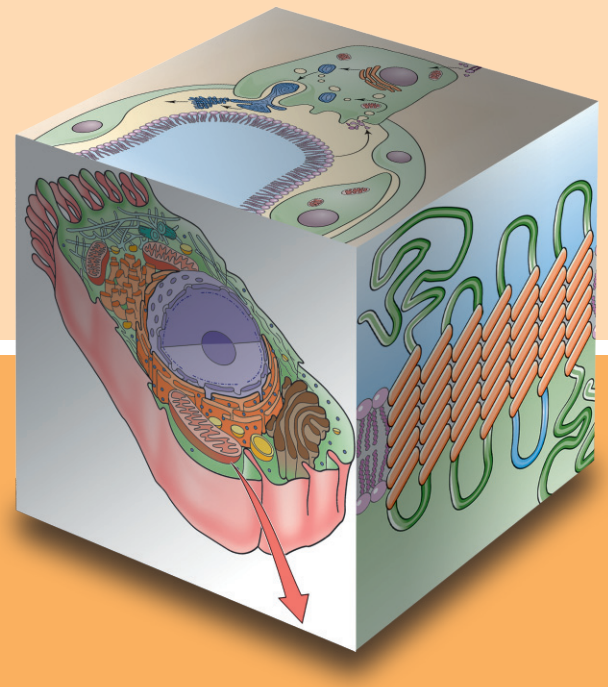
booksmedicos.org

booksmedicos.org

SECCIÓN VIII

SISTEMA ENDOCRINO

Capítulo 47 Organización del sistema endocrino, pág. 974
Capítulo 48 Regulación endocrina del crecimiento y la masa corporal, pág. 990
Capítulo 49 La glándula tiroides, pág. 1006
Capítulo 50 La glándula suprarrenal, pág. 1018
Capítulo 51 El páncreas endocrino, pág. 1035
Capítulo 52 Las glándulas paratiroides y la vitamina D, pág. 1054



booksmedicos.org

booksmedicos.org

CAPÍTULO 47

ORGANIZACIÓN DEL SISTEMA ENDOCRINO

Eugene J. Barrett

En el contexto del desarrollo de los organismos pluricelulares que poseen tejidos y órganos especializados, dos grandes sistemas evolucionaron para encargarse de la comunicación y la coordinación de las funciones corporales:

1. El **sistema nervioso** integra las funciones tisulares mediante una red de células y procesos celulares que constituyen el sistema nervioso y todas sus subdivisiones, como se comenta en los capítulos 10 a 16.
2. El **sistema endocrino** integra las funciones de los órganos mediante sustancias químicas secretadas por los tejidos endocrinos o «glándulas» hacia el líquido extracelular. Estas sustancias químicas, llamadas **hormonas,** son transportadas a través de la sangre hacia tejidos diana remotos, donde son reconocidas por receptores específicos de alta afinidad. Como se comenta en el capítulo 3, estos receptores pueden localizarse en la superficie del tejido diana, en el citosol o en el núcleo de las células diana. Estas moléculas receptoras permiten a la célula diana reconocer una señal hormonal específica entre las numerosas sustancias químicas que transporta la sangre y que bañan los tejidos corporales. Es asombrosa la exactitud y la sensibilidad de este proceso de reconocimiento, teniendo en cuenta que las concentraciones de muchas hormonas en la circulación sanguínea son sumamente bajas (de 10^{-9} a 10^{-12} M).

Cuando una hormona es reconocida por su tejido o tejidos diana, puede ejercer su acción biológica mediante un proceso conocido como **transducción de señales** (v. cap. 3). En el capítulo presente se estudia la forma en que las cascadas de transducción de señales acoplan cada hormona con su respuesta final correspondiente. Algunas hormonas provocan una respuesta en pocos segundos (p. ej., el aumento de la frecuencia cardíaca provocado por la adrenalina o la estimulación de la degradación del glucógeno hepático inducido por el glucagón), mientras que otras pueden necesitar horas o incluso días (p. ej., los cambios en la retención de sal producidos por la aldosterona o el aumento de la síntesis proteica inducido por la hormona del crecimiento [GH]). También se estudiarán los principios básicos de los mecanismos de retroalimentación que controlan la función endocrina.

En los capítulos 48 a 52 se explicará la forma en que los principios presentados en este capítulo se aplican a algunos sistemas endocrinos específicos.

PRINCIPIOS DE LA FUNCIÓN ENDOCRINA

La señalización química puede tener lugar mediante la vía endocrina, paracrina o autocrina

Como se muestra en la figura 3-1*A*, en la señalización endocrina clásica, una hormona recorre una gran distancia para llevar una señal desde la glándula secretora hasta el tejido diana. Las hormonas secretadas al espacio extracelular también pueden regular las células cercanas sin necesidad de pasar a la circulación sistémica. Esta regulación se conoce como acción paracrina de una hormona (v. fig. 3-1*B*). Por último, las sustancias químicas también pueden unirse a receptores situados en la superficie o en el interior de la misma célula que secreta la hormona, modulando el funcionamiento de la propia célula secretora de la hormona. Esta acción se denomina regulación autocrina (v. fig. 3-1*C*). En los capítulos siguientes se ofrecen ejemplos de los tres mecanismos para cada sistema endocrino. Ante todo, se aprecia que la suma de las acciones endocrina, paracrina y autocrina de una hormona proporciona el esbozo de un sistema regulador complejo.

Glándulas endocrinas Las hormonas principales del cuerpo humano se producen en una de las siete glándulas o pares de glándulas endocrinas clásicas: la hipófisis, la tiroides, las paratiroides, los testículos, los ovarios, las glándulas suprarrenales (corteza y médula) y el páncreas endocrino. También hay otros tejidos, no reconocidos clásicamente como parte del sistema endocrino, que producen hormonas y que tienen una función esencial en la regulación endocrina. Entre estos tejidos se incluyen el sistema nervioso central (SNC), en concreto el hipotálamo, así como el tubo digestivo, el tejido adiposo, el hígado, el corazón y el riñón.

En algunas circunstancias, sobre todo en el caso de ciertas neoplasias, algunos tejidos no endocrinos pueden producir hormonas que en condiciones normales solo son producidas por glándulas endocrinas (cuadro 47-1).

Factores paracrinos Numerosos tejidos especializados que no forman parte del sistema endocrino clásico liberan al líquido extracelular unos «factores» que mandan señales a las células vecinas para inducir una respuesta biológica. Las interleucinas o linfoci-

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CUADRO 47-1 Producción hormonal neoplásica

La capacidad del tejido no endocrino para producir hormonas se puso de manifiesto con la descripción de unos síndromes clínicos en los que se observó que algunos pacientes con cáncer de pulmón tenían unas cantidades excesivas de ADH, una hormona producida normalmente por el hipotálamo. Poco después se descubrió que algunos pacientes con cáncer de pulmón u otras neoplasias digestivas producían ACTH, que en condiciones normales solo se produce en la hipófisis. Más tarde se describieron muchos tejidos neoplásicos secretores de hormonas. A medida que ha ido mejorando la metodología para hacer determinaciones hormonales en los tejidos y, en concreto, para determinar el ARNm que codifica los péptidos específicos de las hormonas, se ha demostrado que la producción de hormonas por los tejidos neoplásicos es bastante frecuente, aunque la mayoría de los tumores solo producen pequeñas cantidades que no entrañan repercusiones clínicas.

La producción de hormonas por células neoplásicas no endocrinas se ha podido caracterizar con más detalle en las neoplasias pulmonares. Existen distintos tipos de cáncer de pulmón, cada uno de los cuales deriva de una línea celular diferente, y cada uno puede producir una o varias hormonas. Los síndromes clínicos derivados de la secreción de estas hormonas suelen denominarse **síndromes paraneoplásicos.** De este modo, las neoplasias pulmonares constituidas por células escamosas suelen asociarse a hipercalcemia, debido a la secreción de una proteína (péptido relacionado con la hormona paratiroidea) que imita la actividad de la PTH (v. pág. 1069). Los carcinomas pulmonares microcíticos son conocidos por su capacidad para secretar numerosas hormonas, como ADH (con la hiponatremia resultante; v. cuadro 38-3), ACTH (con el síndrome de Cushing resultante; v. cuadro 50-1), entre otras muchas. Existen otros tipos de cáncer de pulmón que producen otros síndromes paraneoplásicos.

Prácticamente todas estas fuentes neoplásicas ectópicas de hormonas producen *hormonas peptídicas*. Otras posibles fuentes de producción hormonal, además del cáncer de pulmón, son los tumores digestivos, el cáncer de riñón y de vejiga, los tumores neurales, tumores excepcionales llamados **carcinoides** que pueden aparecer en casi cualquier parte del cuerpo, o incluso linfomas y melanomas. En algunos pacientes, los signos y síntomas resultantes de la producción hormonal ectópica aparecen antes de que haya ningún otro motivo para sospechar una neoplasia subyacente, por lo que estos signos pueden ser la clave que conduzca al diagnóstico correcto.

nas son un ejemplo de estos factores paracrinos, así como varios factores de crecimiento, como el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y el factor de crecimiento fibroblástico, entre otros. Estos factores no son hormonas en sentido convencional; no son secretados por tejido glandular y sus lugares de acción normalmente (aunque no siempre) se encuentran en el entorno cercano. Sin embargo, estas moléculas de señalización comparten muchas propiedades con las hormonas peptídicas y hormonas amínicas clásicas, en el sentido de que se fijan a receptores de superficie y regulan uno o varios de los mecanismos de señalización intracelular específicos que se describen en el capítulo 3.

La distinción entre las hormonas de los sistemas endocrinos clásicos y otros péptidos secretados biológicamente activos es aún más difícil en el caso de los neuropéptidos. Por ejemplo, la hormona somatostatina, un péptido de 28 aminoácidos secretado por las células δ de los islotes pancreáticos, actúa en modo paracrino sobre las células de otros islotes regulando la secreción de insulina y glucagón (v. pág. 1053). Sin embargo, la somatostatina también es producida por las neuronas del hipotálamo. Los terminales nerviosos del hipotálamo liberan somatostatina al sistema portal hipofisario (v. págs. 993-994). Este segmento especializado del sistema circulatorio transporta la somatostatina desde el hipotálamo hasta la **hipófisis anterior,** donde inhibe la secreción de GH. La somatostatina en el hipotálamo es uno de los diversos neuropéptidos que conecta los dos principales sistemas de comunicación del cuerpo.

Las hormonas pueden ser péptidos, metabolitos de aminoácidos sencillos o metabolitos del colesterol

Si bien la naturaleza química de las hormonas es variada, la mayoría de las hormonas que suelen aparecer en los mamíferos pueden agruparse en una categoría específica. En la tabla 47-1 se enumeran muchas de las hormonas clásicas más conocidas en los mamíferos, divididas en tres grupos en función de su estructura química y del modo en que el cuerpo las produce.

Las **hormonas peptídicas** engloban un gran grupo de hormonas producidas por distintos tejidos endocrinos. La insulina, el glucagón y la somatostatina se sintetizan en el páncreas. La hipófisis fabrica la GH, las dos gonadotropinas (hormona luteinizante [LH] y hormona foliculoestimulante [FSH]), la hormona

TABLA 47-1 Clasificación química de algunas hormonas seleccionadas

Hormonas peptídicas
Calcitonina
Colecistocinina (CCK)
Factores de crecimiento similares a la insulina tipo 1 y 2 (IGF-1 e IGF-2)
Glucagón
Hormona adrenocorticotropa (ACTH)
Hormona antidiurética (ADH), también conocida como arginina-vasopresina (AVP)
Hormona del crecimiento (GH)
Hormona foliculoestimulante (FSH)
Hormona liberadora de corticotropina (CRH)
Hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH)
Hormona liberadora de hormona del crecimiento (GHRH)
Hormona liberadora de tirotropina (TRH)
Hormona luteinizante (LH)
Hormona paratiroidea (PTH)
Inhibina
Insulina
Oxitocina (OT)
Péptido intestinal vasoactivo (VIP)
Péptido natriurético auricular (ANP)
Prolactina (PRL)
Secretina
Somatostatina
Tirotropina (TSH)
Hormonas derivadas de aminoácidos
Adrenalina, también conocida como epinefrina
Dopamina (DA)
Noradrenalina, también conocida como norepinefrina
Serotonina, también conocida como 5-hidroxitriptamina (5-HT)
Tiroxina (T_4)
Triyodotironina (T_3)
Hormonas esteroideas
Aldosterona
Cortisol
Estradiol (E2)
Progesterona
Testosterona

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

adrenocorticotropa (ACTH), la tirotropina (también denominada hormona estimulante de la tiroides o TSH) y la prolactina (PRL). Las glándulas paratiroides producen hormona paratiroidea o paratirina (PTH) y la tiroides produce calcitonina.

También hay otras hormonas peptídicas, como la somatostatina y varias hormonas liberadoras (p. ej., la hormona liberadora de hormona del crecimiento [GHRH]), que se producen en el hipotálamo. La secretina, la colecistocinina, el péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) y otras hormonas se producen en el tubo digestivo, que no se considera una glándula endocrina clásica.

La síntesis de **catecolaminas** (a partir de la tirosina) y de **hormonas esteroideas** (a partir del colesterol) requiere una serie de enzimas que solo se encuentran en tejidos altamente especializados. La síntesis de **hormona tiroidea** es aún más compleja y tiene lugar exclusivamente en la glándula tiroides.

Algunas glándulas fabrican dos o más hormonas. Ejemplos de ello son la hipófisis, los islotes pancreáticos y las glándulas suprarrenales. No obstante, por lo general cada célula individual de estas glándulas se encuentra especializada en secretar una única hormona. Una excepción son las células productoras de gonadotropinas de la hipófisis, que secretan tanto FSH como LH.

Las hormonas pueden circular libres o unidas a proteínas transportadoras

Una vez secretadas, muchas hormonas circulan de forma libre en el torrente sanguíneo hasta que alcanzan su tejido diana. Otras forman complejos con las **proteínas transportadoras** circulantes; esto se aplica especialmente a las hormonas tiroideas (tiroxina [T_4] y triyodotironina [T_3]), a las hormonas esteroideas, a los factores de crecimiento similares a la insulina tipo 1 y 2 (IGF-1 e IGF-2) y a la GH.

La formación de un complejo entre una hormona y una proteína transportadora circulante tiene varios objetivos. En primer lugar, proporciona a la sangre un reservorio de la hormona, reduciendo así las fluctuaciones a corto plazo de la concentración hormonal. En segundo lugar, amplía la vida media de la hormona en la circulación. Por ejemplo, más del 99,99% de la T_4 circula unida a una de sus tres proteínas transportadoras (v. págs. 1008-1009); la vida media de la T_4 unida a proteínas es de 7-8 días, mientras que la vida media de la T_4 libre es de tan solo unos minutos. Las hormonas unidas a proteínas plasmáticas parecen ser aquellas que tienen efectos *duraderos;* en concreto, las implicadas en inducir la síntesis proteica en los tejidos diana. Las hormonas que tienen una función principalmente *a corto plazo* en la regulación del metabolismo corporal (p. ej., catecolaminas, muchas hormonas peptídicas) circulan libremente sin asociarse a proteínas.

La presencia de proteínas transportadoras en el plasma puede afectar a la concentración total de una hormona sin que necesariamente se vea afectada la concentración de **hormona libre** o no unida a proteínas en la sangre. Por ejemplo, durante el embarazo aumenta la síntesis hepática de globulina de unión a T_4. Debido al hecho de que esta proteína se une con gran avidez a la T_4, la concentración de T_4 libre debería descender. Sin embargo, la hipófisis detecta el pequeño descenso en la concentración de T_4 libre y secreta más TSH. Por consiguiente, la tiroides fabrica más T_4 para elevar los niveles plasmáticos de T_4 total, aunque la concentración de T_4 libre no aumenta.

El inmunoensayo permite determinar los niveles de hormonas circulantes

A finales de la década de 1950, Solomon Berson y Rosalyn Yalow demostraron que los pacientes tratados con insulina fabricaban anticuerpos dirigidos contra la molécula de insulina. Esta observación tiene una gran relevancia en dos aspectos:

1. Anticipó el principio de que el sistema inmunitario podía reaccionar a compuestos endógenos, dando lugar a la autoinmunidad o reacción a antígenos propios. Esta idea es un dogma fundamental para comprender muchas enfermedades autoinmunes, entre las cuales se encuentran enfermedades endocrinas como la diabetes mellitus tipo 1, el hipotiroidismo autoinmune, la enfermedad de Graves (una forma habitual de hipertiroidismo autoinmune) y la enfermedad de Addison (un tipo de insuficiencia suprarrenal). Antes de que se describieran los autoanticuerpos contra la insulina se pensaba que el sistema inmunitario simplemente no reaccionaba a los autoantígenos.
2. Ante la observación de que en los pacientes tratados con insulina se inducía la formación de anticuerpos con una elevada afinidad por la insulina, Berson y Yalow llegaron a la conclusión de que estos anticuerpos podrían utilizarse para determinar la cantidad de insulina plasmática. En la figura 47-1 se muestra el principio de un radioinmunoensayo y cómo se utiliza para medir la concentración de una hormona (u otras sustancias químicas). Si se incuban cantidades crecientes de una hormona radiomarcada junto con un anticuerpo frente a esa hormona, la cantidad de hormona marcada que se une a anticuerpo permite trazar un gráfico de saturación (v. fig. 47-1*A*). Si a continuación se añade hormona *no marcada* a la mezcla de incubación, quedará menos hormona radiomarcada unida a los anticuerpos a medida que la hormona sin marcar ocupa su lugar. Cuanta más hormona no marcada se añada, menos hormona marcada se encontrará unida a los anticuerpos (v. fig. 47-1*B*). Se puede crear una curva de desplazamiento al representar en un gráfico la cantidad de hormona radiomarcada que está unida con el anticuerpo formando un complejo frente a la concentración de hormona no marcada que se añade (v. fig. 47-1*C*). Esta curva de desplazamiento puede utilizarse para estimar la cantidad de hormona presente en muestras desconocidas. La estimación solo será precisa en caso de que se cumplan dos supuestos: primero, que en la mezcla desconocida no haya nada más que se pueda unir al anticuerpo que la hormona estudiada, y segundo, que en la mezcla desconocida no haya nada que interfiera en la unión normal de la hormona con el anticuerpo.

Con frecuencia se pueden obtener anticuerpos altamente específicos de la estructura química de interés. Además, estos anticuerpos presentan una afinidad lo bastante elevada como para unirse a cantidades mínimas de hormona circulante en la sangre. Así, los radioinmunoensayos, y adaptaciones más recientes que sustituyen la radiactividad por la quimioluminiscencia o detección enzimática, se han convertido en herramientas analíticas muy potentes y populares. En la actualidad se utilizan los radioinmunoensayos en la determinación de casi todas las hormonas, así como muchos fármacos, virus y toxinas. Gran parte de lo que se sabe sobre la fisiología de la secreción y acción de las hormonas se debe al uso de la metodología del radioinmunoensayo. Yalow compartió el Premio Nobel de Medicina o Fisiología en 1977 por el descubrimiento del radioinmunoensayo (Berson falleció antes de que le fuera concedida esta distinción). N47-1

Las hormonas pueden tener acciones complementarias y antagónicas

La regulación de muchas funciones fisiológicas complejas requiere la **acción complementaria** de varias hormonas. Este principio se cumple tanto para la homeostasis a corto plazo como para procesos a más largo plazo. Por ejemplo, la adrenalina, el cortisol y el

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N47-1 Rosalyn Yalow

Para obtener más información sobre Rosalyn Yalow y el trabajo que la hizo merecedora del Premio Nobel, visite http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1977/# (consultado en septiembre de 2014).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

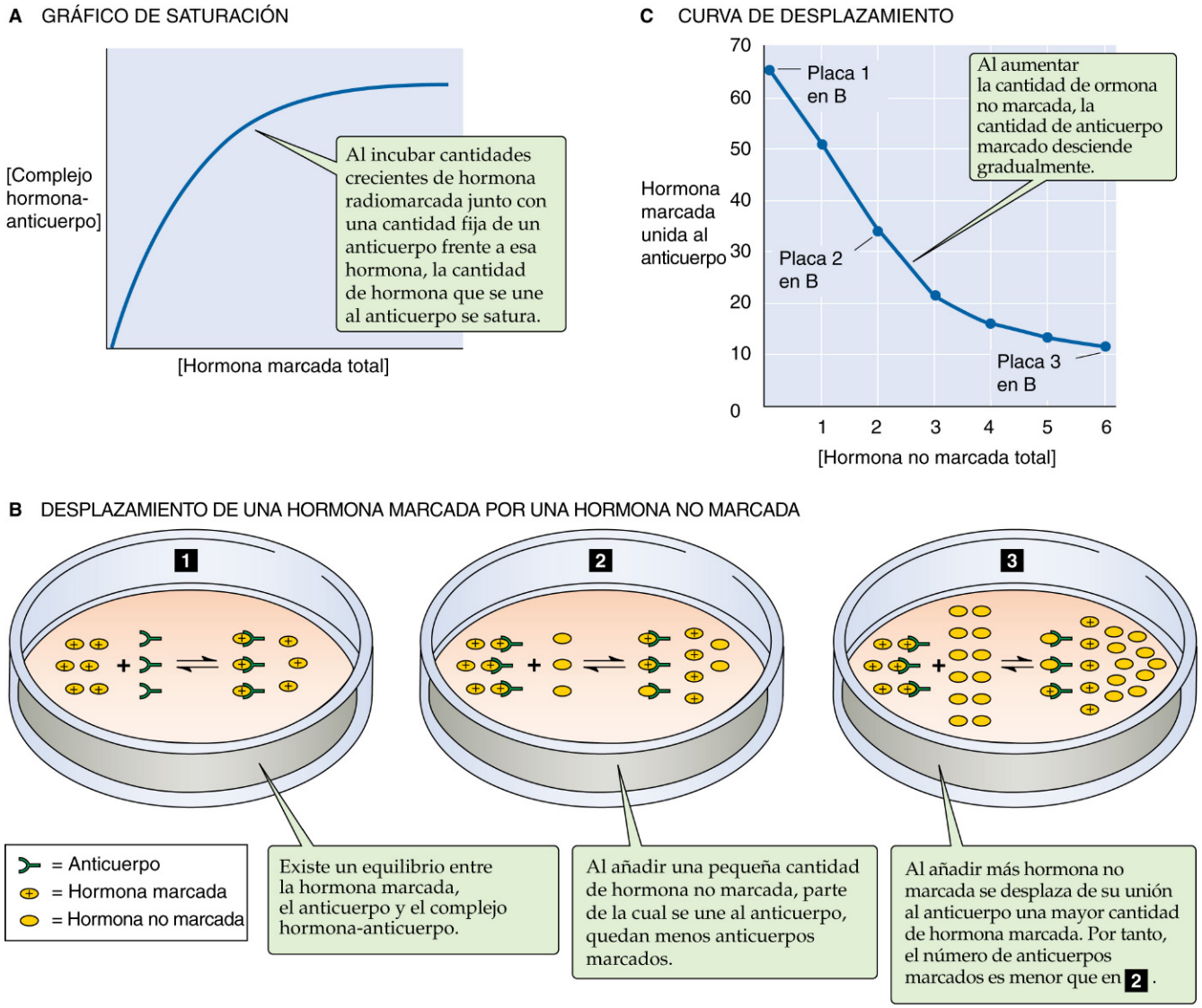


Figura 47-1 Principios del radioinmunoensayo.

glucagón contribuyen todos ellos a la respuesta del cuerpo ante un episodio breve de ejercicio físico intenso (p. ej., nadar los 50 metros mariposa o correr los 100 metros lisos). En ausencia de cualquiera de estas hormonas, la realización del ejercicio se vería gravemente afectada y, lo que es aún más grave, podría aparecer una hipoglucemia y una hiperpotasemia (aumento de la concentración plasmática de K^+). A más largo plazo, la GH, la insulina, el IGF-1, la hormona tiroidea y los esteroides sexuales son necesarios para un crecimiento normal. La deficiencia de GH, IGF-1 u hormona tiroidea da lugar a enanismo. La deficiencia de esteroides sexuales, cortisol o insulina provoca trastornos del crecimiento menos graves.

La integración de la actuación hormonal también puede incluir hormonas que ejerzan **acciones antagónicas.** En este caso, el efecto general sobre un órgano diana dependerá del equilibrio entre las influencias opuestas. Un ejemplo de ello son los efectos contrapuestos de la insulina y el glucagón sobre la glucemia. La insulina reduce los niveles de glucosa al *inhibir* la glucogenólisis y la gluconeogénesis en el hígado, así como al estimular la captación de glucosa por parte del músculo y del tejido adiposo. Por el contrario, el glucagón *estimula* la glucogenólisis y la gluconeogénesis hepáticas. Mientras que el glucagón aparentemente no antagoniza directamente la captación de glucosa por el músculo o la grasa, la adrenalina (que, al igual que el glucagón, se libera como respuesta a la hipoglucemia) sí lo hace. El equilibrio del funcionamiento tisular por medio de mecanismos efectores humorales opuestos parece ser una importante estrategia reguladora para perfeccionar el control de muchas funciones celulares.

La regulación endocrina tiene lugar mediante un control por retroalimentación

La clave de cualquier sistema regulador es su capacidad para detectar cuándo debe aumentar o reducir su actividad. En el caso del sistema endocrino, esta función se consigue mediante el control por retroalimentación de la secreción hormonal (fig. 47-2*A*). La célula secretora de hormona funciona como un «sensor» que controla constantemente la concentración circulante de alguna variable regulada. Esta variable puede ser un factor metabólico (p. ej., la concentración de glucosa) o la actividad de otra hormona. Cuando la glándula endocrina detecta que hay demasiada cantidad (o demasiado poca) de la variable regulada circulando en la sangre, responde reduciendo (o incrementando) el ritmo de secreción hormonal. A su vez, esta respuesta afecta al comportamiento metabólico o secretor del tejido diana, que puede o

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

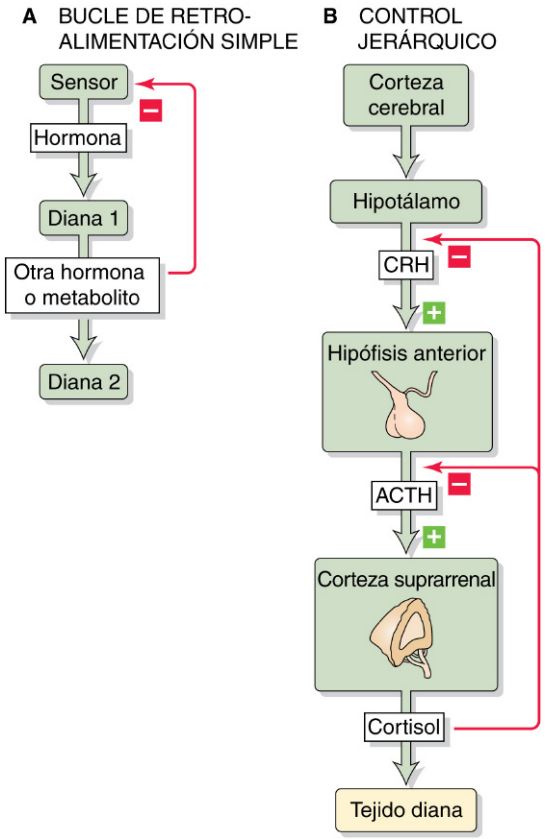


Figura 47-2 Control por retroalimentación de la secreción hormonal. **A,** Un sensor (p. ej., una célula β de un islote pancreático) detecta una cierta variable regulada (p. ej., glucemia) y responde modulando su secreción de una hormona (p. ej., insulina). A su vez, esta hormona actúa sobre la diana 1 (p. ej., el hígado o el músculo) para modular su producción de otra hormona o de un metabolito (p. ej., reducir la glucemia), lo que puede afectar a la diana 2 (p. ej., reducir la glucosa disponible en el cerebro). Además, la otra hormona o metabolito ejerce una retroalimentación sobre la célula original que actúa como sensor. **B,** Bajo la influencia de la corteza cerebral, el hipotálamo libera CRH, que estimula la liberación de ACTH por la hipófisis anterior, que a su vez estimula la corteza suprarrenal para que libere cortisol. El cortisol actúa sobre una serie de órganos efectores. Además, el cortisol ejerce una retroalimentación tanto sobre la hipófisis anterior como sobre el hipotálamo.

bien transmitir la información directamente de vuelta a la célula que actúa como sensor, o estimular alguna otra célula que acabe indicando al sensor si el cambio de funcionamiento de la glándula endocrina ha sido eficaz.

Un ejemplo sencillo es la secreción de insulina por las células β del páncreas. Los aumentos en la concentración plasmática de glucosa son detectados por la célula β, que responde secretando insulina. El aumento de insulina plasmática actúa sobre el hígado, reduciendo la síntesis de glucosa, y sobre el músculo, favoreciendo el almacenamiento de glucosa. A consecuencia de ello se reduce la concentración plasmática de glucosa, y este descenso es detectado por la célula β, que reduce el ritmo de secreción de insulina. Este mecanismo supone un sistema de retroalimentación muy sencillo. Existen otros sistemas mucho más complejos; sin embargo, incluso un sistema tan simple implica el reconocimiento de dos señales en la circulación. El hígado y el músculo reconocen el aumento en la concentración de insulina plasmática como una señal, y la célula β del páncreas (responsable de la secreción de insulina) reconoce el aumento o descenso de la glucemia como la otra señal. En cada caso, el sistema sensor de un tejido específico está asociado a un sistema efector que transduce la señal para producir la respuesta biológica adecuada.

La regulación endocrina puede estar controlada de forma jerárquica

Al enfrentarse a un factor estresante (p. ej., una infección grave o una pérdida masiva de sangre), la corteza cerebral estimula al hipotálamo para que libere un neuropéptido llamado hormona liberadora de corticotropina (CRH; v. fig. 47-2*B*). Tras ser transportada por el sistema portal hipofisario (vasos sanguíneos que conectan el hipotálamo con la hipófisis anterior), la CRH estimula a la hipófisis anterior para que libere otra hormona, la ACTH, que a su vez estimula a las células de la corteza suprarrenal para que sinteticen cortisol. El cortisol regula el tono vascular, así como las funciones metabólicas y de crecimiento de una serie de tejidos.

Esta *respuesta al estrés* implica, por tanto, a la corteza cerebral, al *tejido neuroendocrino* especializado del **hipotálamo** y a dos glándulas, la hipófisis y la corteza suprarrenal. Este control jerárquico se regula por retroalimentación, igual que en la sencilla regulación por retroalimentación entre la concentración plasmática de glucosa y la insulina. En este eje CRH–ACTH–cortisol, la retroalimentación puede tener lugar a distintos niveles. El cortisol inhibe la producción de CRH por el hipotálamo, así como la sensibilidad de la hipófisis a una cantidad normal de CRH, que reduce directamente la liberación de ACTH.

La retroalimentación en los sistemas endocrinos con un control jerárquico puede ser muy compleja y a menudo implica la interacción entre el SNC y el sistema endocrino. Otros ejemplos son la regulación del ciclo menstrual (v. págs. 1110-1116) y la regulación de la secreción de GH (v. págs. 992-994).

Entre todos los tejidos endocrinos clásicos, la **hipófisis** ejerce una función especial (fig. 47-3). Localizada en la base del encéfalo, justo por debajo del hipotálamo, la hipófisis descansa en una cavidad en forma de silla de montar llamada silla turca, cuyas paredes anterior, posterior e inferior son óseas y que está separada de los senos venosos, localizados a ambos lados, por un tejido fibroso. La hipófisis humana tiene un lóbulo anterior y uno posterior. Gracias a sus conexiones vasculares y nerviosas, la hipófisis comunica e integra mecanismos homeostáticos neurales y endocrinos. La hipófisis es un tejido altamente vascularizado. La hipófisis posterior recibe sangre arterial, mientras que la hipófisis anterior solo recibe sangre portal venosa a través de la eminencia media. El **sistema portal hipofisario** tiene especial importancia en el transporte de neuropéptidos desde el hipotálamo y el tallo hipofisario hasta la hipófisis anterior.

La hipófisis anterior regula la reproducción, el crecimiento, el metabolismo energético y la respuesta al estrés

El tejido glandular del lóbulo anterior de la hipófisis sintetiza y secreta seis hormonas peptídicas: GH, TSH, ACTH, LH, FSH y PRL. En cada caso, la secreción de estas hormonas está controlada por hormonas liberadoras hipotalámicas (tabla 47-2). Estas hormonas liberadoras se originan en neuronas de pequeño diámetro situadas principalmente en la porción «periventricular» del hipotálamo que rodea al tercer ventrículo (v. págs. 275-277). Estas neuronas de pequeño tamaño sintetizan las hormonas liberadoras y las vierten en la eminencia media y el tallo hipofisario, donde difunden hacia el interior de unos capilares permeables que no forman parte de la barrera hematoencefálica (v. págs. 284-287). A continuación, las hormonas liberadoras viajan por las venas portales hipofisarias hasta la hipófisis anterior. Una vez allí, un factor liberador (p. ej., GHRH) estimula a las células especializadas para que liberen una hormona peptídica concreta (p. ej., GH) a la

booksmedicos.org

booksmedicos.org

TABLA 47-2 Hormonas hipotalámicas e hipofisarias

HIPÓFISIS ANTERIOR			
FACTOR LIBERADOR (INHIBIDOR) PRODUCIDO POR EL HIPOTÁLAMO	**CÉLULAS DIANA EN LA HIPÓFISIS ANTERIOR**	**HORMONA LIBERADA POR LA HIPÓFISIS ANTERIOR**	**DIANA DE LA HORMONA DE LA HIPÓFISIS ANTERIOR**
GHRH (inhibida por la somatostatina)	Somatotropas	GH	Estimula la producción de IGF-1 por múltiples tejidos somáticos, sobre todo el hígado
TRH	Tirotropas	TSH	Células foliculares de la tiroides, estimuladas para que produzcan hormona tiroidea
CRH	Corticotropas	ACTH	Células fasciculadas y reticulares de la corteza suprarrenal, para que produzcan corticoides
GnRH	Gonadotropas	FSH	Células foliculares del ovario, para que produzcan estrógenos y progestágenos Células de Sertoli, para que inicien la espermatogénesis
GnRH	Gonadotropas	LH	Células de Leydig, para que produzcan testosterona
(Inhibida por la dopamina)	Lactotropas	PRL	Glándulas mamarias; inician y mantienen la producción de leche

HIPÓFISIS POSTERIOR		
HORMONA SINTETIZADA EN EL HIPOTÁLAMO	**HORMONA LIBERADA HACIA LA HIPÓFISIS POSTERIOR**	**DIANA DE LA HORMONA DE LA HIPÓFISIS POSTERIOR**
ADH	ADH	Túbulo colector, para que aumente su permeabilidad al agua
OT	OT	Útero, para que se contraiga Glándula mamaria, para que expulse la leche

GnRH, hormona liberadora de gonadotropinas; OT, oxitocina.

circulación sistémica. La función integradora de la hipófisis anterior se pone de manifiesto por el hecho de que la diana principal de cuatro de las hormonas de la hipófisis anterior (TSH, ACTH y LH/FSH) es otro tejido endocrino. Así, estas cuatro hormonas de la hipófisis anterior son en sí mismas «hormonas liberadoras» que desencadenan la secreción de hormonas específicas. Por ejemplo, la TSH induce la síntesis y liberación de hormonas tiroideas por las células foliculares de la glándula tiroides. El mecanismo por el cual la hipófisis regula estas glándulas endocrinas se comenta detalladamente en los capítulos 48, 49 y 50.

La GH también actúa como factor liberador en el sentido de que regula la producción de otra hormona, el IGF-1. El IGF-1 se produce principalmente en tejidos *no* endocrinos (p. ej., hígado, riñón, músculo y cartílago). Aun así, el IGF-1 circulante ejerce una retroalimentación sobre el hipotálamo para reducir los niveles de GHRH y sobre la hipófisis para inhibir la secreción de GH. En este sentido, el eje GH—IGF-1 es similar a los ejes de las vías hipofisarias clásicas, como el eje hormona liberadora de tirotropina (TRH)—TSH.

La regulación de la secreción de PRL difiere con respecto a las demás hormonas de la hipófisis anterior en que aún no se ha identificado ningún mecanismo de retroalimentación endocrino. En los seres humanos, la hipófisis secreta **PRL** a unos niveles relativamente bajos durante toda la vida. Sin embargo, su principal acción biológica solo tiene importancia para las mujeres durante la lactancia. Aunque la PRL no forma parte de ningún sistema de *retroalimentación* identificado, su liberación se encuentra controlada. Por inercia, la hipófisis anterior secretaría unos niveles elevados de PRL; no obstante, esta secreción se encuentra normalmente inhibida por la dopamina (DA) del hipotálamo (v. págs. 993-994). Cuando se estimula la mama, las aferencias neurales inhiben la liberación de DA por el hipotálamo, inhibiendo así la liberación del inhibidor y permitiendo que se desarrolle la lactancia. Existen receptores de PRL en muchos otros tejidos distintos de la mama, pero no se han identificado otras acciones fisiológicas aparte de la lactancia.

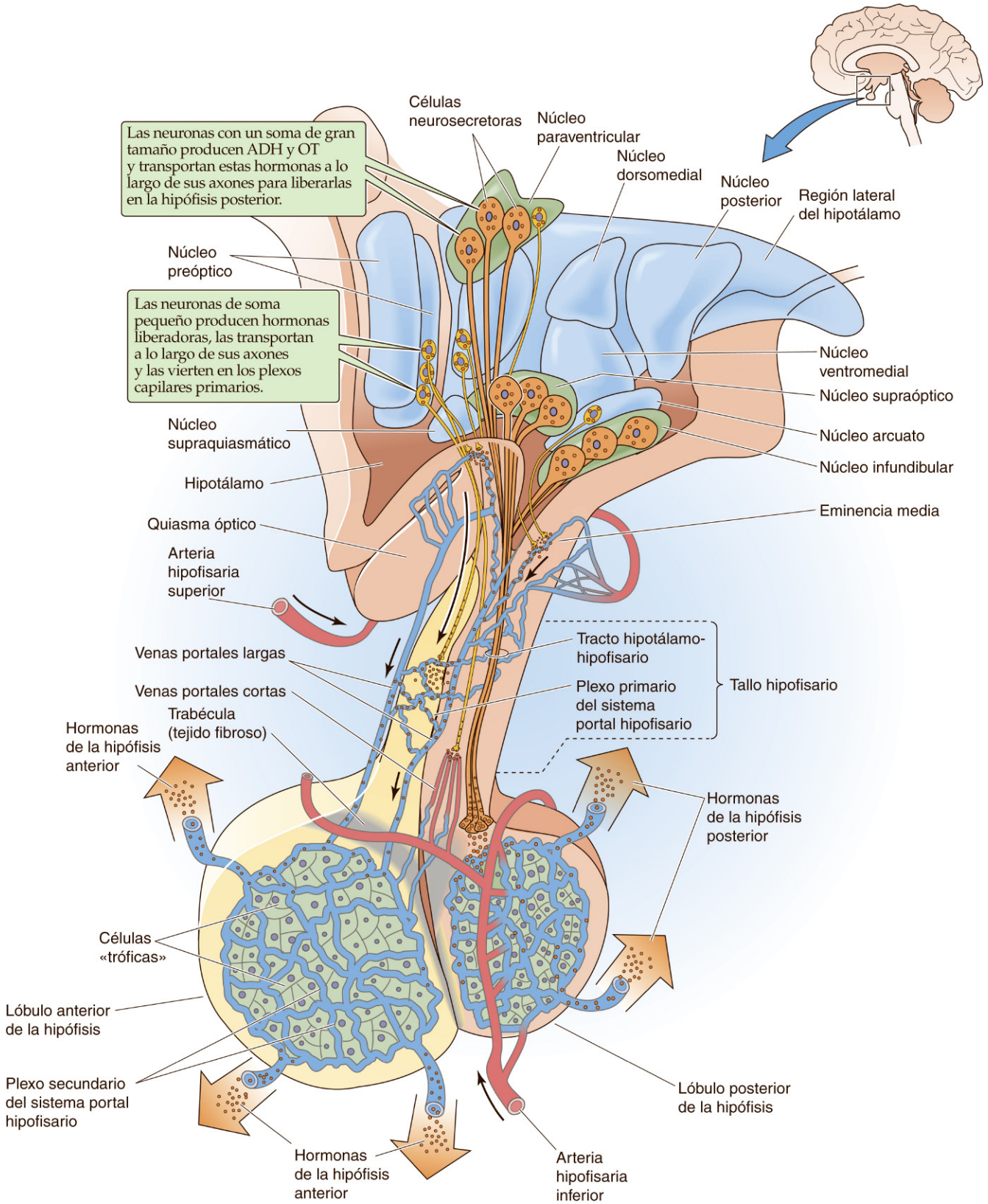
La hipófisis posterior regula el equilibrio hídrico y la contracción uterina

A diferencia de la hipófisis anterior, el lóbulo posterior de la hipófisis forma parte del encéfalo. La hipófisis posterior (o neurohipófisis) contiene las terminaciones nerviosas de neuronas de *gran* diámetro cuyos somas se encuentran en los núcleos supraópticos y paraventriculares del hipotálamo (v. fig. 47-3). Es conveniente recordar que las neuronas hipotalámicas que producen factores liberadores, que actúan sobre las células «tróficas» de la hipófisis anterior, son neuronas de *pequeño* tamaño. Las neuronas hipotalámicas de gran diámetro sintetizan hormona antidiurética (ADH) y oxitocina, y posteriormente transportan estas hormonas a través de sus axones para acabar liberándolas en la hipófisis posterior. De esta forma, al igual que la hipófisis anterior, la hipófisis posterior libera hormonas peptídicas. También como en la hipófisis anterior, la liberación de estas hormonas está controlada en última instancia por el hipotálamo. Existe la diferencia de que los axones hipotalámicos que viajan hasta la hipófisis posterior sustituyen tanto el transporte de los factores liberadores por el sistema portal hipofisario como la síntesis de hormonas por las células «tróficas»

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org



booksmedicos.org

booksmedicos.org

Figura 47-3 Eje hipotálamo-hipofisario. La hipófisis contiene realmente dos glándulas: la hipófisis anterior y la posterior (o neurohipófisis). Aunque en ambos casos el hipotálamo controla la secreción hormonal hipofisaria, los mecanismos son muy distintos. *Hipófisis anterior:* unas neuronas de soma pequeño del hipotálamo secretan *factores liberadores* e *inhibidores* hacia un rico plexo de capilares en forma de embudo que penetran en la eminencia media y rodean el receso infundibular. Los cuerpos celulares de estas neuronas se encuentran en varios núcleos que rodean el tercer ventrículo. Entre ellos se encuentra el núcleo arcuato, los núcleos paraventricular y ventromedial y las regiones preóptica y periventricular mediales. Los capilares (plexo primario), que no pertenecen a la barrera hematoencefálica, confluyen en venas portales *largas* que transportan los factores liberadores e inhibidores por el tallo hipofisario hasta la hipófisis anterior. Otras neuronas secretan sus factores liberadores en un plexo capilar localizado muy por debajo del tallo hipofisario; las venas portales *cortas* llevan estos factores liberadores hasta la hipófisis anterior. Una vez allí, las venas portales se dividen para formar el plexo capilar secundario de la hipófisis anterior y transportar los factores liberadores e inhibidores a las células «tróficas» que secretan las hormonas de la hipófisis anterior (GH, TSH, ACTH, LH, FSH y PRL), que acceden a la circulación sistémica y se distribuyen por todo el cuerpo. *Hipófisis posterior:* unas neuronas de gran tamaño situadas en los núcleos paraventricular y supraóptico del hipotálamo sintetizan directamente las hormonas ADH y oxitocina (OT). Estas hormonas viajan por los axones de las neuronas hipotalámicas hasta la hipófisis posterior, donde los terminales nerviosos liberan las hormonas, junto con los neurotransmisores, en un rico plexo vascular.

de la hipófisis anterior. A pesar de que la hipófisis posterior forma parte del encéfalo, se trata de uno de los denominados órganos circunventriculares (v. págs. 284-285), cuyos vasos atraviesan la barrera hematoencefálica y permiten que la ADH y la oxitocina secretadas lleguen a la circulación sistémica.

La **ADH** (o arginina-vasopresina, AVP) es una hormona neuropeptídica que actúa sobre los túbulos colectores renales aumentando la reabsorción de agua (v. págs. 817-820). La **oxitocina (OT)** es el otro neuropéptido secretado por la hipófisis posterior. Sin embargo, su principal acción biológica está relacionada con la estimulación de la contracción del músculo liso uterino durante el parto (v. págs. 1145-1146) y de la glándula mamaria durante la lactancia (v. pág. 1150).

Estas dos hormonas de la hipófisis posterior parecen tener un predecesor común (la vasotocina) en anfibios y otras especies inferiores a los mamíferos. Las dos hormonas peptídicas secretadas por la hipófisis posterior son sintetizadas por neuronas hipotalámicas en forma de una molécula precursora que es transportada a lo largo de los axones de las neuronas hipotalámicas hasta la hipófisis posterior. En el caso de la ADH, la proteína precursora es la proneurofisina II (v. pág. 845 y fig. 40-8), mientras que la proneurofisina I es la precursora de la oxitocina. En cada caso, la escisión del precursor tiene lugar durante el transporte por los axones desde el hipotálamo hasta la hipófisis posterior. En el momento en que la neurohormona activa (p. ej., ADH) se secreta, su neurofisina residual es cosecretada estequiométricamente. La presencia de defectos en el procesamiento del precursor neurofisina puede originar defectos en la secreción de la hormona activa. En el caso de la ADH, el resultado sería una diabetes insípida parcial o completa.

HORMONAS PEPTÍDICAS

Las células endocrinas especializadas sintetizan, almacenan y secretan hormonas peptídicas

Organismos tan primitivos como los hongos secretan proteínas o péptidos en un intento de responder a su entorno y modificarlo. En organismos más complejos, las hormonas peptídicas tienen una importante función sobre el desarrollo, así como otras funciones reguladoras. La transcripción de las hormonas peptídicas está controlada por elementos de tipo *cis* y *trans* (v. pág. 78). Cuando la transcripción se encuentra activa, el ARN mensajero (ARNm) es procesado en el núcleo y el mensaje al que se ha añadido una caperuza se desplaza al citosol, donde se asocia a los ribosomas del retículo endoplásmico rugoso. El destino de estos péptidos es ser secretados porque una *secuencia señalizadora* de aminoácidos (v. pág. 28) presente cerca del extremo N-terminal dirige a la proteína hacia el retículo endoplásmico mientras la proteína sigue asociada al ribosoma.

Con leves modificaciones, la **vía secretora** ilustrada en la figura 2-18 sirve para describir la síntesis, procesamiento, almacenamiento y secreción de péptidos por una amplia variedad de tejidos endocrinos. Una vez la proteína se encuentra en la luz del retículo endoplásmico, su procesamiento (p. ej., glucosilación o degradación proteolítica adicional) da lugar a la hormona madura y biológicamente activa. Este procesamiento tiene lugar en un contexto muy dinámico. En primer lugar, la proteína se transfiere al dominio *cis* del aparato de Golgi, después atraviesa el dominio *trans* del aparato de Golgi y por último pasa a la vesícula secretora (o gránulo secretor) unida a la membrana, donde la hormona madura se almacena antes de ser secretada. Esta vía se denomina **vía regulada** de la síntesis hormonal, ya que los estímulos externos pueden desencadenar la liberación de la hormona almacenada en el gránulo secretor por parte de la célula, así como aumentar la síntesis de más hormona. Por ejemplo, la unión de GHRH a las células somatotropas induce la liberación de GH.

Una segunda vía de síntesis hormonal es la **vía constitutiva.** En esta, la secreción tiene lugar de un modo más directo desde el retículo endoplásmico o las vesículas formadas en el dominio *cis* del Golgi. La secreción de hormona tanto madura como parcialmente procesada por la vía constitutiva tiene una respuesta menos intensa a los estímulos secretores que la vía regulada.

Tanto en la vía regulada como en la constitutiva, el final común consiste en la fusión de la membrana vesicular con la membrana plasmática (exocitosis del contenido vesicular) para secretar la hormona. En general, la vía regulada puede secretar una mayor cantidad de hormona (a demanda) que la constitutiva. Sin embargo, aunque reciba el estímulo para secretar su hormona peptídica, la célula normalmente secreta solo una pequeña cantidad de la hormona total presente en los gránulos secretores. Para mantener esta reserva secretora, muchas células endocrinas aumentan su síntesis de hormonas peptídicas como respuesta a los mismos estímulos que desencadenan su secreción.

Las hormonas peptídicas se unen a receptores de la superficie celular y activan una serie de sistemas de transducción de señales

Una vez secretadas, la mayoría de las hormonas peptídicas circulan libremente en la sangre. Como se indicó anteriormente, esta ausencia de proteínas transportadoras contrasta con la situación de las hormonas esteroideas y tiroideas, que circulan unidas a proteínas plasmáticas. El IGF-1 y el IGF-2 son la excepción a esta regla: existen al menos seis proteínas plasmáticas a las que se unen estos factores de crecimiento peptídicos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

TABLA 47-3 Hormonas peptídicas y sus vías de transducción de señales

AGONISTAS	RECEPTOR	ENZIMA ASOCIADA	SEGUNDO MENSAJERO
PTH	Acoplado a $G\alpha_s$	Adenilato-ciclasa	AMPc
Angiotensina II	Acoplado a $G\alpha_i$	Adenilato-ciclasa (inhibida)	AMPc
ADH, angiotensina II, TRH	Acoplado a $G\alpha_q$	PLC	IP_3 y DAG
Angiotensina II	Acoplado a G_i/G_o	PLA_2	Metabolitos del ácido araquidónico
ANP	Guanilato-ciclasa	Guanilato-ciclasa	GMPc
Insulina, IGF-1, IGF-2, EFG, PDGF	Tirosina-cinasa	Tirosina-cinasa	Fosfoproteínas
GH, eritropoyetina, LIF	Asociado a la tirosina-cinasa	Familia JAK/STAT de tirosina-cinasas	Fosfoproteínas

ANP, péptido natriurético auricular; EGF, factor de crecimiento epidérmico; LIF, factor inhibidor de la leucemia; STAT, transductor de señal y activador de la transcripción.

Al circular en la sangre, las hormonas peptídicas se encuentran con receptores en la superficie de las células diana. Estos receptores son proteínas intrínsecas de membrana que se unen a la hormona con una gran afinidad (normalmente la K_D o constante de disociación oscila entre 10^{-8} y 10^{-12} M). En la figura 47-4 se ofrecen ejemplos de varios tipos de receptores de hormonas peptídicas. Todos estos receptores ya se han presentado en el capítulo 3. Gracias a la clonación molecular se conoce la secuencia principal de la mayoría de los receptores de hormonas peptídicas; se han sintetizado receptores mutantes y se han comparado las propiedades de los receptores nativos con los mutantes para valorar los requisitos estructurales básicos para el funcionamiento del receptor. A pesar de este trabajo tan brillante se sabe muy poco sobre la estructura tridimensional de estas proteínas de membrana y sobre cómo se transmite el mensaje de la hormona que se ha unido al receptor hasta la superficie interna de la membrana celular. No obstante, independientemente de los detalles, la ocupación del receptor puede activar muchos sistemas diferentes de transducción de señales intracelulares (tabla 47-3) que transfieren la señal de la activación celular desde la cara interna de la membrana hasta las dianas intracelulares. El receptor hace de vínculo entre una hormona extracelular específica y la activación de un sistema de transducción de señales específico. En el capítulo 3 se comentó cada uno de estos sistemas de transducción de señales. En el capítulo que nos ocupa se revisarán brevemente los distintos sistemas de transducción de señales mediante los cuales actúan las hormonas peptídicas.

Proteínas G acopladas a adenilato-ciclasa El AMP cíclico (AMPc), prototipo del segundo mensajero, fue descubierto durante una investigación del efecto del glucagón sobre la glucogenólisis hepática. Además de ejercer una función sobre la acción hormonal, el AMPc está implicado en procesos tan variados como la activación de los linfocitos, la desgranulación de los mastocitos e incluso la agregación del moho mucilaginoso.

Como se resume en la figura 47-4*A*, la unión de la hormona adecuada (p. ej., PTH) a su receptor inicia una cascada de acontecimientos (v. págs. 56-57): 1) activación de una proteína G heterotrimérica (α_s o α_i); 2) activación (por α_s) o inhibición (por α_i) de una adenilato-ciclasa unida a la membrana; 3) formación de AMPc intracelular a partir de ATP, catalizado por la adenilato-ciclasa; 4) unión del AMPc a la enzima proteína-cinasa A (PKA); 5) separación de las dos subunidades catalíticas de la PKA a partir de las dos subunidades reguladoras; 6) fosforilación de los residuos de *serina* y *treonina* en una serie de enzimas celulares y otras proteínas por las unidades catalíticas libres de la PKA que ya no están reprimidas, y 7) modificación de la función celular debida a estas fosforilaciones.

CUADRO 47-2 Seudohipoparatiroidismo

En vista de que las proteínas G forman parte del sistema de señalización implicado en numerosas respuestas hormonales, es de esperar que las alteraciones moleculares de las proteínas G afecten a muchos sistemas de señalización. En el trastorno llamado **seudohipoparatiroidismo,** el principal defecto consiste en una anomalía en la subunidad estimuladora α (α_s) de una proteína G heterotrimérica. La consecuencia es un deterioro en la capacidad de la PTH para regular la homeostasis del calcio y el fósforo en el cuerpo (v. págs. 1058-1063). Los pacientes que sufren este trastorno presentan unos niveles plasmáticos bajos de calcio y altos de fosfato, igual que los pacientes que han sido sometidos a la extirpación quirúrgica de las paratiroides. Sin embargo, los pacientes con seudohipoparatiroidismo tienen unas concentraciones **elevadas** de PTH circulante; la hormona no puede actuar normalmente sobre su tejido diana, de ahí el término *seudohipoparatiroidismo*. Estos sujetos también tienen un riesgo elevado de hipotiroidismo, así como de disfunción gonadal. Estas alteraciones endocrinas añadidas se deben al mismo defecto de la señalización.

La activación termina de dos formas. Primera: las fosfodiesterasas de la célula degradan el AMPc. Segunda: las fosfoproteína-fosfatasas específicas de *serina/treonina* pueden desfosforilar las enzimas y proteínas previamente fosforiladas por la PKA (cuadro 47-2).

Proteínas G acopladas a fosfolipasa C Como se resume en la figura 47-4*B*, la unión de la hormona peptídica adecuada (p. ej., ADH) a su receptor inicia la siguiente cascada de acontecimientos (v. págs. 58-61): 1) activación de la $G\alpha_q$; 2) activación de una fosfolipasa C (PLC) unida a la membrana, y 3) escisión del fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato (PIP_2) por la PLC, generando *dos* moléculas de señalización, el inositol 1,4,5-trisfosfato (IP_3) y el diacilglicerol (DAG).

La rama IP_3 de la vía incluye: 4a) la unión del IP_3 a un receptor de la superficie citosólica del retículo endoplásmico; 5a) la liberación de Ca^{2+} a partir de los almacenes internos, lo que multiplica la concentración de Ca^{2+} intracelular, y 6a) la activación de cinasas dependientes de Ca^{2+} (p. ej., proteína-cinasas dependientes de Ca^{2+}-calmodulina, proteína-cinasa C [PKC]) por el aumento de la concentración de Ca^{2+} intracelular.

La rama DAG de la vía incluye: 4b) la activación alostérica de la PKC por el DAG (la actividad de esta enzima también se estimula por el aumento de la concentración de Ca^{2+} intracelular), y 5b) la fosforilación de una serie de proteínas por la PKC, que se activa

booksmedicos.org

booksmedicos.org

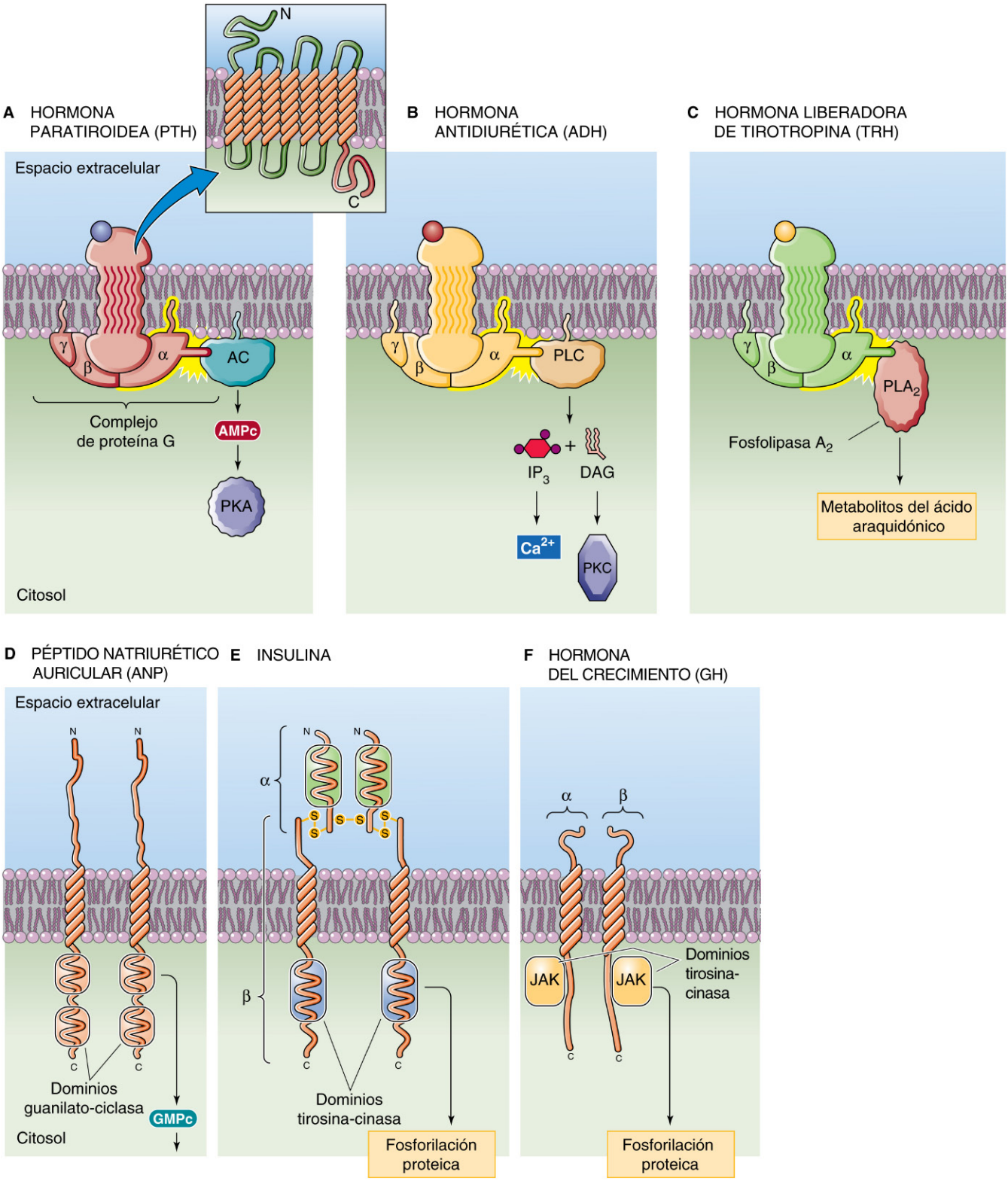


Figura 47-4 Receptores y cascadas de hormonas peptídicas. AC, adenilato-ciclasa.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

en el plano de la membrana celular. Un ejemplo de hormona cuyas acciones se encuentran mediadas en parte por el DAG es la TSH.

Proteínas G acopladas a fosfolipasa A_2 Como se resume en la figura 47-4*C*, algunas hormonas peptídicas (p. ej., TRH) activan la fosfolipasa A_2 (PLA_2) mediante la siguiente cascada (v. págs. 58-61): 1) activación de $G\alpha_q$ o $G\alpha_{11}$; 2) estimulación de la PLA_2 unida a la membrana por la $G\alpha$ activada; 3) escisión de los fosfolípidos de membrana por la PLA_2 dando lugar a lisofosfolípido y ácido araquidónico, y 4) conversión (mediante varias enzimas) del ácido araquidónico en una serie de eicosanoides biológicamente activos (p. ej., prostaglandinas, prostaciclinas, tromboxanos y leucotrienos).

Guanilato-ciclasa Otras hormonas peptídicas (p. ej., el péptido natriurético auricular) se unen a un receptor (v. fig. 47-4*D*) que es en sí mismo una guanilato-ciclasa que convierte el GTP citoplásmico en GMPc (v. págs. 66-67). A su vez, el GMPc puede activar las cinasas, fosfatasas o canales iónicos dependientes de GMPc.

Receptores tirosina-cinasa En el caso de algunas hormonas peptídicas, en particular la insulina y el IGF-1 y el IGF-2, el propio receptor de la hormona (v. fig. 47-4*E*) posee actividad tirosina-cinasa (v. págs. 68-70). Esta también es una propiedad de otros factores de crecimiento, como el PDGF y el factor de crecimiento epidérmico. La ocupación del receptor por la hormona adecuada aumenta su actividad cinasa. En el caso del receptor de la insulina y del IGF-1, entre otros, esta cinasa autofosforila tirosinas en el propio receptor, así como ciertos sustratos contenidos en el citosol, iniciando así una cascada de fosforilaciones.

Receptores asociados a la tirosina-cinasa Algunas hormonas peptídicas (p. ej., GH) se unen a un receptor que, al estar ocupado, activa una tirosina-cinasa citoplásmica (v. fig. 47-4*F*), como la familia de cinasas JAK (cinasa Janus u otras) (v. págs. 70-71). Como sucedía con los receptores tirosina-cinasa, la activación de estas cinasas asociadas al receptor inicia una cascada de fosforilaciones.

HORMONAS AMÍNICAS

Las hormonas amínicas se sintetizan a partir de tirosina y triptófano

Se reconocen cuatro hormonas amínicas principales. La médula suprarrenal produce las catecolaminas **adrenalina** y **noradrenalina** a partir del aminoácido tirosina (v. fig. 13-8*C*). Estas hormonas son las principales hormonas activas producidas por el sistema endocrino. Además de actuar como hormona, la noradrenalina también funciona como neurotransmisor en el SNC (v. pág. 312) y en las neuronas simpáticas posganglionares (v. págs. 342-343). La **dopamina,** que también se sintetiza a partir de la tirosina, actúa como neurotransmisor en el SNC (v. pág. 313); también se produce en otros tejidos, pero su función fuera del sistema nervioso no está del todo clara. Por último, la **serotonina** se sintetiza a partir del triptófano (v. fig. 13-8*B*) en células endocrinas situadas en la mucosa intestinal. Se supone que la serotonina actúa a nivel local regulando tanto la función motora como la secretora del intestino, y también funciona como neurotransmisor en el SNC (v. págs. 312-313).

La **médula suprarrenal** humana secreta principalmente adrenalina (v. págs. 1030-1033). Los productos finales se almacenan en vesículas llamadas **gránulos cromafines.** La secreción de catecolaminas por la médula suprarrenal parece estar mediada completamente por la estimulación de la división simpática del sistema nervioso autónomo (v. pág. 343). A diferencia de lo que sucede con muchas hormonas peptídicas, en las que la concentración circulante de la hormona (p. ej., TSH) retroalimenta de forma negativa la secreción de la hormona liberadora (p. ej., TRH), las hormonas amínicas no poseen este tipo de sistema de retroalimentación jerárquico. En vez de ello, la retroalimentación de las hormonas amínicas es indirecta. El centro de control superior no detecta los niveles circulantes de hormonas amínicas (p. ej., adrenalina) sino un efecto final fisiológico de la hormona amínica (p. ej., presión arterial; v. págs. 534-536). El sensor del efecto final puede ser un receptor periférico (p. ej., receptores de estiramiento) que se comunica con el centro superior (p. ej., el SNC), y la rama eferente es el flujo simpático de salida que determina la liberación de la amina.

La serotonina (5-hidroxitriptamina o 5-HT), además de ser un importante neurotransmisor en el SNC (v. págs. 312-313 y fig. 13-7*B*), es una hormona producida por **células neuroendocrinas** localizadas mayormente en el revestimiento del intestino delgado y en los bronquios principales. A diferencia del resto de las hormonas estudiadas en este capítulo, la serotonina no es producida por una glándula específica. Se desconoce en gran medida la regulación por retroalimentación e incluso la regulación de su secreción. La serotonina atrae un enorme interés clínico debido a la llamativa presentación clínica de tumores poco frecuentes (llamados **tumores carcinoides**) de células secretoras de serotonina. Los pacientes que padecen estos tumores a menudo desarrollan un *síndrome carcinoide,* que se caracteriza por episodios de intensa rubefacción espontánea que afecta habitualmente a la cara y el cuello, junto con diarrea, broncoespasmo y a veces valvulopatía derecha. El tumor primario responsable suele localizarse en el tubo digestivo o en el árbol bronquial o, con menor frecuencia, en otras localizaciones.

Las hormonas amínicas actúan mediante receptores de superficie

Una vez secretada, la adrenalina circulante libre puede unirse a receptores adrenérgicos específicos o **adrenorreceptores,** localizados en la superficie de la membrana de las células diana. Existen muchos tipos de adrenorreceptores, que suelen agruparse genéricamente como α o β, cada uno de los cuales tiene varios subtipos (v. tabla 14-2). La adrenalina tiene una mayor afinidad por los receptores adrenérgicos β que por los α, mientras que la noradrenalina actúa principalmente a través de receptores adrenérgicos α. Todos los adrenorreceptores que se han identificado en distintos tejidos y especies son receptores clásicos acoplados a proteínas G (GPCR). La estimulación adrenérgica β se efectúa mediante el sistema de la adenilato-ciclasa. El receptor α_2 también suele actuar a través de la adenilato-ciclasa; en cambio, la estimulación adrenérgica α_1 se asocia a una $G\alpha_q$, que activa una PLC que libera IP_3 y DAG. El IP_3 puede liberar Ca^{2+} a partir de sus almacenes intracelulares, y el DAG estimula directamente la actividad de la PKC. Estas acciones combinadas aumentan la actividad celular de las cinasas dependientes de Ca^{2+}, que producen una respuesta metabólica característica de cada célula específica.

Como se indicaba en la figura 47-5, la acción intracelular de una catecolamina concreta está determinada por el complemento de los receptores presentes en la superficie de una célula específica. Por ejemplo, cuando la adrenalina se une al receptor adrenérgico β_1, activa una proteína $G\alpha_s$, que estimula la adenilato-ciclasa, induce

booksmedicos.org

booksmedicos.org

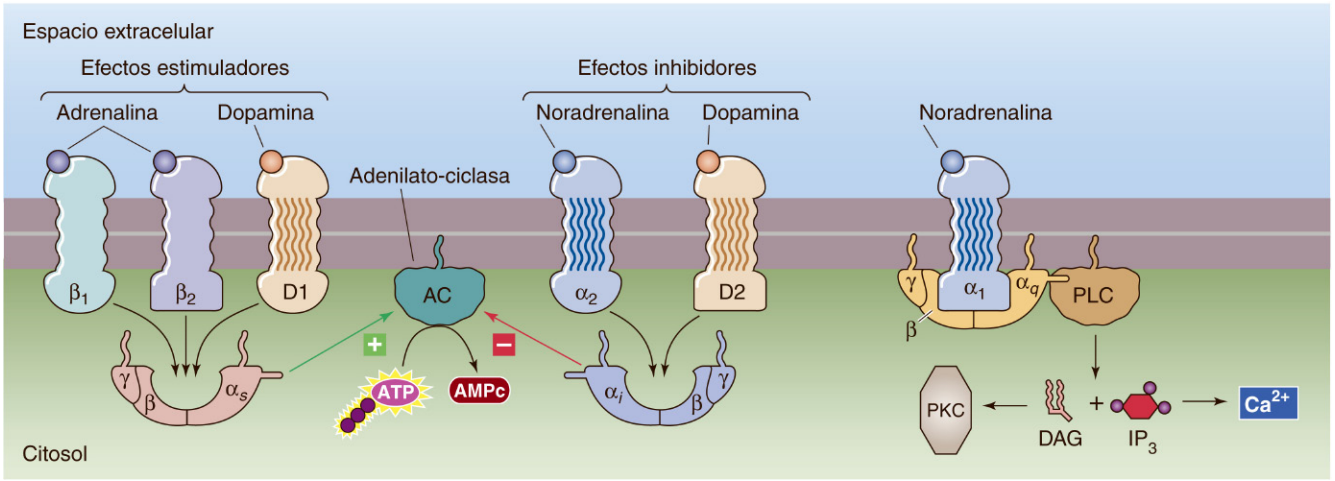


Figura 47-5 Receptores de catecolaminas. Los receptores β_1, β_2 y D1 interactúan con la $G\alpha_s$, que activa la adenilato-ciclasa (AC), elevando los niveles de AMPc. Los receptores α_1 y D2 interactúan con la $G\alpha_i$, que inhibe la AC. Además, el receptor α_1 interactúa con la $G\alpha_q$, que activa la PLC, que a su vez transforma los fosfoinosítidos de la membrana celular en IP_3 y DAG.

un aumento en la concentración intracelular de AMPc e incrementa así la actividad de la PKA (v. tabla 14-2). Por el contrario, cuando esa misma hormona se une a una célula en la que predominan los receptores α_2, activa la proteína $G\alpha_i$, que inhibe la adenilato-ciclasa, reduce la concentración intracelular de AMPc y, por tanto, reduce la actividad de la PKA. De este modo, la respuesta de una célula específica a la estimulación adrenérgica (ya sea a través de la adrenalina circulante o de la noradrenalina liberada a nivel local por las neuronas simpáticas) dependerá del repertorio de receptores que tenga la célula. Como consecuencia, la respuesta a los agonistas adrenérgicos varía en los distintos tejidos; por ejemplo, la glucogenólisis en el hígado o en el músculo (efecto predominantemente β), la contracción (efecto α_1) o la relajación (efecto β_2) del músculo liso vascular, o un cambio en el estado inotrópico o cronotrópico del miocardio (efecto β_1).

La dopamina también puede interactuar con distintos GPCR. El receptor D1 se acopla a una $G\alpha_s$ y el receptor D2 se asocia a una $G\alpha_i$.

HORMONAS ESTEROIDEAS Y TIROIDEAS

El colesterol es el precursor de las hormonas esteroideas: cortisol, aldosterona, estradiol, progesterona y testosterona

Los miembros de la familia de hormonas denominadas **esteroideas** comparten un parentesco bioquímico: todas se sintetizan a partir del colesterol. Solo hay dos tejidos en el cuerpo que posean los mecanismos enzimáticos necesarios para convertir el colesterol en hormonas activas. La **corteza suprarrenal** fabrica cortisol (el principal glucocorticoide), aldosterona (el principal mineralocorticoide en los seres humanos) y andrógenos. Las **gónadas** producen estrógenos y progesterona (en el caso del ovario) o testosterona (en los testículos). En cada caso, la producción de hormonas esteroideas es regulada por las hormonas tróficas liberadas desde la hipófisis. En el caso de la aldosterona, el sistema renina-angiotensina también tiene una importante función reguladora.

En la figura 47-6 se resumen las vías involucradas en la síntesis de esteroides. Las células que producen hormonas esteroideas pueden utilizar como sustrato para la síntesis el colesterol que circula en la sangre unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL; v. pág. 968). De manera alternativa, estas células pueden sintetizar colesterol *de novo* a partir del acetato (v. fig. 46-16). En los seres humanos se estima que aproximadamente el 80% del colesterol utilizado para la síntesis de esteroides es LDL-colesterol (v. fig. 47-6). Una partícula de LDL contiene tanto colesterol libre como ésteres de colesterol, además de fosfolípidos y proteína. La célula absorbe esta partícula LDL mediante el receptor de LDL, que permite la endocitosis (v. pág. 42) en forma de vesículas recubiertas de clatrina. Posteriormente, las hidrolasas lisosómicas actúan sobre los ésteres de colesterol para producir colesterol libre. El núcleo de colesterol, ya sea por absorción o por síntesis *de novo*, es sometido a una serie de reacciones que culminan con la formación de **pregnenolona,** el precursor común de todas las hormonas esteroideas. Mediante vías divergentes, la pregnenolona pasa por un proceso metabólico adicional para dar lugar a las principales hormonas esteroideas: el mineralocorticoide aldosterona (v. fig. 50-2), el glucocorticoide cortisol (v. fig. 50-2), el andrógeno testosterona (v. fig. 54-6) y el estrógeno estradiol (v. fig. 55-8).

Al contrario que las hormonas peptídicas y amínicas comentadas anteriormente, las hormonas esteroideas no se almacenan en vesículas antes de ser secretadas (tabla 47-4). En el caso de estas hormonas, la síntesis y la secreción están muy cercanas en el tiempo. Las células secretoras de esteroides son capaces de multiplicar la secreción hormonal en pocas horas. La ausencia de un depósito preformado para almacenar hormonas esteroideas no parece limitar la eficacia de estas células como sistema regulador endocrino. Más aún, las hormonas esteroideas, a diferencia de las hormonas peptídicas y amínicas, realizan casi todas sus acciones sobre los tejidos diana mediante la regulación de la transcripción genética. Por tanto, la respuesta de los tejidos diana a los esteroides suele aparecer en el transcurso de horas o días.

Como el propio colesterol, las hormonas esteroideas no son solubles en agua. Cuando se liberan a la circulación, algunas hormonas esteroideas se asocian a proteínas transportadoras específicas (p. ej., globulina transportadora de cortisol) que llevan a las hormonas tiroideas por el sistema circulatorio hasta sus tejidos diana. La presencia de estas proteínas transportadoras, cuya concentración plasmática puede variar como respuesta a una serie de situaciones

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

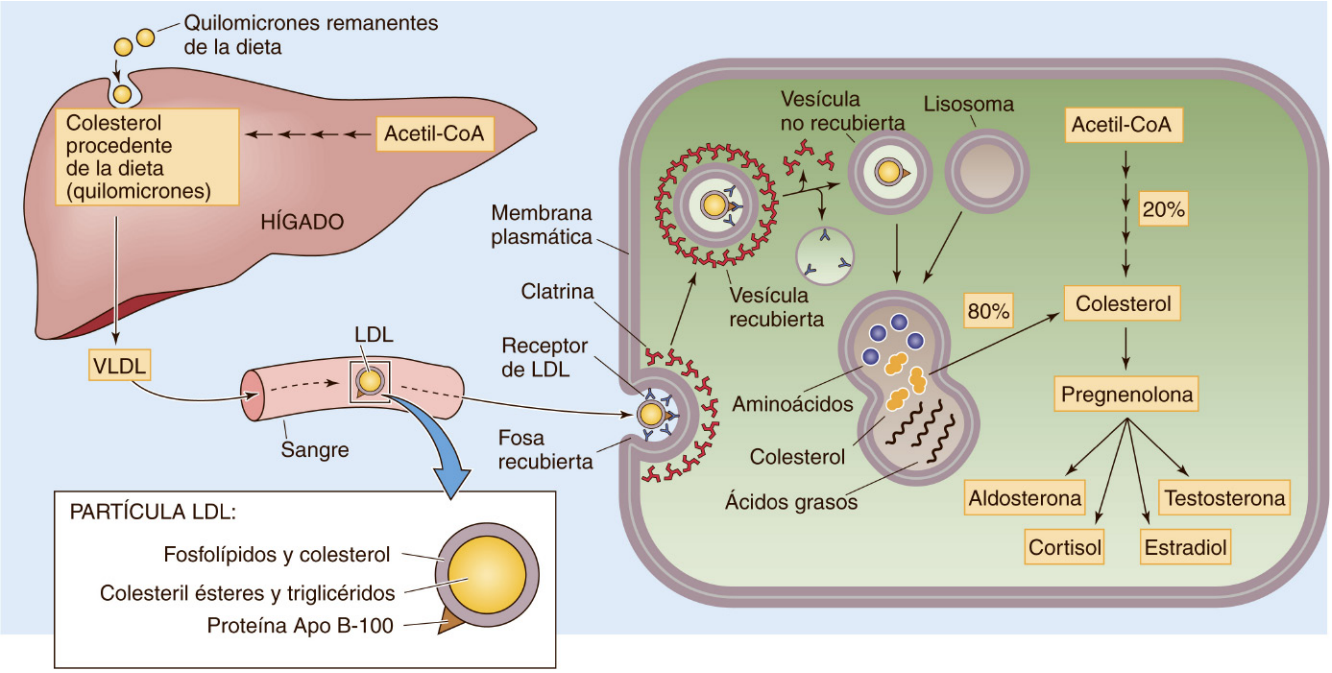


Figura 47-6 Captación de colesterol y síntesis de hormonas esteroideas a partir del colesterol. El colesterol necesario para comenzar a sintetizar hormonas esteroideas procede de dos fuentes. Alrededor del 80% se capta en forma de partículas LDL a través de una endocitosis mediada por receptor. La célula sintetiza de novo el colesterol restante a partir de la acetil-coenzima A (acetil-CoA). Apo B-100, apolipoproteína B-100; VLDL, lipoproteína de muy baja densidad.

TABLA 47-4 Diferencias entre las hormonas esteroideas y las peptídicas/amínicas

PROPIEDAD	HORMONAS ESTEROIDEAS	HORMONAS PEPTÍDICAS/ AMÍNICAS
Depósitos de almacenamiento	Ninguno	Vesículas secretoras
Interacción con la membrana celular	Difusión a través de la membrana celular	Unión al receptor sobre la membrana celular
Receptor	En el citoplasma o en el núcleo	Sobre la membrana celular
Acción	Regulación de la transcripción genética (principalmente)	Cascada(s) de transducción de señales que afectan a distintos procesos celulares
Plazo de respuesta	Horas-días (principalmente)	Segundos-minutos

fisiológicas, puede complicar la determinación de la cantidad de hormona esteroidea activa en la circulación.

Las hormonas esteroideas se unen a receptores intracelulares que regulan la transcripción genética

Se piensa que las hormonas esteroideas acceden a la célula diana por difusión simple a través de la membrana plasmática (fig. 47-7). Una vez dentro de la célula, las hormonas esteroideas se unen con gran afinidad (K_D del orden de 1 nM) a las proteínas receptoras situadas en el citosol o en el núcleo. Como se explicó con detalle en el capítulo 4, la unión de la hormona esteroidea a su receptor provoca un cambio en la conformación del receptor, de forma que el complejo «activo» hormona-receptor se une con gran afinidad a secuencias específicas de ADN llamadas **elementos de respuesta hormonal** (v. pág. 90) o **elementos de respuesta a los esteroides (SRE),** también llamados elementos reguladores de esteroles. Estas secuencias se encuentran en la región 5′ de los genes diana, cuya transcripción se encuentra regulada por el complejo hormona esteroidea-receptor específico. La *terminación* de la regulación genética por el complejo hormona esteroidea-receptor no se conoce tan bien como la *iniciación* de la señal. La proteína receptora puede ser modificada de forma que permita la disociación de la hormona y el ADN; posteriormente, el propio receptor puede reciclarse, y la molécula de esteroide se metaboliza o de lo contrario se elimina de la célula.

Los receptores de esteroides son fosfoproteínas monoméricas con un peso molecular entre 80 y 100 kDa. Se puede observar una semejanza notable entre los receptores de los glucocorticoides, de los esteroides sexuales, del ácido retinoico, de la vitamina similar al colesterol 1,25-dihidroxivitamina D y de la hormona tiroidea. Los genes que codifican los receptores de estas distintas hormonas se consideran parte de una superfamilia de genes (v. págs. 71-72). Cada uno de estos receptores está construido de forma similar por módulos con seis dominios (A-F). La similitud entre los receptores es especialmente sorprendente en el caso del dominio C, en concreto el subdominio C1, que forma parte de la molécula del receptor responsable de la unión al ADN (v. fig. 3-14).

Los receptores de hormonas esteroideas se dimerizan al unirse a sus puntos diana del ADN. Se cree que la dimerización es fundamental en la regulación de la transcripción genética. El dominio C1 de unión al ADN del monómero del receptor de esteroides contiene dos dedos de zinc implicados en la unión del receptor al

booksmedicos.org

booksmedicos.org

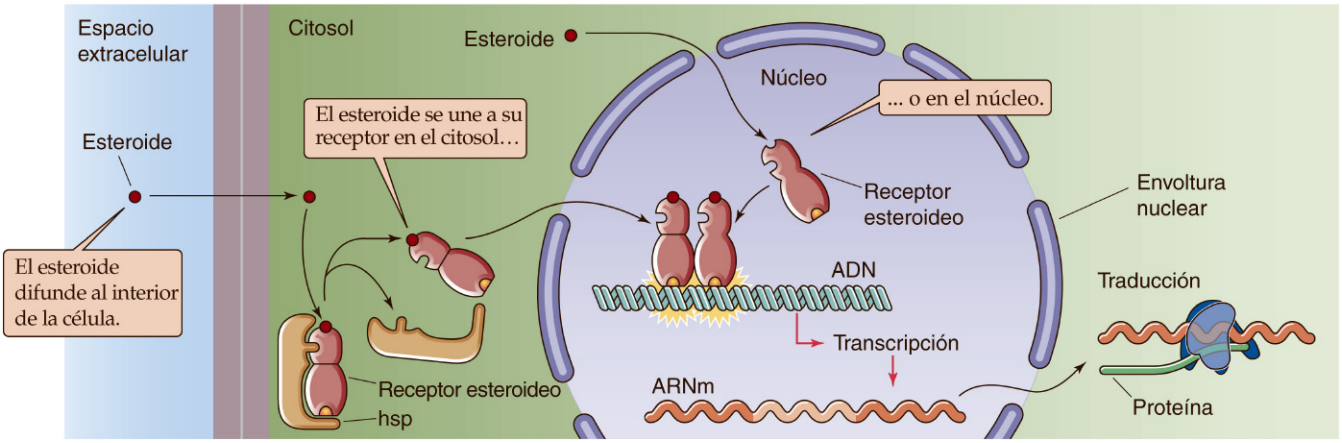


Figura 47-7 Acción de las hormonas esteroideas. El receptor de hormonas esteroideas activado se une a tramos específicos de ADN llamados elementos de respuesta a los esteroides (SRE), lo cual estimula la transcripción de los genes correspondientes. hsp, proteína de choque térmico.

ADN (v. pág. 82). Incluso receptores con acciones biológicas muy diferentes presentan una asombrosa semejanza de la secuencia en este dominio del receptor. Debido a que la especificidad con que los genes son regulados por un receptor de esteroides concreto proviene de la especificidad del dominio de unión al ADN, las mutaciones que aparezcan en esta región pueden alterar en gran medida el funcionamiento hormonal. Por ejemplo, la sustitución de dos aminoácidos en el receptor de *glucocorticoides* provoca que el receptor de glucocorticoides mutado se una al ADN en el lugar en que normalmente se une el receptor de *estrógenos*. En esta situación, un glucocorticoide podría tener un efecto similar al de los estrógenos.

El receptor de esteroides activado, al unirse como dímero a los SRE en la región 5′ de un gen, regula el ritmo de transcripción de ese gen. Cada elemento de respuesta se puede identificar como una secuencia consenso de nucleótidos, o una región de ADN regulador en la que las secuencias de nucleótidos se mantienen en distintos tipos celulares. El efecto de la regulación genética por los receptores de esteroides activados unidos a un SRE queda ilustrado elocuentemente por el caso del gen de la ovoalbúmina de pollo. Los pollos no expuestos a estrógenos tienen aproximadamente cuatro copias de ARNm de ovoalbúmina por célula en el oviducto. Tras 7 días de tratamiento con estrógenos, el número de copias del mensaje se multiplica por 10.000. Este aumento se debe sobre todo al mayor ritmo de transcripción genética; no obstante, las hormonas esteroideas también pueden estabilizar moléculas específicas de ARNm y aumentar su vida media. N47-2

La región flanqueadora 5′ del gen suele contener uno o varios SRE antes de la caja TATA, una secuencia de nucleótidos rica en adenina y timina situada cerca del punto de inicio de la transcripción (v. pág. 78). Los receptores de hormona esteroidea activados reconocen estos SRE por sus secuencias consenso específicas. Por ejemplo, una secuencia consenso concreta designa un lugar como elemento de respuesta a los *glucocorticoides* si el SRE se encuentra en una célula que contiene un receptor de glucocorticoides. Esa misma secuencia consenso en una célula endometrial sería reconocida por el receptor de *progesterona* activado o, en el túbulo distal del riñón, por el receptor de *mineralocorticoides* activado. De este modo, la especificidad de la respuesta depende de la expresión de receptores esteroideos concretos en la célula, y no solo de la secuencia consenso. Por ejemplo, la célula del túbulo distal del riñón expresa relativamente más receptores de mineralocorticoides que de progesterona en comparación con el endometrio. Por tanto, las variaciones en la aldosterona plasmática regulan la reabsorción de Na^+ en el riñón con mayor sensibilidad que la progesterona circulante. Sin embargo, un nivel muy elevado de progesterona podría favorecer la reabsorción de sal, al igual que hace la aldosterona.

De lo anterior se desprende que la especificidad de la respuesta de un tejido a las hormonas esteroideas depende de la abundancia de receptores esteroideos específicos expresados por una célula. Como todas las células somáticas poseen el complemento completo de ADN con genes que poseen SRE, el hecho de que una célula responda a los estrógenos (p. ej., en la mama), a los andrógenos (p. ej., en la próstata) o a los mineralocorticoides (p. ej., en el túbulo colector del riñón) circulantes depende de los receptores presentes en la célula. Esta especificidad plantea la cuestión, obvia pero aún sin respuesta, de qué regula la expresión de receptores esteroideos específicos por parte de tejidos específicos.

En un tejido determinado hay varios factores que controlan la concentración de receptores de hormonas esteroideas. En el citosol de todos los tejidos que responden a esteroides, los niveles de receptores para esteroides suelen reducirse drásticamente inmediatamente después de la exposición del tejido a la hormona agonista. Este descenso en el número de receptores es consecuencia de un movimiento neto del complejo agonista-receptor hacia el núcleo. Al final se acaban repoblando los receptores del citosol. Dependiendo del tejido, esta repoblación puede requerir la síntesis de nuevos receptores de hormonas esteroideas o el simple reciclaje de los receptores del núcleo tras disociarse del agonista. Además, algunos esteroides reducen la síntesis de su propio receptor en los tejidos diana. Por ejemplo, la progesterona reduce la síntesis del receptor de progesterona en el útero, dando lugar a una reducción general neta o regulación a la baja de la concentración de receptores de progesterona en el tejido diana. En este sentido, es interesante observar que los genes para las proteínas del receptor de esteroides aparentemente *no* tienen SRE en su región flanqueadora 5′, por lo que esta regulación del número de receptores probablemente implica otros factores transcripcionales tipo *trans* distintos de las propias hormonas esteroideas.

Otros factores que afectan a la concentración de receptores de esteroides en los tejidos diana son el estado de diferenciación del tejido, la presencia de otras hormonas que puedan afectar a la síntesis de receptor, y el hecho de que la hormona esteroidea

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N47-2 Estabilización del ARNm por los estrógenos

Colaboración de Gene Barrett

En las ranas, por ejemplo, el estrógeno aumenta la vida media del ARNm que codifica el vitelógeno (que es sintetizado por el hígado de los *Xenopus*), de forma que pasa de menos de 20 horas a más de 500 horas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

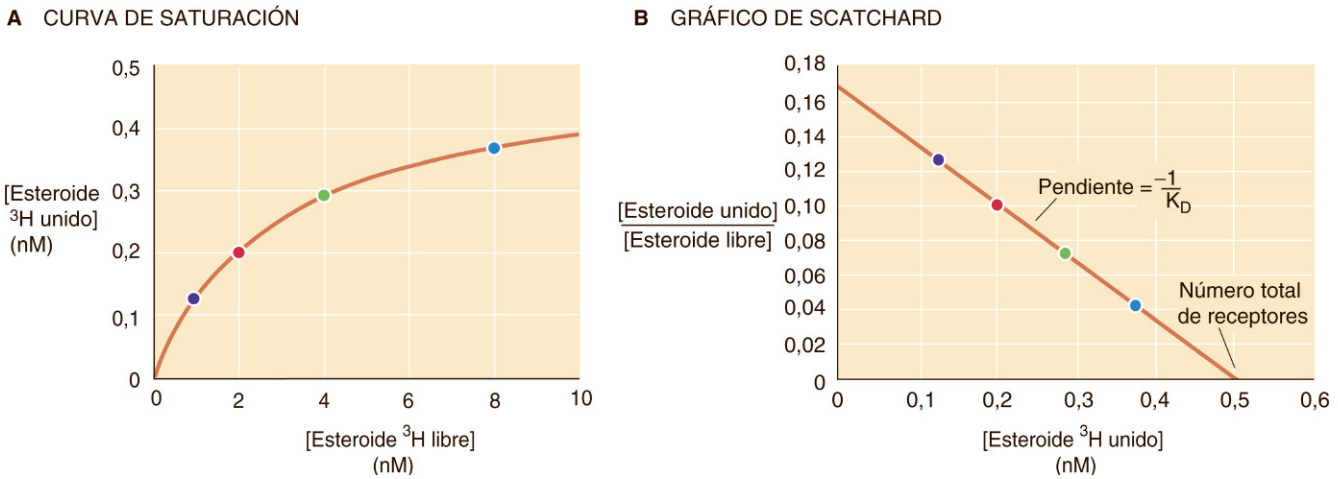


Figura 47-8 Cuantificación de la afinidad del receptor y del número de receptores. **A,** Gráfico que representa la hormona unida (es decir, los complejos hormona-receptor) en el eje *y* frente a la concentración de esteroide libre en el eje *x*. En este ejemplo se ha asumido que la K_D para la unión de la hormona es de 3 nM y que la concentración máxima de hormona unida es de 0,5 nM. **B,** En este gráfico se han transformado los datos de **A.** Los puntos de colores del gráfico se corresponden con los del mismo color en **A.** En el eje *y* se representa la proporción entre la [hormona unida] y la [hormona libre]. En el eje *x* se representa la [hormona unida]. La pendiente de esta relación es $-1/K_D$, donde K_D es la constante de disociación (3 nM). La intersección con el eje *x* indica el número total de receptores (0,5 nM).

CUADRO 47-3 Cuantificación de receptores de esteroides en pacientes con cáncer

La afinidad de las moléculas de esteroides por sus receptores se puede estudiar *in vitro* de forma análoga a la descrita para el radioinmunoensayo de hormonas peptídicas (v. fig. 47-1). En un inmunoensayo normal, un anticuerpo con gran afinidad por una hormona u otro compuesto se une a la hormona (o a la molécula) marcada radiactivamente. Una muestra que contiene una cantidad desconocida del compuesto que se va a cuantificar se añade a la mezcla de anticuerpo-hormona marcada y desplaza el radioisótopo del anticuerpo de forma proporcional a la concentración del compuesto que se va a cuantificar. La cantidad desconocida se puede determinar por comparación con el desplazamiento de patrones de referencia conocidos.

Para cuantificar los *receptores de esteroides,* se incuban extractos celulares que contienen una cantidad desconocida de receptores de esteroides con concentraciones cada vez mayores de la hormona esteroidea marcada. Para cada concentración, la hormona que se une al receptor es separada de la que queda libre en el extracto. El resultado es una curva de saturación (fig. 47-8*A*), siempre que el extracto de tejido tenga un número finito de receptores hormonales específicos. Esta curva de saturación se suele convertir en una línea mediante una operación aritmética sencilla llamada *gráfico de Scatchard* (v. fig. 47-8*B*). Este análisis permite cuantificar la afinidad del receptor por la hormona y proporciona una estimación del número de receptores (en realidad, la *concentración* de receptores) para esa hormona específica.

La técnica para cuantificar los receptores ha hallado una importante aplicación en la determinación del número de receptores de estrógenos y progesterona presentes en las células tumorales en el cáncer de mama. El número de receptores de estrógenos y progesterona por miligramo de tejido de cáncer de mama (obtenido mediante biopsia de la mama o del ganglio linfático afectado) se cuantifica con estrógenos (o progesterona) radiomarcados. En el caso de las mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama positivo a receptores de estrógenos (es decir, un tumor con una gran cantidad de receptores estrogénicos), el tratamiento con un antiestrógeno (p. ej., tamoxifeno) suele ser eficaz. En las mujeres premenopáusicas también puede usarse un antiestrógeno, o bien extirpar quirúrgicamente los ovarios. Se puede administrar a la paciente un inhibidor de la aromatasa, que bloquea la síntesis de estradiol, o un agonista de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) de acción prolongada, que paradójicamente bloquea la producción tanto de LH como de FSH por la hipófisis anterior, reduciendo así la producción de estradiol al lograr una ooforectomía médica. La administración continuada (en lugar de la habitual pulsátil) de GnRH regula a la baja los receptores de GnRH en la hipófisis anterior (v. cuadro 55-2).

Estos tratamientos no son eficaces en pacientes con tumores que no expresen un número significativo de receptores estrogénicos. La presencia de abundantes receptores para estrógenos y progesterona en el cáncer de mama se correlaciona con un pronóstico más favorable, tal vez debido al estado relativamente avanzado de diferenciación del tumor, así como a la buena respuesta del tumor al tratamiento con estrógenos o progesterona.

haya estimulado previamente el tejido. Por ejemplo, las concentraciones de receptores de estrógenos en un útero no estimulado son bajas, pero se elevan drásticamente en un útero sensibilizado por estrógenos (regulación al alza de receptores). La regulación del número de receptores de esteroides es claramente un factor que altera la sensibilidad del tejido a estas hormonas (cuadro 47-3).

Las hormonas tiroideas se unen a receptores intracelulares que regulan la tasa metabólica

En muchos aspectos, la glándula tiroides y la hormona tiroidea constituyen una peculiaridad entre los ejes endocrinos clásicos. En el capítulo 49 se explicará que esta singularidad comienza por la estructura de la glándula tiroides, que está compuesta por folículos.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Cada folículo es una monocapa epitelial que contiene un líquido rico en proteínas. El principal componente proteico del líquido folicular es una proteína de gran tamaño, la tiroglobulina. Ninguna de las dos hormonas tiroideas (no T_4 ni T_3) se encuentra libre en el líquido folicular, sino que se forma por yodación de los residuos de tirosina presentes en la estructura primaria de la molécula de tiroglobulina.

T_4 y T_3 siguen formando parte de la molécula de tiroglobulina en la luz del folículo hasta que se estimula la secreción tiroidea. En ese momento, toda la molécula de tiroglobulina es sometida a endocitosis por la célula folicular y es degradada en el interior de los lisosomas de estas células. Por último, la célula folicular secreta T_4 y T_3 libre a la circulación. Una vez secretada, la T_4 se une firmemente a una de varias proteínas transportadoras posibles y es transportada a sus lugares de actuación, que prácticamente son todas las células del cuerpo. En el transcurso de este transporte, el hígado y otros tejidos captan parte de la T_4 y la desyodan parcialmente a T_3; entonces esta T_3 puede volver a la circulación.

Tanto la T_3 como la T_4 penetran en sus células diana y se unen a receptores citosólicos y nucleares. Estos receptores son parecidos a los de las hormonas esteroideas (v. págs. 71-72). T_3 tiene una mayor afinidad que T_4 por el receptor de hormona tiroidea. Aunque solo represente alrededor del 5% de la hormona tiroidea circulante, parece que la T_3 es el principal efector de la señalización tiroidea. El receptor de hormona tiroidea activado se une a los elementos de respuesta de la hormona tiroidea en la región 5′ de los genes correspondientes, regulando la transcripción de numerosos genes diana.

Los receptores de hormona tiroidea se encuentran en muchos tejidos, entre ellos el miocardio, el músculo liso vascular, el músculo esquelético, el hígado, el riñón, la piel y el SNC. Una de las principales funciones de la hormona tiroidea consiste en la regulación general de la tasa metabólica. Debido a que T_4 influye en numerosos tejidos, los sujetos afectados por trastornos por exceso o defecto de secreción de hormona tiroidea muestran una serie de síntomas muy variados que reflejan la afectación de múltiples sistemas.

Las hormonas esteroideas y tiroideas también pueden tener acciones no genómicas

Se ha considerado un dogma primordial que todas las acciones diversas de las hormonas esteroideas y tiroideas se efectúan mediante la regulación genómica. Sin embargo, la instauración sumamente veloz de algunos efectos (que se producen a los 2-15 minutos) parece incompatible con un mecanismo que requiera la síntesis de nuevas proteínas. Cada vez hay más pruebas que sugieren que las hormonas esteroideas y tiroideas pueden unirse a receptores que modulan la actividad de las proteínas del citosol, regulando así su actividad o comportamiento mediante una acción *no genómica*. Un ejemplo de ello es la unión de los estrógenos o la aldosterona extracelular al GPCR denominado **GPR30,** también conocido como receptor de estrógenos acoplado a proteína G (GPER). La ocupación del receptor rápidamente activa la $G\alpha_s$ y luego la adenilato-ciclasa (v. pág. 53), aumentando así la concentración intracelular de AMPc y estimulando la PKA (v. pág. 57). Además, el GPR30 activa de forma indirecta el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), un receptor tirosina-cinasa (v. págs. 68-70), y algunos de sus efectores posteriores en la vía, como la **fosfatidilinositol 3-cinasa** (**PI3K;** v. págs. 69-70) y las **proteína cinasas activadas por mitógenos** (**MAPK;** v. págs. 68-69). Además de los estrógenos y la aldosterona, hay otros ligandos de los receptores nucleares con acciones no genómicas: las hormonas tiroideas, la testosterona y los glucocorticoides.

BIBLIOGRAFÍA

La lista de referencias está disponible en www.StudentConsult.com.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

BIBLIOGRAFÍA

Libros y revisiones

Berson SA, Yalow RS. Peptide hormones in plasma. Harvey Lect 1966-1967;62:107-163.

Farfel Z, Bourne HR, Iiri T. The expanding spectrum of G protein diseases. N Engl J Med 1999;340:1012-20.

Losel RM, Falkenstein E, Feuring M, et al. Nongenomic steroid action: Controversies, questions, and answers. Physiol Rev 2003;83:965-1016.

Maggiolini M, Picard D. The unfolding stories of GPR30, a new membrane-bound estrogen receptor. J Endocrinol 2010;204:105-14.

Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, editors. Williams Textbook of Endocrinology. 12th ed. Philadelphia: Saunders; 2012.

Missale C, Nash SR, Robinson SW, et al. Dopamine receptors: From structure to function. Physiol Rev 1998;78:189-225.

Scatchard G. The attraction of proteins for small molecules and ions. Ann N Y Acad Sci 1949;51:660-72.

Sutherland EW, Robison GA. The role of cyclic-3′,5′-AMP in responses to catecholamines and other hormones. Pharmacol Rev 1966;18:145-61.

Wettschureck N, Offermanns S. Mammalian G proteins and their cell type specific functions. Physiol Rev 2005;85:1159-204.

Artículos de revista

Berson SA, Yalow RS. Assay of insulin in human subjects by immunological methods. Nature 1959;184:1948-9.

Brouckaert O, Paridaens R, Floris G, et al. A critical review why assessment of steroid hormone receptors in breast cancer should be quantitative. Ann Oncol 2013;24:47-53.

DeLellis RA, Xia L. Paraneoplastic endocrine syndromes: A review. Endocr Pathol 2003;12:303-18.

Elgin RC, Busby WL, Clemmons DR. An insulin-like growth factor binding protein enhances the biological response to IGF-1. Proc Natl Acad Sci U S A 1987;84:3254-8.

Upton GV, Amatruda TT Jr. Evidence for the presence of tumor peptides with corticotropin-releasing-factor–like activity in the ectopic ACTH syndrome. N Engl J Med 1971;285:419-24.

Yu D, Yu S, Schuster V, et al. Identification of two novel deletion mutations within the Gs alpha gene (GNAS1) in Albright hereditary osteodystrophy. J Clin Endocrinol Metab 1999;84:3254-9.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CAPÍTULO 48

REGULACIÓN ENDOCRINA DEL CRECIMIENTO Y LA MASA CORPORAL

Eugene J. Barrett

El crecimiento que tiene lugar desde un óvulo fertilizado hasta una persona adulta es un proceso sumamente complejo que requiere tanto una **hiperplasia** (un aumento en el número de células) como una **hipertrofia** (un aumento en el tamaño de las células), así como la renovación de los elementos celulares de los tejidos del cuerpo. La cronología y la capacidad de la división celular varían dependiendo del tejido. En el sistema nervioso central (SNC) del ser humano, la división neuronal suele completarse con un año de edad, mientras que las células óseas, musculares y adiposas siguen dividiéndose ya avanzada la infancia. Otros tejidos (como la piel, la sangre y el hígado) conservan durante toda la vida su capacidad de hiperplasia.

En los seres humanos, la contribución genética al crecimiento queda demostrada por la observación de que la talla media parental (es decir, la media de las estaturas del padre y de la madre) es uno de los factores que mejor predicen la estatura final de un niño. En el caso de los animales domésticos, los cruces basados en las características del crecimiento deseado han sido el fundamento de la cría de animales durante milenios. Esta reproducción planificada no sucede en los seres humanos, por lo que las diferencias observadas en la estatura de distintas poblaciones sugieren la existencia de un componente genético. Todavía son más llamativas algunas de las diferencias apreciadas con mutaciones genéticas específicas que afectan al crecimiento esquelético (p. ej., acondroplasia). Las causas de las diferentes tallas en esta población, así como de los síndromes genéticos relacionados, van más allá del alcance de este capítulo. Aquí se explicarán los procesos nutricionales y hormonales en los que la regulación fisiológica parece ejercer una importante función en todos los sujetos. La influencia sobre el crecimiento de factores ambientales y nutricionales, como la privación emocional o nutricional, es más intensa cuando aparece en períodos de hiperplasia tisular, sobre todo en los 2 primeros años de vida.

Los dos primeros apartados de este capítulo tratan sobre los factores que afectan al **crecimiento lineal,** mientras que el tercero comenta los factores que regulan la **masa corporal.** Esta división es en cierto modo artificial, ya que los cambios en el crecimiento lineal y en la masa corporal a menudo se producen simultáneamente. El control del crecimiento lineal en los seres humanos depende de muchas hormonas, incluidas la hormona del crecimiento (GH), los factores de crecimiento similares a la insulina tipo 1 y 2 (IGF-1 e IGF-2), la insulina, las hormonas tiroideas, los glucocorticoides, los andrógenos y los estrógenos. De todas ellas, la GH y el IGF-1 se han considerado los principales determinantes del crecimiento postuterino normal. Sin embargo, un defecto (o exceso) de cualquiera de las otras hormonas puede afectar gravemente al crecimiento normal del sistema musculoesquelético, así como al crecimiento y maduración de otros tejidos. El control de la masa corporal depende de muchos factores humorales descubiertos recientemente y que se producen en el tejido adiposo, el intestino, el hipotálamo y otros tejidos que regulan el apetito y el consumo de energía.

HORMONA DEL CRECIMIENTO

La GH, secretada por las células somatotropas de la hipófisis anterior, es el principal regulador endocrino del crecimiento

Las personas que secretan una cantidad excesiva de GH durante la infancia desarrollan **gigantismo** y los que presentan una deficiencia de GH desarrollan **enanismo hipofisario.** Por tanto, no hay duda de que la GH influye profundamente en el tamaño somático. Pueden encontrarse ejemplos espectaculares de la acción somatotrópica de la GH en las descripciones del general Tom Thumb N48-1 y del gigante de Alton. La deficiencia de GH provocó que Tom Thumb alcanzase una talla adulta de aproximadamente 1 m. Por el contrario, el gigante de Alton presentaba un tumor hipofisario secretor de GH desde el comienzo de la infancia y alcanzó una talla adulta de más de 2,7 m. En ambos casos, es importante destacar que la alteración en la secreción de GH existía desde la infancia. Los niños con déficit de GH tienen un tamaño normal al nacer y es más adelante cuando su estatura queda atrás con respecto a sus coetáneos.

Si la deficiencia de GH comienza en la edad adulta, no produce ninguna enfermedad clínica importante. No obstante, se ha reconocido que la *sustitución* de la GH (que se encuentra disponible como proteína recombinante para uso clínico) en adultos con **deficiencia de GH** favorece un aumento de la masa corporal magra, una reducción de la grasa corporal y tal vez una mayor sensación de vitalidad o bienestar. El *exceso* de GH una vez superada la pubertad provoca el síndrome clínico de **acromegalia** (del griego *akron* [extremidad] + *megas* [grande]). Este trastorno se caracteriza por el crecimiento del hueso y otros tejidos somáticos, como piel, músculo, miocardio, hígado y tubo digestivo. En este síndrome no se alargan los huesos largos, ya que la placa de crecimiento epifisaria se cierra al final de la pubertad. De este modo, la acromegalia produce un engrosamiento progresivo de los huesos y las partes blandas de la cabeza, las manos, los pies y otras partes del cuerpo. Si no se administra ningún tratamiento, estos cambios somáticos dan lugar a una morbilidad marcada y acortan la vida a consecuencia de la deformidad articular, la hipertensión y la insuficiencia pulmonar y cardíaca.

La GH es producida por **células somatotropas** presentes en toda la hipófisis anterior (v. págs. 978-979). Al igual que otras

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N48-1 El general Tom Thumb

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

Charles S. Stratton (1838-1883), cuyo nombre artístico fue el de «General Tom Thumb», fue un famoso artista del circo de P. T. Barnum. Las abuelas materna y paterna de Stratton eran hermanas gemelas de estatura reducida. Al nacer, Stratton tenía un tamaño algo mayor que la media (4,3 kg) y siguió creciendo con normalidad hasta aproximadamente los 6 meses de edad, cuando medía 64 cm y pesaba 6,8 kg. A partir de ese momento prácticamente dejó de crecer durante varios años, aunque por lo demás era completamente normal. Tenía hermanos de estatura normal.

A los 9 años de edad, Stratton empezó a crecer muy lentamente; alcanzó una estatura de 74 cm a los 13 años y de 82,6 cm a los 18. A los 25 años, Stratton se casó con Mercy Lavinia Bumpus (cuyo nombre artístico era Lavinia Warren), que también padecía enanismo. No tuvieron hijos y se desconoce la causa de la corta estatura de Stratton.

El empresario circense estadounidense P. T. Barnum oyó hablar de Stratton y lo contrató para su circo cuando tenía 5 años. Barnum entrenó a Stratton para que se convirtiera en cantante, bailarín y cómico. Sus giras por Estados Unidos y Europa tuvieron un gran éxito y Stratton se convirtió en una celebridad internacional y, bajo la protección de Barnum, en un hombre muy rico.

BIBLIOGRAFÍA

Wikipedia, s.v. General Tom Thumb. Última modificación el 13 de mayo de 2015. http://en.wikipedia.org/wiki/General_Tom_Thumb. Consultado el 5 de junio de 2015.

Wikipedia, s.v. Lavinia Warren. Última modificación el 6 de mayo de 2015. http://en.wikipedia.org/wiki/Lavinia_Warren. Consultado el 5 de junio de 2015.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

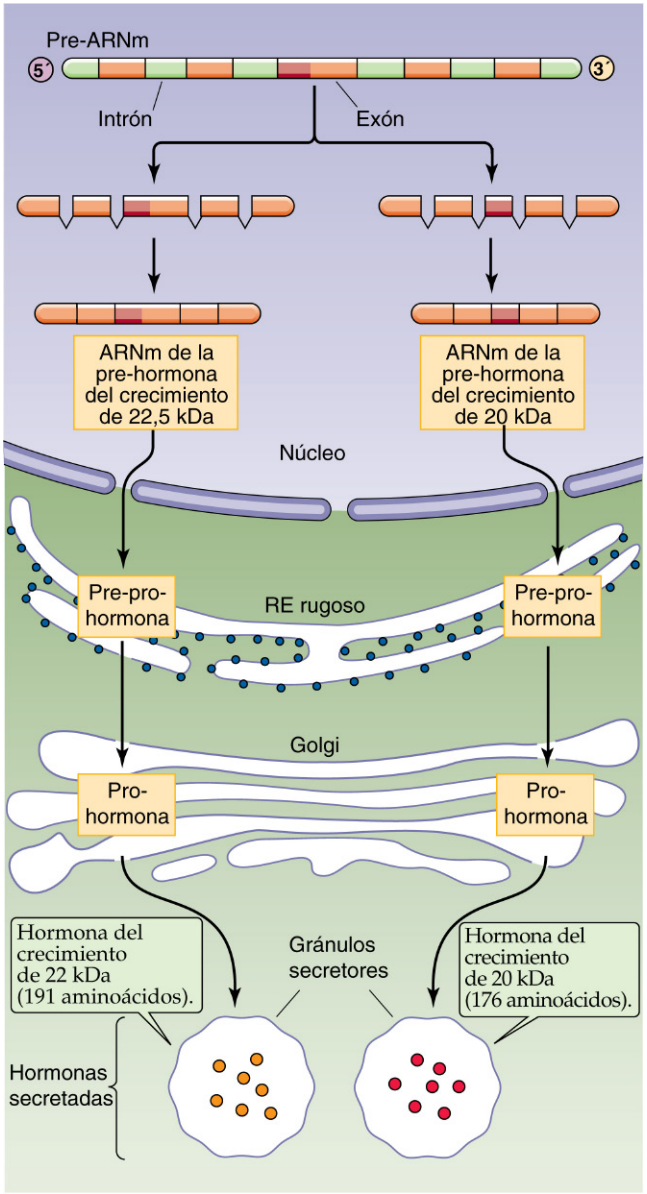


Figura 48-1 Síntesis de GH. Las células somatotropas de la hipófisis anterior son las encargadas de sintetizar GH. La célula transcribe cinco exones para formar el ARNm de la GH, ya sea la forma de 22 kDa (191 aminoácidos) o la de 20 kDa (176 aminoácidos). Un acoplamiento opcional en el tercer exón, que elimina el ARN que codifica los aminoácidos 32 a 46, es responsable de las dos isoformas que pueden encontrarse en la hipófisis. Ambos ARNm poseen una secuencia señal que los induce a pasar por el proceso de traducción en el retículo endoplásmico (RE) rugoso y acceder a la vía secretora. El procesamiento posterior convierte las dos pre-pro-GH en pro-GH primero y en las GH maduras después. Durante el paso a través de los aparatos de Golgi se produce la escisión de la prosecuencia y la formación de los enlaces disulfuro. Las células somatotropas almacenan la GH madura en gránulos hasta que la GHRH estimula la secreción hormonal. La versión de 22 kDa es la forma predominante de GH.

hormonas peptídicas, la GH se sintetiza como una «prehormona» de mayor tamaño (fig. 48-1). Durante su procesamiento en el retículo endoplásmico y el aparato de Golgi se eliminan varios péptidos pequeños. Existen al menos tres formas moleculares de GH. La forma predominante es un polipéptido de 22 kDa con dos enlaces sulfhidrilo intramoleculares. Otras modalidades de escisión dan lugar a una forma de GH de 20 kDa. Otras formas de GH son una proteína de 45 kDa, que es un dímero de la forma de 22 kDa, así como formas mayores que son multímeros de la GH monomérica. Existen pocos datos que indiquen que las distintas formas principales de GH (es decir, las versiones de 20 y 22 kDa) tengan actividades diferentes, pero parece que la forma de 20 kDa ejerce un menor número de las acciones metabólicas agudas de la GH. Una vez sintetizada, la GH se almacena en gránulos secretores en el citosol de las células somatotropas hasta el momento de su secreción.

La GH forma parte de una familia de hormonas de actividad superpuesta

La GH parece estar codificada por un gen de copia única, pero existen otras cuatro hormonas con una homología significativa respecto a la GH. Las más destacadas son tres hormonas sintetizadas por la placenta: la variante placentaria de GH (pvGH) y las somatotropinas coriónicas humanas 1 y 2 (hCS1 y hCS2; tabla 48-1). Los genes humanos que codifican estas hormonas se localizan en el complejo genético de la GH, en el brazo largo del cromosoma 17. Todos los genes contenidos en este complejo poseen una estructura de intrón idéntica y codifican proteínas de tamaño parecido que poseen secuencias de aminoácidos homólogas.

La **pvGH** es un péptido de 191 aminoácidos idéntico en un 93% a la forma de 22 kDa de la GH. Al tener prácticamente la misma afinidad que la GH por su receptor hepático, la pvGH imita algunas de las acciones biológicas de la GH, y parece que es un importante modulador de la producción sistémica de IGF-1 durante la gestación. (Como se ha comentando antes, una de las principales acciones de la GH es estimular la secreción de IGF-1.)

Las **hCS** también se denominan lactógenos placentarios humanos (hPL). La afinidad de ambas formas de hCS por el receptor de GH es entre 100 y 1.000 veces menor que la de la GH o la pvGH. Por ello, los hCS estimulan menos la producción de IGF-1 o IGF-2. Las somatotropinas son principalmente lactógenas y preparan la mama para la lactancia tras el parto (v. tabla 56-6).

La hormona hipofisaria **prolactina** (**PRL;** v. tabla 48-1) es la cuarta hormona homóloga a la GH. La principal función fisiológica de la PRL consiste en inducir la producción de leche en las mujeres lactantes (v. págs. 1148-1150). La PRL se sintetiza en las células *lactotropas* de la hipófisis anterior. Su homología con la GH sugiere que ambas hormonas, a pesar de tener acciones opuestas, proceden de un precursor común mediante un proceso de duplicación genética. La homología en la secuencia de estas dos proteínas se demuestra en el hecho de que la GH y la PRL tienen una afinidad parecida por el receptor de PRL. Sin embargo, no es así a la inversa; la PRL no muestra una gran afinidad por el receptor de GH, por lo que no estimula el crecimiento. Como se indica más adelante, los receptores de PRL y GH están acoplados a un sistema de señalización intracelular que incluye la estimulación de tirosina-cinasas de la familia JAK (v. pág. 70) poco después de unirse a dicho receptor.

Al igual que las mujeres, los hombres también secretan PRL, pero no se ha identificado ninguna función fisiológica de la PRL en ellos. Tanto los hombres como las mujeres que sufran trastornos con hipersecreción de GH o PRL pueden presentar galactorrea (secreción espontánea de leche mamaria). Aunque la GH y la PRL suelen ser secretadas por poblaciones celulares distintas de la hipófisis anterior, algunos adenomas benignos productores de GH (es decir, tumores) secretan PRL además de GH.

Las células somatotropas secretan pulsos de GH

Si bien el crecimiento sucede lentamente a lo largo de meses y años, la secreción de GH es sumamente fluctuante a corto plazo.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

TABLA 48-1 Homología entre la GH, las hormonas coriónicas y la prolactina

HORMONA	NÚMERO DE AMINOÁCIDOS	HOMOLOGÍA (%)	CROMOSOMA
hGH (hormona del crecimiento humana)	191	100	17
pvGH (variante placentaria de la GH)	191	93	17
hCS1 (somatotropina coriónica humana 1)	191	84	17
hCS2 (somatotropina coriónica humana 2)	191	84	17
hPRL (prolactina humana)	199	16	6

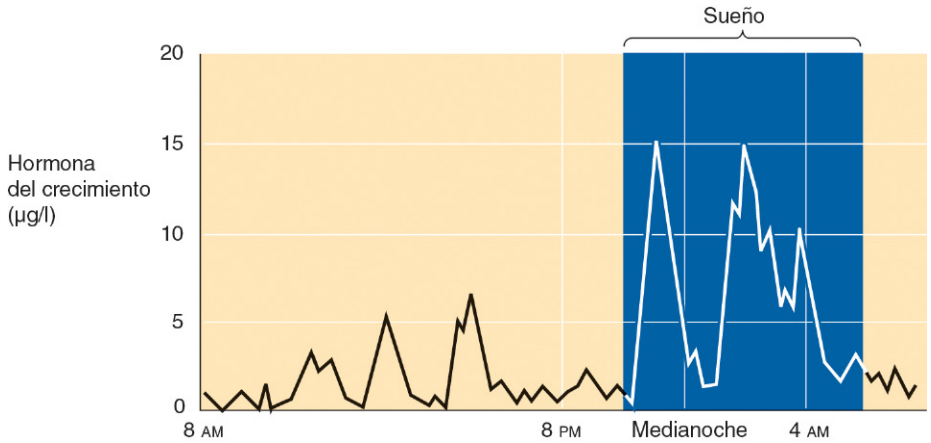


Figura 48-2 Ráfagas en los niveles plasmáticos de GH en muestras de plasma de una mujer de 23 años, tomadas cada 5 minutos durante un período de 24 horas. Cada pico en la concentración plasmática de GH refleja las ráfagas de cientos de pulsos secretores de GH por las células somatotropas de la hipófisis anterior. Estas ráfagas son más frecuentes durante las primeras horas de sueño. En conjunto, la cantidad de GH secretada cada día es mayor durante el crecimiento puberal que en niños más pequeños o en adultos. (Datos de Hartman ML, Veldhuis JD, Vance ML y cols.: Somatotropin pulse frequency and basal concentrations are increased in acromegaly and are reduced by successful therapy. J Clin Endocrinol Metab 70:1375, 1990.)

La mayoría de los niños fisiológicamente normales experimentan episodios o ráfagas de secreción de GH a lo largo del día, la mayoría de ellos en las primeras horas de sueño. Por cada pico en los niveles plasmáticos de GH, como se ilustra en la figura 48-2 en el caso de un adulto, se producen ráfagas de cientos de pulsos de secreción de GH por las células somatotropas de la hipófisis anterior. Con la inducción del sueño de ondas lentas pueden producirse varias descargas de pulsos de GH; se calcula que más del 70% de la secreción total diaria de GH se produce durante estos períodos. Esta secreción pulsátil enfatiza la importante función de la regulación del SNC sobre la secreción de GH y el crecimiento. Las concentraciones de GH circulante pueden ser hasta 100 veces superiores durante las descargas de secreción de GH (es decir, los picos que se observan en la fig. 48-2) que durante los períodos intermedios. El patrón de pulsos depende de los patrones de los ciclos de sueño-vigilia, no de los ciclos de luz-oscuridad. El ejercicio, el estrés, la dieta rica en proteínas y el ayuno también pueden elevar la concentración media de GH en los seres humanos. En aquellas situaciones en las que se estimula la secreción de GH (p. ej., ayuno o una dieta rica en proteínas) se produce más GH debido a un aumento de la frecuencia (más que de la amplitud) de los pulsos de secreción de GH por las células somatotropas.

La secreción de GH está sometida a un control jerárquico por la hormona liberadora de GH y la somatostatina

La coordinación de la secreción de GH por las células somatotropas durante un pulso secretor se produce probablemente como respuesta a señales hipotalámicas de control, tanto positivas como negativas.

Hormona liberadora de GH Las neuronas de pequeño tamaño del núcleo arcuato del hipotálamo secretan **hormona liberadora de hormona del crecimiento (GHRH),** un péptido de 43 aminoácidos que llega hasta las células somatotropas de la hipófisis anterior mediante el sistema portal hipofisario (fig. 48-3). Como su propio nombre indica, este neuropéptido estimula la secreción de GH por las células somatotropas. La GHRH se sintetiza principalmente en el hipotálamo, aunque también puede encontrarse en tejido neuroectodérmico fuera del SNC; se aisló y purificó por primera vez a partir de un tumor de células de los islotes pancreáticos en un paciente con acromegalia.

Receptor de GHRH La GHRH se une a un receptor acoplado a proteína G (GPCR) en las células somatotropas y activa la $G\alpha_s$, que a su vez estimula la adenilato-ciclasa (v. págs. 56-57). El aumento consiguiente en la concentración de AMPc intracelular induce una mayor transcripción genética y síntesis de GH. Además, el aumento de AMPc intracelular abre los canales de Ca^{2+} de la membrana plasmática, elevando así la concentración intracelular de Ca^{2+}, lo que estimula la liberación de la GH preformada.

Grelina La grelina, una hormona descubierta hace relativamente poco, consta de 28 aminoácidos. Uno de los residuos de serina se encuentra unido a un grupo octanol; solo esta forma acetilada del péptido es biológicamente activa. N48-2 Ciertas células endocrinas diferenciadas de la mucosa gástrica liberan grelina en respuesta al ayuno. Las células endocrinas dispersas por todo el tubo digestivo también producen grelina, aunque las concentraciones mayores se dan en el fundus gástrico. El núcleo arcuato del hipotálamo también produce pequeñas cantidades de grelina. La

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N48-2 Grelina

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

Entre las formas de grelina en la circulación se encuentran la especie acetilada y la desacetilada, lo que ha complicado los intentos llevados a cabo para definir las respuestas fisiológicas de la grelina a la manipulación de la dieta, así como las respuestas a la administración de la hormona de forma exógena. La grelina tiene 28 aminoácidos y también se conoce como grelina-28. La secuencia de la grelina humana (aminoácidos 24 a 51 del péptido inmaduro completo), utilizando el código de una letra, es la siguiente: GSSFLSP EHQRVQQRKE SKKPPAKLQP R. La grelina-27 solo tiene 27 aminoácidos, ya que carece de la arginina en el C-terminal que presenta la grelina-28.

BIBLIOGRAFÍA

UniProt Knowledgebase [resultados para la grelina]. http://www.uniprot.org/uniprot?query=ghrelin&sort=score. Consultado en septiembre de 2014.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

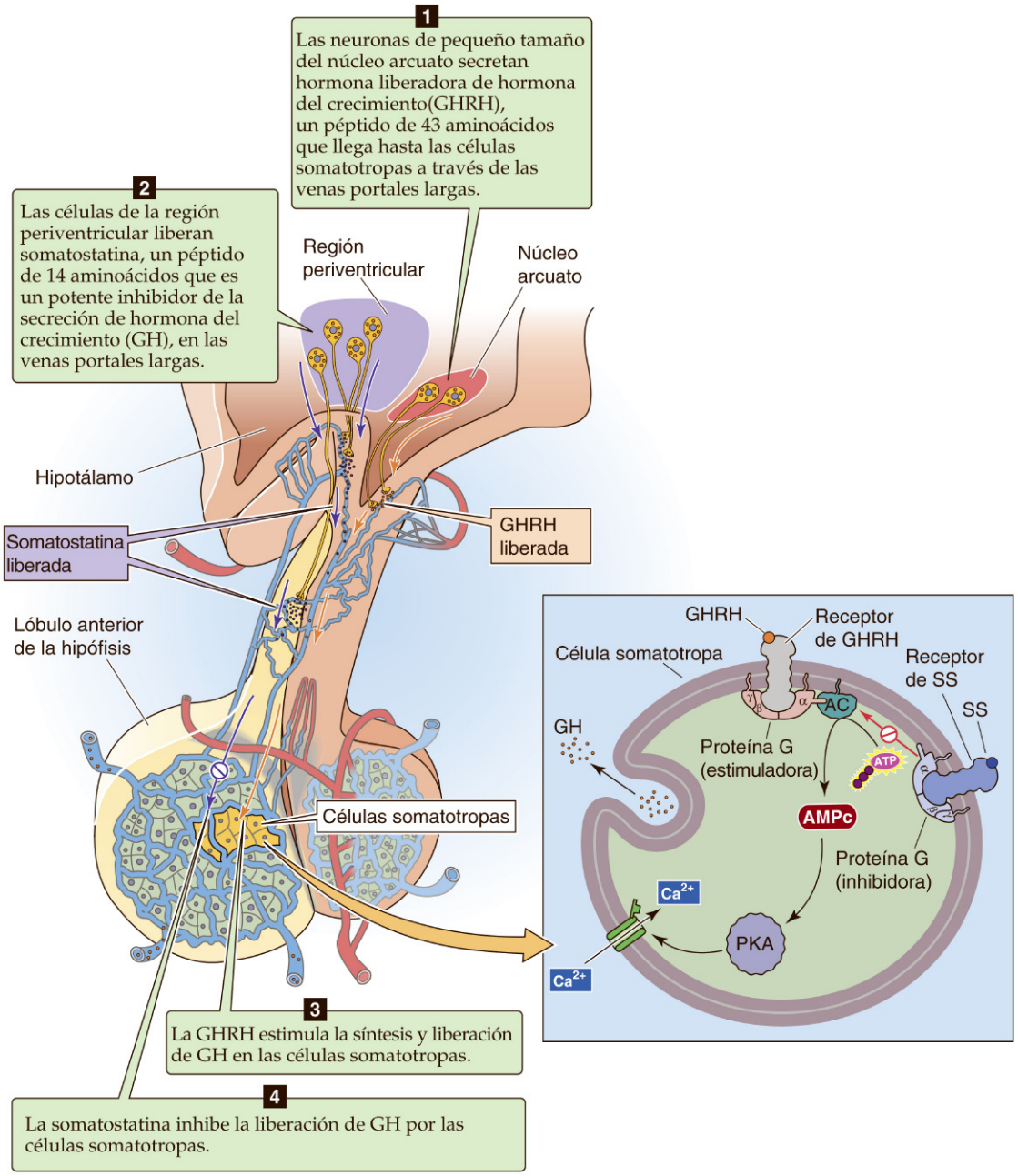


Figura 48-3 Síntesis y liberación de GHRH y SS, y control de la liberación de GH. La GHRH eleva la concentración intracelular de AMPc y de Ca^{2+} en las células somatotropas, estimulando así la liberación de la GH almacenada en los gránulos secretores. La SS inhibe la adenilato-ciclasa (AC), reduce la concentración intracelular de Ca^{2+} y de este modo inhibe la liberación de GH. PKA, proteína-cinasa A.

infusión de grelina en el torrente sanguíneo o en los ventrículos cerebrales aumenta notablemente la secreción de hormona del crecimiento. De hecho, se piensa que la grelina está implicada en la estimulación posprandial de la secreción de hormona del crecimiento. Es más difícil determinar hasta qué punto la grelina (en comparación con la GHRH y la somatostatina [SS]) contribuye a los cambios normales en la secreción de hormona del crecimiento en respuesta al ayuno, a la ingesta de aminoácidos y a la ingesta de hidratos de carbono. La grelina también es orexigénica (es decir, estimula el apetito; v. pág. 1003), contribuyendo así a la regulación tanto de la masa corporal como del crecimiento lineal.

Receptor de grelina La hormona grelina se une a un GPCR denominado receptor secretagogos 1a de GH (GHSR1a). Este receptor se identificó gracias a su unión a ligandos peptídicos sintéticos que estimulan la secreción de GH. En este sentido, el GHSR1a es como el receptor de GHRH (GHRHR), aunque el GHSR1a no se une a GHRH.

Somatostatina El hipotálamo también produce **SS,** un neuropéptido de 14 aminoácidos. La SS se sintetiza en la región periventricular del hipotálamo y se vierte en la sangre del sistema portal hipofisario. Es un potente inhibidor de la secreción de GH. La SS también se produce en otras partes del encéfalo y en algunos tejidos fuera del SNC, como las células δ de los islotes pancreáticos (v. pág. 1053) y las células D del tubo digestivo (v. págs. 868-870 y tabla 41-1). En el SNC predomina la forma de 14 aminoácidos de SS (SS-14). El tubo digestivo expresa principalmente una variante

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

por corte y empalme alternativo del ARNm de 28 aminoácidos; los 14 aminoácidos del extremo C de la SS-28 son idénticos a los de la SS-14.

Se piensa que la regulación principal de la secreción de GH es estimuladora, porque al seccionar el tallo hipofisario, interrumpiendo así la circulación portal entre el hipotálamo y la hipófisis, se reduce la secreción de GH. En cambio, la sección del tallo hipofisario provoca una *elevación* en los niveles de PRL, probablemente debido a que la dopamina producida en el hipotálamo inhibe en condiciones normales la secreción de PRL por la hipófisis anterior (v. págs. 1149-1150). También se cree que los pulsos de secreción de GH están sincronizados con la secreción pulsátil de GHRH (a diferencia de la desaparición periódica de inhibición por parte de la SS).

Receptor de SS La SS se une a un GPCR llamado SSTR que se encuentra en las células somatotropas y que activa la $G\alpha_i$, que a su vez inhibe la adenilato-ciclasa. A consecuencia de ello se reduce la concentración intracelular de Ca^{2+}, lo que disminuye la respuesta de las células somatotropas a la GHRH. Cuando las células somatotropas se exponen tanto a GHRH como a SS, prevalece la acción inhibidora de la SS.

Tanto la GH como el IGF-1 ejercen una retroalimentación negativa sobre la secreción de GH por las células somatotropas

Además de encontrarse controlada por la GHRH, la grelina y la SS, la secreción de GH por las células somatotropas está sometida a un control mediante retroalimentación negativa mediado por el IGF-1. Como ya se ha explicado, la GH estimula la secreción de IGF-1 en los tejidos diana de la GH de todo el cuerpo (fig. 48-4, n.° 1). En realidad, el IGF-1 ejerce como mediador en muchas de las funciones promotoras del crecimiento de la GH. El IGF-1 sintetizado en tejidos como el músculo, el cartílago y el hueso puede actuar de forma **paracrina** o **autocrina,** estimulando el crecimiento tisular a nivel local. En cambio, el IGF-1 circulante, que procede en su mayor parte de la secreción hepática, ejerce efectos **endocrinos.** El IGF-1 circulante inhibe la secreción de GH mediante mecanismos tanto directos como indirectos.

En primer lugar, el IGF-1 circulante ejerce una acción *directa* sobre la hipófisis, inhibiendo la secreción de GH por las células somatotropas (v. fig. 48-4, n.° 2), posiblemente por un mecanismo distinto del de la SS. En las células diana periféricas, el IGF-1 actúa a través de un receptor tirosina-cinasa (v. págs. 68-70) y no mediante los sistemas mensajeros del Ca^{2+} ni del AMPc. El IGF-1 presuntamente utiliza este mismo mecanismo para inhibir la secreción de GH en las células somatotropas.

En segundo lugar, el IGF-1 circulante inhibe la secreción de GH a través de dos vías de retroalimentación *indirectas,* dirigidas ambas al hipotálamo. El IGF-1 inhibe la liberación de GHRH (v. fig. 48-4, n.° 3) y asimismo aumenta la producción de SS (v. fig. 48-4, n.° 4).

Existe aún otro sistema de retroalimentación, independiente del IGF-1, que reduce la secreción de GH. En concreto, se cree que la propia GH inhibe su secreción mediante un sistema de retroalimentación de bucle corto (v. fig. 48-4, n.° 5).

La GH tiene efectos metabólicos antiinsulínicos a corto plazo, así como efectos estimulantes del crecimiento a largo plazo mediados por IGF-1

Una vez secretada, la mayor parte de la GH circula en forma libre en la sangre. Sin embargo, una porción significativa (aproximadamente el 40% en el caso de la GH de 22 kDa) se une a una **proteína de unión a GH** formada por escisión proteolítica del dominio extracelular de los receptores de GH en sus tejidos diana. Este fragmento proteico se fija a la GH con una gran afinidad, aumentando así la vida media de la GH y compitiendo por ella con los tejidos diana de la GH. En la circulación, la vida media de la GH es de unos 25 minutos.

Receptor de GH La GH se une a un receptor (GHR) en la superficie de numerosos tejidos diana. El GHR monomérico es una proteína de 620 aminoácidos con un único segmento transmembrana. El peso molecular del GHR (alrededor de 130 kDa) supera con creces al que cabría esperar por su composición de aminoácidos (unos 70 kDa) debido a una considerable glucosilación. Al igual que otros miembros de la familia de receptores de citocinas tipo I, el GHR es un **receptor *asociado* a tirosina-cinasa** (v. págs. 70-71). Cuando una molécula de GH se une de forma simultánea a dos monómeros de GHR haciendo de puente entre ellos, los monómeros se dimerizan (v. fig. 3-12*D*). La ocupación del receptor aumenta la actividad de la tirosina-cinasa (familia JAK2) asociada al receptor de GH, aunque esta no sea parte integral del receptor. Esta tirosina-cinasa desencadena una serie de fosforilaciones proteicas que modulan la actividad de la célula diana.

Efectos a corto plazo de la GH La GH tiene algunas acciones a corto plazo (entre minutos y horas) sobre el músculo, el tejido adiposo y el hígado que no están necesariamente relacionadas con las acciones inductoras del crecimiento a largo plazo de la GH. Entre estos efectos metabólicos agudos (tabla 48-2) se incluyen la estimulación de la lipólisis en el tejido adiposo, la inhibición de la captación de glucosa en el músculo y la estimulación de la gluconeogénesis por los hepatocitos. Estas acciones se oponen a los efectos normales de la insulina (v. págs. 1035-1050) en esos mismos tejidos, por lo que se han denominado acciones **antiinsulínicas** o **diabetogénicas** de la GH. El exceso crónico de secreción de GH, como el que aparece en los pacientes con acromegalia por tumores productores de GH, se acompaña de resistencia a la insulina y, con frecuencia, de intolerancia a la glucosa o diabetes manifiesta.

Efectos a largo plazo de la GH a través del IGF-1 Aparte de estas acciones agudas, la GH promueve el crecimiento tisular al estimular la producción de IGF-1 en los tejidos diana. En 1957, Salmon y Daughaday anunciaron que la GH por sí misma no tiene una función estimuladora del crecimiento sobre el cartílago epifisario (el lugar de los huesos largos donde se produce su crecimiento longitudinal). En aquellos experimentos se observó que se producía una estimulación del crecimiento del cartílago *in vitro* (analizado mediante la incorporación de sulfato radiomarcado al cartílago) al añadirle suero de animales normales, pero no cuando se añadía suero de animales hipofisectomizados (carentes de GH). La adición de GH al suero carente de GH no restituía la actividad promotora del crecimiento observada con el suero normal. Sin embargo, al

TABLA 48-2 Efectos diabetogénicos de la GH

DIANA	EFECTO
Músculo	↓ Captación de glucosa
Grasa	↑ Lipólisis
Hígado	↑ Gluconeogénesis
Músculo, grasa e hígado	Resistencia a la insulina

booksmedicos.org

booksmedicos.org

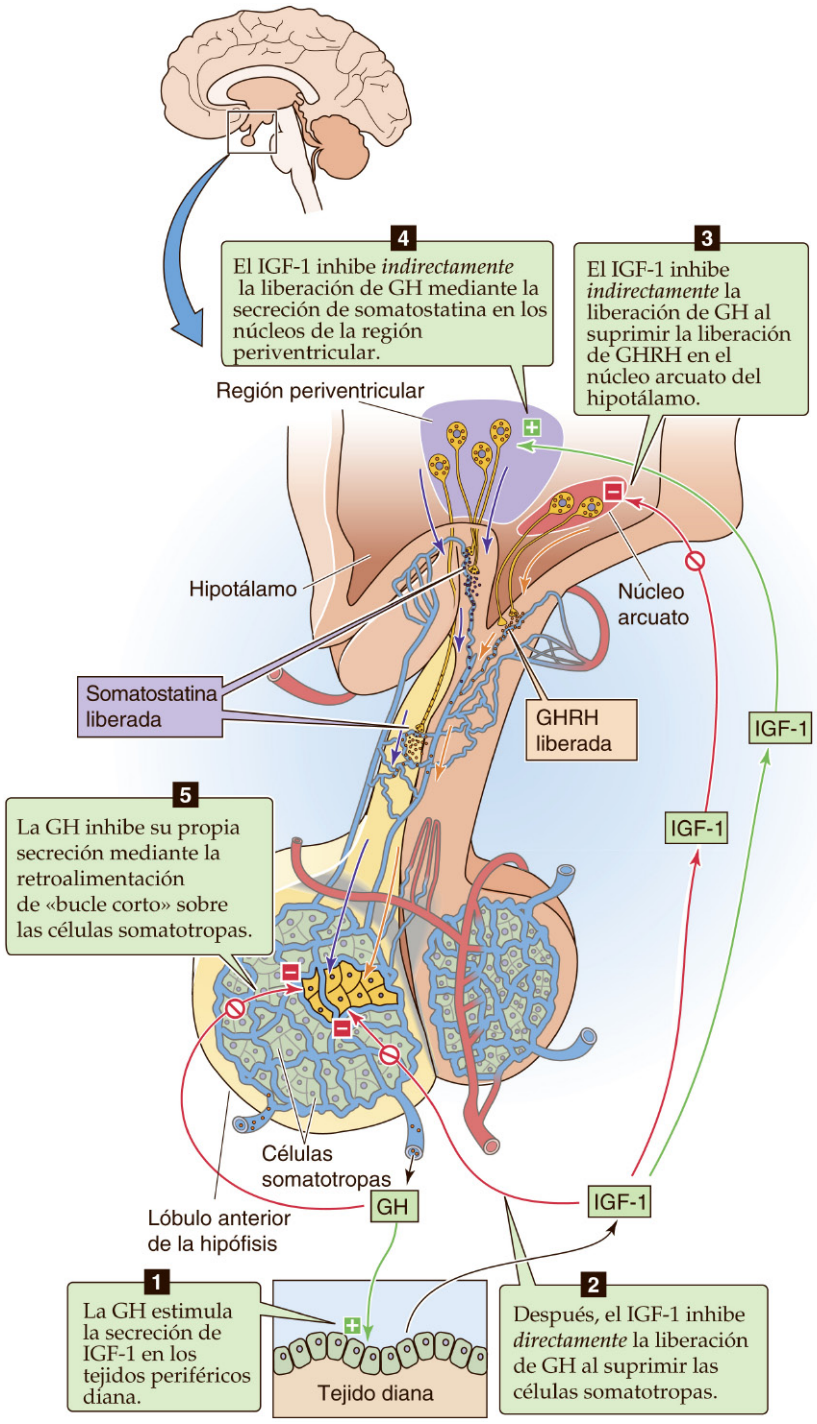


Figura 48-4 Circuitos de retroalimentación negativa de la GH y el IGF-1 (también llamado somatomedina C). Tanto la GH como el IGF-1 ejercen una retroalimentación (ya sea directa o indirecta) sobre las células somatotropas de la hipófisis anterior para que reduzcan la secreción de GH. La propia GH inhibe la secreción de GH («bucle corto»). El IGF-1, cuya liberación es estimulada por la GH, inhibe la liberación de GH mediante tres vías, una de ellas directa y las otras dos indirectas. La acción directa consiste en la inhibición de la célula somatotropa por el IGF-1. La primera vía indirecta es la inhibición, por parte del IGF-1, de la liberación de GHRH en el hipotálamo. La segunda consiste en que el IGF-1 aumenta la secreción de SS, que a su vez inhibe las células somatotropas.

tratar a los animales carentes de GH *in vivo* con GH, su plasma era capaz de estimular el crecimiento del cartílago *in vitro*. Este hallazgo originó la hipótesis de que, en los animales, la GH provoca la secreción de otro factor circulante que actúa como mediador en la acción de la GH. Este intermediario en un principio recibió el nombre de *factor de sulfatación* por el modo en que fue analizado, pero posteriormente se denominó **somatomedina** por hacer de mediador en los efectos somáticos de la GH. En la actualidad se sabe que la somatomedina consta en realidad de dos péptidos parecidos a la proinsulina, por lo que se han llamado **factores de crecimiento similares a la insulina 1** y **2** (fig. 48-5). En efecto, los IGF tienen acciones similares a las de la insulina en adipocitos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

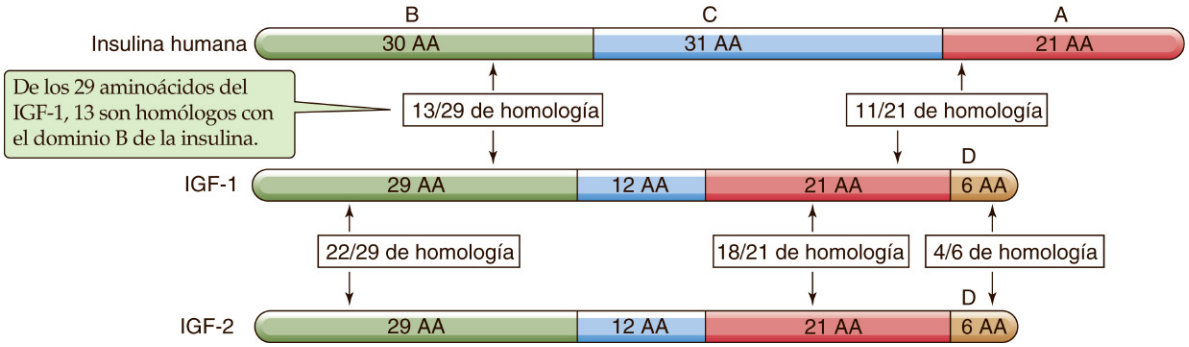


Figura 48-5 Estructura de los IGF. La insulina, el IGF-1 y el IGF-2 comparten tres dominios (A, B y C) que poseen un alto grado de homología en su secuencia de aminoácidos (AA). La región C se genera por escisión de la insulina (como péptido C) durante su procesamiento, pero no se puede generar por la escisión de IGF-1 o IGF-2. Además, el IGF-1 y el IGF-2 también presentan un dominio D corto.

aislados y pueden inducir hipoglucemia en animales y humanos. El IGF-1 y el IGF-2 se producen en distintos tejidos, entre ellos el hígado, el riñón, el músculo, el cartílago y el hueso. Como ya se ha indicado, el hígado produce la mayor parte del IGF-1 circulante, que se relaciona más estrechamente con la secreción de GH que el IGF-2.

HORMONAS QUE ESTIMULAN EL CRECIMIENTO

El IGF-1 es el principal mediador de la acción estimulante del crecimiento de la GH

La síntesis de IGF-1 y, en menor medida, de IGF-2 depende de la GH circulante. Como se ha descrito anteriormente, la naturaleza periódica de la secreción de GH tiene como resultado unas concentraciones plasmáticas de GH muy variables. Por el contrario, la concentración plasmática de IGF-1 como mucho se multiplica o se divide por 2 en un período de 24 horas. De hecho, la concentración plasmática de IGF-1 integra la concentración pulsátil y altamente fluctuante de GH. La causa de que el IGF-1 mantenga unos niveles plasmáticos relativamente constantes es que, igual que la GH (pero a diferencia de la mayoría de las hormonas peptídicas), circula unido a varias **proteínas de unión a IGF-1.** Estas proteínas de unión se sintetizan sobre todo en el hígado, pero también en otros tejidos. Más del 90% del IGF-1 medido en plasma está ligado a estas proteínas. Se han identificado al menos seis proteínas de unión a IGF-1 distintas. Además de proporcionar un depósito plasmático de reserva de IGF-1 unido, estas proteínas ayudan a transferir el IGF a los tejidos receptores, facilitando así la acción de estas hormonas. La fracción local libre de IGF-1 es tal vez el componente con mayor actividad biológica que se une al receptor y estimula el crecimiento tisular.

Igual que otras hormonas peptídicas, el IGF-1 y el IGF-2 se sintetizan a través de la vía secretora (v. págs. 34-35) y se secretan al espacio extracelular, donde pueden actuar a nivel local de modo paracrino. En el espacio extracelular, los IGF se encuentran con proteínas de unión que favorecen la retención local de la hormona secretada al aumentar el tamaño molecular general del complejo. Esta acción inhibe la entrada de los IGF a la circulación. De este modo es probable que las concentraciones locales de IGF sean mucho mayores que las plasmáticas.

Ya sea a nivel local o tras haber llegado a otros tejidos a través de la circulación, el IGF-1 actúa a través de un **receptor tirosina-cinasa** específico (v. págs. 68-70), un heterotetrámero estructuralmente relacionado con el receptor de la insulina (fig. 48-6). Al igual que el receptor de la insulina (v. págs. 1041-1042), el **receptor de IGF-1 (IGF1R)** tiene dos cadenas α totalmente extracelulares y dos cadenas β transmembrana. También igual que el receptor de la insulina, las cadenas β poseen actividad tirosina-cinasa intrínseca. La unión del IGF-1 a su receptor aumenta la autofosforilación del receptor, así como la fosforilación de los efectores situados a nivel inferior en la vía. La homología estructural entre los receptores de insulina y de IGF-1 es lo suficientemente alta como para que la insulina se pueda unir al receptor de IGF-1, aunque su afinidad es aproximadamente la mitad que la del IGF-1. Lo mismo sucede con la unión del IGF-1 a los receptores de insulina. En realidad, la homología entre los receptores de insulina y de IGF-1 es tanta que muchos tejidos presentan receptores híbridos que contienen una cadena α-β del receptor de la insulina y una cadena α-β del receptor de IGF-1. Estos receptores híbridos pueden unirse tanto a la insulina como al IGF-1, pero tienen una mayor afinidad por el IGF-1.

Dada la semejanza estructural entre la insulina y los IGF, así como entre el receptor de insulina y el de IGF-1, no es sorprendente que los IGF ejerzan acciones similares a las de la insulina *in vivo*. Este efecto ha sido especialmente estudiado para el IGF-1, que, al igual que la insulina, induce hipoglucemia al ser inyectado en animales. Esta acción se debe en gran medida a una mayor captación de glucosa por el tejido muscular. El IGF-1 imita la acción de la insulina con menor eficacia en el tejido adiposo y hepático; en los seres humanos, estos tejidos tienen pocos receptores de IGF-1. En el músculo, el IGF-1 favorece la captación de aminoácidos radiomarcados y estimula la síntesis proteica a unas concentraciones que no estimulan la captación de glucosa. De este modo, el IGF-1 promueve el crecimiento a unas concentraciones circulantes menores de las necesarias para provocar hipoglucemia (cuadro 48-1).

El IGF-2 actúa de forma parecida al IGF-1, pero depende menos de la GH

La fisiología del IGF-2 difiere de la del IGF-1 tanto en el control de su secreción como en las características biológicas de su receptor. Respecto al control de la secreción, los niveles de IGF-2 dependen menos de la GH circulante que los de IGF-1. Cuando hay una deficiencia de GH (como ocurre en el enanismo hipofisario) se reducen los niveles circulantes de IGF-1, pero no los de IGF-2. En caso de secreción excesiva de GH, los niveles plasmáticos de IGF-1 siempre se encuentran elevados, mientras que los de IGF-2 no aumentan.

En cuanto a las características biológicas del receptor, a pesar de que el IGF-2 puede unirse al receptor de IGF-1, se une con mayor preferencia al llamado **receptor de IGF-2 (IGF2R).** Este

booksmedicos.org

booksmedicos.org

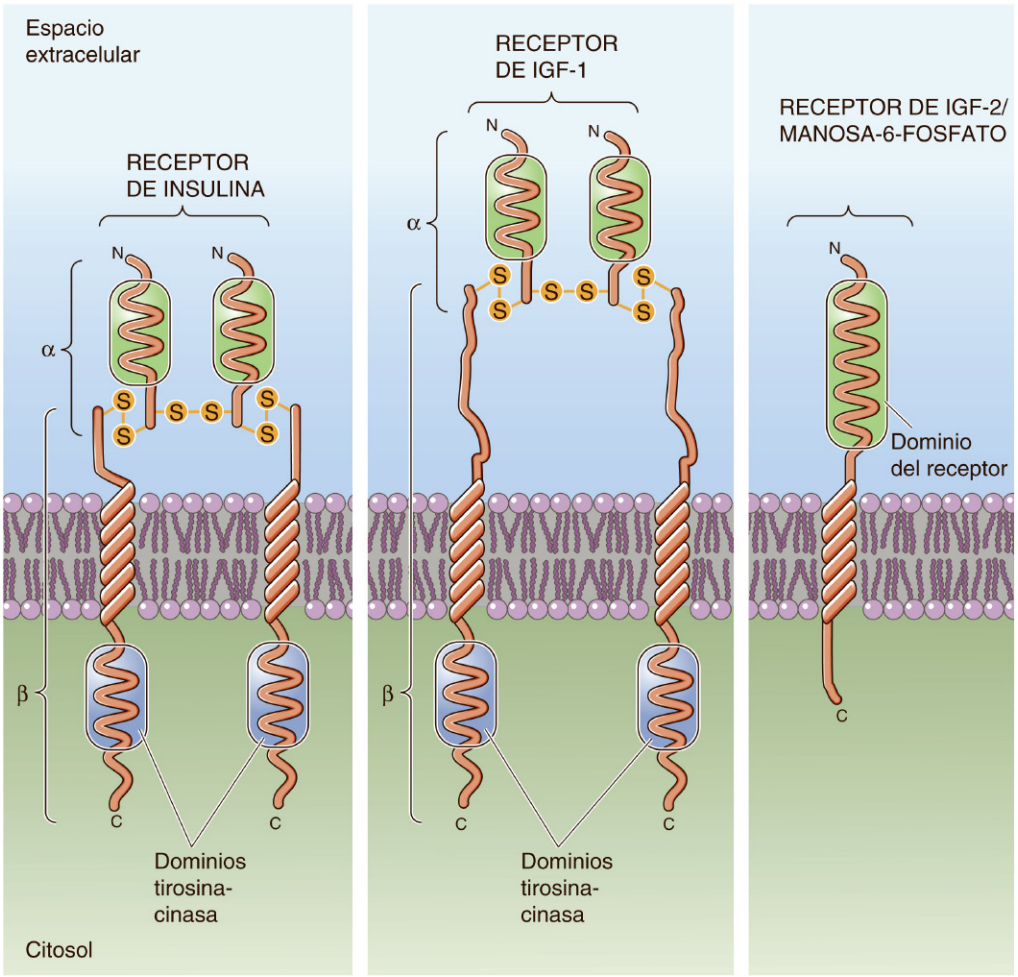


Figura 48-6 Comparación de los receptores de insulina, IGF-1 e IGF-2. Tanto el receptor de insulina como el de IGF-1 son heterotetrámeros unidos mediante enlaces disulfuro. En ambos casos, las porciones citoplasmáticas de las subunidades β poseen dominios tirosina-cinasa, así como sitios de autofosforilación. El receptor de IGF-2 (también llamado receptor de manosa-6-fosfato [M6P]) consiste en una única cadena polipeptídica sin dominio cinasa.

CUADRO 48-1 Niveles plasmáticos de IGF-1 como medida de la secreción de GH

La concentración plasmática de IGF-1 es una valiosa forma de medir la secreción de GH. Las amplias oscilaciones en la concentración plasmática de GH debidas a su secreción pulsátil hacen que la medida de dicha concentración plasmática sea confusa al intentar usarla para diagnosticar trastornos por defecto o exceso de GH. Sin embargo, el aumento de la concentración circulante de IGF-1 es una de las mediciones clínicas más útiles de la excesiva secreción de GH que aparece en la acromegalia (es decir, exceso de GH en adultos) y el gigantismo (es decir, exceso de GH en niños). La medición de la concentración plasmática de IGF-1 también ha contribuido a explicar el origen de un tipo concreto de enanismo llamado **enanismo de Laron.** Estos pacientes en un principio se identificaron como personas con un fracaso del crecimiento que imitaba el enanismo hipofisario típico, pero la concentración plasmática de GH se encuentra normal o elevada y el tratamiento con GH no consigue revertir la ausencia de crecimiento. Más tarde se demostró que estos individuos presentaban mutaciones en los receptores de GH que impiden su funcionamiento. De este modo, los receptores de GH mutantes no son capaces de estimular la producción de IGF. Con la aparición del IGF-1 recombinante fue posible tratar a estos niños, que pueden así recuperar la capacidad de crecimiento.

A pesar de la semejanza estructural de sus receptores, el IGF-1 y la insulina ejercen acciones diferentes sobre los tejidos. El IGF-1 tiene un efecto más marcado sobre el crecimiento, mientras que la insulina tiene un efecto más importante sobre el metabolismo de la glucosa y los lípidos. De todos modos, aún no se han definido con claridad las diferencias en las vías de señalización posreceptor desencadenadas por ambas hormonas.

receptor de IGF-2 es un polipéptido de cadena única estructuralmente muy diferente del receptor de IGF-1, y no se trata de un receptor tirosina-cinasa (v. fig. 48-6). Tras la unión del IGF-2 con el IGF2R, la internalización del complejo retira el IGF-2 de la circulación. En una acción no relacionada, el IGF2R se fija (en un punto distinto del lugar de unión para el IGF-2) en el dominio *trans* del Golgi a hidrolasas lisosómicas recién sintetizadas que contienen manosa-6-fosfato (M6P) para llevar esta molécula hasta los lisosomas.

A pesar de estas diferencias, el IGF-2 comparte con el IGF-1 (y con la insulina) la capacidad de estimular el crecimiento tisular y causar hipoglucemia de forma aguda. Estas propiedades parecen deberse a la semejanza estructural del IGF-2 con la proinsulina y a su capacidad para unirse al receptor de IGF-1.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

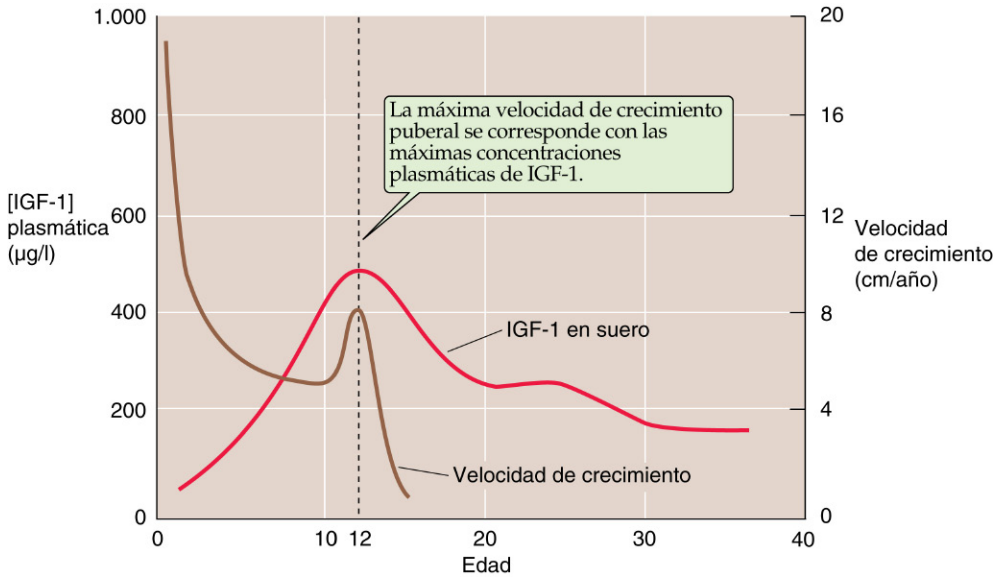


Figura 48-7 Niveles plasmáticos de IGF-1 y velocidad de crecimiento en función de la edad. La curva roja muestra las concentraciones plasmáticas medias de IGF-1 en función de la edad en mujeres. La curva para los hombres es parecida, pero el pico se alcanza unos 3-4 años más tarde. La curva marrón indica la velocidad media de crecimiento de las mujeres, es decir, el ritmo al que aumenta la estatura (cm/año). La máxima velocidad de crecimiento puberal se corresponde con el pico en las concentraciones plasmáticas de IGF-1. (Datos de Reiter EO, Rosenfeld RG: Normal and aberrant growth. En Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR [eds.]: Williams Textbook of Endocrinology, 9th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1998, págs. 1427-1507.)

El ritmo de crecimiento es paralelo a los niveles plasmáticos de IGF-1, excepto al principio y al final de la vida

En la figura 48-7 se representa la concentración media de IGF-1 total (libre y unida) que puede encontrarse en la sangre humana en función de la edad. También se muestra el ritmo normal de crecimiento en altura (cm/año). Durante la pubertad se observan las mayores velocidades de crecimiento, coincidiendo con los momentos en que la concentración plasmática de IGF-1 es mayor. Se puede establecer una comparación similar usando la GH, siempre que se tomen múltiples mediciones en cada edad para tener en cuenta el carácter pulsátil de la secreción y las marcadas oscilaciones diurnas que se producen en la concentración plasmática de GH.

Mientras que durante la pubertad la velocidad de crecimiento transcurre paralela a la concentración plasmática de IGF-1, ambas divergen en los extremos del rango de edad. El primer período de la vida en que se observa esta divergencia es la primera infancia (v. fig. 48-7), que se caracteriza por una gran velocidad de crecimiento longitudinal con unos niveles muy bajos de IGF-1. Al ampliar el marco temporal hacia atrás hasta llegar al período intrauterino, la discordancia es mayor aún. De hecho, los niños con deficiencia completa de GH presentan unos niveles plasmáticos de IGF-1 muy reducidos, pero tienen una talla y un peso normales al nacer. Esta observación sugiere que durante la vida intrauterina existen otros factores importantes, aparte de la GH y el IGF-1, que regulan el crecimiento. Uno de estos factores podría ser la insulina, como se comenta más adelante. Otra posible explicación para la divergencia entre la velocidad de crecimiento y los niveles de IGF-1 sería que la IGF-2 es un importante mediador del crecimiento intrauterino. La concentración plasmática de IGF-2 es mayor que nunca durante la vida fetal y muestra un pico justo antes del nacimiento. La concentración plasmática de IGF-2 cae en picado poco después de nacer, pero posteriormente se duplica de forma gradual durante el primer año de vida, manteniéndose a ese nivel hasta al menos los 80 años de edad. De este modo, los niveles de IGF-2 alcanzan unos niveles adultos durante los primeros años de vida, cuando los niveles de IGF-1 son bajos pero el crecimiento se produce a gran velocidad. Sin embargo, puede que otras hormonas contribuyan al crecimiento somático durante los primeros años de vida.

A los 3 o 4 años de edad, la GH y el IGF-1 comienzan a ejercer sus principales funciones en la regulación del crecimiento. Las concentraciones de estas hormonas se elevan a lo largo de la infancia y alcanzan un máximo coincidiendo con el estirón puberal. La velocidad de crecimiento de los huesos largos durante el estirón puberal solo es superada en la vida intrauterina y la primera infancia. La frecuencia de los pulsos secretores de GH por la hipófisis aumenta notablemente en la pubertad. Los factores responsables de esta aceleración no se conocen bien, pero es posible que la maduración sexual que la acompaña tenga alguna importancia, ya que tanto el estradiol como la testosterona parecen estimular la secreción de GH.

Durante la vida adulta básicamente se reduce el crecimiento longitudinal, pero la secreción de GH e IGF-1 sigue estando estrictamente regulada, aunque las concentraciones circulantes de ambas hormonas decaigan al envejecer. Durante muchos años se pensó que la persistencia de la secreción de estas hormonas en los adultos se trataba de un vestigio. Esta creencia se vio reforzada por la observación de que la interrupción de la secreción de GH con el consiguiente descenso de IGF-1 tras un traumatismo, un tumor hipofisario o la extirpación quirúrgica de la hipófisis no provocaba ningún síndrome clínico identificable. Sin embargo, en los adultos con deficiencia de GH, la sustitución con GH humana recombinante aumenta notablemente la masa muscular, reduce la masa grasa y mejora el balance de nitrógeno (una medida del grado de nutrición proteica). Estos datos apoyan la conclusión de que, aun después de haber cesado el crecimiento lineal tras la pubertad, la GH y el IGF-1 siguen siendo unos importantes factores reguladores de la composición corporal y aparentemente estimulan las acciones anabólicas en el músculo. De hecho, algunos investigadores han sugerido que la administración de un suplemento de GH o IGF-1 en adultos fisiológicamente normales podría revertir algunos de los efectos del envejecimiento, como la pérdida de masa muscular, el balance negativo de nitrógeno y la osteoporosis.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

También algunos factores nutricionales modulan tanto la secreción de GH como la producción de IGF-1. En niños y en adultos, la secreción de GH se desencadena por la ingesta de una dieta rica en proteínas. Desde un punto de vista teleológico, esto es interesante en el sentido de que puede ofrecer un vínculo entre la disponibilidad de aminoácidos que puedan servir de sustrato para la síntesis proteica (crecimiento) y el estímulo endocrino para que las células crezcan. No obstante, esta relación no es sencilla, porque el aumento de los niveles de GH en el contexto de ingesta proteica no es suficiente como para estimular la producción de IGF-1 al máximo. Este principio queda ejemplificado por el **ayuno,** que se asocia a una reducción de IGF-1 aun con una GH elevada. Durante el ayuno, los niveles de insulina son bajos. Por tanto, parece que es un requisito el aumento de la insulina para que la GH estimule el IGF-1 de forma eficaz, al menos en algunos tejidos.

Las hormonas tiroideas, los esteroides y la insulina también estimulan el crecimiento

Aunque lo analizado hasta ahora resalta la función de la GH y de los factores de crecimiento inducidos por GH como moduladores del crecimiento somático, se les puede considerar unos agentes necesarios pero no suficientes para el crecimiento normal. Son necesarias algunas otras hormonas, junto con la presencia de cartílago sensible al estímulo del crecimiento. Debido a que el crecimiento es un fenómeno de difícil estudio, sobre todo en humanos (muy pocos científicos están dispuestos a seguir un experimento durante 10 o 20 años), gran parte de lo que se sabe sobre la regulación endocrina del crecimiento normal procede de observaciones de casos de crecimiento anómalo, como los que se dan en los síndromes clínicos por exceso o defecto de factores endocrinos. A continuación se comentan varias de las influencias endocrinas más importantes. Todavía no se conoce bien el mecanismo exacto por el cual estos agentes regulan el crecimiento.

Hormonas tiroideas Después de la GH, tal vez las hormonas más importantes entre las que estimulan el crecimiento sean las hormonas tiroideas, tiroxina y triyodotironina, que se estudiarán en el capítulo 49. En muchas especies no humanas, la hormona tiroidea ejerce una importante función en el crecimiento y remodelado tisular. Por ejemplo, la reabsorción de la cola del renacuajo durante la morfogénesis requiere la presencia de hormona tiroidea. En los seres humanos, la deficiencia grave de hormonas tiroideas al comienzo de la vida provoca enanismo y discapacidad intelectual (cretinismo; v. págs. 1013-1014). En niños con un funcionamiento tiroideo normal al nacer, la aparición de hipotiroidismo en cualquier momento antes de que se produzca la fusión epifisaria hace que el crecimiento se retrase o se detenga. Gran parte de la pérdida de talla que se produce se puede recuperar mediante la administración de hormona tiroidea, un fenómeno llamado *crecimiento compensatorio.* Sin embargo, debido a que pueden tardarse meses o años en diagnosticar el hipotiroidismo, el retraso en la instauración del tratamiento puede provocar cierta pérdida de potencial de crecimiento. La curva de crecimiento de un niño puede ser un indicador precoz de hipotiroidismo especialmente sensible.

Esteroides sexuales Al igual que las hormonas tiroideas, la importancia de los esteroides sexuales para el crecimiento se comprende inmediatamente al pensar en los efectos provocados por la deficiencia o el exceso de estas hormonas. El exceso de andrógenos o estrógenos que se produce antes del estirón puberal acelera el crecimiento óseo. Sin embargo, los esteroides sexuales también aceleran el ritmo de maduración esquelética, acortando así el tiempo disponible para crecer antes de que se produzca el cierre epifisario. La mayoría de las veces, el efecto dominante de los esteroides sexuales consiste en acortar el período de crecimiento, reduciendo así el crecimiento longitudinal óseo definitivo. Este efecto se aprecia fácilmente en aquellas situaciones en que los niños se encuentran expuestos a un exceso de esteroides sexuales a una edad temprana. Los esteroides sexuales pueden proceder de fuentes endógenas (p. ej., maduración precoz del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal que provoca pubertad prematura, o tumores secretores de estrógenos o andrógenos). También en este caso es útil la curva de crecimiento, ya que suele mostrar un aumento del ritmo de crecimiento seguido de una estabilización temprana del crecimiento asociada con el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios.

Glucocorticoides Un *exceso* de glucocorticoides suprarrenales inhibe el crecimiento. El crecimiento se detiene en aquellos niños que producen demasiado cortisol como consecuencia de tumores suprarrenales o hipofisarios (que secretan hormona adrenocorticotropa [ACTH] y aumentan secundariamente los niveles plasmáticos de cortisol). El uso de glucocortidoides sintéticos para tratar diversas enfermedades (p. ej., asma, trasplantes de órganos, trastornos autoinmunes crónicos) también puede frenar el crecimiento. Hasta que no se normalizan los niveles de glucocorticoides no se restablece el crecimiento normal. Ni las concentraciones de GH ni las de IGF-1 se reducen de forma significativa durante el tratamiento con glucocorticoides. El hecho de que la administración de GH no logre revertir el retraso del crecimiento en niños tratados con glucocorticoides confirma que la deficiencia de GH no es responsable del crecimiento insuficiente asociado al exceso de glucocorticoides. Dado que el crecimiento lineal se asocia a la síntesis de cartílago y hueso en las placas de crecimiento, se piensa que los glucocorticoides actúan al menos en parte en estos puntos, alterando el crecimiento. No obstante, sigue sin conocerse el punto bioquímico específico en el que actúan los glucocorticoides. Como en los niños, el exceso de glucocorticoides en los adultos deteriora el anabolismo tisular, lo que se manifiesta mediante el desgaste de algunos tejidos (p. ej., hueso, músculo, tejido conjuntivo subcutáneo) en vez de afectar al crecimiento. Este desgaste tisular provoca parte de las principales características mórbidas asociadas al exceso de glucocorticoides (osteoporosis, debilidad muscular, hematomas).

En caso de *deficiencia* de glucocorticoides, el crecimiento no se ve afectado de forma sustancial, sino que predominan otros efectos dañinos derivados de la deficiencia de cortisol (p. ej., hipoglucemia, hipotensión, debilidad; v. pág. 1019).

Insulina La insulina también es un importante factor de crecimiento, sobre todo en el útero. Por ejemplo, las mujeres diabéticas a menudo han presentado unos niveles de glucemia elevados durante el embarazo y tienen hijos de alto peso al nacer (macrosomía fetal). Si el feto en desarrollo se expone a unas concentraciones de glucosa por encima de lo normal, secreta una mayor cantidad de insulina. La hiperinsulinemia aumenta el crecimiento fetal. La macrosomía fetal puede originar dificultades obstétricas importantes de cara al parto.

En cambio, los bebés que nacen con agenesia pancreática o con una de las distintas formas de resistencia grave a la insulina son muy pequeños al nacer. Una forma de este trastorno, el **leprechaunismo,** se debe a un defecto en el receptor de insulina (v. cuadro 51-4). Por todo ello se piensa que la insulina, al actuar a través de su propio receptor, actúa como factor de crecimiento intrauterino.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CUADRO 48-2 Esteroides androgénicos anabolizantes

Desgraciadamente, todos estamos familiarizados con el riesgo del abuso de esteroides androgénicos anabolizantes por parte de culturistas y atletas de competición. El uso ilícito de estos productos parece estar ampliamente extendido en el mundo del deporte, en el que la fuerza se asocia estrechamente al rendimiento global. Se usan como potenciadores no solo andrógenos naturales (p. ej., testosterona, dihidrotestosterona, androstenediona y dehidroepiandrosterona), sino también muchos esteroides androgénicos sintéticos, así como GH. Además de los deseados efectos «beneficiosos» del aumento de la fuerza y la masa muscular, todas estas sustancias conllevan un sinfín de efectos secundarios adversos. Algunos, como la piel grasienta, el acné y el hirsutismo, son sobre todo estéticos. Otros son mucho más graves, como las alteraciones de la función hepática, los cambios de humor con conductas agresivas y el carcinoma hepatocelular. El uso ilícito de esas sustancias por los atletas más jóvenes, sobre todo adolescentes, también se asocia a alteraciones del crecimiento y la maduración sexual.

La deficiencia grave de insulina produce un marcado efecto catabólico asociado a pérdida de masa corporal magra, tanto en niños como en adultos. Los efectos adversos agudos de esta deficiencia (deshidratación y acidosis) predominan en el cuadro clínico. La deficiencia leve de insulina, como la que se observa en pacientes diabéticos crónicos sin tratar, reduce el crecimiento de los niños afectados. La instauración del tratamiento permite restablecer un ritmo normal de crecimiento y tal vez incluso cierto crecimiento acelerado transitorio o compensatorio. Así pues, es de esperar que los niños diabéticos bien controlados alcancen una talla adulta normal (cuadro 48-2).

El sistema musculoesquelético responde a los estímulos para el crecimiento del eje GHRH–GH–IGF-1

El crecimiento longitudinal implica la elongación de los tejidos somáticos (como hueso, músculo, tendones y piel) mediante una combinación de hiperplasia e hipertrofia tisular. Cada uno de estos tejidos remodela su estructura a lo largo de la vida. En el caso del hueso, el **crecimiento longitudinal** se efectúa mediante la hiperplasia de los condrocitos en las placas de crecimiento de los huesos largos, seguida de osificación endocondral. El cartílago calcificado se remodela a medida que se desplaza hacia las metáfisis del hueso, donde acaba siendo sustituido por hueso cortical (v. págs. 1056-1057) y hueso trabecular (v. pág. 1057). Este proceso continúa hasta que se produce el cierre epifisario, hacia el final de la pubertad.

El proceso de formación de cartílago y de crecimiento longitudinal óseo comienza cuando los elementos celulares capaces de formar cartílago se dividen a lo largo de la placa de crecimiento y migran hacia el hueso más maduro. Estas células sintetizan la matriz extracelular del cartílago, que contiene colágeno de tipo II, ácido hialurónico y mucopolisacáridos. Se piensa que estas células responden directamente a la GH, proliferando y aumentando la producción de matriz extracelular. Esta respuesta implica la generación local de IGF-1 en el interior del cartílago, siendo uno de los primeros acontecimientos del proceso del crecimiento. A medida que las células se acercan al hueso cortical y trabecular ya formado, comienza la osificación de la matriz extracelular, y por último los elementos celulares quedan aislados por el cartílago en proceso de calcificación. Sin embargo, este cartílago calcificado no es estructuralmente igual al hueso normal, y poco después de formarse comienza a remodelarse mediante el crecimiento desde el interior de elementos celulares (osteoclastos y osteoblastos) del hueso adyacente. Por último, es sustituido por hueso normal y forma parte de la metáfisis del hueso largo.

TABLA 48-3 Otros factores del crecimiento que afectan al crecimiento

Factor de crecimiento nervioso (NGF)
Factor de crecimiento fibroblástico (FGF)
Factor angiogénico
Factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF)
Factor de crecimiento epidérmico (EGF)
Factor de crecimiento de los hepatocitos (HGF)

En la mayoría de los niños, el crecimiento se detiene unos años después del final de la pubertad, cuando los condrocitos de las placas de crecimiento de los huesos largos dejan de dividirse y calcifican la matriz circundante, antes cartilaginosa. Tras la pubertad se produce el **crecimiento radial,** en el que los huesos aumentan de *diámetro* mediante un proceso de reabsorción endostal y aposición periostal. Este proceso no está estrictamente separado por compartimentos; es decir, la reabsorción y la aposición de hueso suceden tanto en la superficie periostal como en la endostal. Sin embargo, en los períodos de crecimiento, la velocidad de aposición periostal supera a la de reabsorción endostal, y las diáfisis crecen en anchura y espesor.

Como es de esperar, existen numerosos trastornos que alteran el complicado proceso del crecimiento óseo endocondral, tanto de carácter genético como congénito (p. ej., defectos de la síntesis del colágeno o de mucopolisacáridos), que dan lugar a las formas genéticas de enanismo. En estos contextos, el eje GHRH–GH–IGF-1 se encuentra completamente intacto y parece regularse con normalidad. Aparentemente no aumenta la secreción de GH como compensación de la corta estatura, lo que sugiere que el eje no es sensible al proceso del crecimiento en sí, sino solo al mediador químico intermediario IGF-1.

La GH y el IGF-1 tienen unas funciones esenciales en la mediación del crecimiento longitudinal óseo y también modulan el crecimiento de otros tejidos. De este modo se produce el crecimiento longitudinal del músculo a medida que se alarga el hueso, y los órganos viscerales se agrandan a medida que el tronco aumenta de tamaño. Todavía se están realizando estudios para conocer los mecanismos por los cuales la GH y el IGF-1 coordinan este proceso y el modo en el que otras hormonas o factores de crecimiento podrían estar implicados. Lo que sí está claro es que, aunque siempre se ha considerado que la GH y, más recientemente, el IGF-1 son las principales hormonas responsables del crecimiento somático, hay otros factores de crecimiento que cumplen una función importante, aunque aún no del todo definida. En la tabla 48-3 se enumeran algunos de estos factores de crecimiento. En general, los factores de crecimiento tisular poseen unas acciones más específicas de tejido durante la organogénesis y su actividad estimulante del crecimiento que los IGF, y aparentemente actúan por vías paracrinas o autocrinas en gran medida.

REGULACIÓN DE LA MASA CORPORAL

Los múltiples factores hormonales que influyen sobre el crecimiento longitudinal (estudiados en los dos apartados previos) son sensibles a la ingesta nutricional del individuo en proceso de crecimiento. Por ejemplo, los aminoácidos y los hidratos de

booksmedicos.org

booksmedicos.org

carbono estimulan la secreción de insulina, y los aminoácidos estimulan la secreción de GH (v. págs. 992-994). Además, la existencia de un aporte de nutrientes correctamente equilibrado promueve el crecimiento tisular, tanto de forma directa como indirecta. Independientemente de cualquier factor hormonal, la glucosa, los ácidos grasos y los aminoácidos pueden influir en la transcripción de genes específicos. De forma parecida, los aminoácidos pueden activar directamente las vías de señalización implicadas en regular la traducción del ARN mensajero (ARNm).

Aparte de los efectos de los macronutrientes, también los micronutrientes pueden tener efectos igualmente importantes en la regulación del crecimiento celular y, por extensión, del crecimiento del organismo. Un ejemplo de ello es el yodo, cuya deficiencia puede provocar enanismo (v. pág. 1009). Desde un punto de vista más global, el efecto de la limitación de nutrientes sobre la estatura puede apreciarse al observar las diferencias en la estatura media entre los hombres de Corea del Norte (165 cm) y los de Corea del Sur (171 cm). Como se mencionó en la página 990, las carencias nutricionales al comienzo de la vida pueden limitar el crecimiento longitudinal de forma notable. Igualmente fascinante es el hecho, conocido hace poco, de que las carencias nutricionales al comienzo de la vida también parecen predisponer a los sujetos afectados a la *obesidad* cuando llegan a la mediana edad. Este fenómeno se observó por primera vez en estudios epidemiológicos realizados en varios países europeos, que revelaron una correlación positiva entre la obesidad en la mediana edad y haber nacido en las épocas de privaciones sucedidas durante y después de la Segunda Guerra Mundial. Estos datos sugieren que existe cierto grado de programación genética al comienzo de la vida que limita el crecimiento longitudinal y predispone a los individuos a almacenar masa corporal.

El balance entre el aporte y el gasto de energía determina la masa corporal

A cualquier edad o etapa de la vida, los factores que determinan el aumento de masa corporal se correlacionan específicamente con el balance energético entre aporte y gasto. Si el aporte energético supera el gasto (**balance energético positivo** [v. pág. 1173]), con el tiempo aumentará la masa corporal, siempre que la dieta no sea deficiente en macronutrientes o micronutrientes esenciales. Las pequeñas desviaciones positivas con respecto a un balance energético perfecto con el tiempo contribuyen al aumento considerable del peso corporal (la «epidemia de obesidad») que afecta a muchos adultos de mediana edad, y cada vez a más adolescentes, en las sociedades desarrolladas. Por ejemplo, si el consumo energético procedente del alimento supera el gasto energético en tan solo 20 kcal (una cucharada de azúcar), en el transcurso de 1 año una persona ganaría alrededor de 1 kg de grasa y unos 20 kg a lo largo de 20 años.

Llama la atención que muchos adultos mantengan un peso corporal constante durante décadas sin prácticamente hacer ningún tipo de esfuerzo consciente. Por ello, debe existir un sistema regulador minucioso que de algún modo «controle» uno o varios aspectos de la masa corporal y dirija el complicado proceso de la alimentación (apetito y saciedad) para compensar las carencias percibidas, evitando al mismo tiempo los excesos.

El gasto energético comprende la tasa metabólica en reposo, el gasto energético asociado a la actividad física y la termogénesis inducida por la dieta

El gasto energético se puede agrupar en tres componentes:

1. **Tasa metabólica en reposo (TMR).** El metabolismo de un sujeto que no hace prácticamente nada (p. ej., durante el sueño) se conoce como TMR (v. pág. 1170) y equivale a unas 2.100 kcal/día para un adulto de 70 kg. La TMR permite mantener la temperatura corporal, el funcionamiento basal de numerosos sistemas del cuerpo (p. ej., ritmo cardíaco, motilidad gastrointestinal, ventilación) y los procesos celulares básicos (p. ej., síntesis y degradación de proteínas, mantenimiento de gradientes iónicos, metabolismo de nutrientes).
2. **Gasto energético asociado a la actividad física.** En cuanto nos levantamos por la mañana y comenzamos a movernos, gastamos más energía que el metabolismo en reposo. El ejercicio o el trabajo físico repercuten de forma notable en el gasto total energético, y es altamente variable entre los distintos individuos, así como entre distintos días para un mismo individuo. También se gasta energía en actividades que no se suelen considerar ejercicio o trabajo intenso, como dar golpecitos con los pies mientras se está sentado en una silla, mirar la habitación que nos rodea mientras leemos un libro sobre fisiología o escribir en un teclado; estas actividades se denominan termogénesis no asociada al ejercicio o **NEAT.** Este gasto energético puede tener una variabilidad de 3 a 10 veces entre distintos sujetos y constituye 500 kcal o más del gasto energético diario. Con el tiempo, las diferencias en la NEAT pueden contribuir de forma considerable a las diferencias en el aumento de peso experimentado por sujetos con idéntica ingesta calórica.
3. **Termogénesis inducida por la dieta.** El proceso de alimentarse requiere un componente añadido de gasto energético para poder digerir, absorber y almacenar la comida. Normalmente, la termogénesis inducida por la dieta supone un 10% del gasto energético diario. Las proteínas tienen un *efecto térmico* mayor que los hidratos de carbono y las grasas (es decir, el metabolismo y almacenamiento de proteínas requiere más energía).

Estos tres componentes del gasto energético pueden variar de forma considerable día a día y se encuentran sujetos a regulación. Por ejemplo, la hormona tiroidea es un importante regulador de la termogénesis (v. pág. 1013). El exceso de producción de hormona tiroidea aumenta tanto la TMR como la NEAT, mientras que la deficiencia de hormona tiroidea tiene el efecto contrario. N48-3

Los centros hipotalámicos controlan las sensaciones de saciedad y hambre

En los estudios clásicos consistentes en lesionar o estimular eléctricamente regiones específicas del cerebro, los investigadores identificaron dos regiones del hipotálamo muy importantes para el control de la alimentación. El **centro de la saciedad** se sitúa en el núcleo ventromedial (NVM; v. fig. 47-3). La estimulación eléctrica del centro de la saciedad provoca una sensación de saciedad, aunque el animal se encuentre en presencia de comida. A la inversa, una lesión en el centro de la saciedad produce una ingesta constante de comida *(hiperfagia)* sin necesidad. El **centro del hambre** (o del apetito) se localiza en la región hipotalámica lateral (v. fig. 47-3). La estimulación eléctrica de este centro suscita un apetito voraz, aunque el animal haya ingerido suficiente cantidad de comida. La lesión del centro del hambre provoca la suspensión completa y prolongada de la ingesta de alimento *(afagia)*.

La leptina informa al cerebro sobre la cantidad de grasa almacenada

No ha sido hasta las dos últimas décadas cuando se han empezado a conocer los mecanismos reguladores que mantienen la masa corporal, y este avance ha sido posible gracias al estudio de modelos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N48-3 Efecto del hipertiroidismo sobre la tasa metabólica basal

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

Una de las primeras pruebas que se utilizaron en el hipertiroidismo fue calcular la **tasa metabólica basal (TMB),** como se comenta en la página 1170. Este método ha caído en desuso, ya que la TMB puede verse afectada por otros factores (p. ej., tamaño del cuerpo, fiebre, catecolaminas, ayuno), de forma que los cambios observados no pueden achacarse específicamente a la tiroides. Además, es bastante engorroso calcular de forma precisa la TMB en comparación con la obtención de estimaciones plasmáticas de la concentración o de la actividad de la hormona tiroidea.

No obstante, en condiciones normales la hormona tiroidea eleva la **TMB.** La diferencia entre la TMB y la **TMR** se explica en la página 1170.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

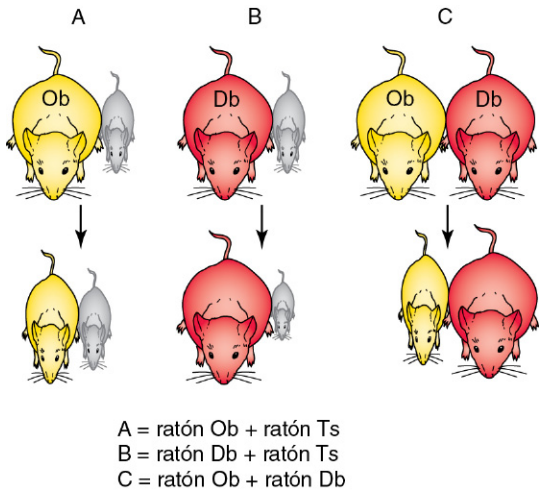


Figura 48-8 Experimentos de parabiosis. En los ratones acoplados mediante parabiosis, ~1% del gasto cardíaco de un ratón va a parar al otro y viceversa, de forma que los animales intercambian los factores contenidos en la sangre. Ts, tipo salvaje.

de obesidad en ratones. Un modelo monogénico es la cepa Ob/Ob de ratones hiperfágicos que desarrollan obesidad mórbida; los ratones afectados normalmente pesan >100% que los animales no afectados de la misma cepa. En experimentos de parabiosis en los que un ratón Ob/Ob se conectaba quirúrgicamente a un ratón de tipo salvaje (fig. 48-8*A*), el ratón Ob/Ob perdía peso, lo que sugiere que estos ratones carecen de un factor contenido en la sangre. Otro modelo de obesidad monogénica es el ratón Db/Db, llamado así porque desarrolla diabetes tipo 2 secundaria (v. cuadro 51-5). Al igual que los ratones Ob/Ob, los ratones Db/Db son hiperfágicos y su peso adulto es aproximadamente un 100% superior al de los ratones normales de la misma camada. Sin embargo, en los experimentos de parabiosis que conectaban un ratón Db/Db con un ratón de tipo salvaje (v. fig. 48-8*B*), el ratón de tipo salvaje moría de hambre. Por último, en el experimento de parabiosis que conectaba un ratón Ob/Ob con un ratón Db/Db (v. fig. 48-8*C*), el ratón Ob adelgazaba, pero el ratón Db seguía siendo obeso. Estos resultados indican lo siguiente:

1. El ratón Db produce un exceso del factor contenido en la sangre que cura al ratón Ob.
2. El ratón Db carece de receptor para este factor.
3. La ausencia de receptor en el ratón Db elimina la retroalimentación negativa, lo que induce unos niveles elevados del factor contenido en la sangre.

En 1994, Jeffrey Friedman y sus colaboradores utilizaron la clonación posicional para identificar la **leptina** (del gr. *leptos* [delgado]), el factor contenido en la sangre del que carecían los ratones Ob. La leptina es una proteína de 17 kDa que se produce casi exclusivamente en los adipocitos. El tratamiento de sustitución con leptina en los ratones Ob/Ob conlleva una rápida pérdida de peso. En 1995, Tepper y sus colaboradores lograron clonar el **receptor de leptina (LEP-R).** La deficiencia de este receptor en ratones Db los hace resistentes a la leptina. El LEP-R es un receptor asociado a una tirosina-cinasa (v. fig. 3-12*D*) que transmite sus señales mediante JAK2 y STAT (v. fig. 4-14). Entre las distintas variantes por corte y empalme del LEP-R, la «forma larga» tiene una gran expresión en el núcleo arcuato del hipotálamo y en otras regiones del SNC.

Aunque la leptina actúa sobre numerosos tejidos, de alguna manera atraviesa la barrera hematoencefálica (v. págs. 284-287) y modula las neuronas del núcleo arcuato del hipotálamo que secretan proopiomelanocortina (v. fig. 50-4), influyendo así sobre la conducta alimentaria. Estas mismas neuronas también presentan receptores de insulina. En los seres humanos, parece que los niveles plasmáticos de leptina se elevan de forma proporcional a la masa de tejido adiposo (cuadro 48-3). A la inversa, la ausencia de leptina produce una hiperfagia extrema, como en los ratones Ob/Ob. La leptina plasmática tiene una vida media de unos 75 minutos, y los cambios agudos en la ingesta de comida o en el ayuno no afectan de forma apreciable a sus niveles. Por el contrario, las concentraciones de **insulina** varían drásticamente a lo largo del día como respuesta a la ingesta de alimento. Por todo ello, parece que la leptina actúa de algún modo como *regulador a medio o largo plazo* de la conducta alimentaria en el SNC, mientras que la insulina (junto con hormonas intestinales como el péptido similar al glucagón tipo 1 [GLP-1] y la colecistocinina [CCK]) es un *regulador a corto plazo* de la actividad de los centros hipotalámicos de la alimentación.

Además de controlar el apetito, la leptina estimula la utilización de combustible. De hecho, los seres humanos con deficiencia de leptina muestran de forma paradójica algunas características de inanición (p. ej., conservan combustible mediante la reducción de la termogénesis y de la tasa metabólica basal).

La leptina y la insulina actúan como señales anorexigénicas (es decir, inducen saciedad) para el hipotálamo

Al menos dos tipos de neuronas del núcleo arcuato contienen receptores para la leptina y la insulina. A su vez, estas neuronas expresan neuropéptidos. Un tipo de neuronas produce proopiomelanocortina (POMC), mientras que el otro produce neuropéptido Y (NPY) y proteína relacionada con agouti (AgRP).

Neuronas POMC Tanto la insulina como la leptina estimulan subgrupos muy distintos de **neuronas secretoras de POMC** (fig. 48-9), que producen POMC. A nivel de sus sinapsis, estas neuronas liberan un producto derivado de la escisión de la POMC, la hormona melanocortina estimulante de los melanocitos-α (α-MSH; v. fig. 50-4), que a su vez se une a los **receptores de melanocortinas** MC3R y MC4R presentes en las neuronas de segundo orden. La estimulación de estos receptores no solo promueve la saciedad y reduce la ingesta de comida (es decir, la α-MSH es **anorexigénica;** del gr. *a* [no] + *orexis* [apetito]), sino que también aumenta el gasto energético mediante la activación de las vías simpáticas descendentes. La importancia de esta vía queda demostrada por el hecho de que aproximadamente el 4% de los individuos con obesidad grave de comienzo temprano presentan mutaciones en el MC3R o el MC4R. Las neuronas POMC también sintetizan otra proteína, la **transcrito regulado por cocaína y anfetamina (CART),** que, igual que la α-MSH, es anorexigénica.

Neuronas NPY/AgRP Además de estimular las neuronas POMC, la insulina y la leptina también inhiben las neuronas del núcleo arcuato que liberan **NPY** y **AgRP** en sus sinapsis (v. fig. 48-9). El NPY activa los receptores de NPY (que son GPCR), sobre todo Y1R y Y5R, en las neuronas secundarias, estimulando así la conducta alimentaria. La AgRP se une a los receptores de melanocortina MC4R en las neuronas secundarias de la vía de la POMC y las *inhibe,* neutralizando así el efecto anorexígeno de la α-MSH. De este modo, tanto el NPY como la AgRP son **orexigénicos.** El **ratón** amarillo obeso o **agouti** expresa un exceso de proteína agouti, que inhibe los receptores de melanocortinas.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CUADRO 48-3 Obesidad humana

Una forma de medir hasta qué punto la masa del cuerpo humano es adecuada con respecto a la estatura es el cálculo del **índice de masa corporal (IMC):**

$$\text{IMC} = \frac{\text{Peso en kg}}{(\text{Altura en m})^2}$$

El IMC se divide en cuatro categorías principales: N48-4

1. **Peso bajo:** <18,5.
2. **Peso normal:** entre 18,5 y 24,9.
3. **Sobrepeso:** entre 25 y 29,9.
4. **Obesidad:** ≥30.

Hay que tener precaución cuando se utilice el IMC, ya que no tiene en cuenta un exceso o un defecto del contenido de agua corporal, por lo que no debe utilizarse en estados edematosos, como la cirrosis o la insuficiencia cardíaca. Aunque un IMC ≥30 es un indicador de obesidad, no es una medida directa de la masa grasa de tejido adiposo (v. pág. 1243). La obesidad es un campo de investigación intensa, impulsada en parte por la epidemia de obesidad que perjudica la salud de una proporción considerable de la población humana.

Al demostrarse que con el tratamiento sustitutivo con leptina se lograba que adelgazasen los ratones Ob/Ob, se generó un entusiasmo considerable acerca de las posibilidades de la leptina como agente farmacológico para tratar la obesidad humana. De hecho, se han identificado casos sumamente excepcionales de sujetos con obesidad monogénica autosómica recesiva secundaria a una deficiencia de leptina, como le sucede al ratón Ob/Ob. Como era de esperar, estos individuos responden a la administración de leptina exógena con un marcado adelgazamiento. Sin embargo, muy pronto se observó que la inmensa mayoría de los humanos obesos *no* presentan deficiencias de leptina. Muy por el contrario, las concentraciones plasmáticas de leptina aumentan de forma proporcional al IMC, lo que ofrece un cálculo aproximado de la masa grasa de tejido adiposo.

Aunque, por lo general, las personas obesas no presentan deficiencias de leptina, alrededor de un tercio de los obesos pierden peso como respuesta a la administración exógena de leptina. Estos individuos son **resistentes a la leptina,** aunque acaban respondiendo a unos niveles lo suficientemente elevados de la hormona. En los dos tercios restantes de personas obesas, la resistencia a la leptina es tan grave que no logran responder a la hormona exógena. Las personas delgadas pierden peso como respuesta a la leptina. Los individuos con lipodistrofia congénita carecen de adipocitos y, por tanto, presentan deficiencias de leptina. Los sujetos afectados son delgados pero tienen un exceso de triglicéridos en el músculo y el hígado, presentan una marcada resistencia a la insulina y desarrollan diabetes. El tratamiento con leptina corrige este trastorno metabólico.

Aparte de las mutaciones de la leptina, existen otras mutaciones genéticas que pueden originar obesidad monogénica humana. Son sumamente raras las mutaciones del gen del receptor de la leptina (análogo al defecto observado en el ratón Ob) y las del gen de la POMC (que provoca la pérdida de la α-MSH anorexigénica). Una causa más frecuente de obesidad monogénica humana es una mutación en el receptor de melanocortina MC4R, que es la diana de la α-MSH.

En la actualidad no existen tratamientos farmacológicos satisfactorios disponibles para tratar la obesidad. Dada la elevada prevalencia de la obesidad y la probabilidad de que cualquier intervención farmacológica requiera una duración prolongada, los fármacos antiobesidad constituyen un importante foco de interés para la industria farmacéutica. Entre los fármacos que se encuentran en las últimas fases de investigación clínica, ninguno se dirige directamente a las vías hipotalámicas que aquí se describen. No obstante, ya que la alimentación es una conducta compleja (influida por el hambre y los centros de la recompensa y del placer del SNC, así como por señales periféricas como la distensión gástrica), puede que haya fármacos eficaces a pesar de que solo afecten de forma secundaria al sistema de control hipotalámico.

El exceso de inhibición del MC1R en los melanocitos inhibe la dispersión de los gránulos de pigmento (lo que origina el pelaje amarillo en lugar de oscuro). El exceso de inhibición de MC3R y MC4R en las neuronas anorexigénicas bloquea la acción de la α-MSH (lo que provoca obesidad).

Neuronas secundarias Las neuronas POMC/CART y NPY/AgRP envían proyecciones a sus neuronas secundarias situadas en cinco regiones principales (v. fig. 48-9; v. también fig. 47-3):

1. **Área lateral del hipotálamo (ALH).** En este centro del hambre (v. pág. 1001), las neuronas NYP/AgRP estimulan a las neuronas secundarias (pero las neuronas POMC las *inhiben*). Estas envían sus proyecciones a través del cerebro y liberan los péptidos orexigénicos **hormona concentradora de melanina (MCH)** u **orexinas A** y **B.**
2. **Núcleo ventromedial del hipotálamo (NVM).** Este núcleo es un centro de la saciedad (v. pág. 1001).
3. **Núcleo dorsomedial del hipotálamo (NDM).**
4. **Núcleo paraventricular (NPV).** Este núcleo contiene neuronas que a su vez envían proyecciones tanto a la corteza cerebral como a zonas del tronco del encéfalo (v. fig. 47-3).
5. **Núcleo del tracto solitario (NTS).** Este núcleo (v. pág. 348) integra la información sensorial de las vísceras y recibe entradas sinápticas de neuronas paraventriculares.

La grelina actúa como señal orexigénica para el hipotálamo

Las señales que se originan a nivel periférico pueden no ser solo *anorexigénicas* (es decir, estimulan la sensación de saciedad), como es el caso de la leptina (en el tejido adiposo) y de la insulina (en el páncreas), sino que también pueden ser *orexigénicas* (es decir, estimulan el apetito). Una de ellas es la **grelina** (v. págs. 992-993), que se produce en respuesta al ayuno en células endocrinas especializadas de la mucosa gástrica. De hecho, la grelina administrada por vía sistémica aumenta de forma brusca la ingesta de alimento a dosis fisiológicas tanto en animales como en humanos. Sin embargo, parece que las concentraciones circulantes de grelina son más bajas en los humanos obesos que en los delgados, lo que sugiere que la grelina no es la señal impulsora del aumento de la ingesta calórica en los obesos. No obstante, las intervenciones de *bypass* gástrico realizadas a pacientes con obesidad mórbida disminuyen de forma espectacular los niveles de grelina, junto con una reducción del peso y de la ingesta de alimento.

Como ya se ha comentado, la grelina se une al GHSR1a (v. pág. 993), que se encuentra presente en las neuronas del núcleo arcuato así como en aferentes vagales. Algunas neuronas hipotalámicas contienen grelina, y la inyección de grelina en los ventrículos cerebrales estimula la ingesta de alimento. No está claro hasta qué punto la grelina circulante estimula el apetito a través de aferencias

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N48-4 Índice de masa corporal

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

Para aprender a calcular el IMC, consulte http://nhlbi/support.com/bmi/. Sin embargo, la fórmula simplista de cálculo del IMC puede ser engañosa en algunos casos. Por ejemplo, en la **caquexia asociada al cáncer,** el paciente no solo pierde el tejido adiposo, sino también masa libre de grasa. De este modo, el descenso en el IMC es mayor que la pérdida de masa adiposa. Por otro lado, la acumulación de líquido extracelular en un paciente con **ascitis** (v. cuadro 24-2) o **edema intersticial** (v. cuadro 20-1) no refleja un aumento del tejido adiposo. Así pues, el aumento del IMC puede ser mayor que cualquier aumento en la masa de tejido adiposo.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

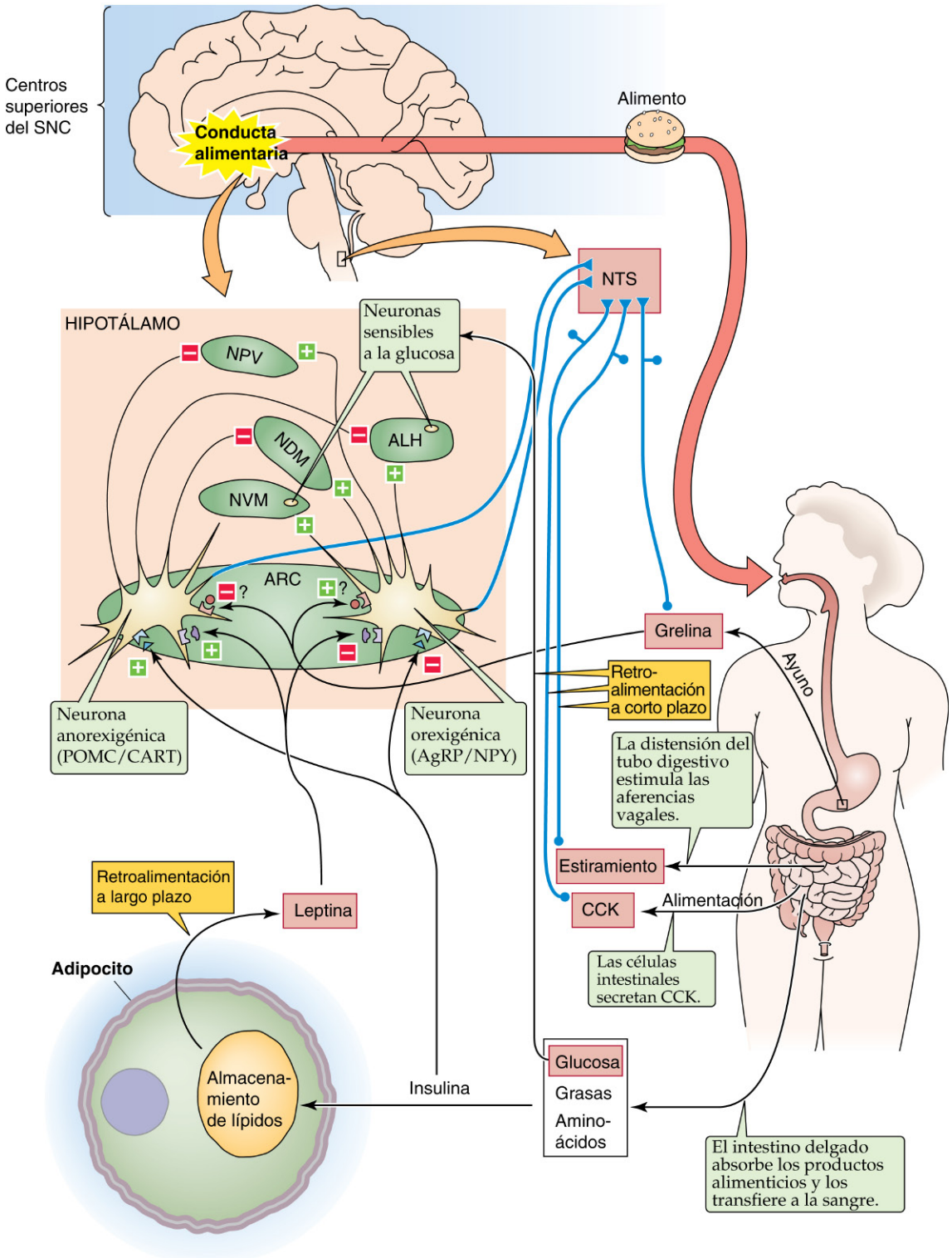


Figura 48-9 Control del apetito. ALH, área lateral del hipotálamo; ARC, núcleo arcuato; CART, transcrito regulado por cocaína y anfetamina; NDM, núcleo dorsomedial del hipotálamo; NPV, núcleo paraventricular; NTS, núcleo del tracto solitario; NVM, núcleo ventromedial del hipotálamo.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

vagales o receptores hipotalámicos. Como ya se ha indicado, la grelina también estimula la secreción de GH, por lo que parece ejercer una función tanto en el crecimiento longitudinal como en el aumento de masa corporal.

Los niveles plasmáticos de nutrientes y las hormonas entéricas regulan la alimentación a corto plazo

Los investigadores han propuesto distintas teorías para explicar la regulación *a corto plazo* de la ingesta alimentaria, que incluyen modelos centrados en la regulación de los niveles de glucemia (glucostáticos), aminoácidos (aminostáticos) o lípidos (lipostáticos). Por ejemplo, la hipoglucemia produce hambre y también aumenta el ritmo de activación de las neuronas sensibles a la glucosa situadas en el centro del hambre del ALH, pero reduce el ritmo de activación de las neuronas sensibles a la glucosa situadas en el centro de la saciedad del NVM. La hipoglucemia también activa las neuronas del ALH que contienen orexina.

La retroalimentación procedente del tubo digestivo también controla el deseo de comer a corto plazo (v. fig. 48-9). La distensión del tubo digestivo dispara aferencias vagales, que a través del NTS (v. pág. 348) suprimen el centro del hambre. La administración periférica de cualquiera de las distintas hormonas peptídicas gastrointestinales liberadas normalmente en respuesta a la comida (péptido liberador de gastrina [GRP; v. pág. 868], CCK [v. pág. 882-883], péptido YY [PYY; v. pág. 892], SS [v. págs. 993-994], glucagón [v. págs. 1050-1053], GLP-1 [v. pág. 1041]) reduce la cantidad de alimento ingerido (es decir, estas sustancias son anorexigénicas). La más importante es la CCK, que es más eficaz cuando se inyecta directamente en la cavidad peritoneal; este efecto requiere que el nervio vago esté intacto. Por tanto, la CCK (al igual que la distensión gástrica) puede actuar a través de aferencias vagales. También existe un reflejo orofaríngeo que aparece en respuesta a la masticación y la deglución; puede que calcule la cantidad de comida, inhibiendo la ingesta a partir de un umbral de alimento deglutido.

Un aspecto importante de lo que se conoce sobre los sistemas de control neuroendocrino que regulan el apetito, la saciedad y el gasto energético y, a través de todo ello, la masa corporal, es el hecho de que estos procesos tienen un fundamento genético y bioquímico. Los otros dos factores que influyen en la masa corporal son el control cortical (p. ej., la «fuerza de voluntad») y el entorno (p. ej., la disponibilidad de alimentos muy calóricos). Los nuevos conocimientos de las bases biológicas de la obesidad tal vez permitan un planteamiento más científico y clínico de las intervenciones terapéuticas, en vez de simplemente culpar a los pacientes de su obesidad.

BIBLIOGRAFÍA

La lista de referencias está disponible en www.StudentConsult.com.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

BIBLIOGRAFÍA

Libros y revisiones

Argetsinger LS, Carter-Su C. Mechanism of signaling by growth hormone receptor. Physiol Rev 1996;76:1089-107.

Barkan AL, Jaffe CA, Padmanabhan V. In vivo investigation of hypothalamic secretory activity. Trends Endocrinol Metab 1997;8:105-11.

Bluetpajot MT, Epelbaum J, Gourdji D, et al. Hypothalamic and hypophyseal regulation of growth hormone secretion. Cell Mol Neurobiol 1998;18:101-23.

Cohick WS, Clemmons DR. The insulin-like growth factors. Annu Rev Physiol 1993;55:131-53.

Coleman DL. Obesity genes: Beneficial effects in heterozygous mice. Science 1979;203:663-5.

Coppari R, Ramadori G, Elmquist JK. The role of transcriptional regulators in central control of appetite and body weight. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 2009;5:160-6.

Cummings DE, Schwartz MW. Genetics and pathophysiology of human obesity. Annu Rev Med 2003;54:453-71.

Etherton TD, Bauman DE. Biology of somatotropin in growth and lactation of domestic animals. Physiol Rev 1998;78:745-61.

Flier JS. Obesity wars: Molecular progress confronts an expanding epidemic. Cell 2004;116:337-50.

Kojima M, Kangawa K. Ghrelin: Structure and function. Physiol Rev 2005;85:495-522.

Mayo KE, Godfrey PA, Suhr ST, et al. Growth hormone-releasing hormone: Synthesis and signaling. Recent Prog Horm Res 1995;50:35-73.

Stewart CEH, Rotwein P. Growth, differentiation, and survival: Multiple physiological functions for insulin-like growth factors. Physiol Rev 1996;76:1005-26.

Artículos de revista

Coleman DL. Effects of parabiosis of obese with diabetes and normal mice. Diabetologia 1973;9:294-8.

Coleman DL. Obese and diabetes: Two mutant genes causing diabetes-obesity syndromes in mice. Diabetologia 1978;14:141-8.

Daughaday WH, Trivedi B. Absence of serum growth hormone binding protein in patients with growth hormone receptor deficiency (Laron dwarfism). Proc Natl Acad Sci U S A 1987;84:4636-40.

Hartman ML, Clayton PE, Johnson ML, et al. A low-dose euglycemic infusion of recombinant human insulin-like growth factor I rapidly suppresses fasting-enhanced pulsatile growth hormone secretion in humans. J Clin Invest 1993;91:2453-62.

Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, et al. Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. Cell 1995;83:1263-71.

Thorner MO, Perryman RL, Cronin MJ, et al. Somatotroph hyperplasia: Successful treatment of acromegaly by removal of a pancreatic islet tumor secreting a growth hormone-releasing factor. Trans Assoc Am Physicians 1982;95:177-87.

van de Wall E, Leshan R, Xu AW, et al. Collective and individual functions of leptin receptor modulated neurons controlling metabolism and ingestion. Endocrinology 2008;149:1773-85.

Zhang Y, Proenca R, Maffie M, et al. Positional cloning of the mouse *obese* gene and its human homologue. Nature 1994;372:425-32.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CAPÍTULO 49

LA GLÁNDULA TIROIDES

Eugene J. Barrett

La glándula tiroides se sitúa en la parte anterior del cuello, a modo de una pajarita colocada sobre la cara anterior de la tráquea. En los adultos la tiroides normal pesa unos 20 g. Consta de un lóbulo derecho y un lóbulo izquierdo conectados por una pequeña ramificación llamada istmo.

La glándula tiroides presenta muchas características especiales entre las glándulas endocrinas; una de las más importantes es que es la única glándula endocrina común a ambos sexos que puede observarse y palparse en el transcurso de una exploración clínica rutinaria. Desde el punto de vista bioquímico, las hormonas tiroideas son las únicas que requieren un oligoelemento esencial, el yodo, para que se produzca su forma activa. Otra característica excepcional de la fisiología de la hormona tiroidea es su almacenamiento en un depósito extracelular contenido en un material altamente proteínico llamado *coloide tiroideo.* La principal proteína de este material es la tiroglobulina, que contiene como parte de su estructura primaria las hormonas tiroideas, **tetrayodotironina (T_4 o tiroxina)** y **triyodotironina (T_3).** La tiroglobulina, la prohormona secuestrada, se encuentra totalmente rodeada por las células foliculares tiroideas, que son las responsables de la síntesis de hormonas tiroideas (fig. 49-1).

Las acciones fisiológicas de las hormonas tiroideas también presentan algunos aspectos peculiares. A pesar de que derivan de una proteína grande (es decir, la tiroglobulina), la T_4 y la T_3 no son péptidos. A diferencia de las hormonas peptídicas o de las hormonas derivadas de aminoácidos sencillos (p. ej., catecolaminas), en las membranas celulares no existen receptores para T_4 ni T_3, sino que, al igual que las hormonas esteroideas, las hormonas tiroideas actúan principalmente uniéndose a receptores *nucleares* (v. págs. 71-72) y regulan la transcripción de proteínas celulares. La T_4 y la T_3 actúan sobre numerosos tejidos y son esenciales para el desarrollo, el crecimiento y el metabolismo normales.

Las **células C** (o células parafoliculares) tiroideas, que no forman parte de la unidad folicular, sintetizan otra hormona, la calcitonina (v. fig. 49-1). La calcitonina ejerce su función sobre la homeostasis del Ca^{2+} y del fósforo; su fisiología se comenta en las páginas 1067-1068.

SÍNTESIS DE HORMONAS TIROIDEAS

La T_4 y la T_3, sintetizadas mediante la yodación de los residuos de tirosina de la tiroglobulina, se almacenan formando parte de las moléculas de tiroglobulina en los folículos tiroideos

En la figura 49-2 se muestran las estructuras de T_4 y T_3, las dos hormonas tiroideas activas. La T_3 presenta una actividad mucho mayor que T_4. También se muestra la **T_3 inversa (rT_3),** que no posee actividad biológica conocida. Tiene dos átomos de yodo sobre su anillo de benceno *externo,* en lugar de tenerlos en el *interno,* como la T_3. Los tres compuestos derivan de la unión de una molécula de tirosina al grupo benceno de una segunda molécula de tirosina; a cada grupo benceno están unidos uno o dos átomos de yodo. En la imagen inferior de la figura 49-2 se muestra la T_4 formando parte de la molécula de tiroglobulina.

La síntesis de hormonas tiroideas comienza con la captación de yodo por parte de la glándula tiroides. El yodo es fundamental para la formación de hormonas tiroideas. En la naturaleza existe como oligoelemento en el suelo y se encuentra incorporado en muchos alimentos. El anión yoduro (I^-) se absorbe con gran velocidad en el tubo digestivo y se capta activamente mediante un **cotransportador** (de tipo simportador) **de Na/I** especializado (**NIS** o SLC5A5; v. pág. 122), situado en la membrana basolateral (es decir, la que está en contacto con la sangre) de la **célula folicular** tiroidea (fig. 49-3). El NIS es una proteína integral de membrana; se piensa que tiene 13 dominios transmembrana. El NIS transporta dos Na^+ y un I^- al interior de la célula folicular en contra del gradiente electroquímico del I^- y gracias a la energía proporcionada por el gradiente electroquímico del Na^+ (v. págs. 120-123). Otros aniones (p. ej., perclorato, pertecnetato y tiocianato) compiten con el I^- para acceder a la tiroides. El yoduro sale de la célula folicular y entra a la luz del folículo atravesando la membrana apical. En la membrana apical se encuentra el intercambiador de Cl-I **pendrina** (SLC26A4; v. pág. 125) N49-1, donde contribuye a la secreción de I^-. Las mutaciones de esta proteína pueden dar lugar a un síndrome congénito caracterizado por una glándula tiroidea de gran tamaño (bocio) y pérdida auditiva. La tiroides se agranda por la escasa llegada de I^- al coloide folicular, igual que sucede con una dieta deficiente en I^- (cuadro 49-1).

Al mismo tiempo que secreta I^- a la luz del folículo, la célula folicular también secreta **tiroglobulina (Tg)** a dicha luz; la Tg contiene los grupos tirosilo a los que se acabará uniendo (ligando) el I^-. La molécula de Tg es una glucoproteína sintetizada en la célula folicular y exportada a la luz del folículo mediante la vía secretora (v. pág. 28). La Tg es una proteína de gran tamaño (>600 kDa) que constituye aproximadamente la mitad del contenido proteico de la glándula tiroides. Presenta relativamente pocos residuos tirosilo (unos 100 por molécula de Tg) y solo algunos de ellos (<20) son sometidos a yodación. Las vesículas secretoras que contienen Tg también transportan la enzima **peroxidasa tiroidea (TPO),** una proteína integral de membrana cuyo dominio catalítico se sitúa hacia la luz de la vesícula. Cuando las vesículas secretoras se fusionan con la membrana apical, el dominio catalítico queda mirando hacia la luz folicular y cataliza la oxidación de I^- a I^0. Esta reacción requiere H_2O_2, que es proporcionada por otra proteína

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N49-1 Función de la pendrina en la secreción apical de yodo por las células foliculares tiroideas

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

El **síndrome de Pendred,** que consiste en una combinación de hipotiroidismo congénito y sordera neurosensorial, está producido por una mutación de *SLC26A4,* que codifica un intercambiador de aniones llamado **pendrina.** Este síndrome supone hasta el 10% de los casos de sordera hereditaria y también suele asociarse a bocio.

BIBLIOGRAFÍA

MedicineNet: síndrome de Pendred. http://medicinenet.com/pendred_syndrome/article.htm. Consultado el 12 de junio de 2015.

Mount DB, Romero MF. The SLC26 gene family of multifunctional anion exchangers. Pflugers Arch 2004;447:710-21.

National Center for Biotechnology Information: síndrome de Pendred. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK22178/. Consultado el 21 de junio de 2015.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

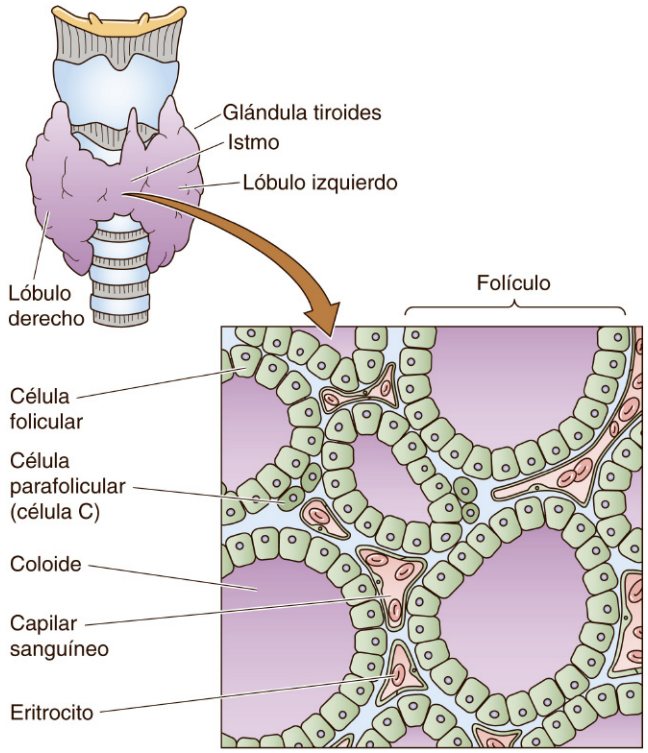


Figura 49-1 Estructura de la glándula tiroides. La glándula tiroides se encuentra situada por delante del cartílago cricoides en la parte anterior del cuello. La glándula contiene numerosos folículos rellenos de coloide y tapizados por las células foliculares. Estas células foliculares son las encargadas de captar el yodo, que secretan junto con la tiroglobulina (la principal proteína del coloide tiroideo) hacia la luz del folículo.

de la membrana apical, la oxidasa dual 2 (DUOX2). Cuando la Tg accede a la luz del folículo tiroideo mediante un proceso de exocitosis, sus grupos tirosilo reaccionan con el I^0.

Uno o dos átomos de yodo oxidado se incorporan de forma selectiva a residuos tirosilo específicos de la Tg. En presencia de H_2O_2, la TPO cataliza el acoplamiento de dos residuos tirosilo yodados con la molécula de Tg para formar una única yodotironina junto con un residuo de deshidroalanina. Ambas quedan formando parte de la estructura primaria de la Tg yodada hasta que más tarde se degrada en el interior de la célula folicular. Este acoplamiento de dos tirosinas, catalizado por la TPO, no tiene lugar hasta que se han yodado. Al haberse yodado solo unos pocos grupos tirosilo, debe haber alguna característica específica en la estructura de la proteína cerca de estos residuos que probablemente facilita tanto la yodación como la conjugación. Las hormonas tiroideas, aunque sigan formando parte de la molécula de Tg, se almacenan en forma de coloide en el folículo tiroideo.

Las células foliculares captan la tiroglobulina yodada, la hidrolizan y liberan T_3 y T_4 en la sangre, donde se unen a proteínas plasmáticas

Las hormonas tiroideas, unidas a la Tg en la luz folicular (v. fig. 49-1), permanecen inactivas hasta que la Tg yodada se hidroliza (v. fig. 49-3). Antes de que pueda comenzar esta proteólisis, las células foliculares deben reabsorber la Tg de la luz folicular mediante endocitosis en fase líquida (v. págs. 41-42). A medida que la vesícula endocítica que contiene la gotita de coloide se mueve desde la membrana apical hacia la basolateral, se fusiona

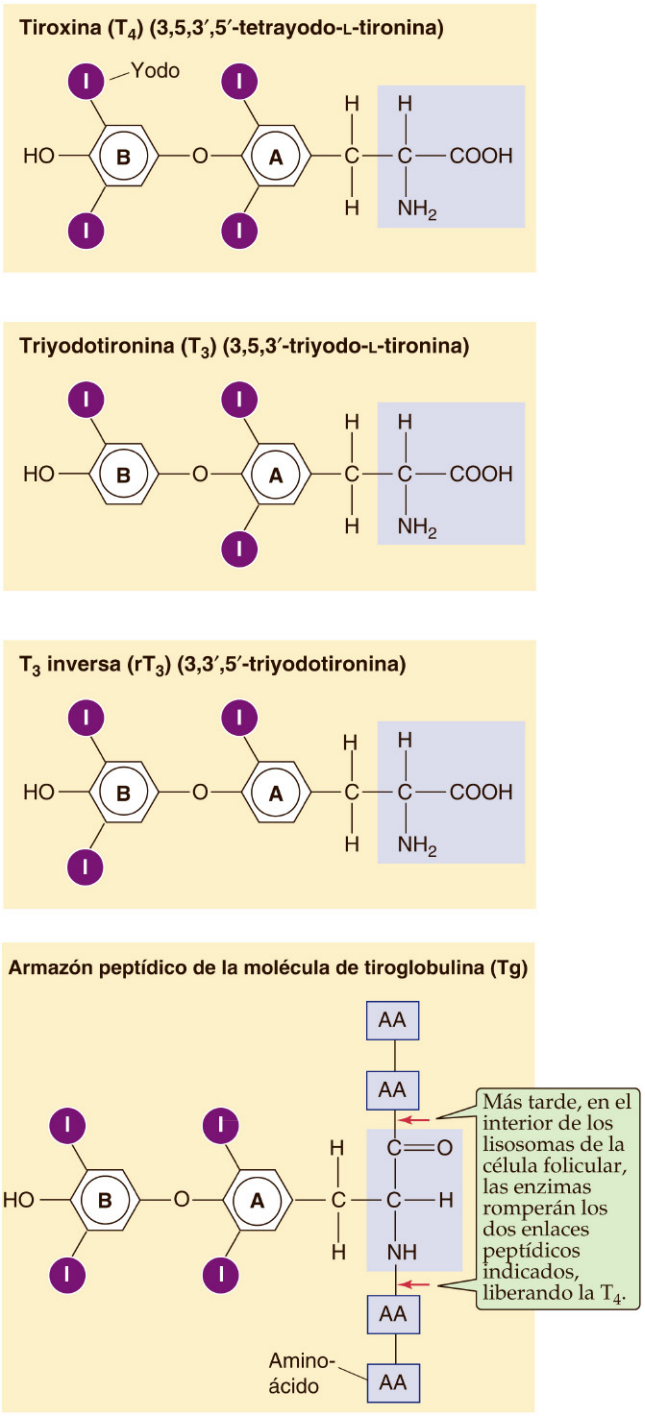


Figura 49-2 Estructura de la T_4, la T_3 y la rT_3. T_4, T_3 y rT_3 son productos del acoplamiento de dos derivados yodados de la tirosina. Solo la T_4 y la T_3 tienen actividad biológica, y la T_3 es mucho más activa que la T_4 debido a su mayor afinidad por los receptores de hormona tiroidea. La rT_3 se forma al eliminar un átomo de yodo del anillo de benceno interno de la T_4 (marcado como «A»); la rT_3 se encuentra presente en cantidades molares casi idénticas a las de la T_3. Sin embargo, la rT_3 prácticamente carece de actividad biológica alguna. Como se muestra en la imagen inferior, la T_4 forma parte del armazón peptídico de la molécula de tiroglobulina, al igual que la T_3 y la rT_3. La escisión de los dos enlaces peptídicos indicados liberaría la T_4.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

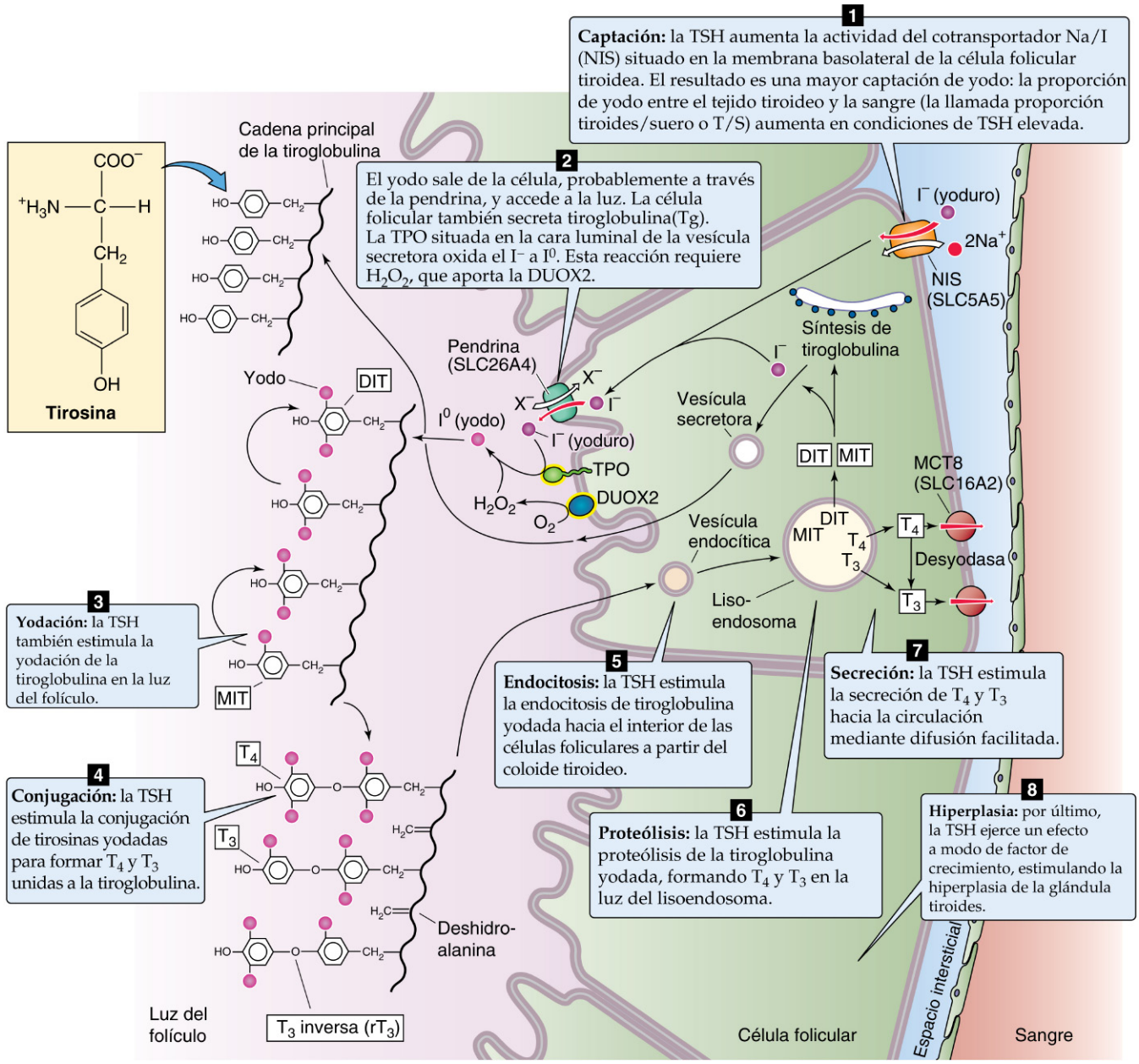


Figura 49-3 La célula folicular y su función en la síntesis de T_4 y T_3. La síntesis y liberación de T_4 y T_3 tiene lugar en siete etapas. En el interior de la célula folicular, una desyodasa convierte parte de la T_4 en T_3. La TSH estimula todas estas etapas excepto la 2. Además, la TSH actúa como factor de crecimiento o ejerce un efecto hiperplásico sobre las células foliculares. MCT8, transportador de monocarboxilato 8.

con lisosomas para formar un lisoendosoma. En el interior de esta vesícula, las enzimas lisosomales hidrolizan la Tg para formar T_4 y T_3, así como diyodotironina (DIT) y monoyodotironina (MIT). La vesícula libera T_4 y T_3 cerca de la membrana basolateral y estas sustancias salen de la célula y acceden a la sangre por un mecanismo que se desconoce. Aproximadamente el 90% de la hormona tiroidea secretada por la tiroides se libera en forma de T_4, y el 10% como T_3. La tiroides libera muy poca cantidad de rT_3 a la sangre. Como se explica en el siguiente apartado, los tejidos no tiroideos metabolizan la T_4 liberada por la tiroides en T_3 y rT_3. Alrededor de las tres cuartas partes de la T_3 circulante procede de la conversión periférica de T_4, que se produce principalmente en el hígado y los riñones.

En la circulación, tanto la T_4 como la T_3 se unen en un alto porcentaje a proteínas plasmáticas. Las principales responsables de esta función son la **globulina de unión a tiroxina (TBG),** la **albúmina** y la **transtiretina (TTR).** La afinidad de estas proteínas transportadoras es lo suficientemente alta como para que, en el caso de la T_4, más del 99,98% de la hormona circule fijada a proteínas. La T_3 presenta un índice de unión algo inferior: alrededor del 99,5% se encuentra unida a proteínas. Ya que la fracción de hormona que circula *libre* o *no unida* a proteínas es la responsable de las acciones de las hormonas tiroideas en sus tejidos diana, la enorme cantidad de hormona unida ha dificultado considerablemente los intentos de medir de forma sencilla la cantidad total de

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CUADRO 49-1 Deficiencia de yodo

La deficiencia de yodo es corriente en los seres humanos que viven en regiones cuyo suelo es relativamente pobre en yodo. El agua marina y el marisco contienen una gran cantidad de yodo, por lo que la deficiencia de yodo suele ser más frecuente en zonas de interior, sobre todo en lugares que dependen de los alimentos producidos en la propia región. Por ejemplo, en zonas de interior de Sudamérica cercanas a los Andes, en África Central y en las regiones montañosas del Sudeste Asiático, es muy habitual la deficiencia de yodo. A principios del siglo XX unos investigadores descubrieron la existencia de elevadas concentraciones de yodo en la tiroides y que su deficiencia favorecía la aparición de bocio. Estas observaciones originaron iniciativas para suplementar la dieta con yodo. La deficiencia de yodo provoca deficiencia de hormona tiroidea. La hipófisis responde a esta deficiencia aumentando la síntesis de TSH (v. pág. 1014), lo que a su vez aumenta la actividad del mecanismo captador de yodo en la célula folicular, en un intento por compensar la deficiencia. El aumento de TSH también ejerce un efecto trófico que aumenta el *tamaño* de la glándula tiroides. Si este efecto trófico se mantiene el tiempo suficiente, el resultado será un **bocio** por deficiencia de yodo. *Bocio* es el término genérico utilizado para referirse a una glándula tiroidea aumentada de tamaño. Si los intentos compensatorios no son suficientes (es decir, si persisten unos niveles insuficientes de hormona tiroidea), el sujeto desarrollará signos y síntomas de **hipotiroidismo** con bocio. Cuando la deficiencia de yodo se produce durante momentos de la infancia críticos para el desarrollo, sus efectos sobre el SNC son especialmente devastadores y se produce el síndrome conocido como **cretinismo** (v. pág. 1013). Las personas afectadas presentan un aspecto facial y una constitución característicos, así como discapacidad intelectual grave. Gracias al suplemento con yodo de la sal y el pan, se ha eliminado casi por completo la deficiencia de yodo en Norteamérica. En muchos países, sobre todo en las regiones montañosas e interiores de los países en vías de desarrollo, la deficiencia de yodo sigue siendo una causa importante de enfermedad prevenible.

CUADRO 49-2 Tiroxina libre frente a tiroxina unida

La mayor parte de la T_4 y la T_3 plasmáticas se encuentra unida a proteínas, la más importante de las cuales es la TBG. La reacción para la unión (ligamiento) de la T_4 a la TBG es:

$$T_4 + TBG \overset{K}{\longleftrightarrow} T_4TBG$$

$$K = \frac{[T_4TBG]}{[T_4][TBG]}$$

La constante de ligamiento K para la T_4 es aproximadamente $2 \times 10^{10}\ M^{-1}$. La constante de ligamiento para la T_3 es de alrededor de $5 \times 10^{8}\ M^{-1}$. Casi la tercera parte de los sitios de unión de la TBG se encuentran ocupados por T_4. Así, se puede disponer de toda la información necesaria para calcular la concentración de T_4 libre:

$$[T_4]_{LIBRE} = \frac{[T_4TBG]}{K[TBG]}$$

Un valor razonable para [T_4 TBG] podría ser 100 nM, y para [TBG], 250 nM. De este modo,

$$[T_4]_{LIBRE} = \frac{(100\ nM)}{(2\times10^{10}\ M^{-1})\cdot(250\ nM)} = 0{,}20\times10^{-10}\ M = 20\ pM$$

Dado que en este ejemplo la T_4 unida es 100 nM y la T_4 libre solo 20 pM, se puede concluir que solo alrededor del 0,02% de la T_4 plasmática total se encuentra en forma libre. Como el 99,98% de la T_4 plasmática total se encuentra unida a proteínas, unas fluctuaciones moderadas en el ritmo de liberación de T_4 por parte de la tiroides provocarán efectos mínimos sobre el nivel de T_4 libre. Con el fin de simplificar, no se ha incluido la contribución insignificante de la albúmina y la TTR en este ejemplo de cálculo.

T_4 o T_3 en la sangre, de forma que se pueda obtener un indicador fiable de la secreción de hormona tiroidea. Por ejemplo, la cantidad de TBG en plasma puede variar notablemente en diferentes situaciones fisiológicas. El embarazo, el tratamiento con estrógenos por vía oral, la hepatitis y el consumo crónico de heroína pueden elevar la cantidad de TBG y, por tanto, la concentración *total* de T_4 y T_3. Unos niveles reducidos de TBG, asociados a una concentración *total* disminuida de T_4 y T_3, pueden darse con el consumo de esteroides y en el síndrome nefrítico. No obstante, a pesar de las marcadas elevaciones o reducciones en la cantidad de TBG circulante, las concentraciones de T_4 y T_3 *libre* no varían en los casos mencionados. En el cuadro 49-2 se indica cómo calcular los niveles de T_4 o T_3 libre a partir de la concentración de TBG y la concentración total de T_4 o T_3.

El hígado produce todas las proteínas de unión a hormonas tiroideas. La TBG es una glucoproteína de 54 kDa que consta de 450 aminoácidos. Es la que presenta una mayor afinidad por T_4 y T_3 y es responsable de la mayor parte de la capacidad de unión a las hormonas tiroideas en el plasma. El elevado índice de unión de las hormonas tiroideas a proteínas plasmáticas tiene varias funciones. Proporciona un gran reservorio de hormonas tiroideas en la circulación, de forma que las concentraciones activas de hormona en la sangre varían muy poco a corto plazo. La unión a proteínas plasmáticas prolonga sustancialmente la vida media de T_4 y de T_3. La T_4 tiene una vida media de 8 días y la T_3, de unas 24 horas; ambas son mayores que la vida media de los corticoides o de las hormonas peptídicas. Por último, dado que gran parte de la T_3 circulante se forma mediante la conversión de T_4 a T_3 en los tejidos extratiroideos, la presencia de un gran reservorio de T_4 en la sangre proporciona una reserva de prohormona disponible para la síntesis de T_3. Esta reserva puede ser especialmente importante, ya que la T_3 es responsable de la mayor parte de la actividad biológica de las hormonas tiroideas.

Los tejidos periféricos desyodan la T_4 para producir T_3

La tiroides sintetiza y almacena mucha más T_4 que T_3, y esto se demuestra mediante la proporción de aproximadamente 10:1 de T_4 con respecto a T_3 que secreta la tiroides. Sin embargo, ciertos tejidos del cuerpo tienen la capacidad de desyodar selectivamente la T_4, produciendo así T_3 o rT_3. Posteriormente, T_3 y rT_3 pueden volver a desyodarse para dar lugar a DIT y MIT (fig. 49-4); tanto las DIT como las MIT son biológicamente inactivas. Los dos átomos de yodo presentes en el anillo interno y al menos uno de los átomos de yodo del anillo externo parecen ser esenciales para la actividad biológica. De forma semejante, la pérdida del grupo amino inactiva la T_4 o la T_3. La importancia de la desyodación periférica de T_4 a T_3 puede apreciarse fácilmente al observar que las personas tiroidectomizadas presentan unas concentraciones normales de T_3 circulante al ser tratadas con un suplemento de T_4 por vía oral.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

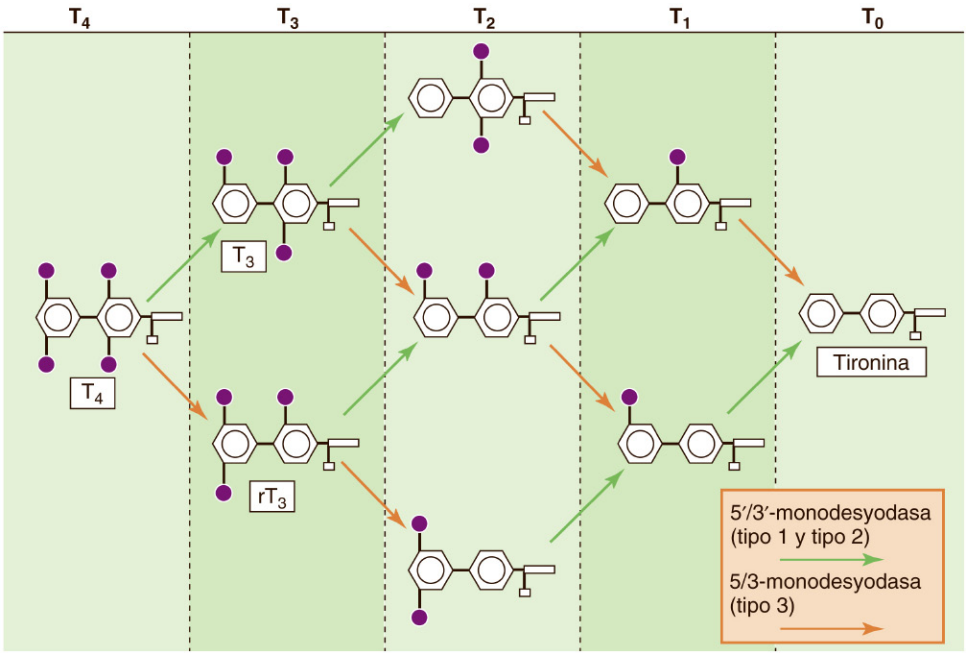


Figura 49-4 Metabolismo periférico de la T_4. Las 5′/3′-monodesyodasas (tipo 1 y tipo 2; *flechas verdes*) eliminan I del anillo de benceno externo, mientras que la 5/3-monodesyodasa (tipo 3; *flechas naranjas*) elimina I del anillo de benceno interno. De este modo, la acción de las 5′/3′-monodesyodasas sobre la T_4 da origen a T_3, mientras que la acción de la 5/3-monodesyodasa produce rT_3. La desyodación secuencial produce T_0 (tironina).

Ya que la T_3 es mucho más activa biológicamente que la T_4, más abundante, la conversión regulada de T_4 a T_3 en los tejidos periféricos (así como la conversión de T_4 y T_3 en metabolitos inactivos) tiene una importancia considerable. Estas conversiones se encuentran controladas por tres **desyodasas.** Dos de ellas son 5′/3′-desyodasas que eliminan un I del anillo *externo* y convierten así la T_4 en T_3 (v. fig. 49-4). La primera de estas 5′/3′-desyodasas **(desyodasa tipo 1)** abunda en el hígado, los riñones, el músculo esquelético y la tiroides. Se piensa que es la responsable de generar la mayoría de la T_3 que alcanza la circulación. La segunda 5′/3′-desyodasa **(desyodasa tipo 2)** se encuentra sobre todo en la hipófisis, el sistema nervioso central (SNC) y la placenta, y está implicada en aportar a estos tejidos la T_3 que produce a nivel local a partir de la T_4 plasmática. Como se muestra más adelante, la enzima de tipo 2 que se encuentra en la hipófisis tiene una especial importancia, ya que la T_3 que se produce allí es la encargada de la retroalimentación inhibidora de la liberación de **tirotropina** (u **hormona estimulante de la tiroides, TSH**).

Una tercera 5/3-desyodasa **(desyodasa tipo 3)** elimina un I del anillo *interno,* convirtiendo así la T_4 en la rT_3 inactiva. Debido a que las posiciones 3′ y 5′ de la T_4 son estereoquímicamente equivalentes, la eliminación de cualquiera de ellas por las desyodasas tipo 1 o 2 da lugar a T_3. De forma análoga, la eliminación del I de la posición 3 o 5 del anillo interno de la T_4 por la desyodasa tipo 3 origina rT_3. Una desyodación subsiguiente por cualquiera de las tres enzimas acaba dando lugar a T_0 (es decir, tironina).

La actividad relativa de las desyodasas sobre el anillo externo varía en respuesta a estímulos fisiológicos y patológicos. La restricción calórica y el estrés intenso inhiben la desyodasa *tipo 1;* este proceso reduce la conversión de T_4 a T_3, disminuyendo así los niveles de T_3. Por el contrario, los niveles de rT_3 se elevan por defecto en estas situaciones, en parte debido a su menor conversión en DIT. Este descenso en los niveles de T_3 se acompaña de una reducción en la tasa metabólica. Cabría pensar que, al *descender* los niveles plasmáticos de T_3, debería producirse una *elevación* compensadora de la TSH, cuya secreción es inhibida por la T_3. Sin embargo, debido a que la desyodasa tipo 2 actúa como mediadora en la conversión de T_4 a T_3 en la hipófisis y el SNC, y a que la restricción calórica no afecta a esta enzima, los niveles locales de T_3 en la hipófisis son normales. Así, las células tirotropas de la hipófisis siguen presentando unas cantidades normales de T_3 y no se produce ningún aumento de TSH como compensación. Desde un punto de vista teleológico, el fundamento de restringir el gasto calórico en situaciones de menor ingesta calórica es llamativo. N49-2

ACCIÓN DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

Las hormonas tiroideas actúan a través de receptores nucleares en los tejidos diana

Las hormonas tiroideas actúan en muchos tejidos del cuerpo, ejerciendo sus efectos tanto metabólicos como relacionados con el desarrollo. Una vez la T_4 y la T_3 salen del plasma, acceden a la célula por difusión a través de los lípidos de la membrana celular o mediante transportadores de membrana (fig. 49-5). Aunque no todas, la mayoría de las acciones de las hormonas tiroideas se producen al unirse a los **receptores nucleares** y activarlos (v. págs. 71-72). Las numerosas acciones de las hormonas tiroideas se ven reflejadas por la expresión generalizada de **receptores de hormonas tiroideas (TR)** en todos los tejidos del cuerpo. En realidad existen dos genes de TR, el α (cromosoma 17) y el β (cromosoma 3), y al menos dos isoformas del TRβ. La expresión de estos genes de los receptores depende de cada tejido y varía según la fase del desarrollo. El hígado expresa TRβ, mientras que en el cerebro predomina el TRα. Durante el desarrollo, la cantidad de la forma α expresada puede variar en más de 10 veces. Ambos receptores se unen a los elementos de respuesta del ADN, principalmente como heterodímeros en asociación con el

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N49-2 Efecto de la restricción calórica sobre la desyodasa tipo 1

Colaboración de Eugene Barrett

Como se indica en el texto, la restricción calórica inhibe la monodesyodasa tipo 1, reduciendo así la conversión de T_4 a T_3 y reduciendo los niveles circulantes de T_3. Este efecto de la restricción calórica es útil cuando una persona sufre inanición, porque tiende a conservar las reservas corporales de combustible. Por otro lado, este efecto dificulta la pérdida de peso en las personas que se ponen a dieta de forma intencionada.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

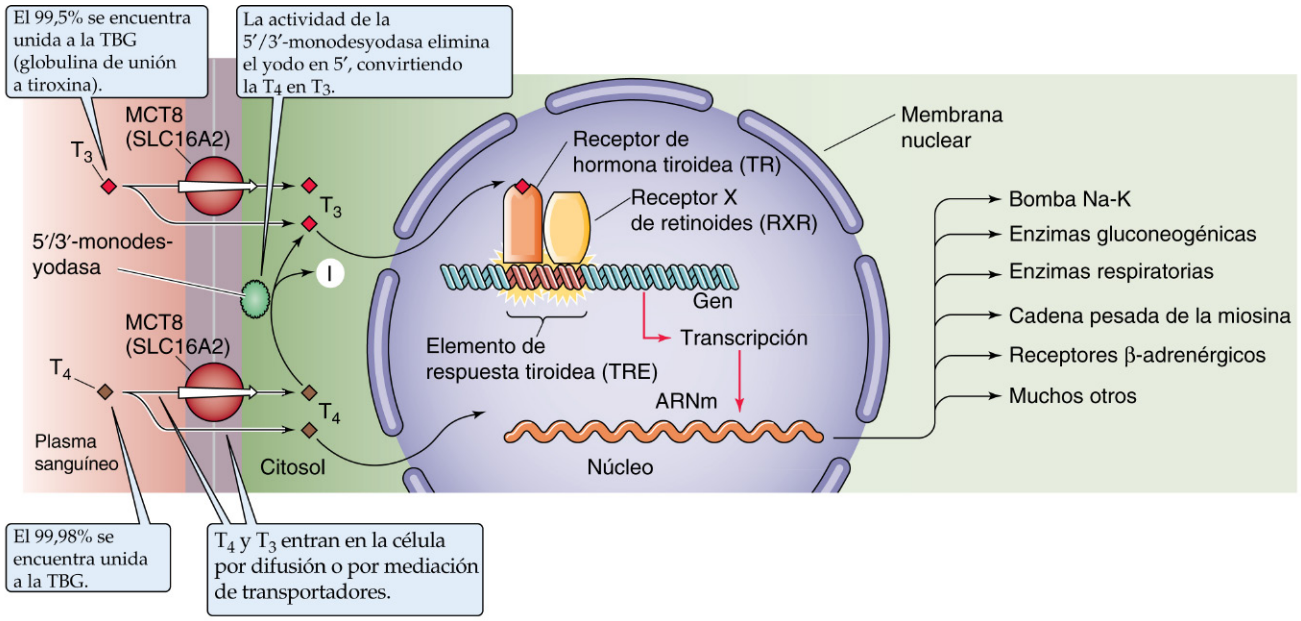


Figura 49-5 Acción de las hormonas tiroideas sobre las células diana. La T_4 y la T_3 extracelulares libres acceden al interior de la célula diana mediante difusión facilitada. Una vez que la T_4 se encuentra dentro de la célula, una 5′/3′-monodesyodasa citoplásmica convierte gran parte de la T_4 en T_3, de modo que los niveles citoplásmicos de T_4 y T_3 son casi equivalentes. La T_3 o la T_4 activa los receptores de hormona tiroidea (que ya se encuentran unidos al ADN nuclear en los elementos de respuesta tiroidea en la región promotora de ciertos genes), regulando así la transcripción de dichos genes. De la hormona tiroidea total unida al receptor, alrededor del 90% es T_3. El receptor que se une al ADN es preferentemente un heterodímero formado por el receptor de hormona tiroidea y el receptor X de retinoides. MCT8, transportador de monocarboxilato 8.

receptor X de retinoides (RXR), y alteran la transcripción de genes específicos.

Desde un punto de vista biológico, la T_3 es mucho más importante que la T_4. Esta afirmación puede sorprender al observar que la concentración *total* de T_4 circulante es unas 50 veces mayor que la de T_3 total. A pesar de ello, la T_3 tiene más actividad biológica por tres motivos. En primer lugar, la T_4 se encuentra unida (solo el 0,01-0,02% se encuentra *libre*) más firmemente a las proteínas plasmáticas que la T_3 (de la cual el 0,5% está en forma *libre*); el efecto neto es que las cantidades de T_4 y de T_3 libres en la circulación son parecidas. En segundo lugar, debido a que la célula diana convierte parte de la T_4 (una vez ha entrado en la célula) en T_3, el resultado es que la T_4 y la T_3 se encuentran en concentraciones similares en el citoplasma de las células diana. En tercer lugar, el TR del núcleo tiene una afinidad unas 10 veces mayor por la T_3 que por la T_4, de modo que la T_3 es más potente teniendo en cuenta la molaridad. Así, la T_3 ocupa aproximadamente el 90% de los TR en el estado eutiroideo. N49-3

Cuando la T_3 o la T_4 se unen al TR en el núcleo, el receptor unido a la hormona o activa o reprime la transcripción de genes específicos. Como se ha comentado antes, el TR se une preferentemente al ADN formando parte del heterodímero de TR y RXR (v. tabla 3-6). El TR pertenece a la superfamilia de receptores nucleares que puede contener los dominios A a F (v. fig. 3-14). Existen tres regiones especialmente importantes en el TR: 1) la región amino-terminal A/B contiene el primero de los dos dominios transactivadores, que son los encargados de traducir la unión del receptor en un cambio en la conformación del ADN, iniciando así la transcripción; 2) la región media o C es la responsable de unirse al ADN mediante dos dedos de zinc (v. pág. 82), así como de la dimerización de los receptores, y 3) la región E, hacia el extremo carboxilo terminal, es responsable de unirse al ligando (T_3 o T_4) y también de la dimerización.

Las hormonas tiroideas también pueden actuar mediante vías no genómicas

Además de unirse a los receptores del núcleo, la T_4 y la T_3 se unen a ciertos puntos del citosol, los microsomas y las mitocondrias. Esta observación ha planteado la cuestión de si las hormonas tiroideas ejercen acciones mediante mecanismos que *no* impliquen la regulación de la transcripción génica. Se han observado acciones no genómicas de las hormonas tiroideas en varios tejidos, entre ellos el corazón, el músculo, la grasa y la hipófisis. Las hormonas tiroideas pueden actuar mediante vías no genómicas para aumentar la fosforilación oxidativa en las mitocondrias, o al menos el gasto energético, según se puede apreciar por la medición del consumo de O_2. Las dianas no genómicas de las hormonas tiroideas incluyen canales iónicos, segundos mensajeros y proteína-cinasas. No está tan claro si estas acciones se producen mediante TRα o TRβ (de forma parecida a las acciones no genómicas de los estrógenos, que requieren el receptor de estradiol [v. pág. 989]) o si están implicadas otras proteínas ligantes de gran afinidad de hormonas tiroideas.

Las hormonas tiroideas aumentan la tasa metabólica basal al estimular ciclos anabólicos y catabólicos improductivos

Desde hace mucho tiempo, los investigadores han observado que un exceso de hormonas tiroideas eleva la **tasa metabólica basal (TMB)** medida en función de la producción de calor (calorimetría directa) o del consumo de O_2 (calorimetría indirecta). A la inversa, un defecto de hormona tiroidea se acompaña de un descenso en la TMB. La figura 49-6 ilustra el efecto de los niveles de hormona tiroidea sobre la TMB, y la tabla 49-1 resume el efecto de las hormonas tiroideas sobre varios parámetros. Las hormonas tiroideas aumentan la TMB al estimular reacciones tanto catabólicas como anabólicas en distintas vías que afectan a las grasas, los hidratos de carbono y las proteínas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N49-3 Síndrome del eutiroideo enfermo

Colaboración de Eugene Barrett

Muchos pacientes hospitalizados que están gravemente enfermos muestran unos resultados alterados en las pruebas de función tiroidea. Sin embargo, la actividad tiroidea de la mayor parte de estos pacientes en realidad es adecuada, y no requieren corrección alguna. Muchos de estos pacientes se encuentran en una unidad de cuidados intensivos (UCI) y es sumamente importante distinguir una verdadera enfermedad tiroidea de este denominado *síndrome del eutiroideo enfermo*.

El síndrome del eutiroideo enfermo puede adoptar muchas formas, pero la más frecuente consiste en unos niveles bajos o por debajo de lo normal de T_4 total y unos niveles reducidos de T_3. En el hipotiroidismo verdadero, los niveles reducidos de hormonas tiroideas reducen la retroalimentación inhibidora sobre la hipófisis, lo que provoca un aumento de los niveles de TSH (v. pág. 1014). En el síndrome del eutiroideo enfermo, los niveles de TSH suelen ser normales. Aunque no se conocen bien los motivos que conducen a esta situación, al menos una posible explicación consiste en la distinción entre la desyodasa tipo 1, que se encuentra en la periferia, y la desyodasa tipo 2, que se encuentra en la hipófisis. En el síndrome del eutiroideo enfermo, la actividad de la desyodasa tipo 1 o 5′/3′-desyodasa periférica se reduce, por lo que existe una menor conversión periférica de T_4 a T_3, pero una mayor conversión a rT_3. A consecuencia de ello, los niveles de T_3 periférica descienden. Sin embargo, como se describe en el texto referente a la inanición, la desyodasa tipo 2 no se ve tan afectada por el estrés como la desyodasa tipo 1; por tanto, la hipófisis sigue detectando unos niveles normales de T_3 y responde a lo que percibe como unos niveles normales de retroalimentación inhibidora de la T_3 local con respecto a la producción y liberación de TSH. No obstante, debe haber otros factores implicados, ya que este mecanismo no puede ser responsable del descenso en la T_4 total.

Los pacientes con síndrome del eutiroideo enfermo pueden tener un aspecto marcadamente hipotiroideo, con hipotermia y embotamiento sensorial, pero no se encuentran hipotiroideos y no deben ser tratados con hormona tiroidea sustitutiva. De hecho, si se trata a los pacientes con síndrome del eutiroideo enfermo con hormona tiroidea no se observa ninguna mejoría; incluso pueden empeorar.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

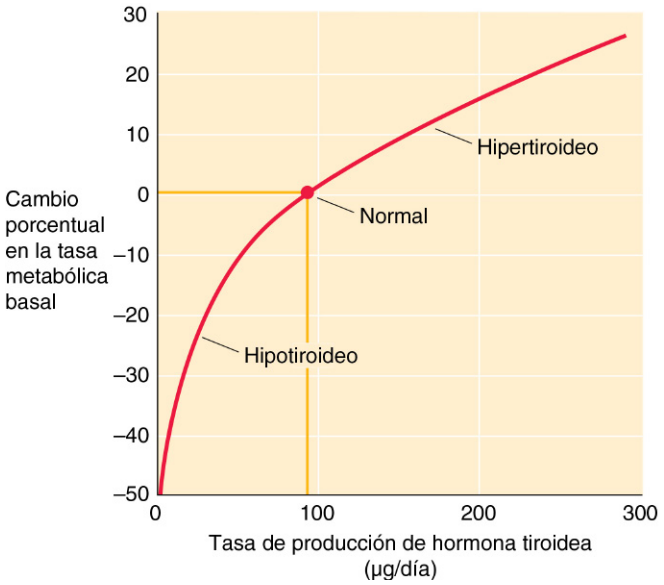


Figura 49-6 Efecto de la hormona tiroidea sobre la TMB. Este gráfico muestra cómo la TMB depende de la tasa diaria de secreción de hormona tiroidea (T_4 y T_3). Se utiliza la tasa de secreción porque es difícil decidir si utilizar la T_4 libre o la T_3 libre. De este modo, la tasa de secreción es una forma aproximada de medir los niveles efectivos de hormonas tiroideas. (Datos de Guyton AC, Hall JE: Textbook of Medical Physiology, 9th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1996.)

TABLA 49-1 Efectos fisiológicos de las hormonas tiroideas (T_3 y T_4)

PARÁMETRO	NIVELES BAJOS DE HORMONAS TIROIDEAS (HIPOTIROIDISMO)	NIVELES ELEVADOS DE HORMONAS TIROIDEAS (HIPERTIROIDISMO)
Tasa metabólica basal	↓	↑
Metabolismo de los hidratos de carbono	↓ Gluconeogénesis ↓ Glucogenólisis [Glucosa] plasmática normal	↑ Gluconeogénesis ↑ Glucogenólisis [Glucosa] plasmática normal
Metabolismo de las proteínas	↓ Síntesis ↓ Proteólisis	↑ Síntesis ↑ Proteólisis Atrofia muscular
Metabolismo de los lípidos	↓ Lipogénesis ↓ Lipólisis ↑ [Colesterol] plasmática	↑ Lipogénesis ↑ Lipólisis ↓ [Colesterol] plasmática
Termogénesis	↓	↑
Sistema nervioso autónomo	Niveles plasmáticos normales de catecolaminas	↑ Expresión de adrenorreceptores β (mayor sensibilidad a las catecolaminas, que se mantienen dentro de los niveles normales)

Metabolismo de los hidratos de carbono Las hormonas tiroideas aumentan el ritmo de producción hepática de glucosa, sobre todo al aumentar la actividad gluconeogénica del hígado (v. pág. 1176). Por lo general, este efecto no se traduce en un aumento de la concentración plasmática de glucosa, ya que el páncreas responde aumentando la secreción de insulina. Las hormonas tiroideas también aumentan la disponibilidad de los materiales de sustrato para una mayor actividad gluconeogénica (es decir, aminoácidos y glicerol) e inducen específicamente la expresión de varias enzimas fundamentales para la gluconeogénesis, como la fosfoenolpiruvato carboxicinasa, la piruvato-carboxilasa y la glucosa-6-fosfatasa.

Metabolismo de las proteínas Los aminoácidos necesarios para aumentar la gluconeogénesis hepática estimulada por las hormonas tiroideas proceden de una mayor proteólisis, sobre todo en el músculo. Las hormonas tiroideas también aumentan la síntesis proteica. Debido a que la mayor degradación proteica normalmente supera el aumento en la síntesis, se produce una pérdida neta de proteína en el músculo. El efecto catabólico se ve exagerado cuando hay un exceso de T_3, de forma que pueden aparecer características visibles de la tirotoxicosis clínica (hipertiroidismo) como atrofia y debilidad muscular, así como una mayor pérdida de nitrógeno por la orina en forma de urea (v. págs. 770-772 y 965).

Metabolismo de los lípidos Las hormonas tiroideas aumentan la degradación de los triglicéridos almacenados en el tejido adiposo, liberando ácidos grasos (AG) y glicerol. Los AG actúan como combustible del hígado para cumplir con la demanda de energía necesaria para la gluconeogénesis, y el glicerol proporciona parte del material de sustrato para la gluconeogénesis. Las hormonas tiroideas no solo aumentan la lipólisis, sino que también estimulan la lipogénesis. De hecho, son necesarias unas cantidades pequeñas de hormona tiroidea para la síntesis normal de AG por el hígado. Unos niveles muy altos de T_3 inclinan la balanza a favor de la lipólisis, lo que provoca una movilización generalizada de grasa y la pérdida de las reservas corporales de grasa.

Al acelerar el ritmo de producción de glucosa, la síntesis y degradación de proteínas y la lipogénesis y lipólisis, las hormonas tiroideas estimulan el consumo de energía. Por tanto, en la medida en que las hormonas tiroideas estimulan tanto la síntesis como la degradación, promueven **ciclos improductivos** que contribuyen de forma significativa al mayor consumo de O_2 observado en la tirotoxicosis (hipertiroidismo).

Es difícil responder a la pregunta de cómo, desde el punto de vista molecular, las hormonas tiroideas afectan a la TMB en situaciones de exceso o defecto de hormona tiroidea, tanto espontáneas como inducidas de forma experimental. Los cambios en la tasa metabólica no parecen estar determinados por cambios en la expresión de un único gen. Varios efectos específicos de las hormonas tiroideas sobre los tejidos diana sirven para ilustrar su mecanismo de acción general.

Actividad de la bomba Na-K En el músculo, el hígado y el riñón, los aumentos en el consumo de oxígeno inducidos por las hormonas tiroideas van acompañados de aumentos en la actividad de la **bomba Na-K** de la membrana plasmática (v. págs. 115-117). Al menos en parte, este aumento del transporte se debe a una mayor síntesis de nuevas unidades transportadoras que se insertan en la membrana plasmática. En algunos tejidos, el bloqueo del aumento de la actividad de la bomba Na-K con ouabaína también bloquea el mayor consumo de O_2. La T_3 estimula la transcripción de los genes de las subunidades α y β de la bomba Na-K. Además, la T_3 aumenta la traducción al estabilizar el ARNm que codifica la bomba Na-K. La mayor actividad de la bomba consume más ATP, lo que provoca un mayor consumo de O_2 y más generación de calor. Siempre que las situaciones de exceso de hormona tiroidea no se acompañen de ninguna alteración apreciable de los niveles plasmáticos de

booksmedicos.org

booksmedicos.org

electrolitos, probablemente el aumento en la actividad de la bomba Na-K se compense de algún modo mediante una fuga de Na^+ y K^+, aunque estas vías aún no se han definido del todo. En general, la mayor actividad de la bomba Na-K (con la fuga de cationes acompañante) resultaría en un ciclo improductivo, en el que se consume energía sin obtener ningún trabajo útil.

Termogénesis En los roedores, las hormonas tiroideas pueden afectar a la tasa metabólica y la termogénesis mediante otro mecanismo de ciclo improductivo. La grasa parda de estos animales expresa una **proteína desacoplante (UCP)** mitocondrial o **termogenina,** que disocia la **fosforilación oxidativa** de la generación de ATP. De este modo, la mitocondria consume O_2 y produce calor sin generar ATP. Tanto la T_3 como la estimulación β-adrenérgica (que actúa a través del receptor β_3) aumentan la respiración mitocondrial en el tejido adiposo pardo al estimular este mecanismo de desacoplamiento. En la página 1166 se habla de la termogenina y de su función vital en el ser humano al conservar el calor en los recién nacidos.

Las hormonas tiroideas también aumentan la TMB al aumentar los efectos termogénicos de otros procesos. Un ejemplo de ello es el efecto de la estimulación adrenérgica sobre la termogénesis, comentado anteriormente. En los seres humanos, las concentraciones *plasmáticas* de catecolaminas son normales tanto en situaciones de exceso como de defecto de T_3 y T_4. Sin embargo, un exceso de hormona tiroidea aumenta la *sensibilidad* de los tejidos a la acción de las hormonas adrenérgicas. En el corazón, el músculo esquelético y el tejido adiposo, este efecto se debe, al menos en parte, a la mayor expresión de **receptores β-adrenérgicos** en estos tejidos. En pacientes que sufren una tirotoxicosis aguda, una de las prioridades es la administración de antagonistas de los receptores β. Este tratamiento mitiga el aumento del tono simpático inducido por el exceso de hormonas tiroideas. Las hormonas tiroideas también pueden ejercer efectos posreceptor que aumentan el tono adrenérgico. En el corazón, las hormonas tiroideas también regulan la expresión de formas específicas de la **cadena pesada de la miosina.** En concreto, en los roedores las hormonas tiroideas aumentan la expresión de la cadena α de la miosina, favoreciendo a la isoforma α/α de la cadena pesada de la miosina (v. tabla 9-1). Esta isoforma se asocia a una mayor actividad tanto de la actina como de la ATPasa activada por Ca^{2+}, a un acortamiento más rápido de las fibras musculares y a una mayor contractilidad.

Las hormonas tiroideas son fundamentales para el crecimiento y el desarrollo normales

En los anfibios, la hormona tiroidea regula el proceso de la metamorfosis. Al extirpar la glándula tiroides a los renacuajos, el desarrollo se detiene en la fase de renacuajo. Si se administra precozmente un exceso de hormona tiroidea, se induce una metamorfosis prematura. Las yodotironinas se encuentran presentes incluso en las ramas inferiores del árbol filogenético, al menos en los cordados primitivos, aunque estos animales carecen de glándula tiroides como tal. Sin embargo, se desconocen las acciones biológicas de las yodotironinas en muchas especies.

Las hormonas tiroideas también son esenciales para el desarrollo humano normal, como queda crudamente ilustrado por la lamentable enfermedad del cretinismo en regiones en las que la deficiencia de yodo es endémica. El **cretinismo** se caracteriza por discapacidad intelectual profunda, estatura corta, retraso del desarrollo motor, cabello denso y áspero y abdomen protuberante. La corrección de la deficiencia de yodo prácticamente ha erradicado el cretinismo endémico en los países desarrollados, aunque sigue habiendo casos esporádicos debido a los defectos congénitos en la síntesis de hormona tiroidea. Si el hipotiroidismo (cuadro 49-3) se diagnostica y se trata en los 7-14 primeros días de vida, el desarrollo (incluso el mental) cursa casi con normalidad. Una vez se manifiestan los signos clínicos de hipotiroidismo congénito, las alteraciones del desarrollo del SNC son irreversibles. Por este motivo todos los estados y territorios de Estados Unidos realizan análisis de cribado del hipotiroidismo a todos los recién nacidos. Este cribado ha demostrado que la tasa general de hipotiroidismo congénito es aproximadamente del 0,3%, y varía considerablemente en función de la raza y el grupo étnico, siendo menor en los neonatos afroamericanos (0,1%) y mayor en los hispanos (0,6%).

CUADRO 49-3 Hipotiroidismo

El *hipo*tiroidismo es una de las enfermedades endocrinas más frecuentes; afecta al 1-2% de todos los adultos en algún momento de su vida. Se presenta con mucha mayor frecuencia en las mujeres. A pesar de que existen varias causas, la más habitual a nivel global es la deficiencia de yodo. En Estados Unidos, la causa más frecuente con diferencia es un trastorno autoinmune denominado *tiroiditis de Hashimoto*. Al igual que la enfermedad de Graves, la tiroiditis de Hashimoto está provocada por una respuesta inmunitaria anómala en la que se producen anticuerpos antitiroideos; en este caso, anticuerpos dirigidos contra las células foliculares tiroideas, los microsomas y los receptores de TSH. A diferencia de la enfermedad de Graves, en la tiroiditis de Hashimoto los anticuerpos no son estimuladores, sino que forman parte de un proceso inmunitario que bloquea y destruye la función tiroidea. Los títulos de estos autoanticuerpos pueden alcanzar unas proporciones inmensas.

Normalmente, en la tiroiditis de Hashimoto el hipotiroidismo es un proceso insidioso que se desarrolla lentamente; de hecho, muchos pacientes son diagnosticados mucho antes de que aparezcan manifestaciones clínicas destacadas, mediante la detección en analíticas rutinarias de unos niveles elevados de TSH a pesar de presentar unos niveles normales de T_3 y T_4. Estos pacientes, aunque aún no presentan hipotiroidismo clínico, en ocasiones reciben tratamiento sustitutivo con hormona tiroidea, de modo que nunca llegan a aparecer las manifestaciones clínicas de hipotiroidismo.

En los pacientes que sí desarrollan la enfermedad, la presentación clásica consiste en bocio indoloro, cambios cutáneos, edema periférico, estreñimiento, cefalea, artralgias, fatiga y, en las mujeres, anovulación. Es obligatorio comprobar los niveles de TSH en cualquier mujer que consulte por amenorrea secundaria. Algunos pacientes con tiroiditis de Hashimoto también desarrollan otros trastornos endocrinos autoinmunes. Aquellos que padecen **deficiencia endocrina múltiple tipo 1** presentan una producción insuficiente de hormonas paratiroideas, suprarrenales y tiroideas. Los que sufren **deficiencia endocrina múltiple tipo 2** presentan insuficiencias en las hormonas de las células β de los islotes pancreáticos (es decir, insulina), suprarrenales y tiroideas. Otras enfermedades autoinmunes no endocrinas (p. ej., anemia perniciosa, miastenia gravis) también se asocian a trastornos tiroideos autoinmunes.

Como sucede con los pacientes con hipertiroidismo, que presentan el riesgo de sufrir una crisis tirotóxica, los que padecen hipotiroidismo tienen su propia variante de riesgo vital, en este caso llamada **coma mixedematoso.** Esta afección es muy poco frecuente y aparece sobre todo en pacientes ancianos con hipotiroidismo de larga evolución. En estos pacientes la hipotermia y el coma se instauran muy lentamente; las causas más frecuentes son el mal cumplimiento del tratamiento con hormona tiroidea sustitutiva, la exposición al frío, la sepsis, la insuficiencia cardíaca y el alcoholismo.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

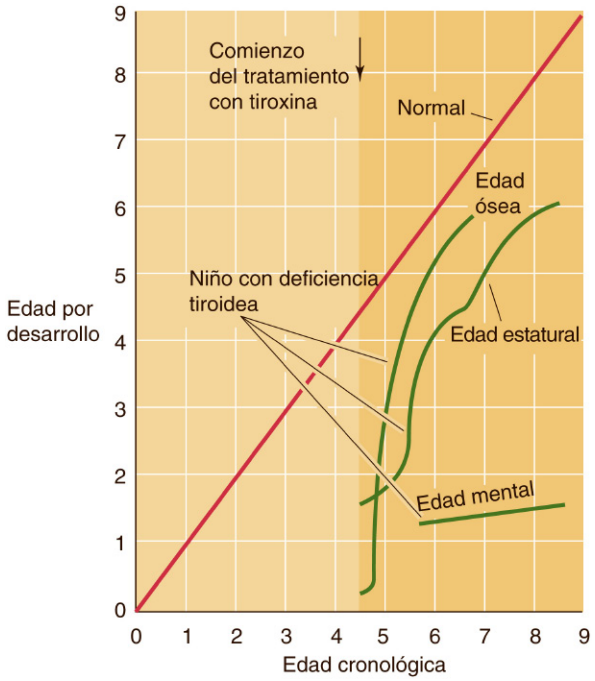


Figura 49-7 Efecto de la hormona tiroidea sobre el crecimiento y el desarrollo. El gráfico representa la edad por desarrollo (es decir, la edad que el niño aparenta según su estatura, radiografía ósea y función mental) frente a la edad cronológica. Para un niño normal, la relación es una línea recta *(roja),* en la que la edad por desarrollo y la cronológica son idénticas. Las tres curvas verdes representan las curvas de crecimiento de un niño con deficiencia de hormona tiroidea. Destaca el hecho de que a los 4,5 años de edad, antes de comenzar el tratamiento, la edad estatural, la edad ósea y la edad mental se encuentran bastante por debajo de lo normal. Al instaurar el tratamiento sustitutivo con hormona tiroidea a los 4,5 años se produce un rápido aumento tanto en la edad estatural como en la edad ósea («compensatorio»), pero no se aprecia efecto alguno sobre la edad mental, que sigue siendo infantil. El tratamiento solo mejora el desarrollo mental en caso de que se instaure en los primeros días de vida. (Datos de Wilkins L: The Diagnosis and Treatment of Endocrine Disorders of Childhood and Adolescence. Springfield, IL, Charles C. Thomas, 1965.)

Aunque suele quedar eclipsado por el deterioro cognitivo del desarrollo que aparece en el cretinismo, también se produce **enanismo** debido a los efectos de la deficiencia de hormona tiroidea sobre el crecimiento humano (fig. 49-7). En niños con una función tiroidea normal al nacer, el desarrollo de hipotiroidismo en cualquier momento previo a la fusión de las epífisis de los huesos largos da lugar a un retraso o detención del crecimiento. Gran parte de la pérdida de estatura que se produce puede recuperarse al instaurar el tratamiento con hormona tiroidea, un fenómeno denominado *crecimiento compensatorio.* Si se retrasan el diagnóstico de hipotiroidismo y su tratamiento, puede perderse el potencial de crecimiento, como se indica en la figura 49-7. Sin embargo, como ya se ha mencionado, el desarrollo mental no es recuperable a menos que el tratamiento se instaure en los 7-14 primeros días de vida. Como regla general, cuanto mayor sea la duración del hipotiroidismo congénito, más profundo será la discapacidad intelectual. En roedores, la hormona tiroidea regula la inducción de la expresión de varias proteínas neurales, entre ellas la proteína básica de la mielina (MBP; v. tabla 11-4). No se conoce con seguridad el mecanismo por el cual las deficiencias de estas proteínas provocan la atrofia cortical generalizada observada en el hipotiroidismo infantil en los seres humanos.

La curva de crecimiento (es decir, un gráfico que representa la altura y el peso del niño en función de la edad) es un indicador especialmente sensible de hipotiroidismo en niños que lo desarrollan una vez pasado el período neonatal. Una tiroides hiperactiva es mucho menos problemática que una tiroides hipoactiva respecto a su efecto sobre el crecimiento; en el primer caso predominan otros signos y síntomas.

Las explicaciones celulares de los efectos de las hormonas tiroideas sobre el desarrollo humano son incompletas. En las ratas, la hormona tiroidea induce la secreción de hormona del crecimiento (GH) hipofisaria; de este modo, el retraso en el crecimiento observado en las ratas sin tiroides puede deberse en parte a la menor secreción de GH. Sin embargo, en los seres humanos, que no presentan ningún elemento de respuesta a la hormona tiroidea en la región promotora del gen de la GH, la concentración plasmática de GH es normal en el hipotiroidismo. Por todo ello, no es tan fácil explicar el fracaso del crecimiento en los niños hipotiroideos. En los seres humanos, los cambios en el crecimiento de los huesos largos son más o menos característicos de la deficiencia de hormona tiroidea. Estos cambios incluyen un retraso en la formación de los centros de osificación en la placa de crecimiento, seguido de la aparición de varios centros de osificación que acaban fusionándose. La corta estatura en el hipotiroidismo juvenil o infantil en los seres humanos podría asociarse en parte a estas alteraciones del crecimiento y desarrollo del cartílago, así como a cierta resistencia a la acción normal estimulante del crecimiento por parte de la GH.

EJE HIPOTÁLAMO-HIPOFISARIO-TIROIDEO

La hipófisis regula la síntesis y secreción de hormonas tiroideas mediante la liberación de **tirotropina,** también conocida como **hormona estimulante de la tiroides (TSH),** en la hipófisis anterior. A su vez, el hipotálamo estimula la liberación de TSH mediante la **hormona liberadora de tirotropina (TRH).** Por último, las hormonas tiroideas circulantes ejercen un control mediante retroalimentación sobre la secreción tanto de TRH como de TSH.

La TRH hipotalámica estimula las células tirotropas de la hipófisis anterior para que secreten TSH, que estimula la síntesis de T_4/T_3

Hormona liberadora de tirotropina La TRH es un tripéptido piro-Glu-His-Pro que contiene el aminoácido modificado piro-Glu. Se encuentra en muchos tejidos, entre ellos la corteza cerebral, numerosas zonas del tubo digestivo y las células β del páncreas. Sin embargo, las principales fuentes de TRH que estimula la síntesis y secreción de TSH se encuentran en el núcleo arcuato y la eminencia media del **hipotálamo** (fig. 49-8). La TRH liberada por las neuronas hipotalámicas viaja hasta la hipófisis anterior mediante el sistema portal hipofisario (v. pág. 978). Las lesiones hipotalámicas que interrumpen la liberación o el envío de TRH provocan un descenso en los niveles basales de TSH. En cambio, la administración intravenosa de TRH puede producir una rápida liberación dependiente de la dosis de TSH por la hipófisis anterior. No obstante, no se ha visto que estas ráfagas de liberación de TRH y de secreción de TSH se produzcan de forma fisiológica.

Receptor de TRH Una vez alcanza las células tirotropas de la hipófisis anterior, la TRH se une al receptor de TRH, un receptor acoplado a proteína G situado en las membranas celulares de las células tirotropas. La unión de la TRH desencadena la vía de la fosfolipasa C (v. pág. 58). La formación de diacilgliceroles (DAG) estimula la proteína-cinasa C y provoca la fosforilación de proteínas. La liberación simultánea de inositol-trifosfato (IP_3) provoca la liberación de Ca^{2+} desde sus almacenes internos, elevando la $[Ca^{2+}]_i$. El resultado es un aumento tanto en la síntesis como en la liberación de TSH, que se almacena en los gránulos secretores. La TRH ejerce algunas de sus funciones mediante la activación de la fosfolipasa A_2, un proceso que conduce a la liberación de ácido araquidónico y a la formación

booksmedicos.org

booksmedicos.org

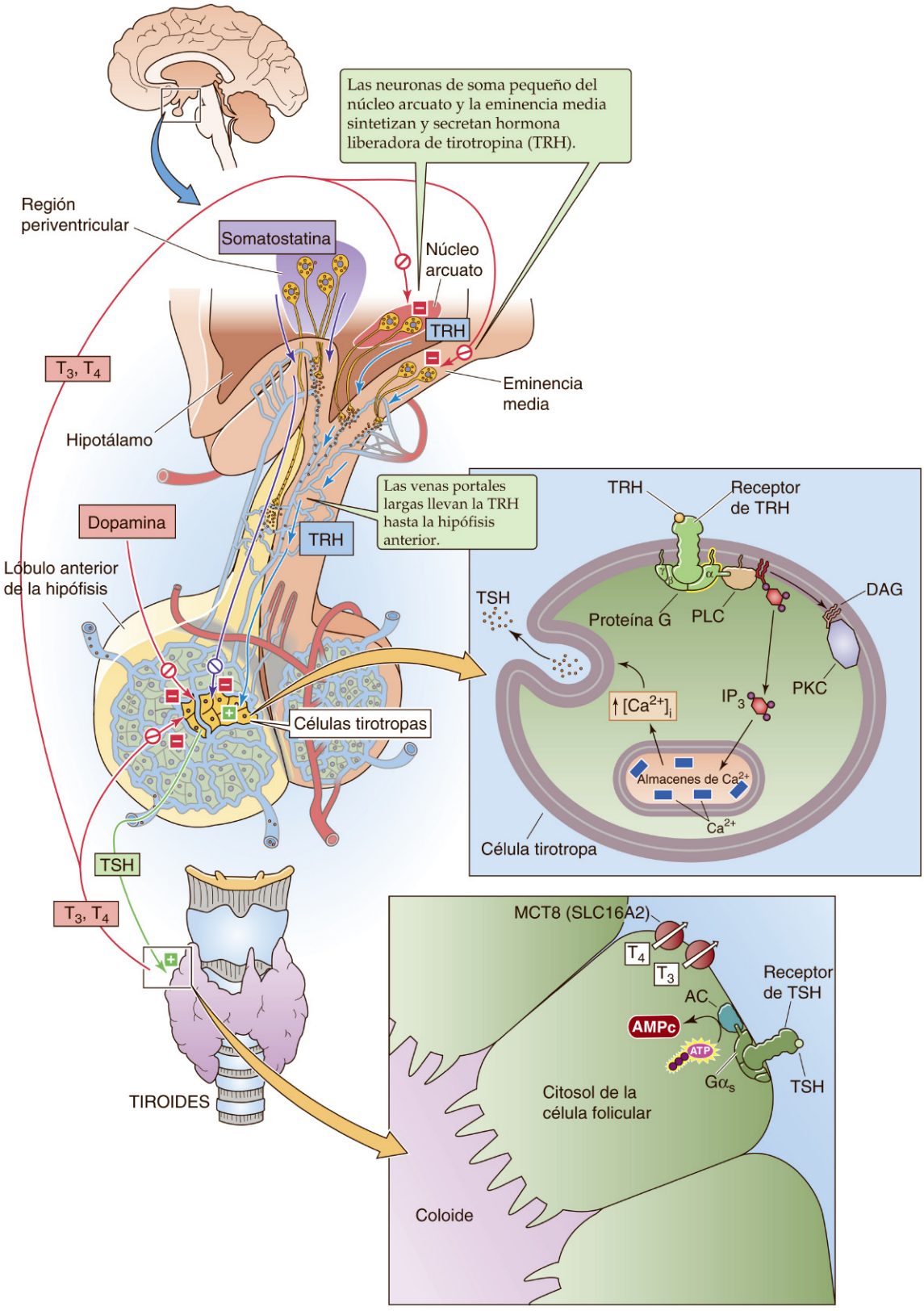


Figura 49-8 Eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo. Las neuronas de soma pequeño del núcleo arcuato y la eminencia media del hipotálamo secretan TRH, un tripéptido que llega a las células tirotropas de la hipófisis anterior mediante las venas portales largas. La TRH se une a un receptor acoplado a proteína G en la membrana de la célula tirotropa, desencadenando la vía DAG/IP_3; la estimulación de esta vía provoca la fosforilación de proteínas y eleva la $[Ca^{2+}]_i$. Estas vías estimulan la síntesis y liberación de TSH por las células tirotropas; se trata de una glucoproteína de 28 kDa que se almacena en gránulos secretores. La TSH se une a los receptores de la membrana basolateral de las células foliculares tiroideas, estimulando la $G\alpha_s$, que a su vez activa la adenilato-ciclasa y eleva la concentración intracelular de AMPc. Como se explica en la figura 49-3, la TSH estimula una serie de etapas en la síntesis y liberación de T_4 y T_3. En el interior de la hipófisis, la forma tipo 2 de 5′/3′-monodesyodasa convierte la T_4 en T_3, que ejerce una retroalimentación negativa sobre las células tirotropas, así como sobre las neuronas secretoras de TRH. La somatostatina y la dopamina (liberadas por neuronas hipotalámicas) inhiben la liberación de TSH y de este modo pueden influir en el punto que se establece para que la TSH se libere como respuesta a una cantidad determinada de T_3 en la hipófisis. AC, adenilato-ciclasa; MCT8, transportador de monocarboxilato 8; PKC, proteína-cinasa C; PLC, fosfolipasa C.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

de una serie de eicosanoides biológicamente activos (v. págs. 62-64). En los seres humanos sanos, la administración de TRH también aumenta la concentración plasmática de prolactina al estimular las células lactotropas de la hipófisis anterior (v. pág. 1150). A pesar de ello, no hay datos que indiquen que la TRH tenga una función reguladora de la secreción de prolactina ni de la producción de leche.

Tirotropina Las células tirotropas suponen un número relativamente pequeño de las células contenidas en la **hipófisis anterior.** La TSH que liberan es una glucoproteína de 28 kDa con una cadena α y una β. La cadena α de la TSH es idéntica a la de otras hormonas glucoproteicas: las gonadotropinas hormona luteinizante (LH) y hormona foliculoestimulante (FSH) y la gonadotropina coriónica humana (hCG). La cadena β es exclusiva de la TSH y le confiere la especificidad de la hormona. Una vez se ha secretado, la TSH actúa sobre las células foliculares tiroideas mediante un receptor específico.

Receptor de TSH El receptor de TSH de las células foliculares tiroideas es un receptor acoplado a una proteína G. Al igual que los receptores de las otras hormonas glucoproteicas (LH, FSH y hCG), el receptor de TSH, a través de la $G\alpha_s$, activa la adenilatociclasa (v. pág. 53). El aumento en la concentración intracelular de AMPc estimula una amplia gama de procesos o acontecimientos fisiológicos, que se resumen en la figura 49-3:

1. **Captación de yoduro** por el NIS de la membrana basolateral de la célula folicular tiroidea. La estimulación de este cotransportador permite captar el yodo procedente de la dieta en la glándula tiroides (incluidas las células foliculares y el coloide). La proporción de yodo entre la tiroides y el suero (denominada proporción tiroides/suero o T/S) es de 30:1 en sujetos eutiroideos. La proporción T/S se reduce en situaciones de TSH baja (p. ej., hipofisectomía) y aumenta en situaciones en las que la TSH está elevada (p. ej., un adenoma hipofisario secretor de TSH).
2. **Yodación** de la tiroglobulina en la luz folicular.
3. **Conjugación** de las tirosinas yodadas para formar T_4 y T_3 en la molécula de tiroglobulina.
4. **Endocitosis** de la tiroglobulina yodada hacia el interior de las células foliculares para formar el coloide tiroideo.
5. **Proteólisis** de la tiroglobulina yodada en la célula folicular.
6. **Secreción** de T_4 y T_3 a la circulación.
7. **Hiperplasia** de la glándula tiroides debido a los efectos estimulantes del crecimiento de la TSH.

La figura 49-9 ilustra el bocio que aparece cuando las concentraciones de TSH se elevan durante un período prolongado y estimulan una glándula tiroides por lo demás normal (v. cuadro 49-1). También se produce hiperplasia de la glándula tiroides en la enfermedad de Graves (cuadro 49-4) debido a la estimulación del receptor de TSH por una inmunoglobulina estimulante de la tiroides (v. pág. 1017). Por el contrario, la elevación crónica de la TSH que suele observarse cuando la glándula tiroides sufre la destrucción autoinmune de las células foliculares (tiroiditis de Hashimoto) no provoca hipertrofia folicular, aunque la glándula puede aumentar ligeramente de tamaño debido a la infiltración por las células inmunitarias.

Figura 49-9 Bocio por deficiencia de yodo. Una joven originaria de una región de África Central donde la deficiencia de yodo es prevalente muestra un gran bocio secundario a deficiencia de yodo y a los efectos estimulantes del crecimiento de la TSH, cuyos niveles forman parte del mecanismo de retroalimentación para lograr una cantidad suficiente de hormona tiroidea.

La T_3 ejerce una retroalimentación negativa sobre la secreción de TSH

La T_4 y laT_3 *libres* circulantes inhiben tanto la síntesis de TRH por las neuronas hipotalámicas como la liberación de TSH por las células tirotropas de la hipófisis anterior. La concentración plasmática de TSH es muy sensible a cualquier alteración en los niveles de T_4 y T_3 libres; una reducción del 50% en los niveles de T_4 libre puede aumentar la concentración plasmática de TSH entre 50 y 100 veces. A la inversa, como es de esperar en un sistema de retroalimentación que funcione correctamente, un exceso de hormona tiroidea reduce la concentración plasmática de TSH.

A nivel de la célula tirotropa, el sensor de este sistema de retroalimentación vigila la concentración de T_3 que hay *en el interior* de la célula tirotropa (v. fig. 49-8). Como se comentó antes, la T_3 puede o bien acceder a la célula directamente procedente del plasma sanguíneo, o bien formarse en el interior de la célula tirotropa por la desyodación de T_4. La retroalimentación negativa que ejercen T_4 y T_3 sobre la liberación de TSH se produce a la altura de las células tirotropas de la hipófisis, por mecanismos tanto indirectos como directos. En la **vía de retroalimentación indirecta,** la T_3 intracelular reduce el número de receptores de TRH expuestos en la superficie de la célula tirotropa. A consecuencia de ello, las hormonas tiroideas inhiben *indirectamente* la liberación de TSH al reducir la sensibilidad de las células tirotropas a la TRH. En la **vía de retroalimentación directa,** la T_3 intracelular inhibe la síntesis tanto de la cadena α como de la cadena β de la TSH. De hecho, los genes de las cadenas α y β de la TSH presentan elementos de respuesta a T_3 en sus regiones promotoras. Estos elementos de respuesta, que son *inhibidores,* difieren de los que se encuentran en los genes regulados *positivamente* por la T_3 (p. ej., la bomba Na-K).

Las concentraciones plasmáticas de T_4 y T_3 libres, que determinan los niveles intracelulares de T_3 en la célula tirotropa, se mantienen relativamente constantes las 24 horas del día, lo que demuestra las prolongadas vidas medias de T_4 y T_3 (v. pág. 1009). Dado que los niveles de T_4 y T_3 son los principales desencadenantes de la rama aferente de la retroalimentación negativa para el eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo, la regulación por retroalimentación de la

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CUADRO 49-4 Enfermedad de Graves

Sorprendentemente, no es raro que los linfocitos B sinteticen inmunoglobulinas que se unen al receptor de la TSH y lo activan, reproduciendo así todas las acciones de la TSH sobre la tiroides. Por desgracia, estos linfocitos errantes no regulan la producción de estas inmunoglobulinas como se regula la secreción de TSH por la hipófisis. A consecuencia de ello aumenta la captación de yodo por la tiroides, aumenta la síntesis y la secreción tanto de T_3 como de T_4, y la tiroides se agranda produciendo bocio. Si no se tratan, los individuos afectados acaban hipertiroideos. N49-4 Las manifestaciones clínicas del hipertiroidismo comprenden un aumento de la tasa metabólica, con la consiguiente pérdida de peso, sudoración e intolerancia al calor, latidos cardíacos rápidos y contundentes, debilidad y atrofia muscular, temblores, dificultad para concentrarse y cambios en el crecimiento del cabello y en la textura de la piel. Como la TSH estimula todas las zonas de la tiroides, esta se agranda de forma simétrica, y muchas veces hasta puede palparse y visualizarse el istmo en la exploración física.

La inmunoglobulina anómala se conoce como **inmunoglobulina estimulante de la tiroides (TSI).** La constelación de síntomas indicados previamente, junto con un **bocio** simétrico, recibe el nombre de enfermedad de Graves en honor a Robert Graves, que fue uno de los primeros en describir con detalle este trastorno a principios del siglo XIX. En algunos pacientes, estos anticuerpos también estimulan el tejido conjuntivo de los músculos extraoculares y la dermis de los miembros inferiores para que sinteticen mucopolisacáridos, lo que provoca el engrosamiento tanto de los músculos como de la dermis. Por tanto, además de las alteraciones derivadas del crecimiento e hiperfunción de la tiroides, una pequeña proporción de pacientes con enfermedad de Graves desarrolla una alteración infiltrativa particular en los músculos extraoculares. Cuando es grave, esta *oftalmopatía infiltrativa* afecta a la función muscular y provoca diplopía (visión doble) y protrusión de los ojos **(exoftalmos).** Aunque es aún menos frecuente, algunos pacientes con enfermedad de Graves desarrollan una dermopatía infiltrativa en la piel de la parte inferior de las piernas llamada *mixedema pretibial.* Este engrosamiento de la piel aparece en forma de parches localizados y desde el punto de vista anatomopatológico es distinto del engrosamiento y aspereza generalizados de la piel que se observa en el hipotiroidismo *(mixedema generalizado).*

secreción de TSH por parte de las hormonas tiroideas parece un proceso lento, consistente básicamente en controlar los niveles de hormona tiroidea a lo largo del tiempo. De hecho, la T_3 ejerce su retroalimentación sobre la célula tirotropa al modular la *transcripción genética,* que por su propia naturaleza es un proceso lento.

La retroalimentación por parte de T_4 y T_3 sobre la liberación de TSH también puede estar sometida al control de la somatostatina y la dopamina, que viajan desde el hipotálamo hasta las células tirotropas a través de los vasos portales (v. fig. 49-8). Tanto la somatostatina como la dopamina inhiben la secreción de TSH, supuestamente al hacer que la célula tirotropa sea más sensible a la inhibición por la T_3 intracelular, es decir, variando el punto de ajuste para la T_3. De este modo, se piensa que la somatostatina y la dopamina contrarrestan el efecto estimulante de la TRH. Aunque estos efectos inhibidores pueden demostrarse fácilmente mediante la infusión farmacológica de estos agentes, parece que su función fisiológica en la regulación de la TSH no es muy importante. En concreto, al administrar somatostatina o dopamina durante períodos prolongados, aparecen mecanismos compensadores que anulan su inhibición.

Un ejemplo especial de la retroalimentación entre la T_3 y la TSH puede observarse en los recién nacidos cuyas madres presentan unos niveles anómalos de T_3. Si la madre es *hiper*tiroidea, tanto ella como el feto presentarán unos niveles bajos de TSH, ya que la T_3 atraviesa la placenta. Tras el parto, el recién nacido metaboliza rápidamente su T_3, pero su TSH se mantiene inhibida, por lo que el neonato desarrolla un *hipo*tiroidismo transitorio. A la inversa, si la madre ha sido tiroidectomizada y se encuentra *hipo*tiroidea por no recibir una cantidad suficiente de hormona tiroidea sustitutiva, tanto ella como el feto presentarán unos niveles elevados de TSH circulante. Inmediatamente tras el parto, el neonato sufrirá un *hiper*tiroidismo transitorio (cuadro 49-5).

CUADRO 49-5 Valoración clínica de la función tiroidea

Niveles plasmáticos de TSH

La medición directa de T_4/T_3 proporciona una medida de la hormona circulante *total* (es decir, la suma de la T_4 y la T_3 *libres* y de la T_4 y la T_3 *unidas* a TBG, TTR y albúmina; v. págs. 1008-1009). Sin embargo, estas mediciones directas no distinguen entre la T_4/T_3 unida y la libre. La sensible respuesta de la TSH a los cambios en los niveles de hormona tiroidea ofrece una herramienta sumamente útil para valorar si los niveles de T_4/T_3 libre en la circulación son deficientes, suficientes o excesivos. En realidad, el nivel de TSH refleja la cantidad de hormona tiroidea libre y biológicamente activa en el tejido diana. Por ello, en los últimos años se ha considerado que la medición de TSH plasmática con métodos de inmunoensayo muy sensibles es la mejor forma de estimar la situación en que se encuentran las hormonas tiroideas. Obviamente, este método solo es válido en caso de que las células tirotropas sean capaces de responder a T_3/T_4; es decir, los pacientes no deben presentar indicios de disfunción hipofisaria.

Se puede comprobar el buen funcionamiento de las células tirotropas inyectando un bolo de TRH sintética y observando los cambios producidos en la concentración plasmática de TSH. En pacientes hipotiroideos, el aumento consiguiente en la concentración plasmática de TSH es más marcado que en los sujetos fisiológicamente normales. Esta prueba tuvo una gran importancia para confirmar el diagnóstico de hipotiroidismo antes de que aparecieran los análisis actuales ultrasensibles, pero ya se encuentra en desuso.

Captación de yodo radiactivo

Un método muy utilizado en su momento para medir la función tiroidea era determinar la cantidad que era capaz de captar la tiroides de un bolo estándar de yodo radiactivo (I^{123} [vida media de 13 horas] o I^{131} [vida media de 8 días]). Una glándula hiperactiva captará una mayor cantidad del trazador, mientras que una glándula hipoactiva captará cantidades inferiores a lo normal. En la actualidad esta prueba se suele utilizar para otros tres fines. En primer lugar, la captación de yodo radiactivo indica si un nódulo tiroideo solitario, detectado en la exploración física, es «caliente» (funcionante) o «frío» (no funcionante). Los nódulos fríos tienen más probabilidad que los calientes de contener focos de malignidad. En segundo lugar, la captación de yodo radiactivo puede mostrar si un hipertiroidismo se debe a inflamación de la tiroides (es decir, tiroiditis), en cuyo caso la captación de trazador es mínima debido a la supresión de la TSH, o si se trata de una enfermedad de Graves, en la que la captación de trazador se encuentra aumentada debido a que la inmunoglobulina estimulante de la tiroides (v. pág. 1017) imita a la TSH. En tercer lugar, se suelen usar dosis más altas de yodo radiactivo para tratar a los pacientes con hipertiroidismo. En esta circunstancia, el uso de I^{131} provoca la destrucción radiolítica del tejido tiroideo hiperactivo. En el contexto de un cáncer de tiroides, los radioterapeutas aplican dosis muy elevadas de I^{131} para que llegue suficiente radiación a los tumores que solo conservan una mínima capacidad para concentrar el yodo en comparación con la tiroides normal.

BIBLIOGRAFÍA

La lista de referencias está disponible en www.StudentConsult.com.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N49-4 Crisis tirotóxica (tormenta tiroidea)

Colaboración de Eugene Barrett

Algunos pacientes con hipertiroidismo caen gravemente enfermos y se dice que sufren una *crisis tirotóxica*. Estos individuos suelen tener alguna enfermedad importante superpuesta al hipertiroidismo y desarrollan fiebre elevada, taquicardia intensa, sudoración y agitación. Es habitual la alteración del estado mental. Si no se tratan, estos pacientes pueden desarrollar un colapso vascular grave que puede provocar la muerte. La crisis tirotóxica puede ser la primera manifestación del hipertiroidismo o, por el contrario, presentarse en pacientes ya diagnosticados de hipertiroidismo y tratados correctamente. Sin embargo, cuando estos últimos son sometidos a un estrés intenso por una operación importante, un traumatismo o una enfermedad, pueden desarrollar una crisis tirotóxica. Esta situación constituye una auténtica emergencia vital. El tratamiento consiste en administrar yoduro sódico, que a largo plazo estimula la síntesis de hormona tiroidea, pero que a corto plazo bloquea la liberación de las hormonas tiroideas ya sintetizadas; un β-bloqueante que inhiba los adrenorreceptores β, cuya expresión aumenta debido a los elevados niveles de hormonas tiroideas circulantes, y un fármaco como el propiltiouracilo (PTU), que bloquea la producción de hormonas tiroideas al inhibir las etapas de la yodación y de la conjugación. También es necesario reponer líquidos y administrar corticoides a dosis elevadas para mantener la circulación.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

BIBLIOGRAFÍA

Libros y revisiones

Alper SL, Sharma AK. The SLC26 gene family of anion transporters and channels. Mol Aspects Med 2013;34:494-515.

Bassett JH, Harvey CB, Williams GR. Mechanisms of thyroid hormone receptor-specific nuclear and extra nuclear actions. Mol Cell Endocrinol 2003;213:1-11.

Bates JM, St Germain DL, Galton VA. Expression profiles of the three iodothyronine deiodinases, D1, D2, and D3, in the developing rat. Endocrinology 1999;140(2):844-51.

Brent GA, Moore DD, Larsen PR. Thyroid hormone regulation of gene expression. Annu Rev Physiol 1991;53:17-35.

Cavalieri RR. Iodine metabolism and thyroid physiology: Current concepts. Thyroid 1997;7:177-81.

Dumont JE, Lamy F, Roger P, Maenhaut C. Physiological and pathological regulation of thyroid cell proliferation and differentiation by thyrotropin and other factors. Physiol Rev 1992;72:667-97.

Gershengorn MC, Osman R. Molecular and cellular biology of thyrotropin-releasing hormone receptors. Physiol Rev 1996;76:175-91.

Larsen PR. Update on the human iodothyronine selenodeiodinases, the enzymes regulating the activation and inactivation of thyroid hormone. Biochem Soc Trans 1997;25:588-92.

Orban Z, Bornstein SR, Chrousos GP. The interaction between leptin and the hypothalamic-pituitary-thyroid axis. Horm Metab Res 1998;30:231-5.

Samuels HH, Forman BM, Horowitz ZD, Ye Z-S. Regulation of gene expression by thyroid hormone. Annu Rev Physiol 1989;51:623-39.

Wright EM. Glucose transport families SLC5 and SLC50. Mol Aspects Med 2013;34:183-96.

Artículos de revista

Arvan P, Kim PS, Kuliawat R, et al. Intracellular protein transport to the thyrocyte plasma membrane: Potential implications for thyroid physiology. Thyroid 1997;7:89-105.

Dai G, Levy O, Carrasco N. Cloning and characterization of the thyroid iodide transporter. Nature 1996;379:458-60.

Di Cosmo C, Liao X-H, Dumitrescu AM, et al. Mice deficient in MCT8 reveal a mechanism regulating thyroid hormone secretion. J Clin Invest 2010;120:3377-88.

Friesema ECH, Ganguly S, Abdalla A, et al. Identification of monocarboxylate transporter 8 as a specific thyroid hormone transporter. J Biol Chem 2003;278:40128-35.

Friesema EC, Grueters A, Biebermann H, et al. Association between mutations in a thyroid hormone transporter and severe X-linked psychomotor retardation. Lancet 2004;364:1435-7.

Koenig RJ. Thyroid hormone receptor coactivators and corepressors. Thyroid 1998;8:703-13.

Lazar MA. Thyroid hormone action: A binding contract. J Clin Invest 2003;112(4):497-9.

Ohye H, Sugawara M. Dual oxidase, hydrogen peroxide and thyroid diseases. Exp Biol Med 2010;235:424-33.

Paroder-Belenitsky M, Maestas MJ, Dohán O, et al. Mechanism of anion selectivity and stoichiometry of the Na^+/I^- symporter (NIS). Proc Natl Acad Sci U S A 2011;108:17933-8.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CAPÍTULO 50

LA GLÁNDULA SUPRARRENAL

Eugene J. Barrett

Las glándulas suprarrenales del ser humano, cada una de las cuales tan solo pesa unos 4 g, se localizan sobre el polo superior de cada riñón, en el espacio retroperitoneal. Producen cuatro hormonas principales: cortisol, aldosterona, adrenalina (o epinefrina) y noradrenalina (o norepinefrina). Cada glándula suprarrenal está compuesta por una médula interna y una corteza externa (fig. 50-1). Embriológicamente, la corteza deriva del mesodermo, mientras que la médula deriva de las células de la cresta neural (v. pág. 261) que migran hacia la corteza en proceso de desarrollo. La corteza produce dos de las principales hormonas esteroideas, cortisol y aldosterona, así como varios esteroides androgénicos. La médula produce adrenalina y noradrenalina.

En la **corteza suprarrenal** se distinguen tres capas celulares: la capa *glomerular* cercana a la superficie, la capa *fascicular* en la corteza media y la capa *reticular* cerca de la unión corticomedular. La **aldosterona,** el principal mineralocorticoide en los seres humanos, se produce en la capa glomerular. El **cortisol,** el principal glucocorticoide, se produce en la fascicular y, en menor medida, en la reticular. Los **andrógenos suprarrenales** (dehidroepiandrosterona [DHEA] y su forma sulfatada, DHEA-S) se producen en la capa reticular. Aunque tanto el cortisol como la aldosterona se sintetizan mediante la modificación enzimática del colesterol y son estructuralmente bastante similares, sus acciones sobre el cuerpo son muy diferentes. El cortisol se considera un **glucocorticoide** porque una de sus primeras acciones conocidas fue la elevación de los niveles plasmáticos de glucosa; la deficiencia de cortisol puede provocar hipoglucemia. La aldosterona se considera un **mineralocorticoide** porque promueve la retención de sal y de agua por el riñón. Las actividades de estas dos hormonas se solapan, sobre todo en presencia de niveles hormonales elevados, pero esta distinción sigue siendo muy útil para identificar sus funciones más evidentes. La DHEA y la DHEA-S son andrógenos débiles (en comparación con la testosterona o la dihidrotestosterona) y se sabe muy poco sobre la regulación de su secreción. Las concentraciones plasmáticas de DHEA siguen un patrón diurno semejante al del cortisol. La concentración de DHEA-S circulante es mucho mayor y no muestra fluctuaciones diurnas.

En la **médula suprarrenal,** las células cromafines producen **adrenalina** (o epinefrina), una catecolamina sintetizada a partir del aminoácido tirosina. Aunque el principal producto de la médula es la adrenalina, también produce cantidades variables del precursor de la adrenalina, la **noradrenalina.** Estas catecolaminas son distintas de las hormonas esteroideas, tanto desde el punto de vista estructural como funcional.

LA CORTEZA SUPRARRENAL: CORTISOL

El cortisol es el principal glucocorticoide en los seres humanos

Las hormonas esteroideas se dividen en tres grandes clases en función de sus acciones: glucocorticoides, mineralocorticoides y esteroides sexuales. El **cortisol** es el prototipo de glucocorticoide natural. La capacidad del cortisol para aumentar la glucemia se debe en gran medida a su capacidad para movilizar los aminoácidos de las proteínas en muchos tejidos, así como para estimular el hígado para que convierta estos aminoácidos en glucosa y glucógeno al activar la gluconeogénesis.

Las estructuras del cortisol y de la aldosterona (fig. 50-2) solo difieren ligeramente: a la aldosterona le falta el –OH en la posición 17 y presenta un grupo aldehído (aldo) en la posición 18. A pesar de la aparentemente nimia diferencia química, la aldosterona prácticamente carece de actividad glucocorticoidea a concentraciones fisiológicas.

Tejidos diana Aunque se clasifique como un glucocorticoide, el cortisol afecta a muchos más tejidos aparte de los dedicados a regular la glucosa (hígado, grasa y músculo). Muchos tejidos corporales, como el hueso, la piel, otras vísceras, el tejido hematopoyético y linfático y el sistema nervioso central (SNC), son dianas para la acción de los glucocorticoides. Aunque el cortisol es el principal glucocorticoide en los seres humanos, en otras especies (p. ej., la rata) la corticosterona es el glucocorticoide más importante.

Acciones Los glucocorticoides tienen muchas acciones además de elevar los niveles plasmáticos de glucosa. Estas acciones se describen más adelante y entre ellas se encuentran una potente actividad inmunosupresora y antiinflamatoria, efectos sobre el metabolismo proteico y lipídico, efectos conductuales debido a sus acciones sobre el SNC e importantes efectos sobre el metabolismo del calcio y del hueso. Algunos de los variados efectos fisiológicos de los glucocorticoides pueden apreciarse en los estudios clínicos sobre el exceso de secreción de glucocorticoides (síndrome de Cushing; cuadro 50-1) y sobre la deficiencia de glucocorticoides (enfermedad de Addison; v. cuadro 50-1). Las múltiples acciones de los glucocorticoides, sobre todo su acción «antiinflamatoria» sobre los leucocitos, han llevado a desarrollar numerosos análogos sintéticos más potentes, con una vida media más larga y más selectivos en sus acciones glucocorticoideas específicas que el cortisol o la corticosterona. En la tabla 50-1 se enumeran

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

booksmedicos.org

booksmedicos.org

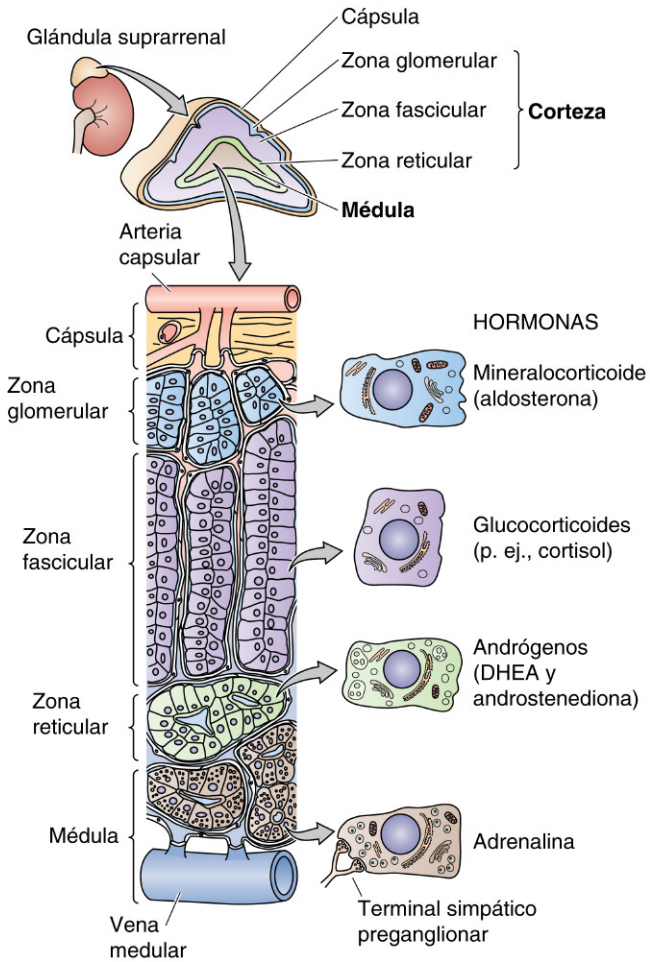


Figura 50-1 Anatomía de la glándula suprarrenal. Sobre cada riñón descansa una glándula suprarrenal (en realidad dos glándulas, la corteza y la médula). La **corteza suprarrenal** consta de tres capas que rodean a la médula: glomerular, fascicular y reticular. El aporte vascular entra a la corteza por la región subcapsular y fluye por los lechos de capilares anastomosados, recorriendo primero la corteza y luego la médula. La **médula suprarrenal** contiene las células cromafines.

algunos de estos compuestos y se indica su potencia relativa como mineralocorticoides y glucocorticoides.

Casi todas las acciones mejor conocidas de los glucocorticoides se deben a sus acciones genómicas que influyen (ya sea de forma positiva o negativa) en la transcripción de una serie de genes mediante los elementos de respuesta a glucocorticoides (v. pág. 986). Sin embargo, los glucocorticoides también pueden ejercer acciones no genómicas (v. pág. 989) que se producen en un período breve de tiempo (entre 0 y 3 horas) y que no se ven inhibidas por el bloqueo de la transcripción génica.

La zona fascicular suprarrenal convierte el colesterol en cortisol

Como con todas las hormonas esteroideas, la síntesis de cortisol comienza por el colesterol (v. fig. 50-2). Al igual que otras células que producen hormonas esteroideas, la glándula suprarrenal dispone de dos fuentes de colesterol (v. pág. 985): 1) puede importar el colesterol por endocitosis mediada por el receptor de LDL (v. pág. 42), o 2) puede sintetizar el colesterol *de novo* a

CUADRO 50-1 Síndrome de Cushing y enfermedad de Addison

En el contexto clínico, la causa más habitual de exceso de corticoides suele ser el tratamiento con glucocorticoides de algún trastorno inflamatorio crónico o neoplasias. Una causa menos frecuente es que los pacientes produzcan un exceso de cortisol debido a un tumor suprarrenal que produce cortisol de forma primaria o a un tumor hipofisario productor de ACTH, que a su vez estimula la producción de cortisol de forma secundaria por las células suprarrenales normales. En cualquier caso, el exceso de cortisol provoca numerosos signos y síntomas, como adiposidad central en el tronco, el cuello y la cara; hipertensión; pérdida de tejido adiposo subcutáneo y de tejido conjuntivo en las extremidades, lo que conlleva la propensión a hacerse hematomas con gran facilidad; pérdida del mineral óseo; debilidad y atrofia muscular, e hiperglucemia. Este conjunto de signos y síntomas suele denominarse **síndrome de Cushing** en honor al conocido neurocirujano estadounidense que describió este trastorno. El tratamiento específico debe estar fundamentado en la identificación de la causa del cuadro clínico (un tumor suprarrenal o hipofisario) para así poder eliminarla. Cuando la responsable es la hipófisis, el trastorno suele denominarse **enfermedad de Cushing.** En el caso de los pacientes tratados con glucocorticoides hay que vigilar cuidadosamente los signos y síntomas del síndrome de Cushing para intentar minimizar estos efectos secundarios. Por desgracia, todos los fármacos glucocorticoideos con acción antiinflamatoria producen estos otros efectos.

La deficiencia de glucocorticoides (que aparece en la insuficiencia suprarrenal primaria, también llamada **enfermedad de Addison,** y que afecta tanto a los niveles de glucocorticoides como de mineralocorticoides) puede provocar una gran variedad de signos y síntomas. Aunque antiguamente la tuberculosis fue una causa corriente de insuficiencia suprarrenal primaria, en la actualidad la causa más común es la enfermedad suprarrenal autoinmune. El fallo en la secreción de hormonas por la corteza suprarrenal provoca un aumento de las concentraciones de ACTH circulante, así como de otros productos de la POMC (v. pág. 1023). Dos de estos productos (α-MSH y γ-MSH), así como la ACTH (v. pág. 1023), pueden producir hiperpigmentación de la piel. La falta de glucocorticoides predispone a la hipoglucemia. La ausencia combinada de glucocorticoides y mineralocorticoides da lugar a hipotensión e hiponatremia, N50-1 mientras que la deficiencia de aldosterona provoca hiperpotasemia. Antes de que se desarrollasen los tratamientos con glucocorticoides y mineralocorticoides, este trastorno era indefectiblemente mortal.

TABLA 50-1 Potencia relativa* de los análogos de glucocorticoides y mineralocorticoides

COMPUESTO	EFECTO GLUCOCORTICOIDEO	EFECTO MINERALOCORTICOIDEO
Cortisol	1	1,5
Prednisona	3-4	0,5
Metilprednisona	10	0,5
Dexametasona	20	1
Fludrocortisona	12	125

*La potencia relativa se determina teniendo en cuenta el conjunto de la vida media biológica del compuesto y su afinidad por el receptor de glucocorticoide y de mineralocorticoide.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N50-1 Hiponatremia en la insuficiencia suprarrenal primaria

Colaboración de Emile Boulpael y Walter Boron

Mientras que la deficiencia de aldosterona provoca una pérdida de sal por el riñón, la hipovolemia y la hipotensión no provocan directamente hiponatremia (es decir, una concentración plasmática baja de Na^+). En vez de ello, la reducción del volumen plasmático estimula la liberación de ADH (v. págs. 846-847); la ADH, a su vez, provoca sed y retención de H_2O en los túbulos colectores, lo cual diluye el Na^+ del plasma y produce hiponatremia.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

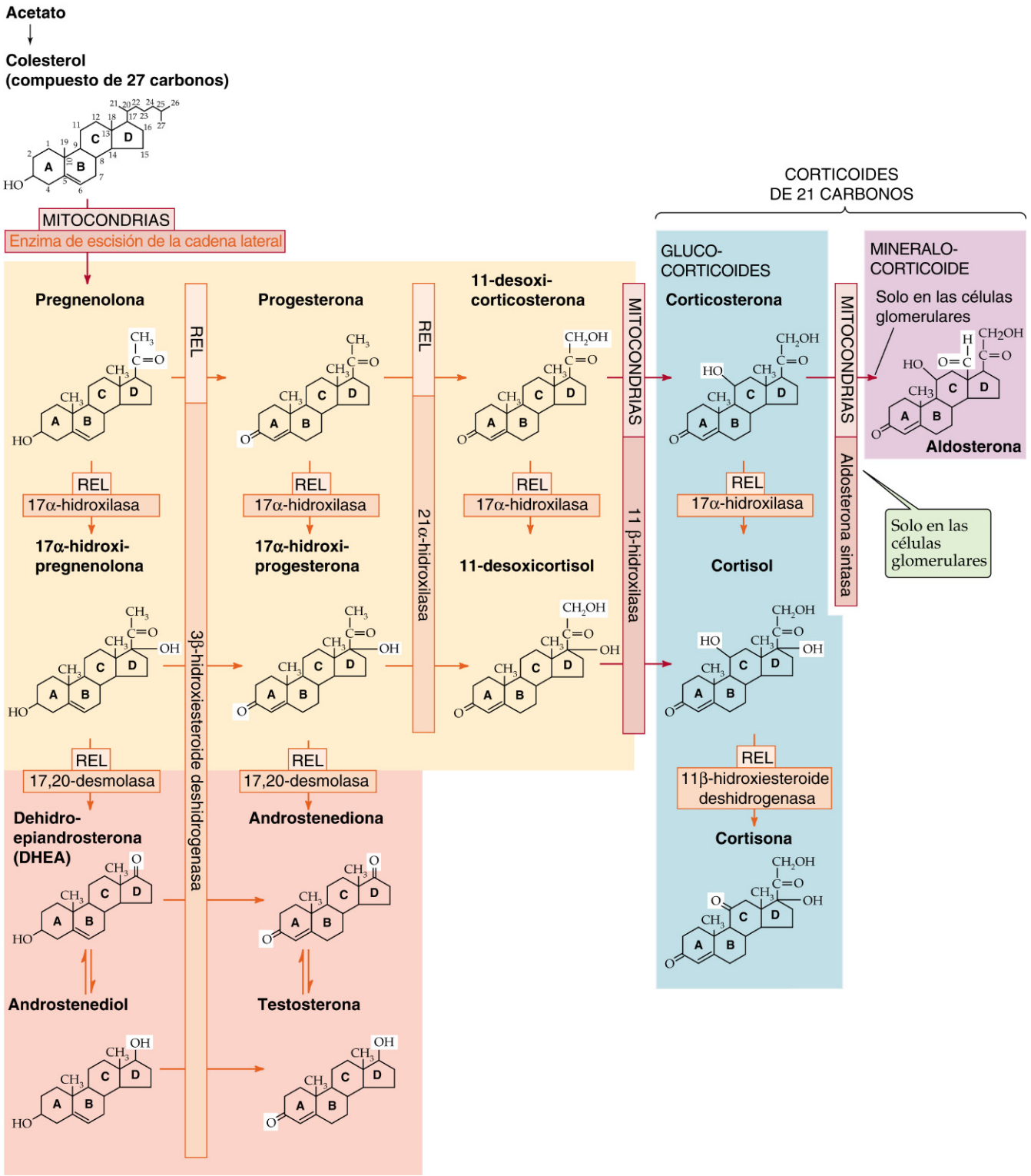


Figura 50-2 Biosíntesis de esteroides suprarrenales. Este esquema resume la síntesis de los esteroides suprarrenales (el mineralocorticoide *aldosterona* y el glucocorticoide *cortisol*) a partir del colesterol. Las enzimas individuales se muestran en los recuadros horizontales y verticales; se encuentran en el REL o en las mitocondrias. La enzima SCC que produce pregnenolona también se conoce como 20,22-desmolasa. Los grupos químicos que resultan modificados por cada enzima se muestran destacados en el producto de la reacción. Si la síntesis de cortisol queda bloqueada por la disfunción de alguna de las enzimas, puede que otros productos esteroideos se produzcan en exceso. Por ejemplo, un bloqueo a la altura de la 21α-hidroxilasa reducirá la producción tanto de cortisol como de aldosterona y aumentará la producción de esteroides sexuales. Algunas de estas vías se comparten en la biosíntesis de los andrógenos (v. fig. 54-6) y de los estrógenos (v. fig. 55-8).

booksmedicos.org

booksmedicos.org

TABLA 50-2 Enzimas del citocromo P-450 implicadas en la esteroidogénesis*

ENZIMA	SINÓNIMO	GEN
Escisión de la cadena lateral del colesterol	P-450$_{scc}$	*CYP11A1*
11β-hidroxilasa	P-450$_{c11}$	*CYP11B1*
17α-hidroxilasa	P-450$_{c17}$	*CYP17*
17,20-desmolasa	P-450$_{c17}$	*CYP17*
21α-hidroxilasa	P-450$_{c21}$	*CYP21A2*
Aldosterona sintasa	P-450$_{aldo}$	*CYP11B2*
Aromatasa*	P-450$_{arom}$	*CYP19*

*La P-450$_{arom}$ cataliza una reacción esencial para la producción de estrógenos (v. pág. 1117).

partir del acetato (v. fig. 46-16). Aunque ambas vías proporcionan el núcleo esteroideo necesario para la síntesis de colesterol y aldosterona, el LDL circulante es la fuente cuantitativamente más importante.

En la glándula suprarrenal, el colesterol es metabolizado mediante una serie de cinco reacciones para sintetizar cortisol o aldosterona. Todas las enzimas relevantes se localizan en las mitocondrias o en el retículo endoplásmico liso (REL) y, a excepción de la 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa (3β-HSD), todas ellas pertenecen a la familia de **oxidasas del citocromo P-450** (tabla 50-2).

1. La vía para la síntesis de cortisol y aldosterona comienza en las mitocondrias, donde la enzima de **escisión de la cadena lateral** (**SCC,** *side-chain-cleavage*) del citocromo P-450 (también llamada 20,22-desmolasa o P-450$_{SCC}$) elimina la cadena lateral larga (carbonos 22 a 27) del carbono en la posición 20 de la molécula de **colesterol** (27 átomos de carbono). Esta enzima, o bien el aporte de su sustrato, parece ser el paso que limita la velocidad del proceso general de síntesis de hormonas esteroideas.
2. El producto de la reacción catalizada por la SCC es la **pregnenolona** (21 átomos de carbono), que existe en la mitocondria. La enzima del REL 3β-HSD (que *no* forma parte del P-450) oxida el grupo hidroxilo en la posición 3 del anillo A a una cetona para formar la **progesterona.**
3. Posteriormente, una enzima del P-450 en el REL, la 17α-hidroxilasa (P-450$_{c17}$), añade un grupo hidroxilo en la posición 17 para formar **17α-hidroxiprogesterona.** Sin embargo, como se muestra en la figura 50-2, existe una vía alternativa para la formación de 17α-hidroxiprogesterona: la 17α-hidroxilasa puede añadir un grupo hidroxilo en la posición 17 de la *pregnenolona* y formar **17α-hidroxipregnenolona,** que luego puede ser transformada mediante la 3β-HSD en 17α-hidroxiprogesterona.
4. En el REL, la 21α-hidroxilasa (P-450$_{c21}$) añade un hidroxilo en el carbono 21 para producir **11-desoxicortisol.**
5. En las mitocondrias, la 11β-hidroxilasa (P-450$_{c11}$) añade otro hidroxilo más, esta vez en la posición 11, para producir **cortisol.**

Las enzimas representadas en las barras verticales de la figura 50-2, así como la SCC, están presentes en las tres capas celulares de la corteza suprarrenal. Sin embargo, la 17α-hidroxilasa no abunda en la capa glomerular. De este modo, la capa fascicular y, en mucha menor medida, la reticular sintetizan el cortisol.

Las células de las capas reticulares son las principales responsables de la síntesis de andrógenos. Estas células convierten la 17α-hidroxipregnenolona y la 17α-hidroxiprogesterona en los *andrógenos suprarrenales,* la **dehidroepiandrosterona** y la **androstenediona.** La enzima que cataliza esta reacción es la 17,20-desmolasa; esta resulta ser la misma enzima del REL que la 17α-hidrolasa que producía la 17α-hidroxipregnenolona y 17α-hidroxiprogesterona en primer lugar. Los andrógenos formados por las suprarrenales son mucho menos potentes que la testosterona o la dihidrotestosterona, aunque otros tejidos (p. ej., hígado, riñones, adiposo) pueden utilizar la 17β-hidroxiesteroide deshidrogenasa para convertir la androstenediona en testosterona (v. pág. 1097). De este modo, las suprarrenales pueden aportar gran parte de los andrógenos circulantes, sobre todo en el caso de las mujeres. Un aumento en la producción de andrógenos suprarrenales precede en 1-2 años al aumento en la producción de esteroides gonadales que tiene lugar en la pubertad. Esta producción de andrógenos estimula el crecimiento del vello púbico y axilar, y se suele denominar *adrenarquia* (v. págs. 1088-1090).

El cortisol sintetizado por la corteza suprarrenal sale por difusión de las células hacia el plasma sanguíneo. Una vez allí, alrededor del 90% del cortisol se transporta unido a la **globulina de unión a corticoides (CBG),** también conocida como transcortina, que se sintetiza en el hígado. La transcortina es una glucoproteína de 383 aminoácidos cuya afinidad por el cortisol es 30 veces mayor que por la aldosterona. Otro 7% del cortisol circulante se encuentra unido a la albúmina. De este modo, solo el 3-4% del cortisol circulante se encuentra en forma libre.

La eliminación del cortisol del cuerpo depende principalmente del hígado y el riñón. Uno de los primeros pasos es la formación de un metabolito inactivo, la cortisona, mediante la acción de una de las dos **11β-hidroxiesteroide deshidrogenasas (11β-HSD).** La 11β-HSD1 se expresa abundantemente en ciertos *tejidos diana* de los glucocorticoides, como el hígado y el tejido adiposo subcutáneo y visceral. La reacción enzimática es *reversible.* En realidad, cuando se desarrollaron los glucocorticoides como agentes farmacológicos, fue la cortisona la que se utilizó para tratar a pacientes con una serie de trastornos inflamatorios (p. ej., artritis reumatoide). Durante algún tiempo, los investigadores pensaron que la cortisona era el principio activo, pero más tarde se hizo evidente que el cuerpo debía convertir la cortisona en cortisol, que es el agente biológicamente activo. Dado que un exceso de cortisol produce resistencia a la insulina y muchas de las características del síndrome metabólico (p. ej., intolerancia a la glucosa, hipertensión, dislipidemia; v. cuadro 51-5), y que la 11β-HSD1 se expresa en abundancia en el tejido adiposo, se ha planteado la interesante hipótesis de que una mayor actividad de la 11β-HSD1 en el tejido adiposo produce cortisol a nivel local, facilitando el desarrollo de la resistencia a la insulina.

La segunda **isoenzima de la 11β-HSD (11β-HSD2)** se expresa en la corteza suprarrenal (v. fig. 50-2; cuadro 50-2), aunque la glándula suprarrenal no suele contribuir de forma significativa a la formación de cortisona. La 11β-HSD2 se expresa abundantemente en los túbulos distal y colector del riñón (v. fig. 35-13*C*), donde cataliza una conversión *irreversible* de cortisol a cortisona. Esta degradación del cortisol permite a la aldosterona regular el receptor de mineralocorticoides (MR), relativamente inespecífico, sin sufrir interferencias por parte del cortisol.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CUADRO 50-2 Deficiencia de 21α-hidroxilasa

Pueden aparecer mutaciones que afecten a una o a varias de las etapas enzimáticas de la síntesis de hormonas esteroideas, dando lugar a síndromes clínicos específicos como resultado directo de la deficiencia de una hormona concreta, de la acumulación de un exceso de esteroides precursores o de ambas cosas. El más frecuente de estos trastornos enzimáticos es la deficiencia de 21α-hidroxilasa. A la vista de la figura 50-2 puede predecirse que la deficiencia de esta enzima conlleva una producción inadecuada tanto de glucocorticoides como de mineralocorticoides, que de hecho es lo que ocurre. Los niños afectados presentan síntomas de «pérdida salina» (hipotensión, deshidratación) y de ausencia de glucocorticoides (hipoglucemia). El cuerpo reacciona de forma natural intentando compensar esta deficiencia mediante el aumento de la secreción de ACTH, que estimula la síntesis de cortisol y aldosterona. La ACTH también hace que la glándula suprarrenal aumente de tamaño. Sin embargo, si la enzima mutada es completamente inactiva, no tendrá lugar la síntesis de cortisol ni aldosterona, aunque las demás enzimas de la vía dedicada a la síntesis de glucocorticoides y mineralocorticoides se expresarán en exceso. La consecuencia será una actividad mayor de lo normal de la SCC, la 3β-HSD y la 17α-hidroxilasa, y el efecto neto será el aumento de la síntesis tanto de moléculas precursoras como de andrógenos suprarrenales. La combinación de una producción insuficiente de glucocorticoides y mineralocorticoides, una producción excesiva de andrógenos y el mayor tamaño de la glándula suprarrenal da lugar al clásico síndrome clínico de la hiperplasia suprarrenal congénita virilizante con pérdida salina. En las niñas, la presencia de un exceso de andrógenos suprarrenales en el útero materno da lugar a unos genitales ambiguos al nacer, lo que debería dar al pediatra un indicio del posible diagnóstico. En los hombres no existe ningún indicio equivalente, por lo que las principales manifestaciones serán deshidratación, hipotensión e hiperpotasemia.

CUADRO 50-3 Tratamiento con glucocorticoides

Las variadas acciones de los glucocorticoides quedan perfectamente explicadas al analizar algunos de los efectos observados en la clínica del hipercortisolismo en pacientes tratados con glucocorticoides. Lo más llamativo es que cambia por completo la constitución del cuerpo. La grasa corporal se redistribuye, pasando de las extremidades a la cara y el tronco, produciendo: 1) un aumento de la grasa supraclavicular e interescapular dorsal (joroba de búfalo); 2) un abdomen redondeado, y 3) un redondeo de la cara llamado **facies de luna llena,** producido por un aumento de la grasa subcutánea en las mejillas y en la región submandibular. Por el contrario, la ausencia de grasa (y de parte del tejido de soporte) en las extremidades produce un adelgazamiento de la piel y fragilidad de los vasos sanguíneos cutáneos. En el hueso, los glucocorticoides reducen la densidad mineral (osteopenia), lo que puede dar lugar a osteoporosis y fracturas óseas. La interferencia en el funcionamiento inmunitario normal aumenta tanto la frecuencia como la gravedad de las infecciones. Pueden desarrollarse neoplasias malignas poco frecuentes. La atrofia muscular conduce a una debilidad generalizada, más destacada en los músculos proximales de las extremidades inferiores. Por último, como es de esperar de un glucocorticoide, los pacientes se vuelven resistentes a la insulina e incluso intolerantes a la glucosa (v. pág. 1038) o desarrollan diabetes manifiesta (v. cuadro 51-5). Cuando se produce un exceso de cortisol de forma endógena (por tumores productores de ACTH o de cortisol), la hipertensión es un rasgo habitual. El tratamiento con glucocorticoides sintéticos exógenos rara vez produce hipertensión, ya que la mayoría de estos fármacos carecen de la actividad mineralocorticoide que sí posee la hormona endógena.

El cortisol se une a un receptor citoplásmico que se transloca al núcleo y modula la transcripción en numerosos tejidos

Las numerosas reacciones de hidroxilación que convierten el colesterol en cortisol producen un compuesto hidrófilo que, a diferencia del colesterol, es soluble en el plasma y lo suficientemente lipofílico como para atravesar la membrana plasmática de los tejidos diana sin necesitar un transportador de membrana. El cortisol, como todas las hormonas esteroideas, se une a receptores intracelulares dentro de las células diana (v. págs. 71-72). Casi todos los tejidos nucleados del cuerpo contienen receptores para los glucocorticoides. El receptor de glucocorticoides (GR) se localiza principalmente en el citoplasma, donde en su forma libre forma un complejo con una proteína chaperona (como la proteína de choque térmico hsp90, entre otras; v. fig. 4-15*A*). La fijación del cortisol hace que la chaperona se disocie del GR, lo que permite que el complejo cortisol-GR se transloque al núcleo. Allí, el complejo cortisol-receptor se asocia con los **elementos de respuesta a glucocorticoides (GRE)** del extremo 5′ no traducido para aumentar o disminuir su expresión de múltiples genes (v. pág. 90).

Los **GR** son estructuralmente similares a los receptores de los mineralocorticoides, los esteroides sexuales, la vitamina D, la vitamina A y la hormona tiroidea. Estos receptores, ya sean homodímeros o heterodímeros, pertenecen a la superfamilia de receptores nucleares que contiene los dominios A-F (v. fig. 3-14). La actividad del complejo glucocorticoide-receptor requiere la dimerización de dos complejos de receptores idénticos (es decir, el GR funciona como un *homodímero*) en el nucleótido dispuesto en el lugar casi palindrómico del GRE en la cromatina. Los glucocorticoides actúan principalmente modulando la transcripción génica. Una excepción es el efecto de retroalimentación aguda del cortisol para bloquear la liberación de **hormona adrenocorticotropa (ACTH)** preformada a partir de los gránulos secretores de las células corticotropas de la hipófisis. Este efecto glucocorticoideo se puede demostrar en un período de segundos a minutos y puede asociarse a un efecto aún sin definir de los glucocorticoides sobre el tráfico de membrana.

Aunque los glucocorticoides reciben su nombre por su capacidad para incrementar la síntesis hepática de glucosa y glucógeno, pueden afectar a muchos tejidos del cuerpo. En el **hígado,** el cortisol induce la síntesis de enzimas implicadas en la gluconeogénesis y el metabolismo de los aminoácidos a favor de la gluconeogénesis, estimulando de este modo la producción hepática de glucosa. En el **músculo,** el cortisol estimula la degradación de proteínas musculares, liberando aminoácidos que serán captados por el hígado. De forma parecida, el cortisol promueve la lipólisis en el **tejido adiposo.** Los ácidos grasos liberados constituyen un combustible alternativo a la glucosa, mientras que el glicerol acompañante proporciona otro sustrato para la gluconeogénesis, aumentando así la disponibilidad de glucosa. Por razones que se desconocen, aunque se moviliza la grasa de las extremidades, parte de ella también se deposita a nivel central (v. la descripción de la facies de luna llena en el cuadro 50-3).

El cortisol tiene efectos no relacionados con sus acciones glucocorticoideas que favorecen su amplia utilización clínica en trastornos como vasculitis, artritis, neoplasias malignas, así como en la prevención del rechazo de trasplantes de órganos. Los glucocorticoides también actúan sobre los elementos celulares del hueso trabecular (v. págs. 1068-1069), reduciendo la capacidad de los osteoblastos

booksmedicos.org

booksmedicos.org

para sintetizar nuevo hueso. También interfieren en la absorción del Ca^{2+} del tubo digestivo. A consecuencia de ello, el uso prolongado de glucocorticoides provoca osteoporosis. Los glucocorticoides también actúan sobre el SNC y pueden dar lugar a efectos muy variados, como alteraciones del estado de ánimo y de la cognición.

La hormona liberadora de corticotropina hipotalámica estimula las células corticotropas de la hipófisis anterior para que secreten ACTH, que estimula la corteza suprarrenal para que sintetice y secrete cortisol

Como se resume en la figura 50-3, la regulación de la síntesis y secreción de cortisol comienza con la liberación de la **hormona liberadora de corticotropina (CRH)** por las neuronas hipotalámicas, como parte del ritmo circadiano normal o en respuesta al estrés originada a nivel central. La CRH estimula la liberación de ACTH, también llamada corticotropina, desde la hipófisis anterior. La ACTH estimula directamente las capas fasciculares suprarrenales para que sinteticen y secreten cortisol. El cortisol circulante ejerce un control mediante retroalimentación negativa sobre la liberación tanto de ACTH como de CRH.

Hormona liberadora de corticotropina Las neuronas de soma pequeño del núcleo paraventricular del **hipotálamo** (v. fig. 47-3) secretan CRH, un neuropéptido de 41 aminoácidos. La estructura de la CRH se conserva en un grado elevado entre especies. En los seres humanos, la CRH también se encuentra en distintos tejidos, entre ellos el páncreas y los testículos, así como en todo el SNC, donde actúa como neurotransmisor. Las neuronas hipotalámicas sintetizan y liberan CRH mediante la vía secretora clásica (v. págs. 34-35). Las neuronas almacenan CRH en vesículas secretoras situadas en los terminales sinápticos de la eminencia media del hipotálamo y pueden liberar una gran cantidad de CRH de forma puntual en ausencia de nueva síntesis. Tras liberarse en el líquido intersticial de la eminencia media, la CRH accede al plexo venoso portal hipofisario (v. pág. 978) y llega a la hipófisis anterior.

Receptor de CRH La CRH que llega a la hipófisis anterior se une al CRH-R1, un receptor acoplado a una proteína G (GPCR) localizado en la membrana celular de las células corticotropas. La unión de la hormona activa la $G\alpha_s$, que a su vez estimula la adenilato-ciclasa y eleva la concentración intracelular de AMPc (v. pág. 53). La estimulación subsiguiente de la proteína-cinasa A (PKA) activa los canales de Ca^{2+} tipo L, provocando un aumento en la concentración intracelular de Ca^{2+}, que estimula la exocitosis de la ACTH preformada. Durante un período de tiempo mucho mayor, la activación del receptor de CRH también induce una mayor transcripción génica y la síntesis del precursor de la ACTH (como se comenta más adelante).

Hormona antidiurética Aunque la CRH es el principal regulador de la secreción de ACTH, los núcleos paraventriculares también producen otra hormona, la hormona antidiurética (ADH, v. fig. 40-8). La ADH es un potente secretagogo de la ACTH y es posible que tenga una función fisiológica en la regulación de la secreción de ACTH en presencia de factores estresantes como la deshidratación o traumatismos.

Hormona adrenocorticotropa La **ACTH,** una hormona peptídica de 39 aminoácidos secretada por las células corticotropas de la hipófisis anterior, también puede sintetizarse en fuentes ectópicas, sobre todo en el carcinoma microcítico de pulmón. Las células corticotropas de la hipófisis sintetizan la ACTH mediante un complejo proceso postraduccional de una gran proteína precursora (es decir, una preprohormona) llamada **proopiomelanocortina (POMC).** La POMC es la precursora no solo de la ACTH, sino de una serie de hormonas peptídicas (fig. 50-4). En la hipófisis anterior, la POMC origina un largo péptido N-terminal, un péptido de unión (J), ACTH y **β-lipotropina (β-LPH).** Durante la vida fetal y el embarazo, el lóbulo medio de la hipófisis (una pequeña cuña de tejido situada entre los lóbulos anterior y posterior) procesa la misma POMC de una forma muy distinta, dando lugar a una serie de péptidos diferentes: un péptido N-terminal corto, la **hormona estimulante de los melanocitos-γ (γ-MSH),** el péptido J, **α-MSH,** el péptido del lóbulo intermedio semejante a la corticotropina (CLIP), γ-LPH y β-endorfina. Otras células (como las neuronas hipotalámicas secretoras de POMC que controlan el apetito [v. pág. 1002]) también pueden sintetizar POMC.

Las **melanocortinas** incluyen la ACTH junto con las α-, β- y γ-MSH, y se unen a una familia de cinco GPCR, los **receptores de melanocortina** (MC1R-MC5R). La α-MSH, la γ-MSH y la ACTH actúan sobre los receptores MC1R de los melanocitos para aumentar la dispersión de gránulos de pigmento. En algunos pacientes que producen un exceso de ACTH se puede observar la aparición de hiperpigmentación. Lo que no se sabe es si esta hiperpigmentación se debe a una mayor producción de MSH, a una mayor producción de β-LPH (que también posee actividad MSH) o a la acción melanotrópica de la propia ACTH. La **β-LPH** y la **γ-LPH** movilizan los lípidos de los adipocitos en los animales, aunque en los seres humanos se desconoce su función fisiológica. La **β-endorfina** posee una potente acción opioide en el SNC (v. pág. 315), aunque se desconocen sus acciones fisiológicas en la circulación sistémica, en caso de que las tenga.

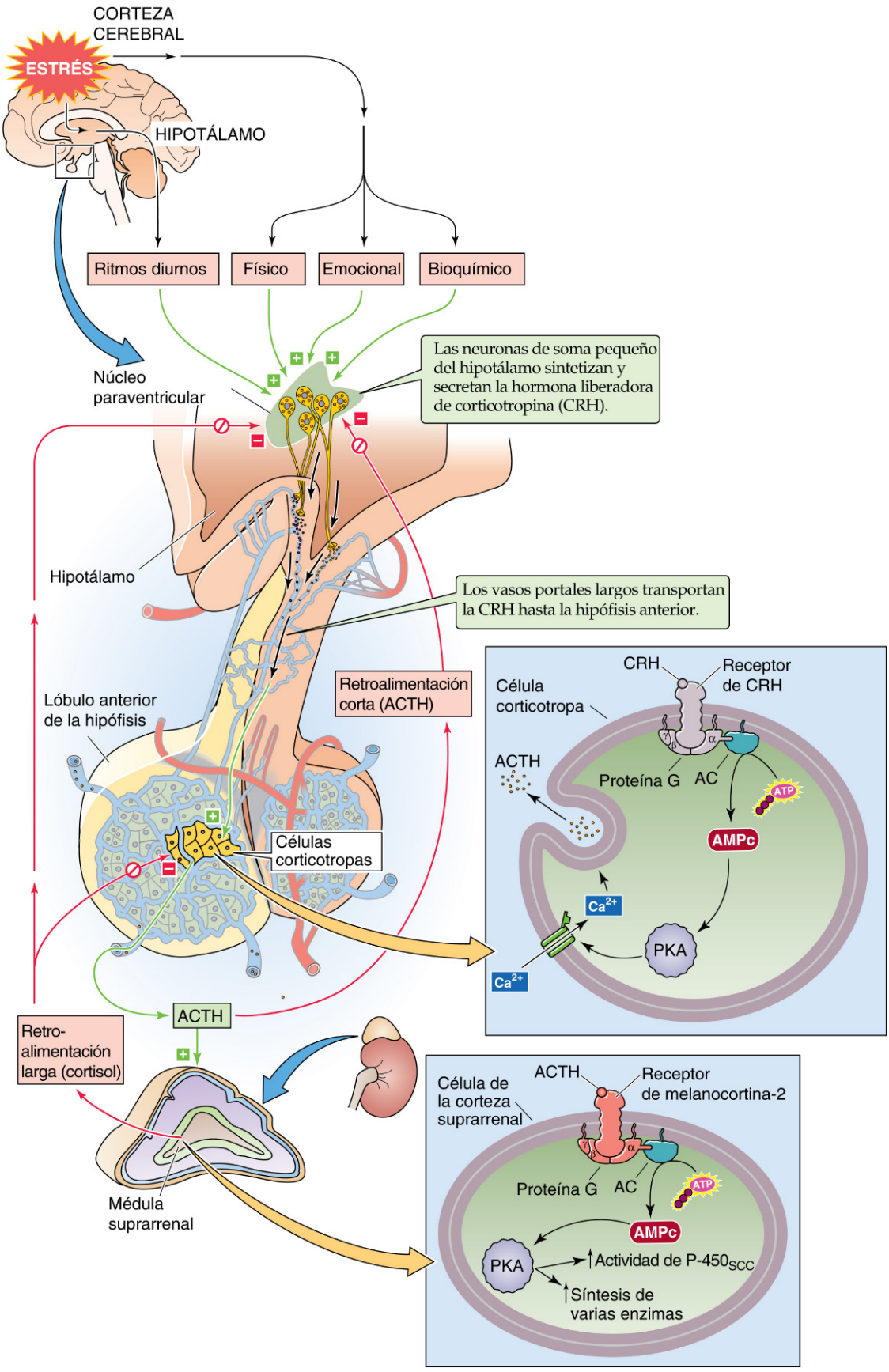
Receptor de ACTH En la corteza suprarrenal, la ACTH se une al **MC2R,** presente en la membrana plasmática de los tres tipos celulares secretores de esteroides. Sin embargo, dado que solo las células de las capas fascicular y reticular poseen la 17α-hidroxilasa necesaria para sintetizar cortisol (v. fig. 50-2), estas células son las únicas que secretan cortisol en respuesta a la ACTH. Se piensa que la ACTH tiene otras funciones a concentraciones fisiológicas. El MC2R se acopla a una proteína G heterotrimérica y estimula la adenilato-ciclasa (v. pág. 53). El aumento resultante en la concentración intracelular de AMPc activa la PKA, que fosforila una serie de proteínas. Uno de los efectos rápidos de la ACTH es la estimulación del paso que limita la velocidad de formación de cortisol; es decir, la conversión de colesterol en pregnenolona mediante la enzima SCC. Además, la ACTH (durante un período de tiempo mucho mayor) aumenta la síntesis de varias proteínas necesarias para la síntesis de cortisol: 1) cada una de las enzimas P-450 implicadas en la síntesis de cortisol (v. fig. 50-2); 2) el receptor de LDL necesario para la captación del colesterol circulante (v. pág. 42) y 3) la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa, que es la enzima que limita la velocidad de síntesis de colesterol por las suprarrenales (v. pág. 968).

Por tanto, la ACTH estimula la síntesis de cortisol a corto plazo (y también de aldosterona en menor grado, como se comenta más adelante) por la glándula suprarrenal y aumenta el contenido de enzimas suprarrenales implicadas en la esteroidogénesis. En ausencia de ACTH hipofisaria, las capas fascicular y reticular de la corteza suprarrenal se atrofian. La capa glomerular no se atrofia en esta situación porque, además de la ACTH, la angiotensina II (ANG II) y unos niveles elevados de K^+ actúan como factores tróficos sobre la capa glomerular. La atrofia de las capas fascicular y reticular suele darse en los pacientes tratados con glucocorticoides, que sufren una forma iatrogénica de insuficiencia suprarrenal al interrumpirse el tratamiento de forma

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org



booksmedicos.org

booksmedicos.org

Figura 50-3 Eje hipotálamo-hipofisario-corticosuprarrenal. Las neuronas de soma pequeño del núcleo paraventricular del hipotálamo secretan CRH, un péptido de 41 aminoácidos que llega a las células corticotropas de la hipófisis anterior a través de las venas portales largas. La CRH se une a un GPCR de la membrana de la célula corticotropa, desencadenando la vía de la adenilato-ciclasa (AC)-AMPc-PKA. La activación de los canales de Ca^{2+} tipo L produce un aumento de la concentración intracelular de Ca^{2+}, que rápidamente induce la liberación de la ACTH preformada. La CRH también estimula la transcripción génica y la síntesis del precursor de la ACTH, la POMC. Tras ser liberada por las células corticotropas, la ACTH se une a los **receptores de melanocortina-2** situados en las membranas celulares de las tres capas de la corteza suprarrenal. Este receptor activa la vía AC-AMPc-PKA, aumentando con rapidez la conversión de colesterol en pregnenolona y, más lentamente, incrementando la síntesis de varias proteínas necesarias para la síntesis de cortisol. La corteza cerebral puede estimular las neuronas hipotalámicas para que aumenten la secreción de CRH. El cortisol ejerce una retroalimentación negativa tanto a nivel hipofisario como hipotalámico. Además, la ACTH producida por las células corticotropas ejerce una retroalimentación negativa sobre las neuronas hipotalámicas mediante un «bucle corto».

brusca. Al contrario, la estimulación crónica de las suprarrenales por la ACTH, como puede suceder en los tumores hipofisarios (enfermedad de Cushing) o ante el simple exceso fisiológico de ACTH que aparece con el estrés crónico, puede multiplicar el peso de las suprarrenales.

El cortisol ejerce una retroalimentación negativa sobre la secreción de CRH y ACTH, mientras que el estrés estimula el eje a través de centros superiores del SNC

El cortisol ejerce un control mediante retroalimentación negativa sobre el propio eje que estimula su secreción (v. fig. 50-3), y hace lo mismo tanto a nivel de la hipófisis anterior como del hipotálamo.

Retroalimentación sobre la hipófisis anterior En las células corticotropas de la hipófisis anterior, el cortisol actúa uniéndose a un receptor en el citosol, que tras la unión se desplaza hasta el núcleo, donde se une a los GRE y modula la expresión génica, inhibiendo así la síntesis tanto del receptor de CRH como de ACTH. A pesar de que, como se ha comentado, el gen de la POMC produce numerosas sustancias de secreción, el *cortisol* es el principal regulador de la transcripción de la POMC. Además, unos niveles plasmáticos elevados de cortisol inhiben la liberación de la ACTH ya sintetizada y almacenada en vesículas.

Retroalimentación sobre el hipotálamo La retroalimentación negativa del cortisol sobre las neuronas hipotalámicas secretoras de CRH es menos importante que la de las células corticotropas, explicada antes. El cortisol plasmático reduce el ARNm y los niveles de los péptidos de CRH en las neuronas paraventriculares del hipotálamo. El cortisol también inhibe la liberación de CRH ya sintetizada. Los glucocorticoides sintéticos tienen una acción parecida.

Control por un centro superior del SNC Las neuronas hipotalámicas secretoras de CRH están sometidas a un control superior por parte del SNC, como demuestran dos importantes características del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal: 1) la naturaleza circadiana y pulsátil de la secreción de ACTH y cortisol, y 2) la integración de señales procedentes de centros corticales superiores que modulan las respuestas del cuerpo a una serie de factores estresantes.

La hipófisis secreta ACTH siguiendo un **ritmo circadiano.** El núcleo supraquiasmático del hipotálamo, situado por encima del quiasma óptico y que recibe información procedente de la retina, controla los ritmos circadianos del cuerpo. De hecho, las

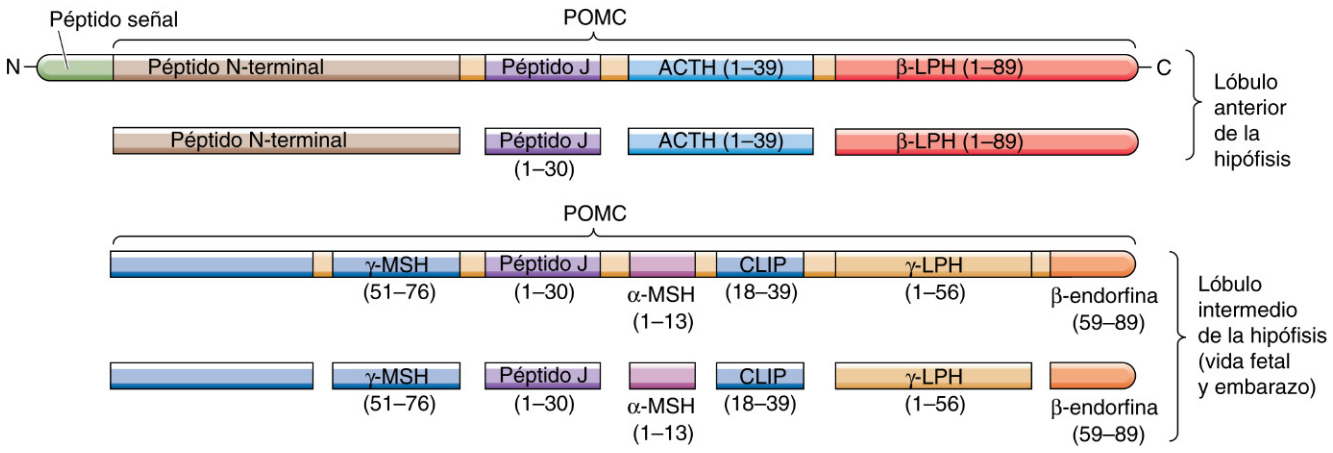


Figura 50-4 Procesamiento de la POMC. El principal transcrito genético es una preprohormona llamada *pro*o*pio*m*elano*c*ortina* (POMC). El procesamiento de la POMC origina una serie de hormonas peptídicas. Este procesamiento es distinto en los lóbulos anterior e intermedio de la hipófisis. En la hipófisis anterior, la POMC da lugar a un péptido N-terminal largo, un péptido de unión (J), ACTH y β-LPH. En la hipófisis intermedia, la misma POMC origina un péptido N-terminal corto, γ-MSH, péptido J, α-MSH, CLIP, γ-LPH y β-endorfina. El metabolismo del lóbulo intermedio solo tiene importancia durante la vida fetal y el embarazo. (Datos de Wilson JD y cols. (eds.): Williams Textbook of Endocrinology. Philadelphia, WB Saunders, 1998.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

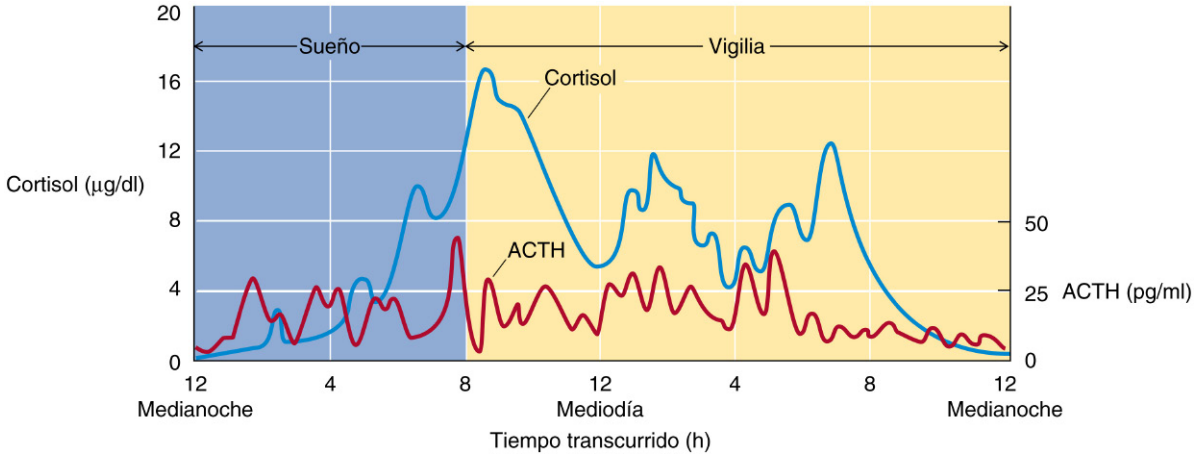


Figura 50-5 Ritmo de secreción de ACTH y cortisol. Las células corticotropas liberan ACTH siguiendo un ritmo circadiano, mayor cantidad en las primeras horas de la mañana y menor al final de la tarde y al comienzo de la noche. En las células corticotropas, al ritmo circadiano se le superpone la secreción pulsátil de CRH por el hipotálamo. De este modo, los niveles de ACTH muestran un comportamiento tanto circadiano como pulsátil. Hay que tener en cuenta que, aunque tanto la ACTH como el cortisol se secretan de forma puntual, la duración de los pulsos de ACTH es más breve, lo que refleja la menor vida media de la ACTH en la sangre. (Datos de Wilson JD y cols. (eds.): Williams Textbook of Endocrinology. Philadelphia, WB Saunders, 1998.)

personas ciegas pierden los ritmos circadianos. Se piensa que la información transmitida desde los núcleos hipotalámicos a las células corticotropas (tanto a través de la CRH como de la ADH) modula la secreción circadiana de ACTH, así como la de cortisol. Como sucede con otras hormonas liberadoras del hipotálamo, la CRH se libera en pulsos. A consecuencia de ello, la **secreción pulsátil** de ACTH se superpone al ritmo circadiano de secreción de la ACTH, como se muestra en la figura 50-5. La actividad secretora de ACTH alcanza el máximo nivel al comienzo de la mañana y disminuye al final de la tarde y al comienzo de la noche. Se desconoce el mecanismo por el cual las neuronas hipotalámicas generan pulsos de actividad secretora.

Otro dato que respalda la existencia de un control superior por parte del SNC es la mayor secreción de CRH (y, por tanto, de ACTH) que se produce en respuesta al estrés físico, psicológico y bioquímico. Un ejemplo de estrés bioquímico es la hipoglucemia, que estimula la secreción tanto de CRH como de ACTH, aumentando así la liberación de cortisol, que tenderá a elevar los niveles plasmáticos de glucosa.

El aumento en la secreción de ACTH que se produce por la noche y ante el estrés parece deberse a una mayor amplitud de la ráfaga secretora de CRH más que a una mayor frecuencia de los episodios secretores. Dado que la vida media del cortisol es mucho más larga que la de la ACTH, el período en el que se producen los cambios pulsátiles del cortisol es más prolongado, y la magnitud de sus variaciones está amortiguada en comparación con las de ACTH.

LA CORTEZA SUPRARRENAL: ALDOSTERONA

El mineralocorticoide aldosterona es el principal regulador del balance de sales y del volumen extracelular

La **aldosterona** determina el volumen extracelular al controlar en qué medida el riñón excreta o reabsorbe el Na^+ filtrado en el glomérulo renal. El Na^+ en el espacio extracelular retiene agua (es la principal partícula osmóticamente activa del espacio extracelular) y por ello la *cantidad* de Na^+ presente determina el volumen del líquido extracelular (v. págs. 135-136). El propio volumen extracelular es el determinante fundamental de la presión arterial (v. págs. 554-555), por lo que la aldosterona tiene una función esencial en el mantenimiento de la presión arterial.

Los efectos de la aldosterona sobre el balance de sales determinan el volumen extracelular, lo que no debe confundirse con los efectos de la ADH (también conocida como arginina-vasopresina o AVP). La ADH regula el balance de *agua libre* en el cuerpo (v. pág. 844). El agua atraviesa libremente las membranas celulares, lo que afecta a la *concentración* de Na^+ y otros solutos en todo el cuerpo (v. págs. 135-136). A diferencia de la aldosterona, la ADH hace solo una pequeña aportación al mantenimiento del volumen extracelular; en su lugar, la ADH regula la osmolalidad plasmática y, por tanto, la concentración de Na^+. De este modo, en una primera aproximación, se puede deducir que la aldosterona es el principal regulador del volumen extracelular por su efecto sobre la reabsorción renal de Na^+ y que la ADH es el principal regulador de la osmolalidad plasmática debido a su efecto sobre el balance del agua libre.

Las células glomerulares de la corteza suprarrenal sintetizan aldosterona a partir del colesterol, pasando por la progesterona

Como sucede con el cortisol, la corteza suprarrenal sintetiza aldosterona a partir del colesterol utilizando enzimas P-450 en una serie de cinco etapas. Las primeras etapas de la síntesis de aldosterona a partir del colesterol siguen la misma vía que utilizan las células secretoras de cortisol para generar **progesterona** (v. fig. 50-2). Dado que las células glomerulares son las únicas que contienen aldosterona-sintasa, estas células son el lugar exclusivo de síntesis de aldosterona.

1. La **enzima SCC** del citocromo P-450 (P-450_{SCC}) produce pregnenolona a partir del colesterol. Esta enzima (o el aporte de su

booksmedicos.org

booksmedicos.org

sustrato) parece ser el paso que limita la velocidad del proceso general de síntesis de hormonas esteroideas.
2. La enzima del REL 3β-HSD, que no forma parte del P-450, oxida la pregnenolona para formar **progesterona.**
3. Como las células glomerulares tienen muy poca 17α-hidroxilasa ($P\text{-}450_{c17}$), no convierten la progesterona en 17α-hidroxiprogesterona, sino que utilizan una 21α-hidroxilasa ($P\text{-}450_{c21}$) del REL para hidroxilar una vez más la progesterona en la posición 21 y producir **11-desoxicorticosterona (DOC).**
4. En las mitocondrias, la 11β-hidroxilasa ($P\text{-}450_{c11}$) añade un grupo —OH en la posición 11 para producir **corticosterona.** Las dos hidroxilaciones de las etapas 3 y 4 están catalizadas por las mismas dos enzimas que producen cortisol a partir de la 17α-hidroxiprogesterona.
5. Las células glomerulares (pero no las fasciculares ni las reticulares) también poseen aldosterona sintasa ($P\text{-}450_{aldo}$), que primero añade un grupo —OH al metilo de la posición 18 y luego oxida este hidroxilo a un grupo *aldehído,* de ahí el hombre de **aldosterona.** Esta enzima P-450 mitocondrial, también llamada 18-metiloxidasa, es una isoforma de la misma 11β-hidroxilasa ($P\text{-}450_{c11}$) que cataliza el paso de DOC a corticosterona. De hecho, la aldosterona-sintasa es capaz de catalizar las tres etapas existentes entre la DOC y la aldosterona: 11β-hidroxilación, 18-metilhidroxilación y 18-metiloxidación.

Como ocurre con el cortisol, no existe ningún depósito de aldosterona previamente sintetizada en la célula glomerular que facilite una secreción rápida. Por ello, la secreción de aldosterona por las suprarrenales se ve limitada por la velocidad con la que las células glomerulares puedan sintetizar la hormona. Aunque la ACTH también estimula la producción de aldosterona por la célula glomerular, la elevación de la concentración extracelular de K^+ y de la hormona peptídica ANG II es más importante desde el punto de vista fisiológico para el control de la secreción de aldosterona. Estos secretagogos estimulan la secreción al aumentar la actividad de las enzimas que actúan en las etapas limitantes de la velocidad de la síntesis de aldosterona. Entre estas enzimas se encuentra la SCC, que es común a todas las células productoras de esteroides, y la aldosterona-sintasa, que es exclusiva de las células glomerulares y la responsable de la formación del aldehído en C-18.

Una vez se ha secretado, alrededor del 37% de la aldosterona circula libre en la sangre. El resto se une débilmente a la CBG (~21%) o a la albúmina (~42%).

La aldosterona estimula la reabsorción de Na^+ y la excreción de K^+ por el túbulo renal

La acción principal de la aldosterona es estimular al riñón para que reabsorba Na^+ y agua y aumente la excreción de K^+. La aldosterona tiene unas acciones parecidas sobre el transporte de sodio y agua en el colon, las glándulas salivales y las glándulas sudoríparas. Los MR también se encuentran en el miocardio, el hígado, el cerebro y otros tejidos, pero no se conoce con certeza la función fisiológica de los mineralocorticoides en estos tejidos.

La aldosterona, como el cortisol y las demás hormonas esteroideas, actúa principalmente modulando la transcripción génica (v. págs. 90-92). En el riñón, la aldosterona se une a receptores tanto de baja como de alta afinidad. Se piensa que los receptores de baja afinidad son idénticos al **GR.** El receptor de alta afinidad es un **MR** diferenciado; presenta cierta homología con el GR, sobre todo en la región del dedo de zinc involucrada en la unión al ADN. Sorprendentemente, en el riñón el MR tiene una afinidad similar por la aldosterona y por el cortisol. Dado que el cortisol suele circular a concentraciones muy superiores a las de la aldosterona (5-20 μg/dl frente a 2-8 ng/dl), es de esperar que el efecto biológico de la aldosterona sobre cualquier diana posible se vea eclipsado por el del cortisol. (A la inversa, la aldosterona prácticamente no posee actividad glucocorticoidea porque se une débilmente a su receptor de baja afinidad, es decir, al GR.)

Entonces, ¿cómo hacen las células de los túbulos renales para no identificar el cortisol como un *mineralocorticoide*? Como se indicaba en la página 1021, las células que son diana de la aldosterona (sobre todo al comienzo del túbulo colector y en el túbulo colector cortical del riñón [v. pág. 766]) contienen 11β-HSD2, que convierte el cortisol en cortisona, un esteroide con una afinidad muy baja por el MR (v. fig. 35-13C). A diferencia de la 11β-HSD1, que convierte de forma intercambiable y reversible la cortisona y el cortisol, la 11β-HSD2 no puede convertir la cortisona de nuevo en cortisol. A consecuencia de ello, a nivel de la célula diana, la proporción entre cortisol y aldosterona es mucho menor que en la sangre, donde predomina el cortisol. De hecho, la 11β-HSD2 es tan eficaz retirando el cortisol del citosol de los tejidos diana de la aldosterona que el cortisol se comporta como un mineralocorticoide débil, a pesar de la gran afinidad del cortisol por el llamado MR. Así, la presencia de 11β-HSD2 confiere a la aldosterona una eficaz especificidad para el MR.

En las células diana del túbulo renal, la aldosterona estimula la actividad de varias proteínas esenciales para el transporte de Na^+ (v. págs. 765-766). Aumenta la transcripción de la bomba Na-K, incrementando así la reabsorción distal de Na^+. La aldosterona también induce una mayor expresión de canales de Na^+ apicales y de un cotransportador Na/K/Cl. El efecto neto de todas estas acciones es aumentar la reabsorción de Na^+ y la excreción de K^+. Se piensa que la mayor excreción de K^+ (v. pág. 799) se produce como efecto secundario de la mayor reabsorción de Na^+, aunque la estequiometría entre la reabsorción de Na^+ y la excreción de K^+ en el túbulo distal no es fija.

La aldosterona solo regula una pequeña proporción de la reabsorción renal de Na^+ que tiene lugar en el túbulo distal y en el colector. Aunque la mayor parte de la reabsorción de Na^+ se produce en el túbulo proximal por mecanismos independientes de la aldosterona, la pérdida de la reabsorción de Na^+ mediada por la aldosterona puede alterar significativamente los electrolitos, provocando entre otros problemas una hiperpotasemia que conlleva riesgo vital y, en ausencia de otros mecanismos compensadores, hipotensión. A la inversa, un exceso en la secreción de aldosterona produce hipopotasemia e hipertensión (v. pág. 1030).

Además de actuar a través del MR, la aldosterona puede ejercer unos efectos rápidos no genómicos mediante su unión al GPCR conocido como GPR30 (v. pág. 989).

La angiotensina II, el K^+ y la ACTH estimulan la secreción de aldosterona

Existen tres secretagogos que controlan la síntesis de aldosterona por las células glomerulares de la corteza suprarrenal. El más importante de ellos es la ANG II, que se produce en la cascada del sistema renina-angiotensina. Una elevación en la concentración plasmática de K^+ también es un potente estímulo para la secreción de aldosterona, y además incrementa la respuesta a la ANG II. El tercero es la ACTH que, igual que promueve la síntesis de cortisol, también estimula la secreción de aldosterona, aunque la potencia de este efecto es escasa.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

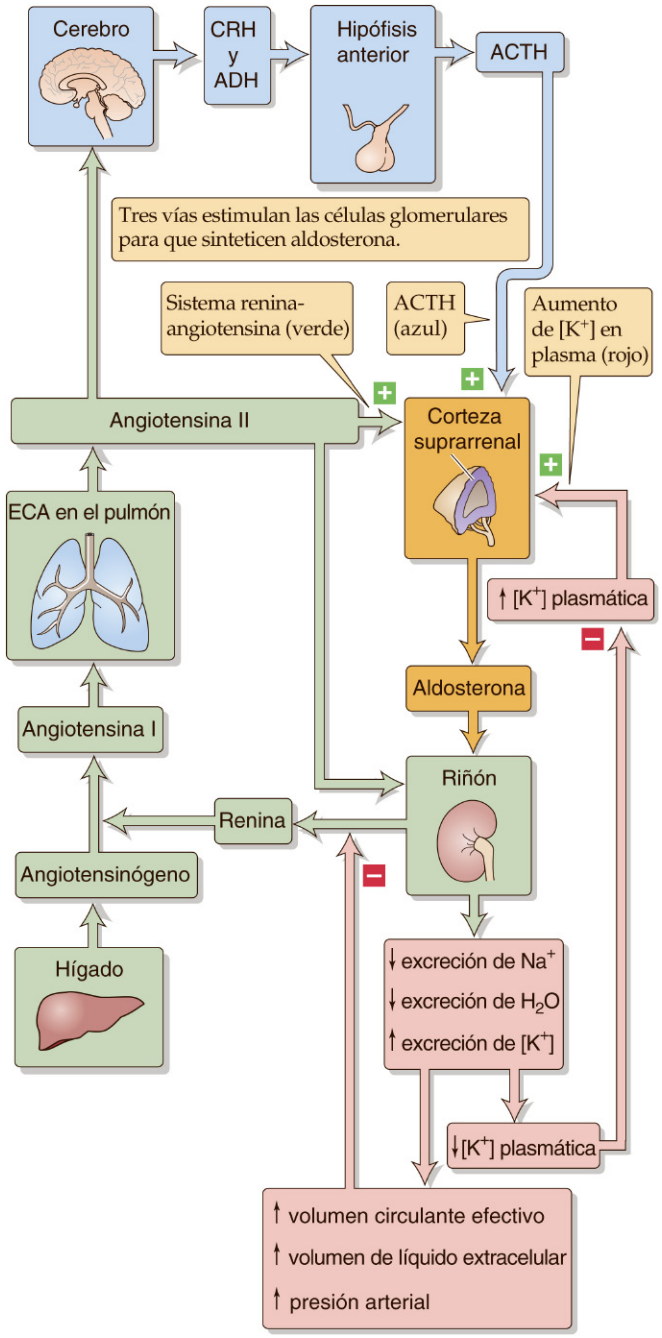


Figura 50-6 Control de la secreción de aldosterona. Existen tres vías (mostradas en tres colores diferentes) que estimulan las células glomerulares de la corteza suprarrenal para que secreten aldosterona.

Angiotensina II En las páginas 841-842 se presentó el sistema renina-angiotensina-aldosterona. El hígado sintetiza y secreta una proteína de gran tamaño llamada **angiotensinógeno,** que es una α_2-globulina (fig. 50-6). La **renina,** sintetizada por las células granulares (o yuxtaglomerulares) del aparato yuxtaglomerular (AYG) del riñón (v. pág. 727), es la enzima que escinde el angiotensinógeno para dar lugar a la **ANG I,** un decapéptido. Por último, la enzima convertidora de angiotensina (ECA) descompone la ANG I para formar el octapéptido **ANG II.** La ECA se encuentra en el endotelio vascular del pulmón (~40%) y en otras localizaciones (~60%). Además de actuar como un potente secretagogo de la aldosterona, la ANG II ejerce una potente acción vasoconstrictora sobre el músculo liso vascular (v. tabla 20-8). La ANG II tiene una vida media corta (<1 minuto), ya que las aminopeptidasas plasmáticas la degradan, dando lugar al heptapéptido ANG III. N50-2

En la membrana plasmática de la célula glomerular, la ANG II se une al **receptor AT_1** (receptor de ANG II tipo 1), que gracias a la mediación de una $G\alpha_q$ se acopla a la fosfolipasa C (PLC). La estimulación de la PLC origina la formación de diacilglicerol (DAG) e inositol 1,4,5-trifosfato (IP_3; v. pág. 58). El DAG activa la proteína-cinasa C (PKC). El IP_3 estimula la liberación de Ca^{2+} a partir de sus depósitos intracelulares, provocando así un aumento en la concentración citoplasmática de Ca^{2+}, que activa las enzimas dependientes de Ca^{2+} como la PKC y las proteína-cinasas dependientes de Ca^{2+}-calmodulina. Estos cambios originan la despolarización de la membrana plasmática de la célula glomerular, abriendo los canales de Ca^{2+} activados por voltaje, de modo que se produce una entrada *prolongada* de Ca^{2+} procedente del espacio extracelular. Este aumento de la concentración intracelular de Ca^{2+} es el principal responsable de estimular la síntesis (es decir, la secreción) de aldosterona. La secreción de aldosterona aumenta porque el aumento en la concentración intracelular de Ca^{2+} facilita la producción de pregnenolona, ya sea directamente al incrementar la actividad de la SCC o al aumentar el aporte de colesterol a la enzima SCC en las mitocondrias (v. fig. 50-2). La mayor concentración intracelular de Ca^{2+} también estimula la aldosterona sintasa, incrementando de este modo la conversión de corticosterona en aldosterona.

Potasio El aumento del K^+ extracelular ($[K^+]_e$) ejerce una acción directa sobre la célula glomerular (v. fig. 50-6). En estas células, varios canales de K^+ mantienen el potencial de reposo normal. N50-3 De esta manera, una elevación de $[K^+]_e$ despolariza la membrana plasmática y abre los canales de Ca^{2+} voltaje-dependientes. El resultado es la entrada de Ca^{2+}, con lo que aumenta su concentración intracelular, lo que estimula los dos mismos pasos que la ANG II: la producción de pregnenolona a partir del colesterol y la conversión de corticosterona en aldosterona. A diferencia de lo que sucede con la ANG II, el aumento de la concentración intracelular de Ca^{2+} inducido por $[K^+]_e$ no requiere la activación de la PLC ni la liberación de Ca^{2+} a partir de sus depósitos intracelulares. Dado que la ANG II y el aumento de $[K^+]_e$ actúan aumentando la concentración intracelular de Ca^{2+}, pueden ejercer una acción sinérgica sobre las células glomerulares.

Hormona adrenocorticotropa La ACTH estimula la secreción de aldosterona por una vía distinta de las de la ANG II y el $[K^+]_e$ (v. fig. 50-6), pero su efecto es mínimo. Como se explicaba en el caso de las células fasciculares y reticulares en la página 1023, en las células glomerulares el MC2R se acopla mediante una proteína G heterotrimérica a la adenilato-ciclasa. El aumento de ACTH eleva la concentración intracelular de AMPc y activa la PKA, que fosforila grandes cantidades de proteínas del citosol. En algún punto de este proceso que aún está por definir, estos cambios estimulan la entrada de Ca^{2+} a través de la membrana plasmática, lo que estimula la síntesis y secreción de aldosterona. La ACTH también incrementa la actividad mineralocorticoide mediante un segundo mecanismo: la estimulación de las células fasciculares para que secreten cortisol, corticosterona y DOC, los cuales tienen una ligera actividad mineralocorticoide. Se cree que la hipertensión observada en sujetos con un exceso de secreción de ACTH está mediada

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N50-2 Metabolismo de las angiotensinas

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

El hígado sintetiza y libera a la sangre la α_2-globulina **angiotensinógeno (Agt),** que es una glucoproteína plasmática de 452 aminoácidos. Su peso molecular oscila entre los 52 y los 60 kDa, según el grado de glucosilación. El angiotensinógeno pertenece a la superfamilia de proteínas **serpinas** (inhibidoras de las proteasas de serina), a la que también pertenece la antitrombina III (v. pág. 446 y tablas 18-4 y 18-5). El hígado solo contiene pequeños depósitos de angiotensinógeno, que secreta de manera constitutiva. La producción hepática se ve enormemente aumentada durante la respuesta de fase aguda (v. cuadro 18-1). El angiotensinógeno se sintetiza en varios tejidos aparte del hígado. Además de la forma de angiotensinógeno de 52-60 kDa, también existe en el plasma un complejo de angiotensinógeno de alto peso molecular (APM) de 450-500 kDa. La presencia de polimorfismos en el gen del angiotensinógeno podría contribuir a las variaciones normales en la presión arterial, así como a cierta propensión a desarrollar hipertensión.

Las células yuxtaglomerulares del riñón (también llamadas células granulares; v. pág. 727) son células de músculo liso especializado de la arteriola aferente que sintetizan y liberan tanto la glucoproteína **renina** (peso molecular, 37-40 kDa) como su precursor inactivo, la **prorrenina,** que es la forma predominante en la circulación. Las enzimas activadoras de prorrenina presentes en las células endoteliales convierten esta prorrenina en renina. El riñón es la principal fuente de prorrenina/renina circulantes, y el hígado es el responsable de eliminar la renina de la circulación. La vida media plasmática de la renina es de 10-20 minutos. La renina es una aspartil-proteasa que escinde un enlace leucina-valina cerca del terminal amino (N) del angiotensinógeno, para liberar un decapéptido llamado **angiotensina I (ANG I),** que no posee actividad biológica. Por una vía alternativa, otras proteasas distintas de la renina también pueden producir ANG I. La secuencia completa de la ANG I es **Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu:**

Agt: N-Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu-Val-Ile-His … Ser-Thr-Ala-C

↓Renina

ANG I: N-Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu-C

La **enzima convertidora de angiotensina** (**ECA;** peso molecular ~200 kDa) es producida por las células endoteliales y se encuentra unida a ellas. La ECA es una dipeptidilcarboxipeptidasa (una peptidasa de zinc) que escinde la ANG I al eliminar el dipéptido histidina-leucina del terminal carboxilo (C-terminal), dando lugar al octapéptido **angiotensina II (ANG II).** El punto de escisión de la ECA es un enlace fenilalanina-histidina. La secuencia de la ANG II es **Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe:**

ANG I: N-Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu-C

↓ECA

ANG II: N-Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-C

La vida media de la ANG II en sangre es de 1-3 minutos, lo que indica que una fracción importante es retirada en un solo paso por la circulación. La ANG II actúa sobre los receptores acoplados a proteínas G conocidos como **AT_1** y **AT_2.** Además, hay otros dos receptores que no se conocen tan bien: AT_3 y AT_4. La ANG IV (v. más adelante) puede unirse a los receptores AT_4.

Por una vía alternativa, otras proteasas distintas de la ECA también pueden convertir la ANG I en ANG II. Por el contrario, hay que destacar que la ANG I no es el único sustrato de la ECA, que también puede escindir otros péptidos como la bradicinina (v. págs. 553-554), las encefalinas y la sustancia P.

La aminopeptidasa A (también llamada angiotensinasa A o glutamilaminopeptidasa) vuelve a romper el enlace aspartato-arginina de la ANG II para dar lugar al heptapéptido **angiotensina III** (ANG III, también llamada ANG-(2-8)), cuya secuencia es **Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe.** Al igual que la ANG II, la ANG III también puede unirse a los receptores AT.

En último lugar, la aminopeptidasa B (también llamada angiotensinasa B o arginilaminopeptidasa) rompe el enlace arginina-valina de la ANG III para dar lugar al hexapéptido **angiotensina IV** (ANG IV, también llamada ANG-(3-8)). La secuencia de la ANG IV es **Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe.** Este metabolito es inactivo.

Por último, existe otro metabolito de la ANG que ha atraído la atención de los investigadores recientemente. La **ANG-(1-7)** consta solo de los siete primeros aminoácidos de la ANG I*: **Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro.** Este heptapéptido puede formarse a partir de la ANG I mediante al menos tres vías:

$$\text{ANG I} \xrightarrow{\text{ECA}} \text{ANG II} \xrightarrow{\text{ECA2}} \text{ANG - (1 - 7)}$$

o

$$\text{ANG I} \xrightarrow{\text{NEP}} \text{ANG - (1 - 7)}$$

o

$$\text{ANG I} \xrightarrow{\text{ECA2}} \text{ANG - (1 - 9)} \xrightarrow{\text{ECA}} \text{ANG - (1 - 7)}$$

Según la nomenclatura utilizada, la ANG I es la ANG-(1-10) y la ANG II, la ANG-(1-8). La primera y la tercera vías implican una nueva enzima llamada **ECA2.** La segunda está catalizada por cualquiera de una familia de enzimas llamadas **endopeptidasas neutras (NEP).** La ANG-(1-7) puede unirse a un receptor acoplado a proteína G llamado **receptor Mas** y, al actuar sobre el sistema cardiovascular, puede provocar efectos contrarios a los de la ANG II.

BIBLIOGRAFÍA

Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, et al. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. Circ Res 2000;87:E1-9.

Ferrario CM, Chappell MC. Novel angiotensin peptides. Cell Mol Life Sci 2004;61:2720-7.

Gurley SB, Allred A, Le TH, et al. Altered blood pressure responses and normal cardiac phenotype in ACE2-null mice. J Clin Invest 2006;116:2218-25.

Yagil Y, Yagil C. Hypothesis: ACE2 modulates blood pressure in the mammalian organism. Hypertension 2003;41:871-3.

*No se debe confundir la ANG-(1-7) con otro metabolito heptapéptido de la ANG II, la **ANG III,** conocida también como ANG-(2-8). La ANG III ejerce acciones similares a las de la ANG II, pero es más débil (v. págs. 553-554).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CUADRO 50-4 Tratamiento de la hipertensión mediante el ataque al eje renina-angiotensina-aldosterona

Dado que el eje renina-angiotensina-aldosterona tiene una importante función en el mantenimiento del líquido extracelular y la presión arterial, los investigadores han buscado distintas vías para bloquear este sistema y así tratar la hipertensión. Existen varios medicamentos que actúan sobre distintas partes del eje. Los **antagonistas de la aldosterona** espironolactona y eplerenona son diuréticos que bloquean la acción de la aldosterona a nivel del MR. Son diuréticos débiles, aunque son especialmente útiles en pacientes hipertensos resistentes al tratamiento. En los pacientes con hipertensión resistente o con insuficiencia cardíaca congestiva, normalmente se añade un antagonista de la aldosterona a un diurético tiazídico, el grupo farmacológico más utilizado (v. cuadro 40-3), para evitar la pérdida excesiva de K^+.

Desde hace bastantes años se dispone de **inhibidores de la ECA,** que se encuentran entre los fármacos antihipertensivos más seguros y mejor tolerados. Estos medicamentos también mejoran la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes con insuficiencia cardíaca. Otra clase de fármacos, los **ARA,** son antagonistas específicos del receptor AT_1. Estos fármacos ofrecen una buena alternativa para aquellos pacientes que no toleran los inhibidores de la ECA. Más recientemente se han comercializado también los **inhibidores directos de la renina,** que tratan la hipertensión al estar dirigidos a otro punto del sistema renina-angiotensina.

por la síntesis excesiva de estos mineralocorticoides débiles. Ni la ANG II ni la hiperpotasemia afectan a la vía del AMPc estimulada por la ACTH (cuadro 50-4).

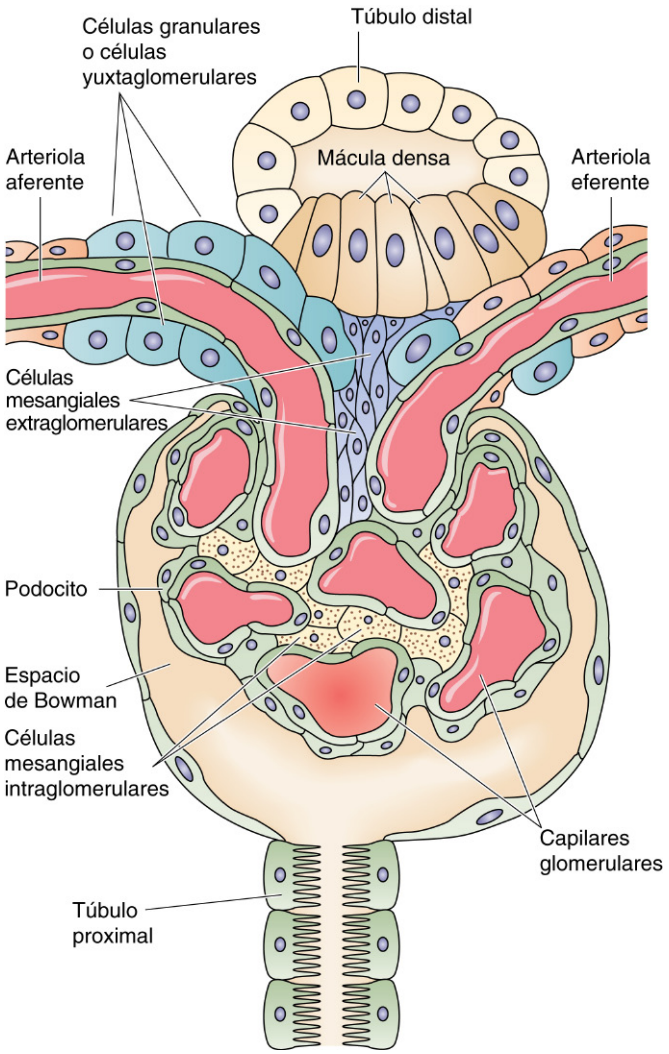


Figura 50-7 Estructura del AYG.

La aldosterona ejerce una retroalimentación negativa indirecta sobre el sistema renina-angiotensina al aumentar el volumen circulante efectivo y reducir la concentración plasmática de K^+

La regulación mediante retroalimentación que ejerce la aldosterona es indirecta y se debe tanto al aumento en la retención de sodio (es decir, del volumen extracelular) como a la disminución del $[K^+]_e$.

Sistema renina-angiotensina Como se comentaba en la página 841, una reducción del volumen circulante efectivo estimula las células granulares del AYG del riñón para que incrementen su síntesis y liberación de renina, que a su vez estimula la producción de ANG II y, por tanto, de aldosterona (v. fig. 50-6). El **AYG** se sitúa en el extremo glomerular de la nefrona, entre las arteriolas aferente y eferente, donde el inicio del túbulo distal se encuentra muy cerca de su propio glomérulo (fig. 50-7). Desde el punto de vista histológico, el AYG consta de células epiteliales especializadas del túbulo distal llamadas células de la mácula densa, así como células de músculo liso especializadas de la arteriola *aferente,* llamadas células granulares o yuxtaglomerulares. Las células de la mácula densa se comunican con las granulares a través de una matriz extracelular.

Los descensos en el volumen circulante efectivo (o los descensos en la presión arterial sistémica que conllevan) estimulan la liberación de renina por las **células granulares** del AYG mediante las tres vías descritas en la página 841. La mayor liberación de renina aumenta los niveles de ANG II y aldosterona. La ANG II ejerce una retroalimentación negativa sobre la liberación de renina al inhibir *directamente* la liberación de renina por parte de las células granulares (retroalimentación de bucle corto). La ANG II también ejerce una retroalimentación negativa *indirecta* sobre la liberación de renina al aumentar rápidamente la presión arterial sistémica (v. pág. 553), reduciendo así los estímulos de liberación de renina (v. pág. 841). Por último, la aldosterona retroalimenta de forma negativa la liberación de renina más lentamente al aumentar la reabsorción renal de Na^+ (v. pág. 766) y aumentando así el volumen circulante efectivo y la presión arterial. De este modo, la ANG II y la aldosterona completan el circuito regulador por retroalimentación que controla la secreción de aldosterona.

Potasio Una concentración plasmática de K^+ elevada estimula las células glomerulares de la corteza suprarrenal para que sinteticen y liberen aldosterona, que a su vez estimula las células principales del túbulo colector del riñón para que reabsorban más Na^+ y excreten más K^+ (v. fig. 50-6). Esta excreción de K^+ hace que su concentración plasmática descienda hasta unos niveles normales. Como resultado, se reduce el estímulo que reciben las células glomerulares, disminuye la secreción de aldosterona y así

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N50-3 Mutaciones de los canales de K^+ en el hiperaldosteronismo primario

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

Los adenomas suprarrenales productores de aldosterona (a partir de células similares a las glomerulares) pueden producir una hipertensión «primaria» grave. En un estudio realizado por Choi y cols., 8 de 22 **adenomas unilaterales productores de aldosterona** presentaban mutaciones en un canal rectificador de entrada para K^+ activado por proteínas G llamado GIRK4 o KCNJ5 (v. tabla 6-2, familia n.° 2). Las muestras de tejido procedían de los adenomas; las células del resto del cuerpo no presentaban estas mutaciones.

Los autores también crearon un segundo grupo: un subconjunto de pacientes con hipertensión grave. Choi y cols. hallaron mutaciones somáticas del KCNJ5 (parecidas a las que aparecían en los adenomas) en personas con hiperplasia suprarrenal bilateral e hiperaldosteronismo primario. Por tanto, esta es una forma de **hipertensión hereditaria.**

Estas mutaciones observadas en ambas enfermedades provocan una pérdida de la selectividad por el K^+ a favor del Na^+ en los canales KCNJ5. La conductancia resultante de Na^+ despolariza la célula glomerular, activando los canales de Ca^{2+} voltaje-dependientes; esta activación de los canales aumenta la entrada de Ca^{2+}, eleva la concentración intracelular de Ca^{2+} y de este modo incrementa la secreción constitutiva de aldosterona. Esta cascada explica la hipertensión primaria. La presencia de hiperplasia o de neoplasia es compatible con la idea de que el KCNJ5 puede tener una participación en la proliferación celular.

BIBLIOGRAFÍA

Choi M, Scholl UI, Yue P, et al. K^+ channel mutations in adrenal aldosterone-producing adenomas and hereditary hypertension. Science 2011;331:768-72.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

se completa el circuito de retroalimentación negativa. Es probable que esta secuencia de acontecimientos (es decir, hiperpotasemia → secreción de aldosterona → excreción de K^+) tenga una función esencial al impedir que la concentración plasmática de K^+ presente amplias oscilaciones en respuesta al consumo puntual de grandes cantidades de K^+ en la dieta.

Papel de la aldosterona en la fisiología normal ¿Cuál es, pues, la función de la aldosterona en la fisiología normal? Supuestamente su capacidad para retener sodio y agua tiene una gran importancia en la resolución de los factores estresantes ambientales asociados a una disponibilidad limitada de sodio y/o agua. Estas condiciones no son frecuentes en la mayoría de las sociedades occidentales, pero siguen dándose en muchos países en vías de desarrollo y probablemente fueron universales en épocas previas de la historia evolutiva humana. En los seres humanos sanos y normotensos, el bloqueo de la síntesis de aldosterona mediante fármacos inhibidores de la ECA reduce la producción de ANG II y reduce notablemente la aldosterona plasmática, pero solo reduce levemente la cantidad de Na^+ corporal total y la presión arterial. Es probable que otros mecanismos redundantes para mantener la presión arterial eviten que se produzcan mayores descensos. Se cree que el motivo para que el efecto sobre el balance del Na^+ sea mínimo puede ser un aumento adaptativo en la ingesta de sal; de hecho, los pacientes con insuficiencia suprarrenal cortical a menudo sienten la necesidad de tomar alimentos con sal. A diferencia de los efectos mínimos de una reducción de aldosterona sobre la presión arterial y el balance del Na^+ en personas fisiológicamente normales, los efectos del bloqueo de la producción de aldosterona pueden ser catastróficos para el balance del K^+; el descenso en los niveles de aldosterona pueden provocar una hipopotasemia con riesgo vital. Es muy importante vigilar los niveles de potasio en pacientes tratados con antagonistas de la aldosterona, inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de angiotensina (ARA) e inhibidores de la renina (v. cuadro 50-4).

Papel de la aldosterona en situaciones de enfermedad La aldosterona sí tiene funciones importantes en el contexto de distintas enfermedades. Por ejemplo, en muchos pacientes *hiper*tensos, los inhibidores de la ECA o los ARA reducen de forma eficaz la presión arterial (v. cuadro 50-4); este dato indica que existía una hiperactividad en su sistema renina-angiotensina-aldosterona. En la *hipo*tensión, como en caso de hemorragia o deshidratación, aumenta la secreción de aldosterona, aumentando así el volumen circulante efectivo y la presión arterial.

La secreción de aldosterona también aumenta en la insuficiencia cardíaca congestiva. Sin embargo, en esta situación la mayor retención de sodio es inadecuada, ya que agrava la formación de edema. En este caso, el aumento de la aldosterona circulante se produce *a pesar de* haber una sobrecarga de volumen previa. El problema en la insuficiencia cardíaca congestiva es que el AYG no detecta la verdadera sobrecarga de volumen como un aumento del volumen circulante *efectivo*. En realidad, la reducción del gasto cardíaco que se produce en la insuficiencia cardíaca reduce la filtración glomerular, en parte debido al descenso en la presión arterial y en parte por la mayor actividad del sistema nervioso simpático, que constriñe las arteriolas renales aferentes. Por todo ello, el riñón da por supuesto erróneamente que el volumen extracelular se encuentra aumentado y estimula el sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Durante mucho tiempo se pensó que el hiperaldosteronismo era una causa de hipertensión poco frecuente. En la actualidad se sabe que el hiperaldosteronismo es responsable de casi el 10% de los casos de hipertensión y de un porcentaje aún mayor en los casos de hipertensión resistente al tratamiento. El **hiperaldosteronismo primario** puede deberse a un adenoma suprarrenal solitario o a hiperplasia suprarrenal bilateral; otra causa más rara es el carcinoma suprarrenal. N50-4 En pacientes con adenomas de las células glomerulares, el trastorno se denomina **síndrome de Conn.** Estos pacientes suelen desarrollar hipertensión e hipopotasemia. Como es de esperar debido a la retroalimentación que regula el sistema renina-angiotensina-aldosterona, en esta forma de hipertensión es característico que la concentración plasmática de renina esté reducida.

LA MÉDULA SUPRARRENAL

La médula suprarrenal enlaza el sistema endocrino y el sistema nervioso simpático

En la página 978 se describen las células hipotalámicas como *neuroendocrinas* porque forman parte del SNC y aparecen anatómicamente como tejido neural, aunque liberan a la sangre hormonas peptídicas (p. ej., CRH) que actúan en la hipófisis, lo que constituye una función endocrina clásica. En muchos sentidos, la médula suprarrenal se le parece. Las células de la médula, denominadas **células cromafines** debido a que las catecolaminas que contienen muestran una gran avidez por la tinción con sales de cromo, derivan de las células de la cresta neural (v. pág. 261) y migran hacia el centro de la corteza suprarrenal, que deriva del mesodermo. Las células medulares suprarrenales sintetizan y secretan adrenalina y, en menor medida, noradrenalina. La noradrenalina es el neurotransmisor de la división simpática del sistema nervioso autónomo (v. págs. 342-343). Tanto la noradrenalina como la adrenalina producidas en la médula suprarrenal acceden a la circulación y actúan sobre los tejidos distales, igual que cualquier hormona.

Las células cromafines son los equivalentes estructurales y funcionales de las neuronas **posganglionares** en el sistema nervioso simpático (v. pág. 343). Las fibras simpáticas posganglionares de los nervios esplácnicos, que liberan acetilcolina (ACh), son los principales reguladores de la secreción hormonal por la médula suprarrenal.

La vascularización de la médula suprarrenal también es peculiar. La médula recibe la sangre de vasos originados en el plexo subcapsular de la corteza suprarrenal. Esos vasos se ramifican en una red capilar en la corteza solo para después unirse en pequeños vasos venosos que se ramifican en una segunda red capilar en el interior de la médula. Esta **vascularización portal** (que se origina a la entrada en la suprarrenal) hace que la médula suprarrenal esté expuesta a las mayores concentraciones de glucocorticoides y mineralocorticoides de todos los tejidos somáticos.

Las células cromafines de la médula suprarrenal son las únicas poseedoras de la enzima necesaria para la síntesis de adrenalina

Hace casi un siglo que se descubrió que los extractos de médula suprarrenal tenían un potente efecto presor. Los estudios posteriores demostraron que todas las **catecolaminas** (fig. 50-8*A*) (L-dopa, dopamina, noradrenalina y adrenalina) se sintetizan en la médula suprarrenal. La **noradrenalina** puede encontrarse en muchos otros tejidos del cuerpo en cantidades que más o menos se corresponden con el grado de inervación simpática de cada tejido. Dicho de otro modo, la noradrenalina de estos otros tejidos no se fabrica en ellos, sino que procede de los terminales nerviosos simpáticos que contienen. Prácticamente toda la **adrenalina**

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N50-4 El regaliz como causa de aparente exceso de mineralocorticoides

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

El **ácido glicirrícico** es una sustancia química que consta de **ácido glicirretínico** (ácido 3-β-hidroxi-11-oxoolean-12-en-30-oico) conjugado con dos moléculas de ácido glucurónico. El ácido glicirrícico es 150 veces más dulce que la sacarosa. Es producido de forma natural por la planta *Glycyrrhiza glabra (Leguminosae)* y también se encuentra en el regaliz europeo. Los fabricantes americanos de regaliz suelen utilizar anís en lugar de ácido glicirrícico.

El ácido glicirretínico y la fracción glicirretínica del ácido glicirrícico presentan la curiosa cualidad de inhibir la enzima **11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa (11-βHSD).** Esta enzima convierte el cortisol en cortisona. N50-7 Dado que el cortisol tiene una afinidad mucho mayor por el MR que su subproducto cortisona, la inhibición de la 11β-HSD produce los mismos síntomas que un genuino exceso de mineralocorticoides. Como se describe en la página 766, este exceso provoca retención de Na^+ e hipertensión.

Estos compuestos también inhiben la **15-hidroxiprostaglandina deshidrogenasa** localizada en la superficie de las células del estómago, aumentando así los niveles de prostaglandinas que protegen al estómago de sufrir daños por el ácido. Esta misma acción también puede estimular la liberación de moco en las vías respiratorias, motivo por el que se han utilizado los componentes activos del regaliz como expectorantes.

El regaliz verdadero se ha utilizado desde hace mucho tiempo como hierba medicinal.

BIBLIOGRAFÍA

Dalton L. What's that stuff? Licorice. Chem Eng News 2002;80:32-7. http://pubs.acs.org/cen/whatstuff/stuff/8032licorice.html. Consultado en octubre de 2015.

N50-7 Reacción catalizada por la 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa

Colaboración de Eugene Barrett

Consulte la figura 50-2, en concreto la molécula de **cortisol** (4-pregnen-11β,17α,21-triol-3,20-diona), en la que se han destacado dos grupos hidroxilo, uno en el anillo C en la posición 11 y otro en el anillo D en la posición 17. La enzima 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa (11β-HSD) elimina un H del grupo hidroxilo en la posición 11 y otro H del mismo carbono, dejando así un grupo cetona (O=C) en la posición 11. El producto de esta reacción es la **cortisona** (4-pregnen-17α,21-diol-3,11,20-triona). De este modo, la enzima convierte una triol (tres grupos hidroxilo)/diona (dos grupos cetona) en una diol (dos grupos hidroxilo)/triona (tres grupos cetona).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

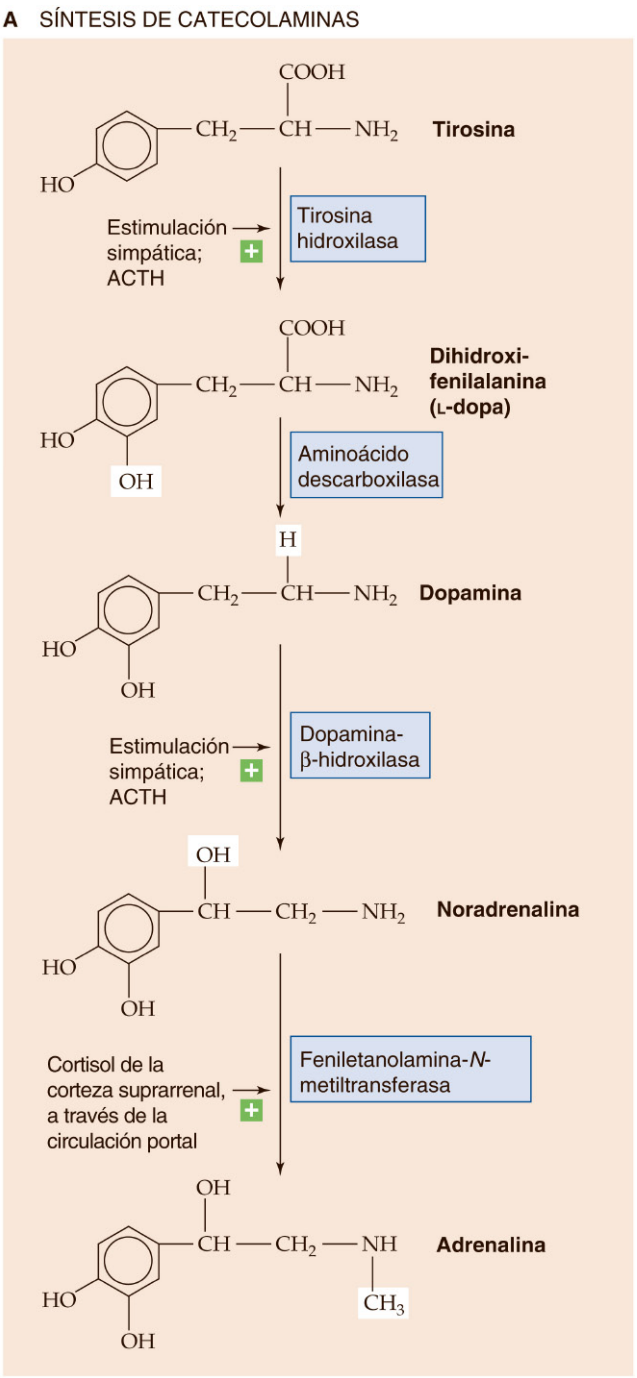


Figura 50-8 Síntesis y degradación de catecolaminas. En **A,** las flechas horizontales indican una potenciación de la reacción. COMT, catecol-*O*-metiltransferasa; MAO, monoaminooxidasa.

circulante procede de la médula suprarrenal, donde es la principal sustancia producida.

La dopamina, la noradrenalina y la adrenalina se sintetizan a partir del aminoácido tirosina. En la figura 50-8*A* se muestra un esquema de las reacciones implicadas en la síntesis de adrenalina. La figura 50-9 ilustra la localización celular de las cuatro reacciones enzimáticas, así como las tres etapas críticas en el transporte que envían los reactivos y los productos a los lugares adecuados.

1. La actividad de la primera enzima de la vía, la **tirosina hidroxilasa,** que convierte la tirosina en **L-dopa,** limita la velocidad de la síntesis global. Esta enzima se localiza en el *citosol* de las células de la médula suprarrenal, así como en los terminales nerviosos simpáticos y en células específicas del SNC.
2. La enzima *citosólica* **aminoácido descarboxilasa** convierte la L-dopa en **dopamina** en muchos tejidos, entre ellos la médula suprarrenal.
3. Un intercambiador de catecolaminas-H^+ (VMAT1 o transportador vesicular de monoaminas tipo 1) traslada la dopamina al interior de unas vesículas membranosas de núcleo denso llamadas **gránulos cromafines.**
4. La **dopamina β-hidroxilasa** convierte la dopamina en noradrenalina al hidroxilar el carbono β. Esta β-hidroxilasa se localiza en la cara interna de la membrana de los gránulos contenidos en la médula suprarrenal y los nervios simpáticos. En los terminales nerviosos de las neuronas simpáticas posganglionares, la síntesis termina en esta etapa, y los gránulos almacenan la noradrenalina para su posterior secreción. Sin embargo, las células de la médula suprarrenal convierten la noradrenalina en adrenalina en las tres últimas etapas.
5. La noradrenalina formada en los gránulos secretores sale hacia el citosol.
6. La enzima citosólica **feniletanolamina-*N*-metiltransferasa (PNMT)** transfiere un grupo metilo de la *S*-adenosilmetionina a la noradrenalina, creando así la adrenalina. El único lugar donde existe una cantidad importante de esta enzima es el citosol de las células cromafines suprarrenales. N50-5
7. Los gránulos secretores de la médula suprarrenal absorben la adrenalina recién sintetizada. Se piensa que es el VMAT1, el mismo intercambiador de catecolaminas-H^+ que aparece en la etapa 3, el mediador de esta captación de adrenalina. El gradiente de protones se mantiene gracias a una bomba de H (es decir, una H-ATPasa de tipo vacuolar; v. págs. 118-119) en el interior de la membrana de la vesícula secretora. De este modo, en la médula suprarrenal los gránulos secretores almacenan tanto la adrenalina como la noradrenalina antes de su secreción.

La síntesis de adrenalina está controlada por el eje CRH-ACTH-cortisol a dos niveles. En primer lugar, la ACTH estimula la síntesis de L-dopa y noradrenalina. En segundo lugar, el cortisol transportado desde la corteza suprarrenal mediante la circulación portal hasta la médula regula al alza la PNMT contenida en las células cromafines. El resultado es la sinergia entre el eje CRH-ACTH-cortisol

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N50-5 Feniletanolamina-*N*-metiltransferasa

Colaboración de Gene Barrett

La PNMT es la enzima que cataliza la última etapa (la adición de un grupo metilo) de la síntesis de adrenalina. La PNMT también se encuentra en pequeñas cantidades en las células ganglionares del corazón y del SNC.

También el riñón posee una enzima que es *N*-metiltransferasa, pero es distinta de la PNMT. La forma renal de *N*-metiltransferasa también se encuentra en el hígado (quizás junto con una pequeña cantidad de PNMT).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

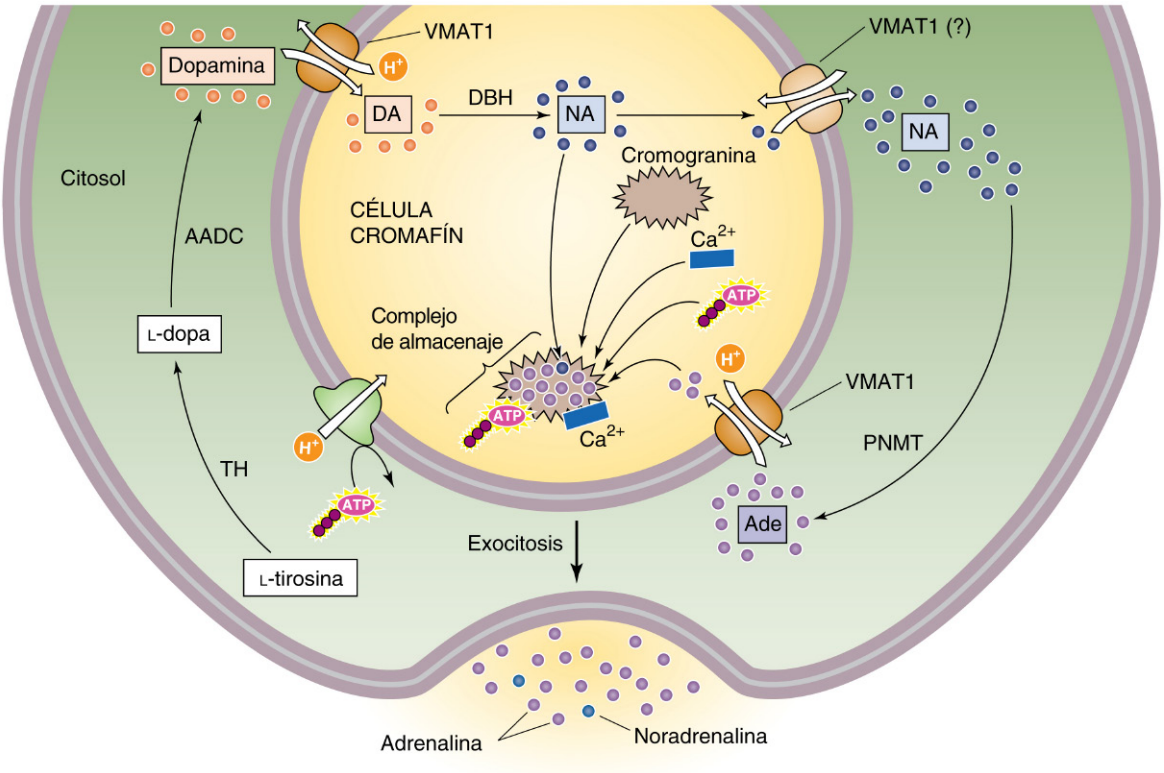


Figura 50-9 Síntesis de catecolaminas en el interior de la célula. La célula cromafín sintetiza y almacena adrenalina en una secuencia de cuatro etapas enzimáticas y tres etapas de transporte. AADC, aminoácido descarboxilasa; Ade, adrenalina; DA, dopamina; DBH, dopamina β-hidroxilasa; NA, noradrenalina; TH, tirosina hidroxilasa.

y el eje simpático-adrenalina. De este modo, el factor estresante detectado y propagado por el eje CRH-ACTH-cortisol prolonga la respuesta de la adrenalina.

De forma análoga a los gránulos secretores que se encuentran en las neuronas simpáticas posganglionares, los gránulos secretores de la médula suprarrenal contienen altas concentraciones de catecolaminas (hasta 0,5 M). Estas catecolaminas (junto con el ATP y el Ca^{2+}) se unen a las proteínas granulares llamadas **cromograninas** y de este modo no poseen actividad osmótica cuando se encuentran en el interior de las vesículas de almacenamiento. Las cromograninas son las responsables de la densidad del núcleo denso de las vesículas. En los seres humanos predomina la cromogranina B. La liberación de catecolaminas se desencadena bajo el control del SNC. La ACh liberada por las neuronas preganglionares de los nervios esplácnicos actúa sobre los receptores nicotínicos de ACh, despolarizando las células cromafines posganglionares. Esta despolarización estimula la apertura de los canales de Ca^{2+} voltaje-dependientes, un proceso que eleva la concentración intracelular de Ca^{2+} e induce la liberación de adrenalina por exocitosis. La secreción de catecolaminas suprarrenales se asocia a la liberación de ATP y de proteínas granulares. La liberación de cromogranina A se ha usado como indicador de la actividad de la médula suprarrenal. En la circulación, las catecolaminas se disocian del complejo de unión para actuar libremente sobre los tejidos diana.

La antigua descripción de la reacción de lucha o huida como respuesta al estrés (v. pág. 347) sirve de ejemplo del control central ejercido sobre la función suprarrenal. Un organismo que se enfrenta a una amenaza externa importante responde con la liberación, accionada a nivel central, de hormonas suprarrenales, así como con la activación de otros elementos del sistema nervioso simpático. Esta respuesta incluye el aumento de la frecuencia y contractilidad cardíaca, la movilización de los depósitos de combustible en el músculo y la grasa, la piloerección, la dilatación pupilar y un mayor tono de los esfínteres intestinales y vesicales. Cada respuesta está adaptada de alguna forma para enfrentarse con éxito a la amenaza percibida. Esta respuesta neuroendocrina combinada se activa en pocos segundos. Las catecolaminas secretadas actúan muy rápido una vez llegan a sus tejidos diana.

Las acciones biológicas de las catecolaminas son muy breves; en el caso de la adrenalina, su duración es de apenas 10 segundos. Las catecolaminas circulantes son degradadas en primer lugar por la **catecol-*O*-metiltransferasa (COMT),** que se encuentra abundantemente en las células endoteliales y en el corazón, el hígado y los riñones (v. fig. 50-8B). La COMT convierte la adrenalina en metanefrina y la noradrenalina en normetanefrina. Una segunda enzima, la **monoaminooxidasa,** convierte estos metabolitos en ácido vanililmandélico (AVM). Posteriormente, el hígado y el intestino conjugan estos compuestos a sulfato (v. pág. 955) o glucuronato (v. pág. 955) para formar derivados que el riñón excreta en la orina. La determinación de la concentración de catecolaminas, metanefrinas y AVM en la orina sirve para calcular la producción total de

booksmedicos.org

booksmedicos.org

catecolaminas, tanto en la médula suprarrenal como en el sistema simpático.

Las catecolaminas se unen a los adrenorreceptores α y β de la superficie celular y actúan mediante proteínas G heterotriméricas

Muchas de las hormonas ya estudiadas tienen un receptor exclusivo en la superficie celular (p. ej., insulina, hormona paratiroidea, hormona del crecimiento, hormona estimulante de la tiroides) o en el interior de la célula (p. ej., hormonas tiroideas, cortisol). Otras hormonas (p. ej., ADH) y neurotransmisores (p. ej., ACh y glutamato) pueden unirse a más de un tipo de receptor, cada uno de los cuales actúa mediante distintos procesos de transducción de señales. En el caso de las catecolaminas, la situación es aún más compleja. La adrenalina y la noradrenalina pueden unirse a más de un tipo de receptor adrenérgico, o **adrenorreceptor,** todos los cuales son GPCR. A la inversa, cada adrenorreceptor por lo general puede unirse tanto a la adrenalina como a la noradrenalina, aunque con distinta afinidad. Robert J. Lefkowitz y Brian K. Kobilka compartieron el Premio Nobel de Química en 2012 por su trabajo sobre los GPCR, incluidos los adrenorreceptores. N50-6

A finales de la década de 1940, Raymond Ahlquist descubrió que la adrenalina y los análogos de la adrenalina podían tener efectos tanto excitadores como inhibidores, dependiendo del tejido. Esta propiedad dio lugar a la denominación de receptores α-adrenérgicos (asociados principalmente con la estimulación) y receptores β-adrenérgicos (asociados principalmente con la inhibición). Además, ciertos fármacos eran capaces de bloquear de forma selectiva los efectos α y β. Se demostró que esta dicotomía era demasiado simplista cuando se observó que las acciones de ciertos fármacos con actividad α pura o β pura se podían bloquear en algunos tejidos, pero no en otros; esta variabilidad de la respuesta sugería que la respuesta del tejido estaba determinada por un *subtipo* de receptor α o β.

Ahora se sabe que existen al menos tres tipos de receptores β y dos tipos de receptores α (v. tabla 14-2), así como varios subtipos dentro de estas clases principales. Estos receptores difieren en su estructura primaria y en los tipos de proteínas G que se asocian al receptor. Los distintos receptores β se acoplan a proteínas G heterotriméricas estimuladoras ($G\alpha_s$) que *estimulan* la adenilatociclasa, aumentando los niveles de AMPc (v. pág. 53), el principal mediador intracelular de la activación β. Los adrenorreceptores α_2 se asocian a otras proteínas G ($G\alpha_i$) que *inhiben* la adenilatociclasa, inhibiendo la concentración intracelular de AMPc en los tejidos diana. Los receptores α_1 se acoplan a otra proteína G heterotrimérica ($G\alpha_q$) que activa la PLC (v. pág. 58) y de este modo aumenta la concentración intracelular de IP_3 y Ca^{2+} en los tejidos diana.

La identificación de los diversos subtipos de adrenorreceptores ha originado un despliegue de agentes farmacológicos que bloquean o estimulan alguno de estos subtipos de receptores. Algunos fármacos son inespecíficos y afectan a varios subtipos de receptores; otros bloquean de forma específica un único subtipo. La importancia clínica de un fármaco dependerá del espectro de su actividad. Por ejemplo, un fármaco que bloquee selectivamente la respuesta vasoconstrictora a la noradrenalina podría ser un antihipertensivo muy útil, pero esta utilidad podría verse limitada en caso de que también bloquee la contracción del músculo liso de la vejiga.

El eje SNC-adrenalina controla múltiples funciones de manera integrada

Las acciones del sistema nervioso simpático (v. cap. 14) sobre el control de la presión arterial (v. pág. 539), la frecuencia cardíaca (v. pág. 539), la sudoración (v. pág. 1218), la micción (v. pág. 736) y la resistencia de las vías respiratorias (v. pág. 620) se comentan detalladamente en otros capítulos, como se indica. En este solo se mencionan algunas de las acciones atribuidas exclusivamente a la liberación suprarrenal de catecolaminas que integran distintas funciones corporales como parte de la respuesta al estrés. Estas actividades mediadas por las suprarrenales no se producen de forma aislada, sino que suelen ir acompañadas de una descarga simpática noradrenérgica generalizada.

En respuesta al estrés por el simple **ejercicio** (v. págs. 583 y 1210) aumenta el flujo de sangre que llega al músculo; se cree que la adrenalina circulante tiene una gran importancia en esta respuesta. La adrenalina circulante también relaja el músculo liso bronquial para satisfacer la demanda de una mayor ventilación y, al combinarse con el aumento del flujo de sangre, incrementa el aporte de oxígeno al músculo que realiza el ejercicio. De forma parecida, para mantener la actividad muscular, sobre todo al comienzo del ejercicio, la adrenalina que actúa mediante el adrenorreceptor β activa la degradación de glucógeno muscular para disponer de una fuente inmediata de combustible para la contracción muscular (v. pág. 1182). La adrenalina también activa la lipólisis en el tejido adiposo (v. pág. 1182) para proporcionar ácidos grasos en caso de que se requiera una actividad muscular más prolongada. En el hígado, como en el músculo, la adrenalina activa la glucogenólisis, de forma que se mantenga el aporte de glucosa a la sangre.

Además de mejorar el flujo de sangre y la ventilación, la respuesta integrada al ejercicio aumenta la disponibilidad de combustible al reducir los niveles de insulina. La adrenalina circulante, al actuar a través del adrenorreceptor β, *estimula* la secreción de insulina (v. pág. 1041). Sin embargo, durante el ejercicio, la inervación autónoma local, que actúa mediante un adrenorreceptor α del páncreas, *inhibe* este efecto de manera que los niveles de insulina descienden. Los efectos netos son favorecer la glucogenólisis y permitir que el músculo aumente su trabajo, al tiempo que se mantiene la glucemia para no comprometer el funcionamiento del cerebro. Una persona que huye no solo debe correr, sino que debe saber *hacia dónde* correr.

A diferencia de lo que sucede en otros tejidos glandulares, no existe un circuito endocrino de retroalimentación que dirija la secreción de hormonas por la médula suprarrenal. El control de la secreción de catecolaminas reside en el SNC. Este principio queda demostrado por los cambios en la secreción de adrenalina producidos incluso por una leve **hipoglucemia.** El SNC detecta un descenso en la concentración plasmática de glucosa por debajo de ~3,5 mM (concentración normal, ~5,5 mM), lo que desencadena una respuesta simpática central que aumenta la descarga de las fibras preganglionares del plexo celíaco. Este flujo simpático de salida suprime la secreción de insulina endógena mediante el mecanismo α-adrenérgico explicado antes, favoreciendo el aumento de la concentración plasmática de glucosa. Este flujo simpático de salida hacia la médula suprarrenal también desencadena una liberación considerable de adrenalina que, mediante los adrenorreceptores β del hígado, estimula la glucogenólisis hepática. Esta respuesta contribuye a que la concentración plasmática de glucosa vuelva a sus niveles normales. Al recuperarse la normoglucemia, se reduce el flujo simpático central de salida hacia la médula suprarrenal (cuadro 50-5).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N50-6 Robert J. Lefkowitz y Brian K. Kobilka

Puede obtener más información sobre Robert Lefkowitz y Brian Kobilka y el trabajo que les hizo merecedores del Premio Nobel en el siguiente enlace: http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2012/ (consultado en septiembre de 2014).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CUADRO 50-5 Feocromocitoma

Los impresionantes efectos biológicos de las catecolaminas quedan ejemplificados en los pacientes con feocromocitoma. Un **feocromocitoma** es un tumor relativamente poco frecuente producido por la hiperplasia o, rara vez, neoplasia de tejido medular suprarrenal o de tejido cromafín extrasuprarrenal que no involucionó tras el parto. Estos tumores, que pueden ser benignos o malignos, fabrican catecolaminas al igual que la médula normal, pero sin regulación de ningún tipo. Los pacientes con feocromocitomas suelen mostrar una gran cantidad de síntomas, como es de esperar en un sistema hormonal de tan amplio alcance. Entre los datos clínicos destacan: hipertensión paroxística (súbita), taquicardia, cefalea, episodios de sudoración, ansiedad, temblores e intolerancia a la glucosa. La clave para diagnosticar este trastorno es una anamnesis detallada, los datos de la exploración física que indiquen un exceso de tono adrenérgico y la determinación analítica de unas cantidades elevadas de catecolaminas y sus metabolitos tanto en la sangre como en la orina. Una vez que el análisis químico de los metabolitos confirma la presencia de un feocromocitoma, en ocasiones se puede localizar el tumor en una de las glándulas suprarrenales y extirparlo. En raras ocasiones ambas glándulas se encuentran afectadas y se requiere una adrenalectomía bilateral. Posteriormente, estos pacientes deberán ser tratados con glucocorticoides y mineralocorticoides sustitutivos. No se administra tratamiento alguno para reemplazar la función *medular* suprarrenal. No se sabe bien si estos sujetos reaccionan menos a los estímulos externos que desencadenan la respuesta de lucha o huida.

BIBLIOGRAFÍA

La lista de referencias está disponible en www.StudentConsult.com.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

BIBLIOGRAFÍA

Libros y revisiones

Autelitano DJ, Lundblad JR, Blum M, Roberts JL. Hormonal regulation of POMC gene expression. Annu Rev Physiol 1989;51:715-26.

Burnstein KL, Cidlowski JA. Regulation of gene expression by glucocorticoids. Annu Rev Physiol 1989;51:683-99.

Fitzsimons JT. Angiotensin, thirst, and sodium appetite. Physiol Rev 1998;78:583-686.

Funder JW. Glucocorticoid and mineralocorticoid receptors: Biology and clinical relevance. Annu Rev Med 1997;48:231-40.

Young JB, Landsberg L. Catecholamines and the adrenal medulla. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR, editors. Williams Textbook of Endocrinology. 9th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1998. p. 665-728.

Artículos de revista

Ahlquist R. A study of the adrenotropic receptors. Am J Physiol 1948;153:586-600.

Choi M, Scholl UI, Yue P, et al. K^+ channel mutations in adrenal aldosterone-producing adenomas and hereditary hypertension. Science 2011;331:768-72.

Douma S, Petidis K, Doumas M, et al. Prevalence of primary hyperaldosteronism in resistant hypertension: A retrospective observational study. Lancet 2008;371:1921-6.

Fevold HR. Regulation of the adrenal cortex secretory pattern by adrenocorticotropin. Science 1967;156:1753-5.

Gordon RD. Primary aldosteronism. J Endocrinol Invest 1995;18:495-511.

Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids—new mechanisms for old drugs. N Engl J Med 2005;353(16):1711-23.

Smith GW, Aubry JM, Dellu F, et al. Corticotropin releasing factor receptor 1–deficient mice display decreased anxiety, impaired stress response, and aberrant neuroendocrine development. Neuron 1998;20:1093-102.

Turnbull AV, Rivier C. Corticotropin-releasing factor (CRF) and endocrine responses to stress: CRF receptors, binding protein, and related peptides. Proc Soc Exp Biol Med 1997;215:1-10.

Weitzman ED, Fukushima D, Nogeire C, et al. Twenty-four hour pattern of the episodic secretion of cortisol in normal subjects. J Clin Endocrinol Metab 1971;33:14-22.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CAPÍTULO 51

EL PÁNCREAS ENDOCRINO

Eugene J. Barrett

Los islotes de Langerhans constan de tejido endocrino y paracrino

El páncreas contiene dos tipos de glándulas: 1) glándulas exocrinas, que secretan enzimas digestivas (v. pág. 882) y HCO_3^- (v. págs. 885-886) a la luz intestinal, y 2) glándulas endocrinas, llamadas *islotes de Langerhans*. Estos islotes se encuentran diseminados por el páncreas; en conjunto, constituyen solo el 1-2% de su masa.

El páncreas humano normal contiene entre 500.000 y varios millones de islotes. Los islotes pueden ser ovales o esféricos y miden entre 50 y 300 µm de diámetro. Contienen al menos cuatro tipos de células secretoras (células α, células β, células δ y células F), además de distintos elementos vasculares y neurales (fig. 51-1 y tabla 51-1). Las **células β** secretan insulina, proinsulina, péptido C y una proteína descrita recientemente, la amilina (o IAPP, *islet amyloid polypeptide*). Las células β son el tipo más abundante de células secretoras de los islotes; se distribuyen por todo el islote, aunque abundan especialmente en el centro. Las **células α** secretan principalmente glucagón, las **células δ** secretan somatostatina y las **células F** (también llamadas células productoras de polipéptido pancreático) secretan polipéptido pancreático.

Los islotes se encuentran ricamente vascularizados (el flujo sanguíneo por gramo de tejido es >5 veces superior al del miocardio) y reciben inervación tanto simpática como parasimpática. Estas células también pueden comunicarse entre ellas, influyéndose mutuamente en su secreción. Estos nexos de comunicación pueden agruparse en tres categorías:

1. **Comunicación humoral.** La irrigación transcurre desde el centro hacia la periferia del islote y transporta glucosa y otros secretagogos. En las ratas (y menos llamativamente en los seres humanos), las células β son más abundantes en el centro del islote, mientras que las células α y δ abundan más en la periferia. Las células de un islote determinado pueden influir en la secreción de otras células a medida que la sangre circula hacia el exterior del islote llevando el producto hormonal secretado por cada tipo celular. Por ejemplo, el glucagón es un potente secretagogo de la insulina, la insulina inhibe moderadamente la liberación de glucagón, y la somatostatina es un potente inhibidor de la secreción tanto de insulina como de glucagón (así como de la secreción de hormona del crecimiento y de otras hormonas no producidas en los islotes).
2. **Comunicación de célula a célula.** Las células de los islotes están conectadas tanto por uniones estrechas como por uniones en hendidura. Las células de un islote se comunican a través de las uniones en hendidura, lo que puede ser importante para regular la secreción de insulina y de glucagón.
3. **Comunicación neural.** La secreción de los islotes se encuentra regulada por las divisiones simpática y parasimpática del sistema nervioso autónomo (SNA). La estimulación colinérgica incrementa la secreción de insulina. La estimulación adrenérgica puede tener un efecto estimulador o inhibidor, según predomine la estimulación β-adrenérgica (estimuladora) o α-adrenérgica (inhibidora) (v. pág. 1033). N51-1

Estos tres mecanismos de comunicación permiten un riguroso control de la síntesis y secreción de las hormonas en los islotes.

INSULINA

El descubrimiento de la insulina fue uno de los acontecimientos más apasionantes y espectaculares de la historia de la fisiología y el tratamiento endocrinos. En Estados Unidos y Europa, ~1 de cada 600 niños desarrolla diabetes mellitus insulinodependiente (DMID) o diabetes tipo 1. En Asia oriental, sin embargo, la prevalencia es solo de 1 por cada 10.000. Antes de 1922, todos los niños diabéticos fallecían 1 o 2 años después del diagnóstico. Se trataba de una enfermedad atroz; los niños adelgazaban a pesar de alimentarse correctamente, cada vez se mostraban más débiles y caquécticos, contraían numerosas infecciones y acababan falleciendo por acidosis. No existía ningún tratamiento disponible y había pocas perspectivas al respecto. Se sabía que en esta enfermedad se encontraban elevados los niveles de azúcar en la sangre, pero poco más se conocía de su patogenia.

En 1889, Minkowski y von Mering demostraron que al extirpar el páncreas a perros, estos desarrollaban hiperglucemia, micción excesiva, sed, pérdida de peso y finalmente la muerte; en resumen, un síndrome muy parecido a la diabetes tipo 1. A raíz de esto, un grupo de investigadores del Departamento de Fisiología de la Universidad de Toronto prepararon extractos de páncreas y comprobaron su capacidad para reducir la concentración plasmática de glucosa en perros pancreatectomizados. Tras meses de continuos fracasos, estos investigadores se mantuvieron en la creencia de que los extractos podrían ser provechosos. Finalmente, en invierno de 1921, Frederick Banting (un cirujano) y Charles Best (que en aquel momento era estudiante de medicina) pudieron demostrar que un extracto acuoso de páncreas era capaz de reducir la glucemia y prolongar la supervivencia en un perro pancreatectomizado. N51-2 Dos meses más tarde se consiguió reducir la glucemia en un joven diabético con un extracto más purificado. A finales de 1923 se preparaba insulina (como se denominó a la hormona de los islotes) a partir de páncreas bovino y porcino a escala industrial, y los pacientes diabéticos de todo el mundo recibieron un

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N51-1 Efectos antagónicos de los receptores α- y β-adrenérgicos sobre la secreción de insulina

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

En la página 1033 se explica que la norma general por la que se rigen los receptores α- y β-adrenérgicos (identificados por Raymond Ahlquist) es que la activación α provoca estimulación, mientras que la activación β produce inhibición. En los islotes pancreáticos el patrón es exactamente el contrario, como se comenta en el texto.

N51-2 Frederick Banting y Charles Best

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

En 1923, dos años después de que Frederick Banting (un joven profesor universitario que había terminado la carrera 5 años antes) y Charles Best (un estudiante de medicina de 22 años que trabajaba en el laboratorio de Banting) descubriesen la insulina en la Universidad de Toronto, se concedió el Premio Nobel de Fisiología o Medicina a Frederick Banting y al responsable del equipo de investigación y director del departamento de Banting, John Macleod. El corto período de tiempo transcurrido entre el descubrimiento y la entrega del premio es indicativo de la enorme importancia del descubrimiento.

Una anécdota curiosa es que Frederick Banting protestó por la concesión del Premio Nobel a John Macleod y entregó la mitad de la dotación económica del premio a Charles Best.

BIBLIOGRAFÍA

Banting FG, Best CH. Pancreatic extracts, 1922. J Lab Clin Med 1990;115:254-72.

Banting FG, Best CH, Collip JB, et al. Pancreatic extracts in the treatment of diabetes mellitus: Preliminary report, 1922. CMAJ 1991;145:1281-6.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

tratamiento eficaz. Frederick Banting y John Macleod recibieron en 1923 el Premio Nobel de Medicina por el descubrimiento de la insulina. N51-3

Desde entonces, la fisiología de la síntesis, secreción y acción de la insulina se ha estudiado más exhaustivamente que la de ninguna otra hormona. Ahora, casi un siglo más tarde, se conocen ampliamente las vías metabólicas mediante las que la insulina regula el metabolismo de los hidratos de carbono, los lípidos y las proteínas en sus principales dianas: el hígado, el músculo y el tejido adiposo. No obstante, se siguen estudiando intensamente la secuencia de señales intracelulares que desencadenan la secreción de insulina por las células β del páncreas y el proceso de transducción de señales activado cuando la insulina se une a un receptor en la membrana plasmática de los tejidos diana.

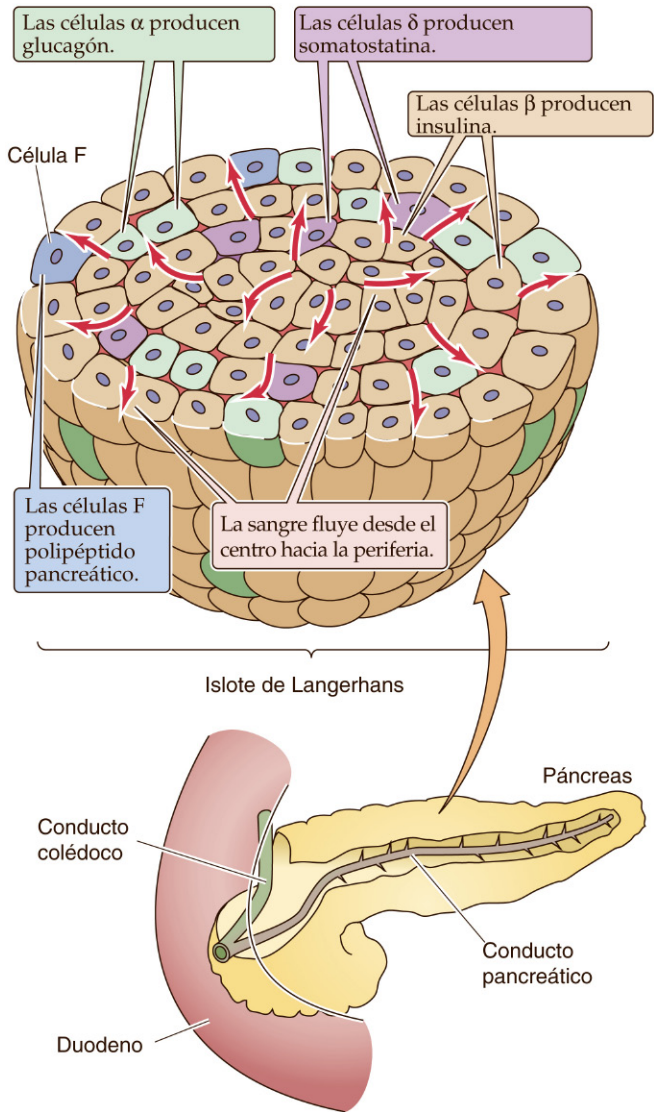


Figura 51-1 Islote de Langerhans. La distribución de los tipos celulares representa a los islotes del ~90% del páncreas humano, que deriva embriológicamente de la yema pancreática dorsal. En los otros islotes (no mostrados) predominan las células F.

TABLA 51-1 Productos de las células de los islotes pancreáticos

TIPO CELULAR	PRODUCTO
δ	Glucagón
β	Insulina Proinsulina Péptido C Amilina
δ	Somatostatina
F	Polipéptido pancreático

La insulina repone las reservas de combustible del músculo, el hígado y el tejido adiposo

¿Qué hace la insulina? Dicho sucintamente, la insulina integra de forma eficaz el metabolismo del combustible del cuerpo, ya sea en épocas de ayuno o durante la ingesta (tabla 51-2). Cuando un individuo está *en ayunas,* la célula β secreta menos insulina. Al disminuir los niveles de insulina se movilizan los lípidos del tejido adiposo y los aminoácidos de los depósitos proteínicos en el músculo y otros tejidos. Estos lípidos y aminoácidos proporcionan combustible para la oxidación y sirven de precursores para la cetogénesis y gluconeogénesis hepáticas, respectivamente. Durante la *ingesta,* la secreción de insulina aumenta inmediatamente, lo que reduce la movilización de los depósitos endógenos de combustible y estimula la asimilación de hidratos de carbono, lípidos y aminoácidos por parte de los tejidos diana sensibles a la insulina. De este modo, la insulina estimula los tejidos para reponer las reservas de combustible durante épocas de ayuno.

Gracias a su capacidad para regular la movilización y almacenamiento de combustible, la insulina mantiene la concentración plasmática de glucosa dentro de unos límites estrictos. Esta regulación permite que el sistema nervioso central (SNC) reciba un aporte continuo de glucosa, necesaria para mantener la función cortical. En organismos superiores, si la concentración plasmática

TABLA 51-2 Efectos de los estados nutricionales

PARÁMETRO	TRAS 24 HORAS DE AYUNO	2 HORAS DESPUÉS DE UNA COMIDA MIXTA
[Glucosa] plasmática, mg/dl mM	60-80 3,3-4,4	100-140 5,6-7,8
[Insulina] plasmática, μU/ml	3-8	50-150
[Glucagón] plasmática, pg/ml	40-80	80-200
Hígado	↑ Glucogenólisis ↑ Gluconeogénesis	↓ Glucogenólisis ↓ Gluconeogénesis ↑ Síntesis de glucógeno
Tejido adiposo	Movilización de lípidos para utilizar como combustible	Síntesis de lípidos
Músculo	Metabolismo de lípidos Degradación de proteínas y exportación de aminoácidos	La glucosa se oxida o se almacena en forma de glucógeno Conservación de proteínas

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N51-3 Frederick Banting y John Macleod

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

Para obtener más información sobre Frederick Banting y John Macleod y el trabajo que les hizo merecedores del Premio Nobel, visite: http://nobelprize.org/medicine/laureates/1923/index.html (consultado en octubre de 2014).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CUADRO 51-1 Manifestaciones clínicas de la hipoglucemia y la hiperglucemia

Hipoglucemia N51-4

Los primeros síntomas se deben sobre todo al sistema nervioso autónomo y comprenden palpitaciones, taquicardia, diaforesis, ansiedad, hiperventilación, inestabilidad, debilidad y hambre. La hiperglucemia más grave se manifiesta en forma de *neuroglucopenia,* con confusión, alteraciones de la conducta, alucinaciones, convulsiones, hipotermia, defectos neurológicos focales y coma.

Hiperglucemia

Entre las primeras manifestaciones se incluyen debilidad, poliuria, polidipsia, alteraciones de la visión, pérdida de peso y ligera deshidratación. En caso de hiperglucemia prolongada o grave (acompañada de acidosis metabólica o cetoacidosis diabética), las manifestaciones consisten en la respiración de Kussmaul (respiración profunda y rápida; v. pág. 716), estupor, coma, hipotensión y arritmias cardíacas.

de glucosa (normalmente en torno a 5 mM) desciende por debajo de 2-3 mM (hipoglucemia; cuadro 51-1) incluso durante un breve período de tiempo, puede aparecer un cuadro de confusión, convulsiones y coma. A la inversa, unas concentraciones plasmáticas de glucosa elevadas de forma persistente son características de la diabetes. La *hiper*glucemia grave (glucemia >15 mM) produce una diuresis osmótica (v. cuadro 35-1) que, en caso de ser intensa, puede conducir a deshidratación, hipotensión y colapso cardiovascular.

Las células β sintetizan y secretan insulina

El gen de la insulina La insulina circulante procede exclusivamente de las células β de los islotes pancreáticos. Es codificada por un único gen situado en el brazo corto del cromosoma 11. La exposición de los islotes a la glucosa estimula la síntesis y secreción de insulina. Aunque el proceso no se conoce bien por completo, esta estimulación requiere que la glucosa se metabolice.

Síntesis de insulina El producto de la transcripción del gen de la insulina y su posterior procesamiento origina el ARN mensajero (ARNm) completo que codifica la **preproinsulina.** Empezando por su extremo 5′, este ARNm codifica un péptido señal y luego los dominios peptídicos B, C y A. La insulina es una *proteína secretada* (v. págs. 34-35). Cuando la preprohormona todavía está sintetizándose, al entrar en el retículo endoplásmico rugoso el péptido señal de unos 24 aminoácidos se escinde del resto de la proteína. El resultado es la **proinsulina** (fig. 51-2), que consta de los dominios B, C y A. Cuando la cara *trans* del aparato de Golgi empaqueta la proinsulina y crea gránulos secretores, las proteasas comienzan a escindir lentamente la molécula de proinsulina en dos lugares, y así escinden el péptido C, de 31 aminoácidos. La molécula resultante de insulina tiene dos cadenas peptídicas, denominadas **cadenas A y B,** unidas por dos puentes disulfuro. La molécula madura de insulina tiene en total 51 aminoácidos, 21 en la cadena A y 30 en la cadena B. En el gránulo secretor, la insulina se asocia con zinc. La vesícula secretora contiene esta insulina, así como proinsulina y péptido C; las tres sustancias se liberan a la sangre portal cuando la glucosa estimula la célula β.

Secreción de insulina, proinsulina y péptido C El péptido C no tiene ninguna función biológica conocida, pero, al secretarse en una proporción molar 1:1 junto con la insulina, constituye un valioso indicador de la secreción de insulina. La proinsulina posee

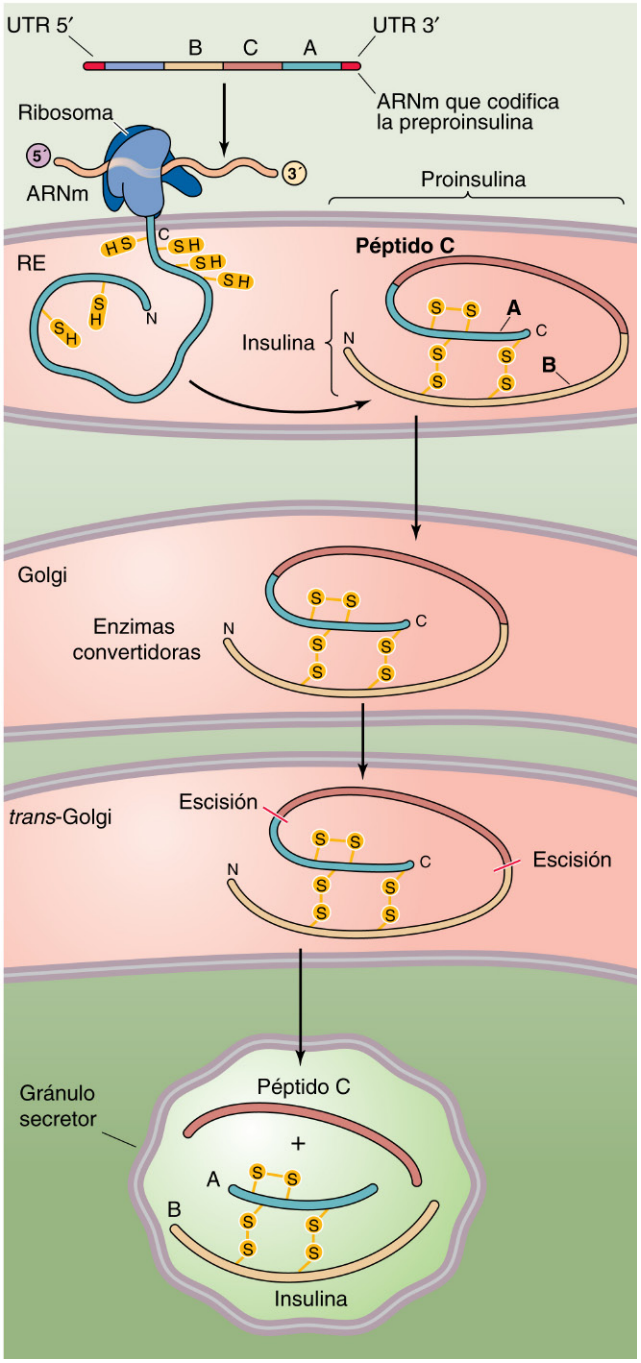


Figura 51-2 Síntesis y procesamiento de la molécula de insulina. El ARNm maduro del producto del gen de la insulina contiene una región no traducida (UTR) 5′; las secuencias de nucleótidos que codifican un péptido señal de 24 aminoácidos, así como los dominios peptídicos B, C y A; y una UTR 3′. El conjunto de péptido señal y dominios B, C y A constituye la preproinsulina. Durante la traducción del ARNm, el péptido señal se corta en la luz del retículo endoplásmico (RE) rugoso. Lo que queda es la proinsulina, que consta de los dominios B, C y A. Comenzando en la parte *trans* del aparato de Golgi, las proteasas escinden la proinsulina en dos sitios, liberando el péptido C y la molécula madura de insulina, que contiene las cadenas B y A conectadas por dos puentes disulfuro. El gránulo secretor contiene cantidades equimolares de insulina y péptido C, así como una pequeña cantidad de proinsulina. Durante la secreción, todos estos componentes se liberan al espacio extracelular.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N51-4 Hipoglucemia

Colaboración de Eugene Barrett

La hipoglucemia, que de manera simplista puede considerarse el estado opuesto a la diabetes mellitus, tiene muchas posibles causas. Quizás la situación más habitual es un paciente con diabetes tipo 1 que se salta una comida o que no ajusta la dosis de insulina cuando va a hacer ejercicio. Muchos pacientes diabéticos que intentan mantener un control estricto de su glucemia sufren con frecuencia reacciones hipoglucémicas, que aprenden a coartar rápidamente comiendo algo rico en hidratos de carbono. Los pacientes con diabetes tipo 2 que toman una dosis excesiva de sulfonilureas también corren el riesgo de una hipoglucemia grave, que puede necesitar un tratamiento continuado durante varios días, ya que la vida media de algunos de estos fármacos es bastante larga.

En el capítulo 50 se explica que la adrenalina (al actuar como agonista β-adrenérgico) es un agente hiperglucemiante, es decir, favorece la glucogenólisis en el hígado y en el músculo (v. pág. 1033). A pesar de eso, los **β-bloqueantes** rara vez producen hipoglucemias en sujetos sanos, ya que estas personas pueden regular correctamente su secreción de insulina. Sin embargo, dado que los β-bloqueantes pueden enmascarar la respuesta adrenérgica precoz a una hipoglucemia leve (sudoración, taquicardia, temblores), los pacientes diabéticos que estén tratados tanto con insulina como con β-bloqueantes suelen evolucionar hacia una hipoglucemia grave sin darse cuenta. Otro fármaco que puede inducir hipoglucemia es la **pentamidina,** que se usa para tratar la neumonía por *Pneumocystis jiroveci.* La pentamidina afecta a las células β, provocando una liberación aguda y excesiva de insulina, con la consiguiente hipoglucemia.

Los pacientes alcohólicos están expuestos a un riesgo de hipoglucemia alto. El etanol suprime la gluconeogénesis y los depósitos hepáticos de glucógeno pueden encontrarse reducidos debido a malnutrición. Otras enfermedades graves que pueden producir hipoglucemia persistente son la enfermedad hepática, la insuficiencia renal y algunos tumores grandes que produzcan algún péptido inductor de hipoglucemia, normalmente IGF-2. Con menor frecuencia se puede desarrollar un **insulinoma,** que es un tumor de células de los islotes (normalmente benigno) que libera altas cantidades de insulina sin control al torrente sanguíneo.

Muchos sujetos se quejan de hipoglucemia posprandial, con frecuencia denominada *hipoglucemia reactiva.* Tras muchos años de escepticismo, en la actualidad los investigadores creen que al menos algunos de estos pacientes sí presentan verdaderos síntomas de hipoglucemia a las pocas horas de haber comido. No hay un nivel absoluto de glucosa con el que aparezcan los síntomas; muchas personas toleran unos niveles sumamente bajos de glucosa sin problema. Parece que es más bien la mayor *velocidad* con que desciende la glucemia tras la comida lo que provoca los síntomas. Una causa de glucemia posprandial puede ser un retraso en la liberación de insulina tras la comida. Así, las células β liberan demasiada insulina demasiado tarde tras la comida, por lo que la glucemia al principio se eleva de forma marcada y luego desciende rápidamente. En algunos pacientes puede que este defecto anuncie el desarrollo de diabetes mellitus.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

una actividad semejante a la insulina pero más moderada; es unas 20 veces menos potente que la insulina en base molar. Sin embargo, la célula β solo secreta una cantidad de proinsulina equivalente al 5% de la de insulina; por tanto, la proinsulina no ejerce ninguna función importante en la regulación de la glucemia.

La mayoría de la insulina (~60%) que se secreta a la circulación portal es eliminada en un primer paso hepático; en cambio, el hígado no capta el péptido C. Por ello, mientras que la medición de la concentración plasmática de insulina no se corresponde cuantitativamente con la insulina secretada, sí lo hace la medida del péptido C. El péptido C acaba eliminándose a través de la orina; la cantidad de péptido C excretado a lo largo de 24 horas es una medida aproximada de la cantidad de insulina liberada en ese período de tiempo.

La glucosa es el principal regulador de la secreción de insulina

En individuos sanos, la **concentración plasmática de glucosa** se mantiene dentro de unos márgenes sumamente estrictos. Tras una noche de ayuno, suele encontrarse entre 4 y 5 mM; la concentración plasmática de glucosa se eleva después de comer, pero aunque la comida sea muy copiosa no supera la concentración de 10 mM. Un ligero aumento de la concentración plasmática de glucosa provoca una elevación importante en la secreción de insulina y péptido C, y así aumenta la concentración plasmática de insulina, como demuestran los resultados de una **prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG),** que se muestran en la figura 51-3*A*. Por el contrario, un descenso en la concentración plasmática de glucosa de tan solo el 20% reduce en gran medida la concentración plasmática de insulina. El cambio en la concentración plasmática de glucosa producido como respuesta a la ingesta o al ayuno es el principal determinante de la secreción de insulina. En un paciente con diabetes mellitus tipo 1 debida a la destrucción de los islotes pancreáticos, una carga oral de glucosa provoca una respuesta de secreción de insulina mínima o nula, pero induce un aumento mucho mayor en la concentración plasmática de glucosa, que se mantiene durante mucho más tiempo (v. fig. 51-3*B*).

Una carga de glucosa de 0,5 g/kg de peso corporal administrada en forma de bolo *intravenoso* aumenta la concentración plasmática de glucosa mucho más deprisa que si se administra *por vía oral.* Esta rápida elevación de la concentración plasmática de glucosa da lugar a dos fases diferenciadas en la secreción de insulina (v. fig. 51-3C).

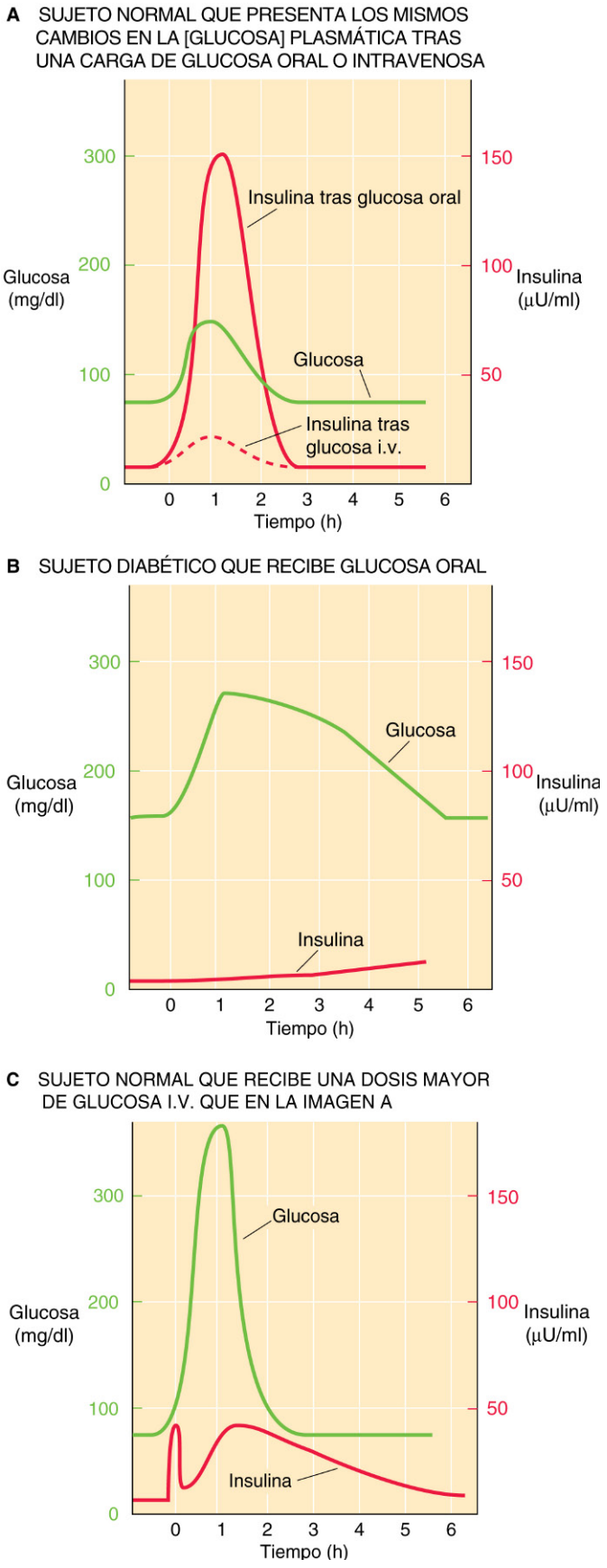


Figura 51-3 Resultados de la prueba de tolerancia a la glucosa. **A,** Cuando una persona consume una comida con glucosa (75 g), la concentración plasmática de glucosa *(curva verde)* asciende lentamente, reflejando la captación de glucosa por el intestino. Debido a ello, la concentración plasmática de insulina *(curva roja continua)* aumenta de forma abrupta. Al administrar una dosis baja de glucosa por vía intravenosa (i.v.) a lo largo del tiempo, de forma que reproduzca la curva verde, la concentración plasmática de insulina solo aumenta moderadamente *(curva roja discontinua).* La diferencia entre las respuestas de la insulina indicadas mediante las curvas rojas continua y discontinua se debe al «efecto incretina» de la ingesta oral de glucosa. **B,** En un paciente con diabetes tipo 1, la misma carga oral de glucosa utilizada en **A** hace que la concentración plasmática de glucosa aumente a un nivel superior y que se mantenga elevada durante más tiempo. Se diagnostica diabetes si el nivel plasmático de glucosa se encuentra por encima de 200 mg/dl a la segunda hora. **C,** Si se administra una gran carga de glucosa en forma de bolo intravenoso (0,5 g de glucosa/kg peso corporal, en forma de solución de glucosa al 25%), la concentración plasmática de glucosa aumenta mucho más deprisa que con la carga oral de glucosa. Al detectar un aumento rápido en la concentración de glucosa, las células β secretan en primer lugar parte de sus depósitos de insulina presintetizada. Después de esta «fase aguda», las células secretan tanto la insulina presintetizada como insulina de nueva síntesis en la «fase crónica».

booksmedicos.org

booksmedicos.org

La respuesta insulínica de fase aguda o primera fase solo dura entre 2 y 5 minutos, mientras que la respuesta de segunda fase dura tanto como tarden en normalizarse los niveles de glucemia. La insulina liberada durante la respuesta de fase aguda a la glucosa intravenosa procede de la insulina preformada empaquetada en las vesículas secretoras acopladas o cercanas a la membrana plasmática de la célula β. La respuesta insulínica de segunda fase también procede de la insulina preformada en las vesículas, con cierta colaboración de insulina de nueva síntesis. Uno de los primeros defectos metabólicos detectables que tiene lugar tanto en la diabetes tipo 1 como en la tipo 2 es la pérdida de la primera fase de la secreción de insulina, demostrable mediante una **prueba de tolerancia a la glucosa intravenosa.** Si un sujeto ingiere glucosa o una comida mixta, la concentración plasmática de glucosa aumenta mucho más despacio (como en la fig. 51-3*A*) porque la aparición de la glucosa en la sangre depende del vaciamiento gástrico y de la absorción intestinal. Dado que la concentración plasmática de glucosa aumenta tan despacio, no se puede distinguir la respuesta de fase aguda de la crónica, ya que solo se aprecia una única fase de secreción de insulina. Sin embargo, la respuesta total de insulina a una carga de glucosa oral supera la respuesta observada cuando unos cambios comparables en la glucemia son provocados por la administración intravenosa de glucosa (v. fig. 51-3A). Esta diferencia se denomina *efecto incretina* (cuadro 51-2).

El metabolismo de la glucosa por la célula β estimula la secreción de insulina

Las células β del páncreas captan y metabolizan glucosa, galactosa y manosa, todas las cuales pueden inducir la secreción de insulina por el islote. Otras hexosas que son transportadas a la célula β pero que no pueden metabolizarse (p. ej., 3-*O*-metilglucosa o 2-desoxiglucosa) no estimulan la secreción de insulina. Aunque la propia glucosa es el mejor secretagogo, algunos aminoácidos (sobre todo la arginina y la leucina) y pequeños cetoácidos (p. ej., α-cetoisocaproato, α-cetoglutarato), así como cetohexosas (fructosa), también pueden estimular débilmente la secreción de insulina. La única vía metabólica que comparten los aminoácidos y los cetoácidos con las hexosas es la *oxidación por el ciclo del ácido cítrico* (v. pág. 1185). Estas observaciones sugieren que el ATP generado en el metabolismo de estas diversas sustancias podría estar implicado en la secreción de insulina. Experimentalmente, la despolarización de la membrana de la célula del islote mediante el aumento de la concentración de K^+ extracelular induce la secreción de insulina.

A partir de estos datos, surge una imagen relativamente unificada que describe cómo distintos secretagogos desencadenan la secreción de insulina. La clave es la presencia de un canal de K^+ sensible a ATP y de un **canal de Ca^{2+} dependiente de voltaje** en la membrana de las células β del islote (fig. 51-4). El **canal de K^+ (K_{ATP};** v. pág. 198) es un octámero formado por cuatro canales Kir6.2 (v. pág. 196) y cuatro **receptores de sulfonilureas** (**SUR;** v. pág. 199; cuadro 51-3). La glucosa induce la liberación de insulina mediante un proceso con siete etapas:

Etapa 1: la glucosa accede a la célula β gracias al transportador de glucosa GLUT2 mediante difusión facilitada (v. pág. 114). Los aminoácidos entran a través de un grupo distinto de transportadores.

Etapa 2: en presencia de glucocinasa (la enzima que limita la velocidad de la glucólisis), la glucosa que entra a la célula sufre glucólisis y oxidación por el ciclo del ácido cítrico (v. pág. 1185), fosforilando ADP y aumentando la concentración intracelular de ATP. Algunos aminoácidos también entran en el ciclo del ácido cítrico. En ambos casos aumentan las siguientes proporciones: $[ATP]_i/[ADP]_i$, $[NADH]_i/[NAD^+]_i$ y $[NADPH]_i/[NADP^+]_i$ (NADH y NAD^+ son las formas reducida y oxidada

CUADRO 51-2 Insulina no humana y mutante

La clonación del gen de la insulina ha hecho posible un importante avance terapéutico: el uso de insulina humana recombinante para tratar la diabetes. La insulina humana fue la primera proteína recombinante disponible para uso clínico habitual. Antes de que estuviera disponible, la diabetes se trataba con insulina porcina o bovina, que difieren de la humana en uno y tres aminoácidos, respectivamente. Aunque sea pequeña, esta diferencia es suficiente para que la reconozca el sistema inmunitario, por lo que la mayoría de los pacientes tratados con insulina bovina o porcina desarrollaban anticuerpos frente a la insulina inyectada; en ocasiones, la reacción era lo suficientemente grave como para provocar una alergia franca a la insulina. Este problema prácticamente se superó al utilizar insulina humana.

La secuenciación del gen de la insulina no se ha acompañado de un mejor conocimiento de la génesis de las formas comunes de diabetes en el ser humano. Sin embargo, un pequeño grupo de pacientes diabéticos producen una molécula mutante de insulina con un único aminoácido sustituido en la cadena A o en la B. En todos los casos que se han descrito, estos cambios dan lugar a una molécula de insulina menos activa (~1% de la potencia de la insulina en base molar). Estos pacientes sufren intolerancia a la glucosa o diabetes franca, pero con unas concentraciones plasmáticas muy elevadas de insulina inmunorreactiva. En estos sujetos, la inmunorreactividad de la insulina no se ve afectada en el mismo grado que su bioactividad.

Además de dar a conocer estos tipos mutantes de insulina, la secuenciación del gen de la insulina ha permitido identificar un sitio polimórfico adyacente al extremo 5′ del gen de la insulina y para el que hay varios alelos comunes. En algunas poblaciones, ciertos polimorfismos se asocian a un mayor riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 1.

CUADRO 51-3 Sulfonilureas

Toda una clase de fármacos, las sulfonilureas, se utiliza para tratar a pacientes con diabetes tipo 2 o diabetes mellitus no insulinodependiente (DMNID). La diabetes tipo 2 se debe a dos defectos: 1) las células β siguen siendo capaces de producir insulina, pero no responden correctamente ante un aumento de la concentración plasmática de glucosa, y 2) los tejidos diana de la insulina se vuelven menos sensibles, o «resistentes», a la insulina.

Las sulfonilureas se descubrieron de forma accidental. Durante el desarrollo de las sulfamidas tras la Segunda Guerra Mundial, los investigadores observaron que unas sustancias químicas relacionadas, las sulfonilureas, provocaban hipoglucemia en los animales de laboratorio. Se descartó la utilidad como antibióticos de estas sustancias, pero en cambio demostraron su eficacia para tratar la hiperglucemia de la diabetes tipo 2. Las sulfonilureas mejoran la secreción de insulina al unirse a las subunidades SUR (v. pág. 199) de los canales K_{ATP} reduciendo así la probabilidad de que se abran. Esta acción aumenta la secreción de insulina estimulada por la glucosa (v. fig. 51-4). Al aumentar la secreción de insulina, las sulfonilureas vencen la resistencia a la insulina y reducen la glucemia en estos pacientes.

A diferencia de la insulina, que debe administrarse inyectada, las sulfonilureas se toman por vía oral, lo cual es preferible. Sin embargo, solo son útiles para tratar la diabetes tipo 2; las células β de los pacientes con diabetes tipo 1 se encuentran destruidas casi por completo, por lo que estos pacientes precisan un tratamiento que sustituya la insulina.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

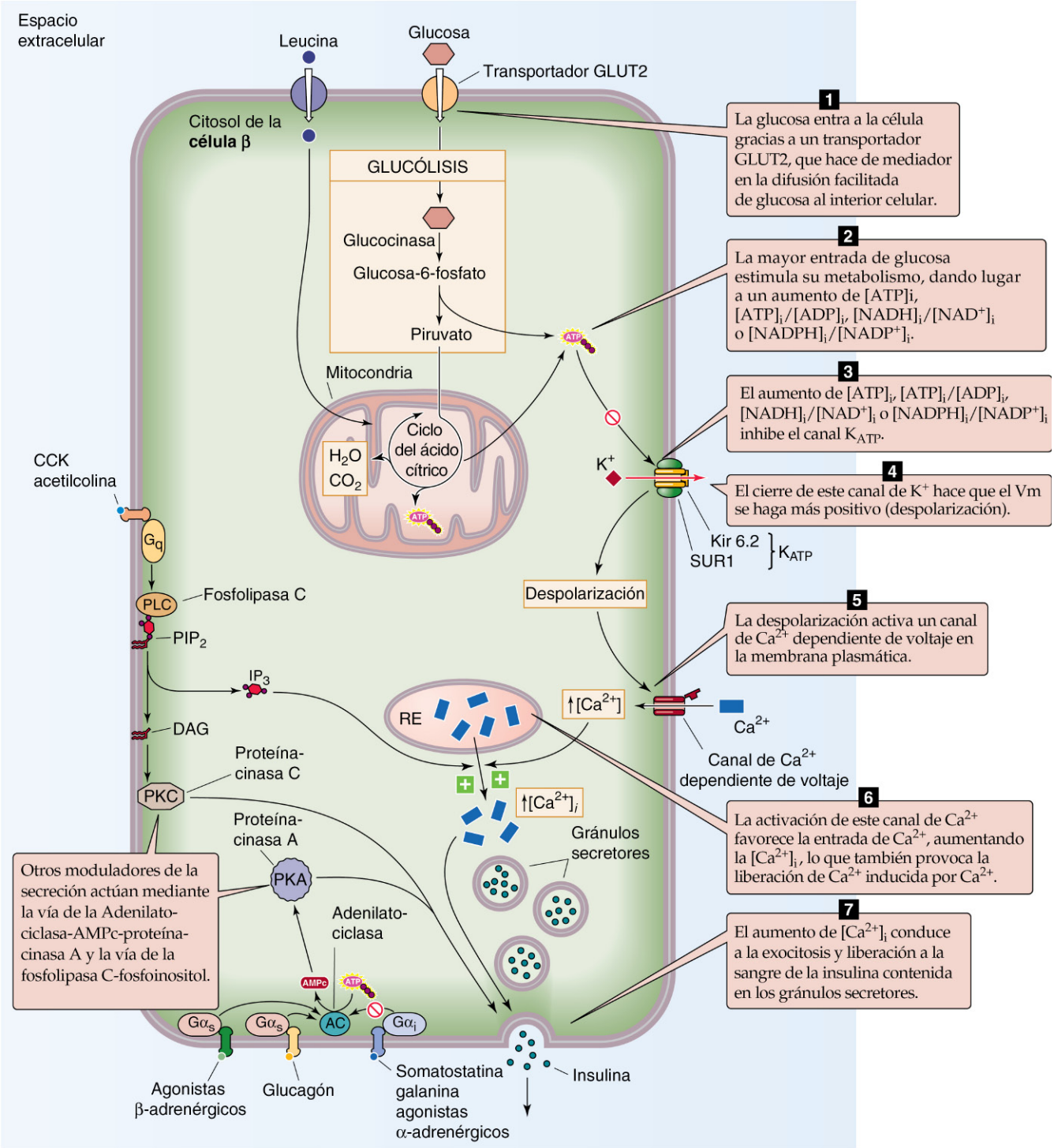


Figura 51-4 Mecanismos de secreción de insulina por la célula β del páncreas. El aumento del nivel extracelular de glucosa estimula la secreción de insulina por la célula β mediante las siete etapas esquematizadas en esta figura. Los azúcares que pueden metabolizarse (p. ej., galactosa y manosa) y ciertos aminoácidos (p. ej., arginina y leucina) también pueden estimular la fusión de vesículas que contienen insulina previamente sintetizada. Aparte de estas fuentes de combustible, ciertas hormonas (p. ej., glucagón, somatostatina, colecistocinina [CCK]) también pueden modular la secreción de insulina. IP_3, inositol 1,4,5-trisfosfato; PLC, fosfolipasa C; RE, retículo endoplásmico.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

de la nicotinamida-adenina-dinucleótido [NAD], y NADPH y $NADP^+$ son las formas reducida y oxidada del NAD fosfato). N51-5

Etapa 3: el aumento de la proporción $[ATP]_i/[ADP]_i$ o $[NADH]_i/[NAD^+]_i$ o $[NADPH]_i/[NADP^+]_i$ provoca el cierre de los canales K_{ATP} (v. pág. 198).

Etapa 4: al reducirse la conductancia del K^+ de la membrana celular, se despolariza la célula β (es decir, el potencial de membrana se hace menos negativo).

Etapa 5: esta despolarización activa los canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje (v. págs. 191-193).

Etapa 6: la mayor permeabilidad al Ca^{2+} provoca una mayor entrada de Ca^{2+} y un aumento del Ca^{2+} libre intracelular. Este aumento en la concentración de Ca^{2+} intracelular estimula una mayor liberación de Ca^{2+} inducida por Ca^{2+} (v. págs. 242-243).

Etapa 7: el aumento del Ca^{2+} intracelular, tal vez mediante la activación de la cascada de fosforilación Ca^{2+}-calmodulina, finalmente induce la liberación de insulina.

Otros secretagogos también pueden modular la secreción de insulina a través de la vía de la fosfolipasa C (v. pág. 58) o de la vía de la adenilato-ciclasa (v. pág. 53), además de la vía que se acaba de describir. Por ejemplo, el glucagón, que estimula la liberación de insulina, puede sortear completamente o en parte la vía de la glucosa/$[Ca^{2+}]_i$ al estimular la adenilato-ciclasa, aumentado así los niveles de AMPc y activando la proteína-cinasa A (PKA). A la inversa, la somatostatina, que inhibe la liberación de insulina, puede actuar mediante la inhibición de la adenilato-ciclasa.

La secreción de insulina es modulada por factores neurales y humorales

Los islotes se encuentran ricamente inervados por las divisiones simpática y parasimpática del SNA. Se piensa que las señales neurales tienen una importante función en la respuesta de las células β en varias situaciones. La estimulación **β-adrenérgica** aumenta la secreción de insulina por los islotes, mientras que la estimulación **α-adrenérgica** la inhibe (v. fig. 51-4). El isoproterenol, una catecolamina sintética agonista específica del receptor β-adrenérgico, es un potente estimulador de la liberación de insulina. Por el contrario, la noradrenalina y los agonistas sintéticos α-adrenérgicos inhiben la liberación de insulina, en estado basal y como respuesta a la hiperglucemia. Dado que las neuronas simpáticas postsinápticas del páncreas liberan noradrenalina, que estimula más los adrenorreceptores α que los β, la estimulación simpática mediada por los nervios celíacos inhibe la secreción de insulina. A diferencia de la estimulación α-adrenérgica, la estimulación **parasimpática** a través del nervio vago, que libera acetilcolina, aumenta la liberación de insulina.

Ejercicio El efecto de la regulación simpática sobre la secreción de insulina puede ser especialmente importante durante el ejercicio, cuando aumenta la estimulación adrenérgica de los islotes. El principal objetivo de la inhibición α-adrenérgica de la secreción de insulina durante el ejercicio es evitar la hipoglucemia. Al hacer ejercicio, el tejido muscular utiliza glucosa aunque la concentración plasmática de insulina sea baja. Si los niveles de insulina aumentan, la utilización de glucosa por parte del músculo aumentaría aún más, provocando hipoglucemia. Además, un aumento en la concentración de insulina inhibiría la lipólisis y la liberación de ácidos grasos desde los adipocitos, reduciendo así la disponibilidad de ácidos grasos, que el músculo podría utilizar como combustible alternativo a la glucosa (v. pág. 1211). Por último, una elevación de los niveles de insulina reduciría la producción de glucosa por el hígado. De este modo, la supresión de la secreción de insulina durante el ejercicio evita que el músculo capte un exceso de glucosa, que, si superase la capacidad hepática para producir glucosa, provocaría una hipoglucemia grave con afectación del cerebro (¡lo que haría que el ejercicio finalizase bruscamente!).

Ingesta de alimentos Otra situación importante en la que los factores neurales y humorales regulan la secreción de insulina es la alimentación. La ingesta de comida desencadena una serie compleja de señales neurales, endocrinas y nutricionales dirigidas a muchos tejidos del cuerpo. La *fase cefálica* (v. págs. 871 y 890) de la alimentación, que tiene lugar antes de ingerir la comida, estimula la secreción de ácido gástrico y aumenta ligeramente el nivel plasmático de insulina. Se cree que esta respuesta está mediada por el nervio vago, en ambos casos. Si no se ingiere comida de forma inminente, la concentración plasmática de glucosa desciende ligeramente y la secreción de insulina vuelve a suprimirse. Si se ingiere comida, la acetilcolina liberada por las fibras vagales posganglionares en los islotes aumenta la respuesta insulínica de la célula β a la glucosa.

Como ya se ha explicado, cuando un individuo ingiere una solución de glucosa, la cantidad total de insulina secretada es mayor que cuando esa misma cantidad de glucosa se administra por vía intravenosa (v. fig. 51-3A). Esta observación ha llevado a la búsqueda de factores entéricos o **incretinas** que aumentan la respuesta de las células β de los islotes a un estímulo oral de glucosa. Actualmente se conocen tres péptidos liberados por las células intestinales como respuesta al alimento que estimulan la secreción de insulina: la **colecistocinina** producida por las células I, el **péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1)** producido por las células L y el **polipéptido inhibidor gástrico** (**GIP,** también llamado péptido insulinotrópico dependiente de glucosa) producido por las células K. El GLP-1 (v. pág. 1051), que tal vez es la incretina más importante de las descubiertas hasta ahora, tiene una vida media en el plasma muy corta (<2 minutos), lo que limita su posible uso terapéutico. En la saliva del monstruo de Gila se ha hallado un péptido análogo del GLP-1, llamado exendina-4. Se ha aprobado un derivado sintético de larga duración de la exendina-4 (exenatida) como tratamiento de pacientes diabéticos, para mejorar la secreción de insulina y paliar las hiperglucemias. Al tratarse de un péptido, la exenatida no puede administrarse por vía oral, pero es eficaz por inyección subcutánea. Se han desarrollado fármacos que se administran por vía oral que inhiben la enzima dipeptidil-peptidasa 4, que degrada el GLP-1 nativo; estas *gliptinas* se comercializan para tratar la diabetes tipo 2.

En el laboratorio, las incretinas estimulan la secreción de insulina por parte de células de Langerhans aisladas, y la glucosa aumenta esta secreción aún más. La presencia de estas incretinas en la mucosa intestinal avisa a los islotes de que los nutrientes se están absorbiendo y «prepara» a las células β para que amplifiquen su respuesta a la glucosa. Además, la estimulación vagal de las células β prepara a los islotes para una respuesta amplificada.

El receptor de insulina es un receptor tirosina-cinasa

Una vez que la insulina se ha secretado en la sangre portal, llega en primer lugar al hígado, donde se retiene más de la mitad y se retira de la circulación. La insulina a la que se permite salir del hígado se encuentra disponible para desencadenar procesos sensibles a la insulina en otros tejidos. En cada tejido diana, la primera acción de la insulina es unirse a un receptor tirosina-cinasa específico (v. págs. 68-70) situado en la membrana plasmática (fig. 51-5).

El receptor de insulina (igual que el receptor del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 [IGF-1], estrechamente

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N51-5 La vía de las pentosas fosfato (o derivación de la hexosa monofosfato)

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

En la figura 58-1 se dice que la glucosa-6-fosfato tiene tres posibles destinos principales. La serie de reacciones *anabólicas* resumida en esta figura convierte la glucosa-6-fosfato en glucógeno. La vía glucolítica resumida en la figura 58-6*A* es una vía *catabólica* que convierte la glucosa-6-fosfato en piruvato. El tercer destino **(la vía de las pentosas fosfato)** es otra serie de reacciones catabólicas que convierten la glucosa-6-fosfato en ribosa-5-fosfato.

La vía de las pentosas fosfato origina dos productos principales, NADPH y ribosa-5-fosfato. La célula puede utilizar los equivalentes de la reducción del **NADPH** (una «moneda» energética) para reducir los dobles enlaces en la síntesis de ácidos grasos y esteroides, un proceso que consume energía. Estas reacciones son especialmente importantes en tejidos como el hígado, el tejido adiposo, la glándula mamaria y la corteza suprarrenal. Es importante apreciar que la célula no puede utilizar NADH para crear NADPH; por ello, la vía de las pentosas fosfato es fundamental. El segundo producto de la vía, la ribosa-5-fosfato, es importante para sintetizar ribonucleótidos, que son especialmente relevantes para el crecimiento y la regeneración tisular. La vía de las pentosas fosfato consta de cuatro reacciones, de las cuales la primera y la tercera convierten $NADP^+$ en NADPH y H^+.

Si la célula no utiliza la ribosa-5-fosfato para producir ribonucleótidos, la convierte en **fructosa-6-fosfato** mediante una compleja serie de reacciones. Esta secuencia de reacciones (es decir, de glucosa-6-fosfato a ribosa-5-fosfato y de esta a fructosa-6-fosfato) sortea o constituye una «derivación» con respecto a la conversión de glucosa-6-fosfato en fructosa-6-fosfato, que en condiciones normales sería catalizada por la fosfoglucosa isomerasa (v. fig. 58-6*A*). Por esta razón, la vía de las pentosas fosfato también se denomina **derivación de la hexosa monofosfato**. No obstante, hay que tener en cuenta que la derivación no permite a la célula generar dos moléculas de NADPH sin coste alguno. Es necesario que tres moléculas de glucosa-6-fosfato ($3 \times 6 = 18$ carbonos) pasen por la derivación de la hexosa monofosfato para generar seis moléculas de NADPH ($3 \times 2 = 6$), además de dos moléculas de fructosa-6-fosfato ($2 \times 6 = 12$ carbonos), un único gliceraldehído-3-fosfato ($1 \times 3 = 3$ carbonos) y tres moléculas de CO_2 que proceden de una reacción de descarboxilación en la vía de las pentosas fosfato ($3 \times 1 = 3$ carbonos). Si esas tres moléculas de glucosa hubieran seguido la vía clásica de la glucólisis, habrían generado $3 \times 2 = 6$ ATP y 6 NADH netos (v. tabla 58-3). Sin embargo, si esas mismas tres moléculas de glucosa siguen la vía de las pentosas fosfato, el resultado neto serían solo cinco ATP, solo cinco NADH, pero seis NADPH. De este modo, la célula cede tan solo un ATP y un NADH a cambio de generar seis NADPH; no es un mal trato para la célula.

BIBLIOGRAFÍA

Nelson DL, Cox MM. Lehninger Principles of Biochemistry. 3rd ed. New York: Worth Publishers; 2000.

Voet D, Voet JG. Biochemistry. 2nd ed. New York: Wiley; 1995.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

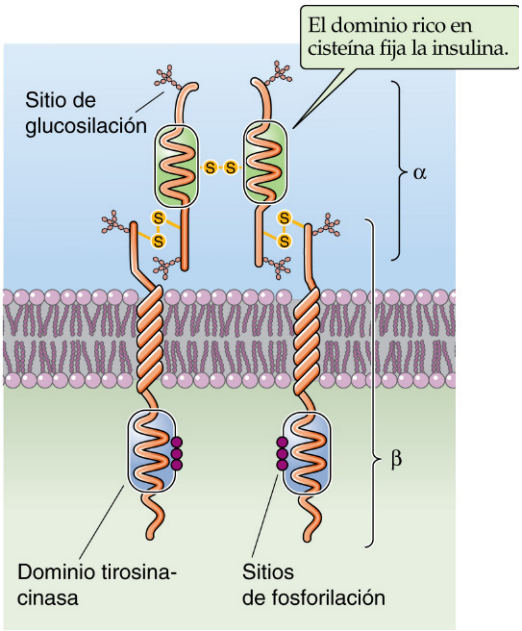


Figura 51-5 Receptor de insulina. El receptor de insulina es un heterotetrámero que consta de dos cadenas extracelulares α y dos cadenas β que atraviesan la membrana. La unión de la insulina tiene lugar en la región rica en cisteína de las cadenas α.

relacionado) es un heterotetrámero compuesto por dos cadenas α idénticas y dos cadenas β idénticas. N51-6 Las cadenas α y β se sintetizan como un único polipéptido que posteriormente es escindido. Las dos cadenas se encuentran unidas por puentes disulfuro (que recuerdan a las cadenas A y B presentes en la síntesis de la propia insulina) formando la secuencia β-α-α-β. El receptor de insulina tiene una gran similitud estructural con el receptor de IGF-1 (v. pág. 996). La homología en la secuencia es de aproximadamente el 50%, superando el 80% en la región de la tirosina-cinasa. Esta semejanza es suficiente para que la insulina, a concentraciones muy elevadas, pueda estimular el receptor de IGF-1 y, a la inversa, el IGF-1 a niveles altos pueda estimular el receptor de insulina.

Las cadenas extracelulares α del receptor de insulina poseen múltiples sitios de *N*-glucosilación. Las cadenas β constan de una porción extracelular, otra incluida en la membrana y otra intracelular. La subunidad β del receptor está glucosilada en sus dominios extracelulares, siendo la glucosilación del receptor necesaria para que la insulina se una y ejerza su acción. El dominio intracelular de la cadena β posee actividad tirosina-cinasa, que aumenta notablemente cuando la insulina se une a las cadenas α del receptor. El receptor de insulina puede fosforilarse a sí mismo, así como fosforilar a otros sustratos intracelulares con residuos tirosina (v. págs. 68-70). Entre las dianas de la fosforilación de tirosinas (aparte del propio receptor) se encuentra una familia de proteínas presentes en el citosol llamadas **sustratos del receptor de insulina** (**IRS-1, IRS-2, IRS-3** e **IRS-4**), así como las proteínas ***h*omólogas con el dominio *C*-terminal de *S*rc (SHC),** como se muestra en la figura 51-6. Esta fosforilación parece ser el principal mecanismo por el cual la insulina transmite su señal a través de la membrana plasmática de sus tejidos diana.

Las IRS son *proteínas de acoplamiento* a las que se unen distintas proteínas efectoras, que de este modo se activan. La IRS-1 tiene al menos ocho tirosinas en secuencias específicas. Estas secuencias se suelen unir a proteínas que contienen dominios SH2 (dominio de homología con el Src tipo 2; v. pág. 58), de modo que una única molécula de IRS activa múltiples vías de forma simultánea. El receptor de IGF-1, estrechamente relacionado con el receptor de insulina, también actúa mediante proteínas IRS.

La figura 51-6 muestra las tres grandes vías de señalización que se desencadenan gracias a las fosforilaciones de tirosinas mencionadas. N51-7 La primera comienza cuando la **fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K)** se activa al unirse a la IRS fosforilada. La PI3K fosforila el lípido de membrana fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato (PIP_2) para formar fosfatidilinositol 3,4,5-trisfosfato (PIP_3), lo que induce cambios importantes en el metabolismo de la glucosa y las proteínas.

La segunda de las vías de señalización puede comenzar de dos formas: 1) el receptor de insulina fosforila una SHC, o 2) la proteína ligada al receptor del factor del crecimiento 2 (GRB2; v. pág. 69) se une a una IRS y se activa. Como se ilustra en la figura 51-6, tanto la SHC fosforilada como la GRB2 activada desencadenan la vía de señalización de las proteínas Ras, que mediante la proteína-cinasa cinasa activada por mitógenos (MEK) y la proteína-cinasa activada por mitógenos (MAPK; v. págs. 68-69) aumentan la expresión de múltiples genes y la división celular. Se ha demostrado en estudios con ratones que la deleción del gen de IRS-1 no induce diabetes, pero hace que los ratones sean pequeños. Por el contrario, la deleción de la IRS-2 sí induce diabetes, en parte debido a una *menor secreción de insulina* por parte de las células β del páncreas.

La tercera vía de señalización comienza con la unión de proteínas con dominios SH2 (distintas de la PI3K y la GRB2, ya comentadas) a grupos fosfotirosina específicos presentes en el receptor de insulina o en proteínas IRS. Esta unión activa proteínas con dominios SH2 (cuadro 51-4).

CUADRO 51-4 El receptor de insulina y formas poco frecuentes de diabetes

La capacidad de la insulina para actuar sobre una célula diana depende de tres cosas: el número de receptores presentes en la célula diana, la afinidad del receptor por la insulina y la capacidad del receptor para transducir la señal de la insulina.

Se han descrito varios trastornos en los que una mutación del receptor de la insulina reduce o impide las acciones de la insulina. Una de estas mutaciones afecta notablemente al crecimiento, tanto intrauterino como después del parto. Este trastorno poco frecuente se denomina **leprechaunismo** y suele provocar la muerte en el primer año de vida. Otras mutaciones del receptor tienen consecuencias menos devastadoras.

Algunos individuos producen anticuerpos contra sus propios receptores de insulina. En estos pacientes, la insulina, ya sea endógena o exógena, no funciona bien, ya que debe competir con estos anticuerpos por unirse a los sitios del receptor; a consecuencia de ello, el paciente presenta hiperglucemia. Curiosamente, otros anticuerpos pueden ser «miméticos de la insulina»; es decir, los anticuerpos no solo se unen al receptor, sino que también imitan la acción de la insulina. Esta actividad mimética provoca *hipoglucemias* graves en los sujetos afectados.

Ni las mutaciones del receptor ni los anticuerpos antirreceptor parecen ser los responsables de ninguna de las formas de diabetes observadas normalmente en contextos clínicos. Sin embargo, en muchos pacientes con diabetes tipo 2 puede existir una alteración en la señalización del receptor de la insulina. De hecho, la activación de las vías inflamatorias en las que participan la subfamilia p38 de las MAPK (v. pág. 69) y el factor nuclear κB (v. págs. 86-87) puede provocar la fosforilación del receptor de insulina (y de las proteínas IRS), sobre todo en los residuos de *serina*. Esta fosforilación en serina se suele observar en modelos animales de resistencia a la insulina y de diabetes tipo 2, así como en la diabetes humana, y puede interferir en las acciones metabólicas normales de la insulina.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N51-6 Receptores de insulina y de IGF-1

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

La activación de los receptores de **insulina** y de **IGF-1** (v. fig. 51-5) tiene lugar mediante mecanismos algo diferentes, como se explica en las páginas 1041-1042 para el receptor de insulina y en la página 996 para el receptor de IGF-1. En resumen, estos receptores son tetrámeros; están compuestos por dos subunidades α y dos subunidades β. La subunidad α contiene una región rica en cisteína y participa en la unión del ligando. La subunidad β es una proteína transmembrana de paso único con un dominio tirosina-cinasa en su cara citoplasmática. Las subunidades α y β se mantienen unidas mediante enlaces disulfuro (al igual que las dos subunidades α entre sí), formando un heterotetrámero. La unión del ligando induce cambios en su conformación que parecen provocar interacciones alostéricas entre los dos pares α y β, en contraposición con la dimerización característica de la primera clase de receptores tirosina-cinasas (v. fig. 3-12*C*). De esta manera, la unión de la insulina provoca la autofosforilación de residuos de tirosina en los dominios catalíticos de las subunidades β. El receptor de insulina activado también fosforila sustratos del citoplasma, como la **IRS-1** (v. fig. 51-6), que, una vez fosforilada, ejerce como punto de acoplamiento para otras proteínas de señalización.

N51-7 Transducción de la señal de la insulina

Colaboración de Eugene Barrett, Emile Boulpaep y Walter Boron

La figura 51-6 muestra tres vías principales. En la primera vía, la activación de la fosfatidilinositol 3-cinasa **(PI3K)** fosforila el fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato (PIP_2) para formar fosfatidilinositol-3,4,5-trisfosfato (PIP_3; v. pág. 58), que a su vez activa la cinasa dependiente de fosfatidilinositol **(PDK).** Entonces, esta serina/treonina-cinasa activa la proteína-cinasa B (PKB), que provoca la inserción de transportadores de glucosa GLUT4 en la membrana plasmática. La PDK también fosforila, y de ese modo inactiva, la glucógeno-sintasa-cinasa 3 **(GSK-3);** el efecto neto de todo ello es que se reduce la inactivación de la glucógeno-sintasa (GS), aumentando así la síntesis de glucógeno. Por último, la PDK activa la enzima **mTOR** (diana de la rapamicina), una serina/treonina-cinasa que fosforila la proteína de unión PHAS-1, liberando así un factor de iniciación (IF) activo y favoreciendo la traducción de ARNm en proteínas. La mTOR también fosforila la p70-S6 cinasa, que fosforila la proteína ribosómica S6.

En la segunda vía, el receptor de insulina fosforila a SHC (cuyo nombre procede de *h*omología con *S*rc, *C*-terminal) en los residuos de tirosina, estimulando a SOS. Además, la activación de la GRB2 también estimula la SOS. La SOS estimulada activa la vía Ras, como se describe en la figura 3-13. La Raf-1 activada, que es una MEK cinasa, activa no solo las MEK, sino también otras MEK cinasas, que a su vez activan la JNK (una cinasa) y la p38 cinasa. La MAPK activa tanto un factor de transcripción como la p90-S6 cinasa. La p90-S6 cinasa activada fosforila una serie de proteínas nucleares, así como la fosfoproteína-fosfatasa 1 (PP1); esta última conduce a la activación de la glucógeno-sintasa.

En la tercera vía, proteínas con dominios SH2 (mostradas en azul en la fig. 51-6) —distintas de la PI3K y la GRB2, ya comentadas— se unen a secuencias que contienen fosfotirosina específicas del receptor de insulina o de las proteínas IRS. Estas proteínas con dominios SH2 ejercen varios efectos, por ejemplo, sobre las enzimas que participan en el metabolismo de los lípidos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

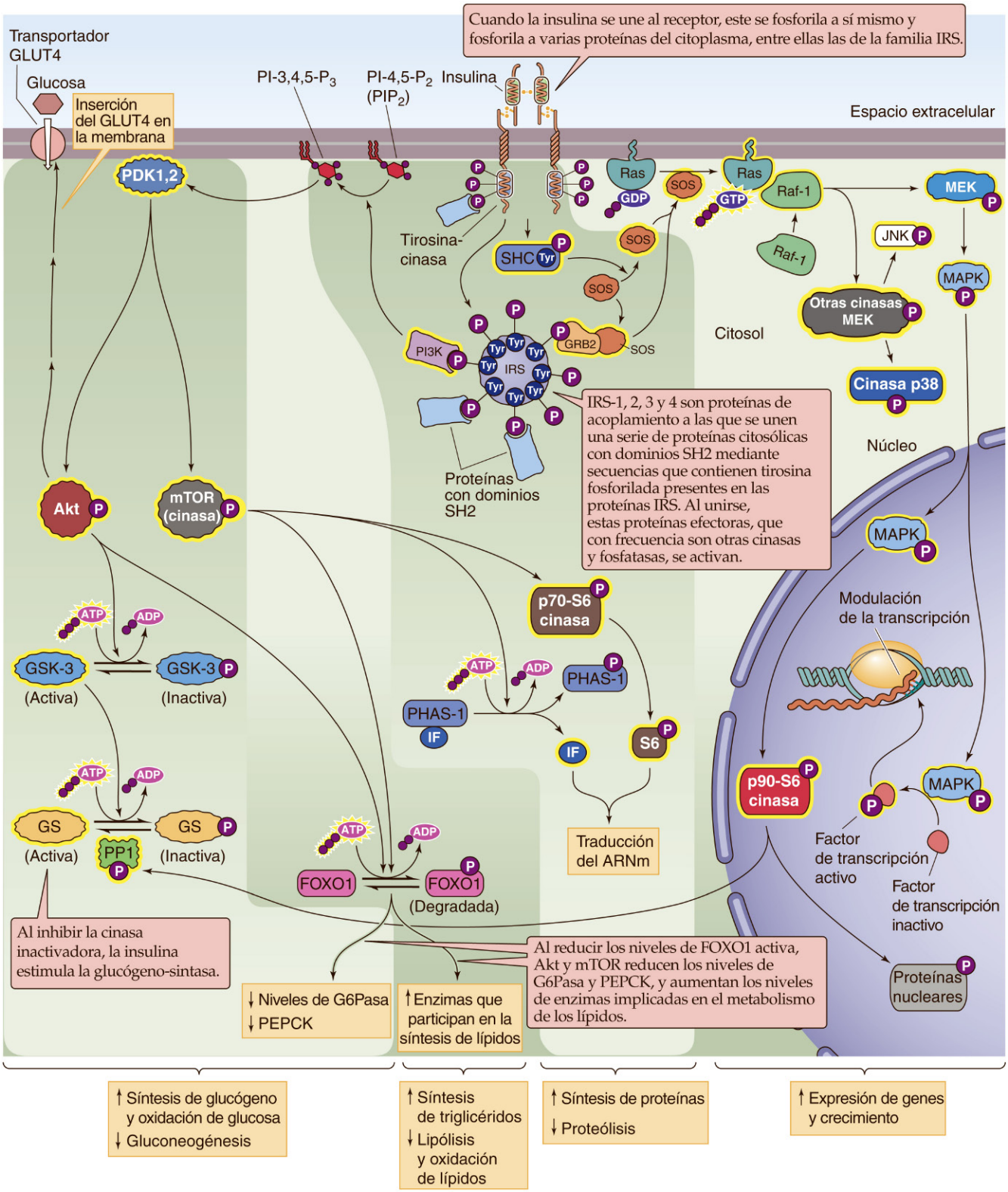


Figura 51-6 Sistema de transducción de señales de la insulina. Cuando la insulina se une a su receptor (que es un receptor tirosina-cinasa [RTK]), se activan los dominios tirosina-cinasa contenidos en la porción intracelular de las cadenas β. El receptor activado transduce sus señales a sus efectores mediante la fosforilación de residuos de tirosina del propio receptor, de la familia de proteínas IRS (IRS-1, IRS-2, IRS-3, IRS-4) y de otras proteínas citosólicas (p. ej., SHC). Las proteínas con dominios SH2 se acoplan a ciertas secuencias de las IRS que contienen tirosina fosforilada, activándose a su vez. No todas las vías de señalización se encuentran activas en todas las células diana de la insulina. Por ejemplo, el hepatocito no depende del transportador GLUT4 para meter y sacar glucosa de la célula. De igual manera, el hígado es una diana muy importante para la insulina en la regulación de las enzimas implicadas en la gluconeogénesis, mientras que no sucede lo mismo en el músculo ni en el tejido adiposo. GS, glucógeno-sintasa; GSK-3, glucógeno-sintasa cinasa 3; IF, factor de iniciación; PDK, cinasa dependiente de fosfatidilinositol.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

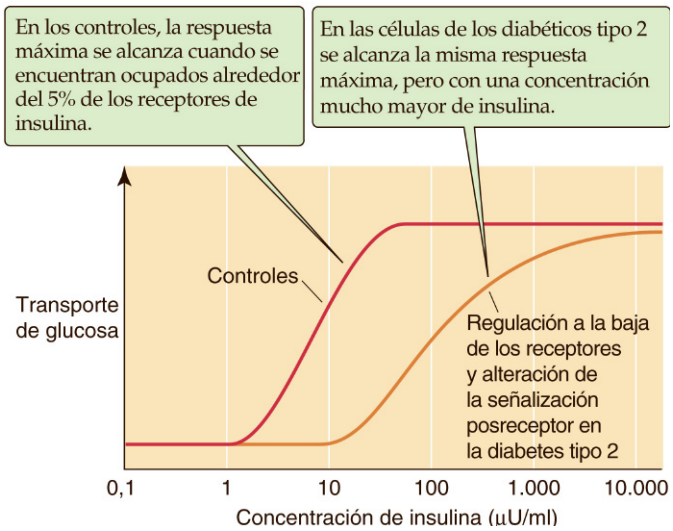


Figura 51-7 Respuesta a la insulina de adipocitos normales y regulados a la baja.

Unos niveles elevados de insulina regulan a la baja los receptores de insulina

El número de receptores de insulina expresados en la superficie celular es mucho mayor del necesario para alcanzar la máxima respuesta biológica de la insulina. Por ejemplo, en el adipocito, la respuesta de la glucosa a la insulina es máxima cuando solo el 5% de los receptores se encuentran ocupados; es decir, las células diana tienen muchos receptores «de repuesto» para la insulina.

El número de receptores de insulina presentes en la membrana de una célula diana viene determinado por el equilibrio entre tres factores: 1) síntesis de receptores; 2) endocitosis de receptores, con su posterior reciclaje y regreso a la superficie celular, y 3) endocitosis seguida de degradación de los receptores. Las células que se encuentran expuestas de forma crónica a unas concentraciones elevadas de insulina presentan menos receptores en su superficie que las expuestas a unos niveles más bajos. Esta capacidad dinámica de las células para reducir el número de receptores específicos en su superficie se denomina *regulación a la baja*. La insulina regula a la baja los receptores de insulina al reducir la síntesis de receptores y aumentar su degradación. Esta regulación a la baja es uno de los mecanismos por los que los tejidos diana modulan su respuesta a las hormonas. La regulación a la baja de los receptores de insulina provoca un descenso en la sensibilidad del tejido diana a la insulina, sin que disminuya el efecto máximo de la insulina.

En la figura 51-7 se ofrece un ejemplo de cómo la regulación a la baja puede afectar a la acción de la insulina; se muestra el efecto del aumento en la concentración de insulina sobre la captación de glucosa por parte de los adipocitos en sujetos normales y en sujetos con diabetes tipo 2. Los adipocitos de pacientes con diabetes tipo 2 (cuadro 51-5) tienen menos receptores de insulina por unidad de superficie que los adipocitos de individuos normales. La reducción sustancial en el transporte de glucosa en todo el rango fisiológico de concentraciones de insulina en los adipocitos de los diabéticos es característica de la *resistencia a la insulina*. En los adipocitos de los controles sanos, el transporte de glucosa alcanza su máximo con solo unos pocos (~5%) de los receptores ocupados. En los adipocitos de los diabéticos es necesaria una concentración mucho mayor de insulina y que se encuentre ocupada una mayor *proporción* de los receptores de insulina. Sin embargo, los principales efectos de la diabetes tipo 2 no parecen deberse a un descenso en el número de receptores, sino que se deben a la alteración de la señalización más abajo en la cascada. Esta alteración incluye una disminución de la actividad tirosina-cinasa del receptor de la insulina, de la actividad de PI3K y tal vez de la actividad de otras etapas de la vía que concluye con la captación de GLUT4 hacia la membrana plasmática (v. fig. 51-6). La suma de estos múltiples defectos, de los que solo algunos se han identificado, conduce a la resistencia a la insulina.

En el hígado, la insulina estimula la conversión de glucosa en depósitos de glucógeno o en triglicéridos

Con frecuencia, las acciones de la insulina sobre sus dianas celulares implican a numerosos procesos enzimáticos y estructurales específicos de cada tejido. Como se explica en los dos apartados siguientes, las tres dianas principales de la acción de la insulina son el hígado, el músculo y el tejido adiposo.

Dado que las venas del páncreas drenan en el sistema venoso portal, todas las hormonas secretadas por el páncreas deben atravesar el hígado antes de llegar a la circulación sistémica. En el caso de la insulina, el hígado es tanto un tejido diana para su acción hormonal como uno de los principales puntos de degradación.

La concentración de insulina en la sangre venosa portal antes de la extracción hepática es entre tres y cuatro veces superior a su concentración en la circulación sistémica. Por tanto, el hepatocito está rodeado de una concentración relativamente alta de insulina, y de este modo se encuentra en una situación óptima para responder de forma inmediata a las variaciones en la concentración plasmática de la hormona.

Tras la ingesta de alimento aumenta la concentración plasmática de insulina, estimulada por la glucosa y por la activación, neural y mediante las incretinas, de las células β. En el hígado, este aumento de la insulina actúa sobre cuatro procesos principales dedicados al metabolismo energético. Estos efectos diversos de la insulina conllevan el uso de múltiples mecanismos de control enzimático, indicados por los recuadros numerados en la figura 51-8.

Síntesis de glucógeno y glucogenólisis Un aumento fisiológico en la concentración plasmática de insulina reduce la degradación y utilización del glucógeno y (a la inversa) aumenta la formación de glucógeno a partir de la glucosa plasmática. Aunque unos niveles moderadamente aumentados de insulina permiten que se mantenga la gluconeogénesis, los hepatocitos almacenan el producto de este proceso (la glucosa-6-fosfato) en forma de glucógeno, en lugar de liberarlo como glucosa a la sangre. A concentraciones elevadas, la insulina puede inhibir la conversión, mediante gluconeogénesis, de lactato/piruvato y aminoácidos a glucosa-6-fosfato.

La glucosa accede al hepatocito desde la sangre gracias al GLUT2, que hace de mediador en la difusión facilitada de glucosa. El GLUT2 es muy abundante en las membranas plasmáticas del hígado, incluso en ausencia de insulina, y su actividad no se ve influida por la hormona. La insulina estimula la síntesis de glucógeno a partir de glucosa al activar la **glucocinasa** (recuadro numerado como *1* en la fig. 51-8) y la **glucógeno-sintasa** (recuadro *2*). Esta última enzima contiene múltiples lugares de fosforilación en serina. La insulina provoca una desfosforilación neta de la proteína, incrementando la actividad de la enzima. Al mismo tiempo que se activa la glucógeno-sintasa, las elevaciones tanto de insulina como de glucosa reducen la actividad de la **glucógeno-fosforilasa** (recuadro *3*). Esta es una enzima limitante para la degradación del glucógeno. La misma enzima que desfosforila *(activando)* la glucógeno-sintasa también desfosforila *(inhibiendo)* la fosforilasa. Por tanto, la insulina tiene efectos opuestos sobre enzimas opuestas entre sí, con el efecto neto de que estimula la formación de glucógeno. La insulina también inhibe la **glucosa-6-fosfatasa** (**G6Pasa;** recuadro *4*), cuya

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CUADRO 51-5 Diabetes mellitus

La diabetes es la enfermedad metabólica grave más frecuente en los seres humanos. El rasgo distintivo de la diabetes es un aumento de la concentración de glucosa en la sangre, pero esta alteración es tan solo una de las muchas alteraciones bioquímicas y fisiológicas que tienen lugar. La diabetes no es un solo trastorno, sino que puede aparecer como consecuencia de numerosos defectos en la regulación de la síntesis, secreción y acción de la insulina. El tipo de diabetes que afecta con mayor frecuencia a los niños es la diabetes tipo 1 o **DMID.** En general, cuando la diabetes aparece en la edad adulta y especialmente en personas obesas se denomina tipo 2 o **DMNID.**

Diabetes tipo 1 N51-4

La diabetes tipo 1 se debe a la destrucción selectiva y autoinmune de las células β del páncreas. Los otros tipos celulares de los islotes son respetados. La consecuencia de la pérdida de insulina y la conservación del glucagón puede considerarse una forma acelerada de ayuno o inanición. Una persona sana que ayuna durante varios días sigue secretando insulina a un ritmo bajo, suficiente para equilibrar la acción del glucagón sobre la producción hepática de glucosa y cetonas. Sin embargo, en la diabetes tipo 1 la deficiencia de insulina es más profunda, y la producción hepática de glucosa y cetonas tiene lugar a un ritmo que supera con creces la velocidad a la que se pueden utilizar. A consecuencia de ello, se incrementa la concentración de estas sustancias en la sangre. Aunque la concentración de glucosa alcance niveles de 5 a 10 veces por encima de lo normal, no se secreta insulina porque no existen células β. Las altas concentraciones de glucosa y cetonas suponen una gran carga de solutos para el riñón, lo que ocasiona una diuresis osmótica. Además, los cetoácidos producidos son ácidos orgánicos moderadamente fuertes (p*K* <4,0), y un aumento en su producción ocasiona acidosis metabólica grave (v. pág. 635). Si estos pacientes no reciben tratamiento con insulina, la acidosis y la deshidratación pueden provocar la muerte por **cetoacidosis diabética.**

Si se diagnostican correctamente y gracias a la disponibilidad de insulina como un tratamiento eficaz, las personas con diabetes tipo 1 pueden llevar una vida plena y productiva. De hecho, algunos pacientes llevan tratándose con insulina desde hace más de 75 años. A medida que la tecnología ha ido mejorando, se ha posibilitado que los pacientes controlen sus propias glucemias y ajusten la dosis de insulina en consonancia, utilizando análogos de la insulina diseñados específicamente para que su vida media sea corta o muy larga, o bombas de insulina que la administran de forma continua a través de un catéter subcutáneo. Así, los pacientes con diabetes tipo 1 pueden evitar no solo episodios graves y potencialmente mortales de cetoacidosis, sino también las consecuencias a largo plazo de la diabetes; es decir, las lesiones vasculares que pueden provocar ceguera, insuficiencia renal y aterosclerosis acelerada.

Diabetes tipo 2

En la diabetes tipo 2, la causa de la hiperglucemia es más compleja. Estos pacientes siguen produciendo insulina. Las células β no solo están presentes, sino que a menudo son hiperplásicas (al menos al comienzo de la enfermedad). Por motivos que aún se están investigando, las células β no responden con normalidad al aumento de la glucosa plasmática incrementando la secreción de insulina. Sin embargo, la alteración en la secreción de insulina solo es parte del problema. Si se administran dosis idénticas de insulina al hígado, al músculo y al tejido adiposo de una persona con diabetes tipo 2 y de un control sano, se observará que el paciente con diabetes tipo 2 es resistente a la acción de la insulina. De este modo, tanto la secreción de insulina como el metabolismo de la glucosa como respuesta a la hormona se encuentran alterados en la diabetes tipo 2. Probablemente existe variación entre los individuos acerca de cuál de los dos problemas (la menor liberación de insulina o la resistencia a la insulina) tiene mayor importancia en el desarrollo de la diabetes. Normalmente, estos pacientes producen la suficiente insulina (y lo suficientemente activa) como para que no se desarrolle la grave cetoacidosis descrita en los pacientes con diabetes tipo 1.

Se piensa que la resistencia a la insulina que se observa en los pacientes con diabetes tipo 2 conlleva un aumento en la prevalencia de hipertensión, obesidad y una dislipidemia caracterizada por un aumento de TG y un descenso de las lipoproteínas de alta densidad (v. fig. 46-15). La resistencia a la insulina (junto con una o varias de estas otras alteraciones metabólicas) suele encontrarse en los pacientes antes de que desarrolle diabetes tipo 2 y suele denominarse **síndrome metabólico.** Se calcula que este conjunto de alteraciones afecta a más de 45 millones de personas solo en Estados Unidos. Ya que cada componente de este síndrome tiene repercusiones adversas sobre los vasos sanguíneos, estos sujetos tienen un riesgo especialmente elevado de aterosclerosis precoz.

Se puede retrasar la aparición de muchas de las complicaciones a largo plazo de la diabetes (tanto tipo 1 como tipo 2) mediante un control estricto de la glucemia y un seguimiento minucioso de la presión arterial y los lípidos plasmáticos.

función es convertir la glucosa-6-fosfato (originada a partir de la glucogenólisis o de la gluconeogénesis) en glucosa. El glucógeno constituye una forma esencial de almacenar hidratos de carbono en el hígado y el músculo. El glucógeno almacenado durante el período posprandial se puede usar muchas horas después de la ingesta como fuente de glucosa.

Glucólisis y gluconeogénesis La insulina favorece la conversión de parte de la glucosa captada por el hígado en piruvato y, a la inversa, reduce el uso de piruvato y otros compuestos de tres átomos de carbono en la gluconeogénesis. La insulina induce la transcripción del gen de la **glucocinasa** (recuadro numerado como *1* en la fig. 51-8) y de este modo aumenta la síntesis de esta enzima, que es la responsable de fosforilar la glucosa a glucosa-6-fosfato y de iniciar el metabolismo de la glucosa. Al fomentar la glucólisis y reducir la gluconeogénesis, la insulina induce la síntesis de un metabolito de la glucosa, la fructosa-2,6-bisfosfato. Este compuesto es un potente activador alostérico de la **fosfofructocinasa** (recuadro *5*), una enzima fundamental en la regulación de la glucólisis. La insulina también estimula la **piruvato-cinasa** (recuadro *6*), que produce piruvato, y la **piruvato-deshidrogenasa** (recuadro *8*), que cataliza el primer paso de la oxidación del piruvato. Por último, la insulina estimula el metabolismo de la glucosa mediante la **derivación de la hexosa-monofosfato** (recuadro *7*). N51-5

La insulina también inhibe varios pasos de la gluconeogénesis. Reduce la transcripción del gen que codifica la **fosfoenolpiruvato-carboxicinasa (PEPCK;** recuadro numerado como *9* en la fig. 51-8), disminuyendo así la síntesis de una enzima reguladora clave necesaria para formar fosfoenolpiruvato a partir de oxalacetato al principio de la vía de la gluconeogénesis. Unos niveles aumentados de fructosa-2,6-bisfosfato también inhiben la actividad de la **fructosa-1,6-bisfosfatasa** (recuadro *10*), que también forma parte de la vía de la gluconeogénesis.

Lipogénesis La insulina promueve el almacenamiento de grasas e inhibe la oxidación de los ácidos grasos (v. fig. 58-10) mediante

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

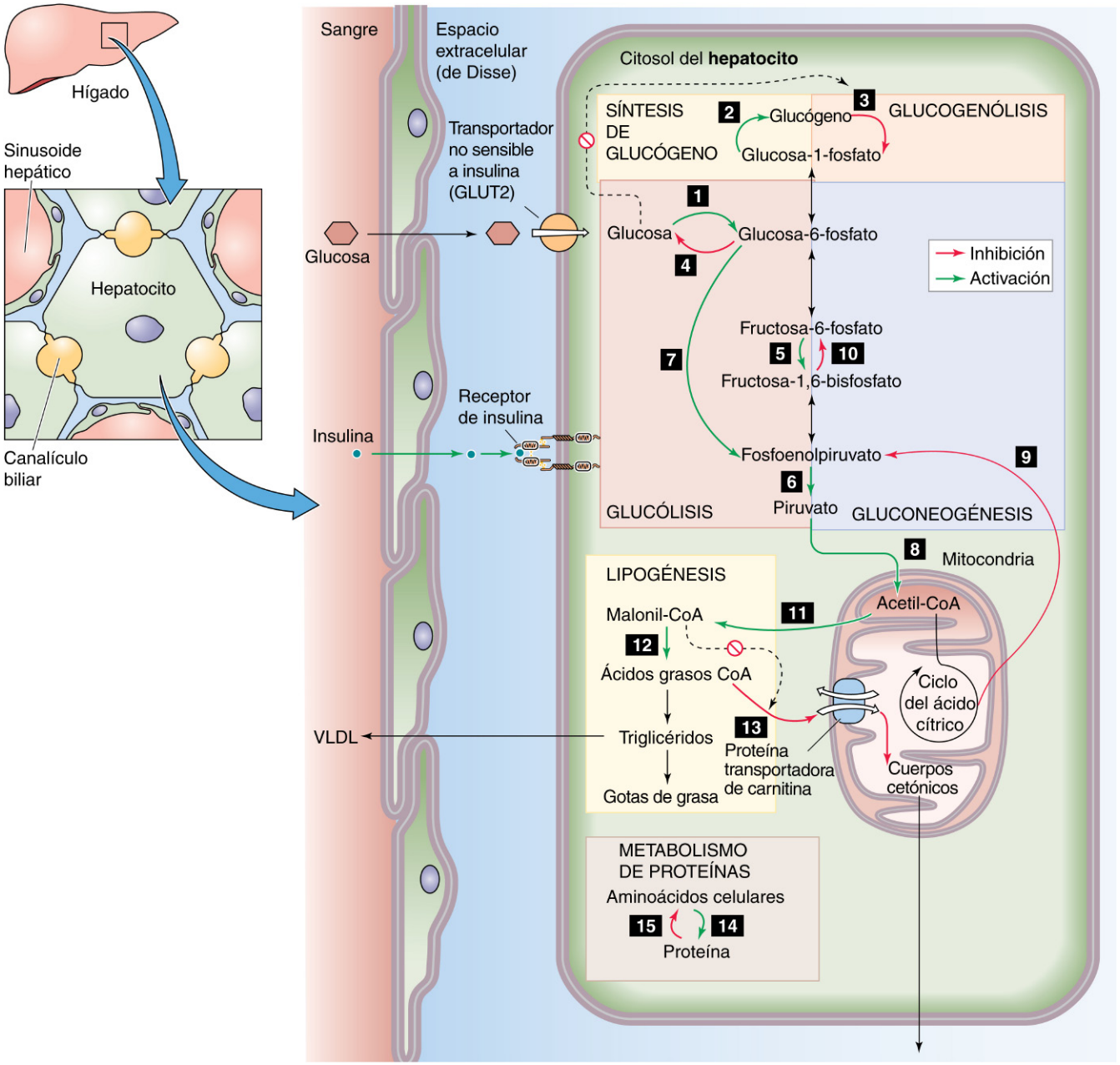


Figura 51-8 Efecto de la insulina sobre los hepatocitos. La insulina tiene cuatro efectos principales sobre las células hepáticas. En primer lugar, la insulina estimula la síntesis de glucógeno a partir de glucosa al promover la transcripción de la glucocinasa *(1)* y activar la glucógeno-sintasa *(2)*. Además, la insulina, junto con la glucosa, inhibe la degradación de glucógeno en glucosa al reducir la actividad de la G6Pasa *(4)*. La glucosa también inhibe la glucógeno-fosforilasa *(3)*. En segundo lugar, la insulina favorece la glucólisis y la oxidación de hidratos de carbono al aumentar la actividad de la glucocinasa *(1)*, la fosfofructocinasa *(5)* y la piruvato-cinasa *(6)*. La insulina también estimula el metabolismo de la glucosa mediante la vía de la derivación de la hexosa monofosfato *(7)*. Por último, la insulina promueve la oxidación del piruvato al estimular la piruvato deshidrogenasa *(8)*. La insulina también inhibe la gluconeogénesis al inhibir la actividad de la PEPCK *(9)*, la fructosa-1,6-bisfosfatasa *(10)* y la G6Pasa *(4)*. En tercer lugar, la insulina estimula la síntesis y almacenamiento de grasa al aumentar la actividad de la acetil-CoA carboxilasa *(11)* y la sintasa de ácidos grasos *(12)*, así como la síntesis de varias apolipoproteínas que forman parte de las VLDL. La insulina también inhibe directamente la oxidación de grasas debido a que unos niveles elevados de malonil-CoA inhiben la CAT I *(13)*. La inhibición de la oxidación de grasas contribuye a la desviación de ácidos grasos hacia la esterificación en TG y el almacenamiento en forma de VLDL o gotas de grasa. En cuarto lugar, mediante mecanismos que no se conocen bien, la insulina favorece la síntesis de proteínas *(14)* e inhibe su degradación *(15)*.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

la modificación alostérica y covalente de enzimas reguladoras clave, así como mediante la regulación de la transcripción de enzimas (recuadros numerados en la figura 51-8). El piruvato disponible por el aumento de la glucólisis puede utilizarse para sintetizar ácidos grasos. La insulina estimula la desfosforilación de la **acetil-coenzima A (CoA) carboxilasa 2** (**ACC2;** recuadro *11*), que cataliza la primera etapa en la síntesis hepática de ácidos grasos. Esta desfosforilación aumenta la síntesis de malonil-CoA, que inhibe alostéricamente a la **carnitina-acetiltransferasa I** (**CAT I;** recuadro *13*). Esta enzima convierte la acetil-CoA y la carnitina en acetilcarnitina, una reacción necesaria para que los ácidos grasos de cadena larga puedan atravesar la membrana interna de la mitocondria y ser oxidados. Por tanto, la malonil-CoA inhibe el transporte de ácidos grasos y la oxidación lipídica. Al mismo tiempo, la insulina estimula la **sintasa de ácidos grasos** (recuadro *12*), que genera ácidos grasos. Por tanto, dado que la insulina promueve la formación de malonil-CoA y de ácidos grasos e inhibe la oxidación de estos últimos, esta hormona favorece la esterificación de los ácidos grasos con glicerol en el hígado para formar **triglicéridos (TG).** El hígado puede almacenar estos TG en gotas de grasa o bien exportarlos en forma de partículas de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL; v. pág. 968). La insulina también induce la síntesis de varias **apolipoproteínas** que forman parte de la partícula VLDL. Posteriormente, el hepatocito libera estas VLDL, que salen del hígado por la vena hepática. Después, el músculo y el tejido adiposo captan los lípidos contenidos en estas partículas VLDL y los almacenan o los oxidan para obtener combustible. De este modo, mediante la regulación de la transcripción, la activación alostérica o la regulación de la fosforilación proteica, la insulina promueve la síntesis y almacenamiento de grasas y reduce su oxidación hepática. N51-8

Metabolismo de las proteínas La insulina estimula la síntesis proteica y al mismo tiempo reduce la degradación de proteínas en el hígado (recuadros numerados de la figura 51-8). Los mecanismos por los cuales la insulina estimula la síntesis proteica (recuadro *14*) e impide la proteólisis (recuadro *15*) en el hígado son complejos y no se conocen tan bien como los que regulan el metabolismo de los hidratos de carbono y los lípidos.

En resumen, la insulina modula la actividad de numerosas enzimas reguladoras, que son las responsables del metabolismo hepático de los hidratos de carbono, las grasas y las proteínas. La insulina estimula la captación hepática de glucosa procedente de la sangre y su acumulación en forma de glucógeno o su degradación hacia piruvato. El piruvato proporciona los elementos básicos para almacenar los átomos de carbono de la glucosa en forma de grasa. La insulina también reduce la oxidación de grasa, que normalmente aporta gran parte del ATP utilizado por el hígado. Debido a ello, la insulina hace que el hígado (y otros tejidos del cuerpo) tenga como prioridad el uso de hidratos de carbono como combustible.

En el músculo, la insulina favorece la captación de glucosa y su almacenamiento en forma de glucógeno

El músculo es un tejido sumamente sensible a la insulina, así como el lugar principal donde se consume la glucosa por acción de la insulina. La insulina ejerce cuatro funciones principales sobre el músculo.

En primer lugar, en el músculo, a diferencia de lo que ocurre en el hígado, la glucosa atraviesa la membrana plasmática gracias al **GLUT4,** un transportador de glucosa *sensible a insulina.* El GLUT4, que se encuentra casi exclusivamente en el músculo estriado y en el tejido adiposo, pertenece a una familia de proteínas que hacen de mediadoras en la difusión facilitada de glucosa (v. pág. 114). La insulina estimula considerablemente el GLUT4 tanto en el músculo (fig. 51-9) como en la grasa (v. más adelante) mediante un proceso que implica la movilización de transportadores preformados desde un compartimento membranoso situado en el citosol celular hacia la membrana plasmática. Esta movilización aumenta el número de transportadores de glucosa presentes en la membrana plasmática, incrementando la velocidad máxima ($V_{máx}$) del transporte de glucosa hacia el músculo y aumentando el flujo de glucosa del líquido intersticial al citosol. Como ya se ha explicado, el mediador del transporte de glucosa al interior de los hepatocitos (v. fig. 51-8) y de las células β es un transportador de glucosa diferente, el GLUT2; la insulina *no* aumenta la actividad de este transportador.

Las etapas *enzimáticas* reguladas por la insulina se indican en los recuadros numerados de la figura 51-9.

El segundo efecto de la insulina sobre el músculo es incrementar la conversión de glucosa en glucógeno mediante la activación de la **hexocinasa** (recuadro numerado como *1* en la fig. 51-9) —que es distinta de la glucocinasa hepática— y de la **glucógeno-sintasa** (recuadro *2*).

En tercer lugar, la insulina aumenta la glucólisis y la oxidación al estimular la actividad de la **fosfofructocinasa** (recuadro *3*) y de la **piruvato-deshidrogenasa** (recuadro *4*).

En cuarto lugar, la insulina también estimula la síntesis proteica en el músculo esquelético (recuadro *5*) y ralentiza la degradación de las proteínas ya existentes (recuadro *6*). El resultado de ello es la conservación de la masa proteica muscular, que obviamente mantiene la fuerza y la locomoción. La mayor utilización de glucosa inducida por la insulina permite al músculo reducir el uso de grasa y almacenar como TG parte de los ácidos grasos que retira de la circulación. Los TG y el glucógeno almacenados son las principales fuentes de energía que el músculo puede utilizar más tarde, cuando deba realizar un ejercicio o generar calor.

El ejercicio y la insulina tienen algunos efectos paralelos interesantes sobre el músculo esquelético. Ambos aumentan la movilización de transportadores GLUT4 hacia el sarcolema y ambos incrementan la oxidación de glucosa; por tanto, ambos estimulan la captación de glucosa por parte del músculo. Además, el ejercicio y la insulina parecen tener efectos sinérgicos sobre los procesos mencionados anteriormente. Desde el punto de vista clínico, esta sinergia se manifiesta en forma de un aumento notable de la sensibilidad a la insulina inducido por el ejercicio, lo que se aprovecha en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus.

En el músculo, igual que en el hígado, la insulina cambia el patrón general de metabolismo energético, actuando en múltiples sitios. En ambos tejidos, la insulina incrementa la oxidación de hidratos de carbono, conservando así los depósitos corporales de proteína y grasa. Si se ingieren más hidratos de carbono de los que se van a utilizar de forma inmediata como combustible oxidativo, se almacenan en forma de glucógeno en el hígado y el músculo o se convierten en lípidos en el hígado y se exportan al tejido adiposo y al músculo.

En los adipocitos, la insulina estimula la captación de glucosa y su conversión en TG para almacenar

El tejido adiposo es el tercer tejido sensible a la insulina entre los que participan en la regulación energética del organismo. Como en los casos anteriores, en los adipocitos la insulina actúa a varios niveles. Todos comienzan con la estimulación mediada por el receptor de varias vías efectoras celulares. La insulina ejerce cuatro acciones principales sobre los adipocitos.

En primer lugar, el tejido adiposo contiene el mismo transportador de glucosa sensible a la insulina GLUT4 que el músculo. En las células estimuladas, los transportadores preformados se movilizan

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N51-8 Enfermedad del hígado graso no alcohólico

Colaboración de Fred Suchy

Existen diferencias en el metabolismo hepático de la glucosa y la fructosa que tienen una gran importancia para la salud en el ser humano. El metabolismo hepático de la glucosa se encuentra estrictamente regulado por la fosfofructocinasa, que es inhibida por el ATP y el ácido cítrico. De este modo, cuando existe un estado de energía suficiente, la captación hepática de glucosa procedente de la dieta se inhibe, y gran parte de la glucosa consumida evita el hígado y llega a la circulación sistémica. Por el contrario, la fructosa de la dieta es metabolizada a fructosa-1-fosfato por la fructocinasa, que no se encuentra regulada por el estado de energía en el hígado ni por los efectos inhibidores de un nivel elevado de ATP y ácido cítrico. De este modo, la captación y el metabolismo de la fructosa por parte del hígado no están sometidos a regulación alguna, por lo que una cantidad muy escasa de fructosa llega a la circulación sistémica. En el hígado, una carga importante de fructosa puede provocar un aumento de la lipogénesis *de novo* y la inhibición de la oxidación de ácidos grasos. Este proceso contribuye al desarrollo de resistencia a la insulina y a la **enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA).** Debido a la actual epidemia de obesidad, la EHGNA es el trastorno hepático más frecuente en adultos y niños hoy en día.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

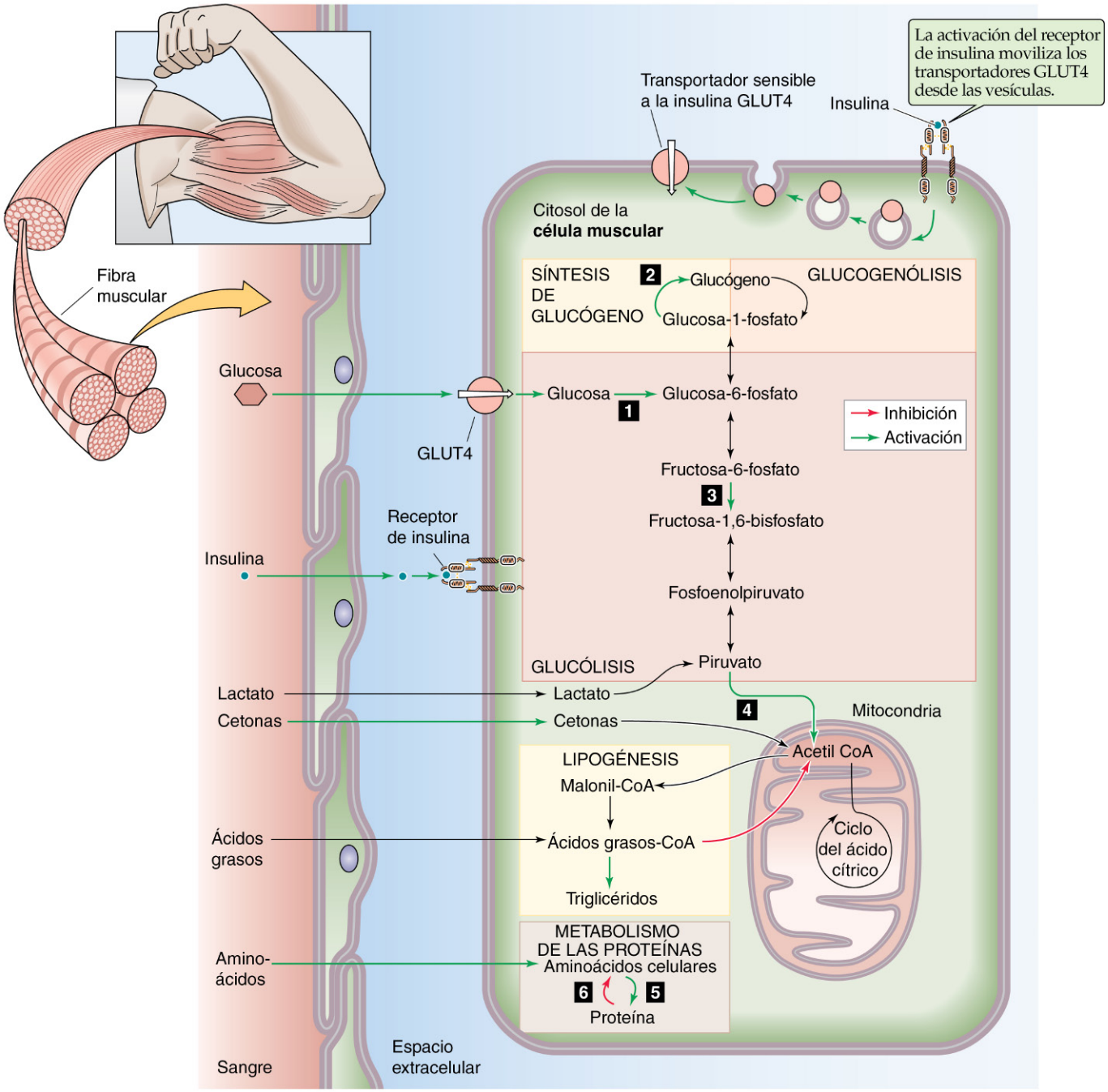


Figura 51-9 Efecto de la insulina sobre el músculo. La insulina tiene cuatro efectos principales sobre las células musculares. En primer lugar, la insulina estimula la captación de glucosa al movilizar transportadores GLUT4 hacia la membrana plasmática. En segundo lugar, promueve la síntesis de glucógeno a partir de glucosa al aumentar la transcripción de la hexocinasa *(1)* y al activar la glucógeno-sintasa *(2)*. En tercer lugar, estimula la glucólisis y la oxidación de hidratos de carbono al incrementar la actividad de la hexocinasa *(1)*, la fosfofructocinasa *(3)* y la piruvato-deshidrogenasa *(4)*. Estas acciones son similares a las que ejerce en el hígado; conviene observar que en el músculo la gluconeogénesis es muy escasa o nula. En cuarto lugar, la insulina activa la síntesis de proteínas *(5)* e inhibe su degradación *(6)*.

desde un compartimento intracelular a la membrana plasmática, lo que acelera notablemente la entrada de glucosa a la célula.

En segundo lugar, la insulina favorece la degradación de glucosa en metabolitos que finalmente servirán para sintetizar TG. A diferencia de lo que ocurre en el músculo o el hígado, muy poca de la glucosa captada se almacena en forma de glucógeno, sino que el adipocito somete a glucólisis gran parte de la glucosa para convertirla en α-glicerofosfato, que luego utiliza para esterificar ácidos grasos de cadena larga, lo que da lugar a TG. La glucosa que no se utiliza para la esterificación es transformada en acetil-CoA y esta en malonil-CoA y ácidos grasos. La insulina incrementa esta conversión de glucosa en ácidos grasos al estimular la **piruvato-deshidrogenasa** (recuadro numerado como *1* en la fig. 51-10) y **acetil-CoA carboxilasa** (recuadro *2*).

booksmedicos.org

booksmedicos.org

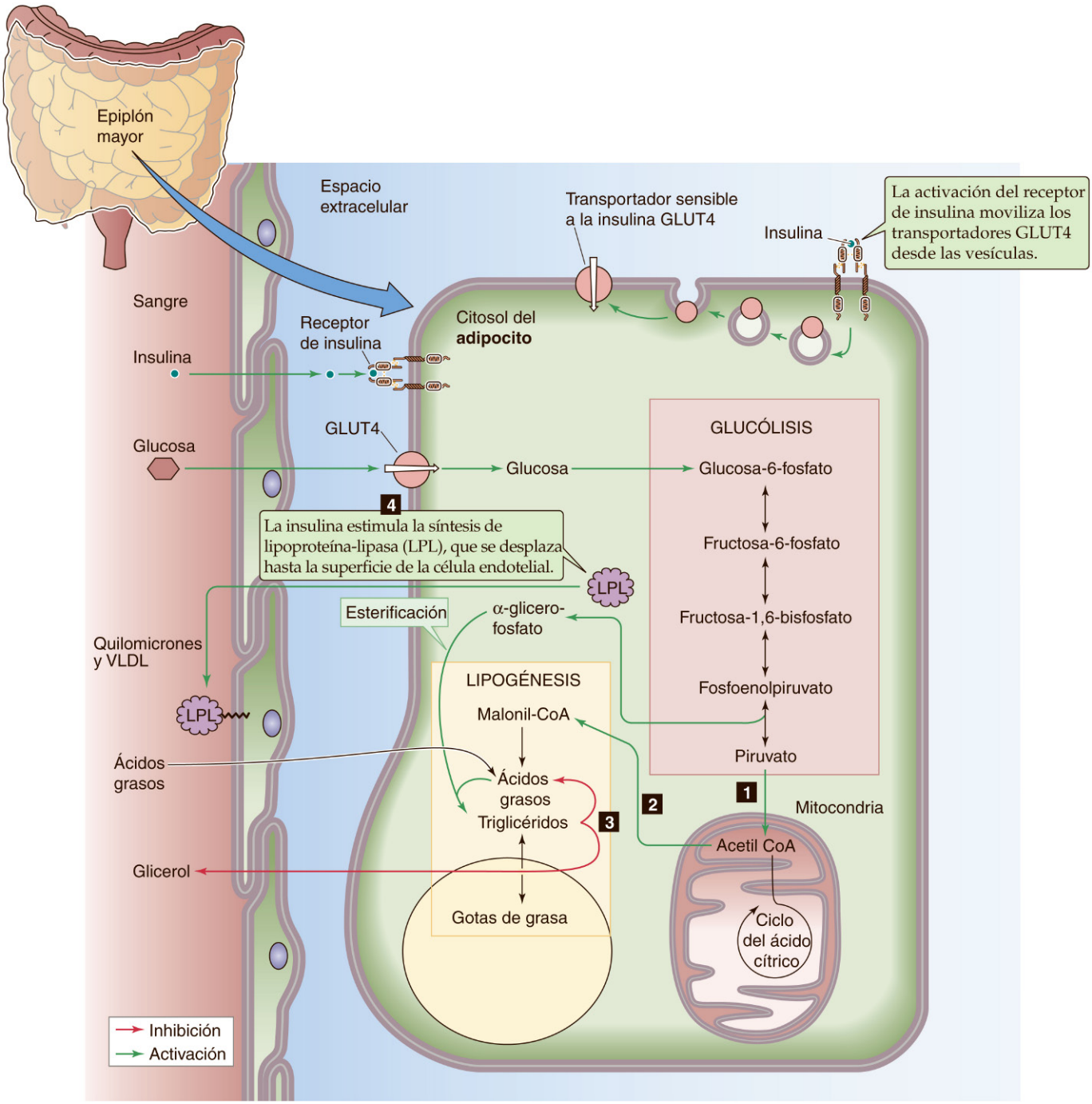


Figura 51-10 Efecto de la insulina sobre los adipocitos. La insulina tiene cuatro efectos principales sobre los adipocitos. En primer lugar, la insulina estimula la captación de glucosa al movilizar transportadores GLUT4 hacia la membrana plasmática. En segundo lugar, promueve la glucólisis, que conduce a la formación de α-glicerofosfato. La insulina también estimula la conversión de piruvato en ácidos grasos al activar la piruvato-deshidrogenasa *(1)* y la acetil-CoA carboxilasa *(2)*. En tercer lugar, promueve la esterificación de α-glicerofosfato con ácidos grasos para formar TG, que el adipocito almacena en gotas de grasa. A la inversa, la insulina inhibe la HSL *(3)*, cuya acción habitual es degradar los TG en glicerol y ácidos grasos. En cuarto lugar, la insulina favorece la síntesis de LPL en el adipocito, que luego exporta esta enzima a la célula endotelial, donde degrada los TG contenidos en los quilomicrones y la VLDL, originando ácidos grasos. Estos ácidos grasos entran al adipocito para ser esterificados y almacenados en gotas de grasa en forma de TG.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

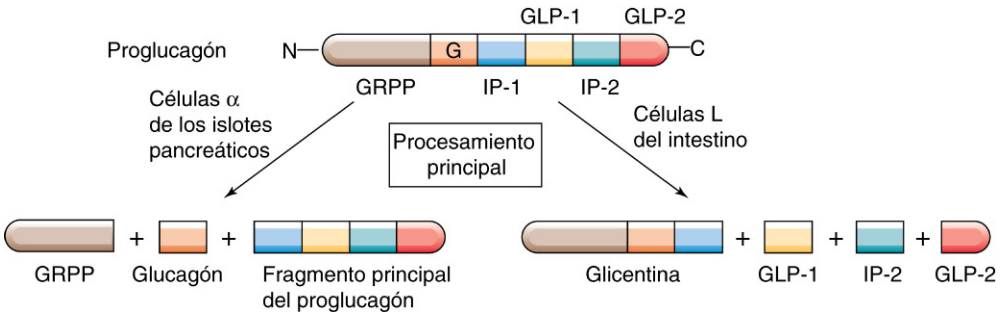


Figura 51-11 Síntesis de la molécula de glucagón. La molécula de proglucagón incluye secuencias de aminoácidos que, en función de cómo se escinda la molécula, pueden dar lugar al polipéptido pancreático relacionado con la glicentina (GRPP), glucagón, péptido intermedio 1 (IP-1), GLP-1, IP-2 y GLP-2. Las proteasas de las células α del páncreas escinden el proglucagón de forma que se origina GRPP, glucagón y un fragmento C-terminal. Las proteasas de las células neuroendocrinas del intestino escinden el proglucagón para dar lugar a glicentina, GLP-1, IP-2 y GLP-2.

En tercer lugar, la insulina promueve la formación de TG por simple acción de masas; unos niveles aumentados de α-glicerofosfato aumentan su esterificación con ácidos grasos (principalmente C-16 y C-18) para sintetizar TG. Algunos de los ácidos grasos proceden del metabolismo de la glucosa explicado previamente, pero la mayoría acceden al adipocito procedentes de los quilomicrones y las VLDL (v. tabla 46-4) de la sangre. La célula incorpora estos TG a gotas de grasa, que forman la mayor parte de la masa de la célula adiposa. Por otro lado, la insulina limita la actividad de la **lipasa adiposa de triglicéridos** (**ATGL;** v. pág. 1182), que convierte TG en diglicéridos (DG), y de la **lipasa sensible a hormonas (HSL),** que convierte los DG en monoglicéridos (MG). En la grasa, estas enzimas (recuadro numerado como *3* en la fig. 51-10) median la conversión de los TG almacenados en ácidos grasos y glicerol para exportarlos a otros tejidos.

En cuarto lugar, la insulina induce la síntesis de una enzima diferente, la **lipoproteína-lipasa (LPL).** Esta lipasa no actúa sobre los lípidos almacenados en la célula adiposa, sino que el adipocito la exporta a la célula endotelial, donde se sitúa en su cara extracelular, en contacto con la sangre y fijada a la membrana plasmática. En esta ubicación, la LPL actúa sobre los TG de los quilomicrones y de la VLDL, convirtiéndolos en glicerol y ácidos grasos. Estos ácidos grasos pueden entonces ser captados por los adipocitos cercanos, que los esterifican con glicerofosfato para formar TG. Mediante este mecanismo, la insulina estimula de forma eficaz el almacenamiento de lípidos en el tejido adiposo.

GLUCAGÓN

El glucagón es la otra gran hormona de los islotes pancreáticos involucrada en la regulación del metabolismo energético del cuerpo. Se piensa que la ingesta de proteínas constituye el mayor estímulo fisiológico para la secreción de glucagón. El principal tejido diana del glucagón es el hígado. Como la insulina, el glucagón se secreta en primer lugar a la sangre del sistema porta, por lo que su localización anatómica es óptima para regular el metabolismo hepático.

Aunque parece que los secretagogos más importantes del glucagón son los *aminoácidos* liberados por la ingesta de una comida rica en proteínas, las principales acciones del glucagón sobre el hígado son la regulación del metabolismo de los *hidratos de carbono* y de los *lípidos.* El glucagón es especialmente importante en la estimulación de la glucogenólisis, la gluconeogénesis y la cetogénesis. El glucagón no actúa solo en el hígado, sino que también ejerce acciones glucogenolíticas en el músculo cardíaco y esquelético, una acción lipolítica en el tejido adiposo y acciones proteolíticas en varios tejidos. Sin embargo, estos efectos extrahepáticos del glucagón parecen más prominentes a concentraciones farmacológicas. Con unas concentraciones más fisiológicas, el hígado es su principal tejido diana.

En muchas circunstancias, las acciones del glucagón sobre el hígado antagonizan las de la insulina. Se conoce bastante bien el mecanismo de acción del glucagón.

Las células α del páncreas secretan glucagón como respuesta a la ingesta de proteínas

El glucagón es un péptido de 31 aminoácidos (peso molecular, ~3.500 Da) sintetizado por las células α de los islotes de Langerhans. En los seres humanos, el gen del glucagón se localiza en el cromosoma 2. El producto inicial del gen es el ARNm que codifica el preproglucagón. Como en el caso de la insulina, una peptidasa elimina el péptido señal del preproglucagón durante la traducción del ARNm en el retículo endoplásmico rugoso, originando así el proglucagón. El siguiente paso es que las proteasas de las células α escinden el proglucagón (peso molecular, ~9.000 Da) en la molécula madura de glucagón y varios péptidos con actividad biológica (fig. 51-11). Las células neuroendocrinas (es decir, las células L) del intestino procesan el proglucagón de un modo distinto, de manera que, en vez de glucagón, originan GLP-1 (una potente incretina) y otros péptidos.

Células α del páncreas La molécula de glucagón maduro es el principal producto de secreción de la célula α. Como la insulina, la molécula totalmente procesada de glucagón se almacena en vesículas secretoras en el citosol de la célula. Aunque los aminoácidos son los principales secretagogos, las concentraciones de aminoácidos necesarias para provocar la secreción de glucagón *in vitro* son mayores que las necesarias *in vivo*. Esta observación sugiere que hay otros factores neurales o humorales que amplifican la respuesta *in vivo*, de forma semejante a los efectos de las incretinas sobre la secreción de insulina. Sin embargo, la incretina más conocida (GLP-1) *inhibe* la secreción de glucagón. Mientras que tanto la glucosa como varios aminoácidos estimulan la secreción de insulina por las células β, solo los aminoácidos estimulan la secreción de glucagón por las células α; la glucosa inhibe la secreción de glucagón. Se desconoce el mecanismo de señalización por el cual las células α reconocen a los aminoácidos o a la glucosa.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

El glucagón, como las incretinas, es un potente secretagogo de la insulina. No obstante, debido a que la mayoría de las células α se localizan más abajo en la cascada sanguínea que las células β (conviene recordar que la circulación de la sangre procede de las células β y de ahí pasa a las células α), es poco probable que el glucagón ejerza un efecto paracrino importante sobre la secreción de insulina.

Células L intestinales Las proteasas de las células neuroendocrinas situadas en el intestino procesan el glucagón de un modo distinto al de las células α (v. fig. 51-11). Las células L producen cuatro fragmentos peptídicos: glicentina, GLP-1, el péptido intermedio 2 (IP-2) y GLP-2. La **glicentina** contiene la secuencia de aminoácidos del glucagón, pero no se une a sus receptores. Tanto el GLP-1 como el GLP-2 se asemejan al glucagón en el sentido de que presentan reacción cruzada con algunos antisueros dirigidos contra el glucagón, pero el GLP-1 y el GLP-2 tienen una actividad biológica muy débil como análogos del glucagón. Sin embargo, el GLP-1 (liberado por el intestino hacia la circulación como respuesta a la ingesta de hidratos de carbono o de proteínas) es una de las más potentes incretinas, que estimulan la secreción de insulina. El GLP-2 no es una incretina, y se desconocen sus acciones biológicas.

El glucagón, al actuar mediante el AMPc, estimula la síntesis hepática de glucosa

El glucagón es un importante regulador de la producción de glucosa y de la cetogénesis hepáticas. Como se muestra en la figura 51-12, el glucagón se une a un receptor que activa la proteína G heterotrimérica $G\alpha_s$, que estimula la adenilato-ciclasa fijada a la membrana (v. pág. 53). El AMPc formado por la ciclasa activa a su vez la PKA, que fosforila numerosas enzimas reguladoras y otros sustratos proteicos, alterando así el metabolismo hepático de la glucosa y de las grasas. Mientras que la insulina induce la desfosforilación de ciertas enzimas clave (glucógeno-sintasa, acetil-CoA carboxilasa, fosforilasa), el glucagón hace que se fosforilen.

Un ejemplo especialmente claro de las acciones opuestas de la insulina y el glucagón es la activación de la **glucogenólisis** (v. pág. 1182). La PKA fosforila la enzima **fosforilasa-cinasa** (v. fig. 58-9), aumentando su actividad y permitiendo que aumente la fosforilación de su sustrato, la **glucógeno-fosforilasa *b*.** La adición de un único residuo de fosfato a la fosforilasa *b* la convierte en fosforilasa *a*. La fosforilasa *b* hepática es muy poco activa a la hora de romper enlaces glucosídicos α-1,4 del glucógeno, pero la fosforilasa *a* es muy activa. Además de convertir la fosforilasa *b* en la forma *a*, más activa, la PKA también fosforila un péptido llamado **inhibidor 1** (v. fig. 3-7). En su forma fosforilada, el inhibidor 1 reduce la actividad de la fosfoproteína fosfatasa 1 (PP1), que en condiciones normales desfosforila tanto la fosforilasa-cinasa como la fosforilasa *a* (convirtiéndolas en sus formas *inactivas*). La PP1 también activa la glucógeno-sintasa. De este modo, mediante el inhibidor 1, el glucagón modula varias de las enzimas que participan en el metabolismo hepático del glucógeno, provocando una *degradación neta de glucógeno.* Mediante acciones parecidas en las vías de la gluconeogénesis y la oxidación de lípidos, el glucagón también estimula estos procesos. Por otro lado, el glucagón inhibe la síntesis de glucógeno, la glucólisis y el almacenamiento de lípidos.

El glucagón también estimula la gluconeogénesis mediante efectos genómicos, actuando en sinergia con los glucocorticoides (v. pág. 1022). Esta acción consiste en que la PKA fosforila el factor de transcripción CREB (proteína de unión al elemento de respuesta a AMPc; v. pág. 89), que interactúa con los elementos de respuesta al AMPc (CRE; v. pág. 89), aumentando así la expresión de enzimas clave para la gluconeogénesis (p. ej., G6Pasa y PEPCK). El CREB fosforilado también estimula la expresión del coactivador-1α del receptor activado por proliferadores de peroxisomas-γ (PGC-1α), que también aumenta la expresión de enzimas esenciales en la gluconeogénesis. La insulina limita la transcripción de estas dos enzimas de dos formas, ambas mediadas por la vía PI3K/Akt (v. fig. 51-6). En primer lugar, la insulina estimula la escisión de la proteína de unión al elemento de respuesta a esteroles-1 (SREBP-1; v. págs. 87-88) y la consiguiente liberación de su dominio con actividad de factor de transcripción, que a su vez antagoniza la transcripción del ARNm que codifica las dos enzimas. En segundo lugar, la insulina induce la fosforilación del factor de transcripción FOXO1, favoreciendo así que salga del núcleo y sea degradado; esto impide que el FOXO1 se una a las regiones promotoras de la G6Pasa y la PEPCK.

Estas acciones del glucagón pueden integrarse con lo que se conoce sobre la acción de la insulina sobre el hígado en ciertas situaciones fisiológicas. Por ejemplo, tras una noche de ayuno, cuando las concentraciones de insulina son bajas, el glucagón estimula al hígado para que produzca la glucosa que necesitan el cerebro y otros tejidos para seguir funcionando. N51-9 Al ingerir una comida rica en proteínas, los aminoácidos absorbidos provocan la secreción de insulina, que inhibe la producción hepática de glucosa y favorece su almacenamiento en el hígado y el músculo (v. antes). Si la comida carece de hidratos de carbono, la insulina secretada podría provocar una hipoglucemia; sin embargo, el glucagón secretado como respuesta a las proteínas de la comida equilibra la acción de la insulina sobre el hígado, manteniendo así la producción de glucosa y evitando la hipoglucemia.

El glucagón estimula la oxidación hepática de grasa, con la consiguiente cetogénesis

El glucagón ejerce una importante función reguladora en el metabolismo hepático de los lípidos. Como ya se vio al hablar de la insulina (v. fig. 51-8), el hígado puede esterificar ácidos grasos con glicerol para formar TG, que puede almacenar o exportar en forma de partículas VLDL. Otra opción es que el hígado oxide parcialmente los ácidos grasos, formando **cuerpos cetónicos** (v. pág. 1185), o que los oxide por completo a CO_2. Mientras que la esterificación y almacenamiento de ácidos grasos tiene lugar en el citosol, su oxidación y cetogénesis se produce en las mitocondrias.

El glucagón estimula indirectamente la oxidación de grasa al aumentar la actividad de la **CAT I** (v. págs. 1183-1185), que hace de mediadora en la transferencia de ácidos grasos a través de la membrana externa de la mitocondria. El glucagón ejerce esta estimulación mediante la inhibición de la acetil-CoA carboxilasa, que genera malonil-CoA, el primer intermediario que se produce en la síntesis hepática de ácidos grasos. La malonil-CoA es además un inhibidor del sistema CAT. Al inhibir la acetil-CoA carboxilasa, el glucagón reduce la concentración de malonil-CoA, estimula la inhibición de la CAT I y permite que los ácidos grasos sean transferidos a las mitocondrias. Estos ácidos grasos son oxidados para proporcionar ATP al hepatocito. Si la velocidad de transporte de ácidos grasos a las mitocondrias supera la necesidad del hígado por fosforilar ADP, los ácidos grasos solo se *oxidarán parcialmente;* el resultado de ello es la acumulación de los cetoácidos **ácido β-hidroxibutírico** y **ácido acetoacético,** que son dos de los tres cuerpos cetónicos. Estos cetoácidos pueden salir de las mitocondrias y del hígado, siendo utilizados por otros tejidos como combustible para la oxidación.

Durante el ayuno, el descenso de insulina y el aumento de glucagón favorecen la cetogénesis (v. págs. 1185-1187); este proceso

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N51-9 Conservación de los niveles plasmáticos de glucosa durante la inanición

Colaboración de Fred Suchy

La gluconeogénesis hepática es crucial para mantener unos niveles plasmáticos de glucosa normales durante la inanición. El glucagón y los glucocorticoides estimulan la gluconeogénesis mediante vías de señalización sinérgicas.

El **glucagón** favorece la interacción de la proteína de unión al elemento de respuesta a AMPc (CREB; v. pág. 89) con la proteína de unión a CREB (CBP) y el coactivador transcripcional regulado por CREB 2 (CRTC2). Tanto la CBP como el CRTC2 facilitan la unión del CREB a los elementos de respuesta a AMPc (CRE).

Los factores nucleares del hepatocito **FOXO (forkhead O box)** y el coactivador-1α (PGC-1α) del receptor activado por proliferadores de peroxisomas-γ (PPARγ) también actúan de forma sinérgica para aumentar la transcripción de genes gluconeogénicos.

La respuesta a los **glucocorticoides** está mediada por el receptor de glucocorticoides, que se une a los elementos de respuesta a glucocorticoides (GRE) en los promotores de los genes gluconeogénicos.

La **sirtuina 1,** una desacetilasa dependiente de NAD, es otro sensor de energía que modifica la actividad transcripcional de algunos de estos factores de transcripción. Por ejemplo, desacetila y altera la actividad del PGC-1α. Por el contrario, la insulina secretada tras una comida inhibe la transcripción de enzimas gluconeogénicas mediante la activación de la vía de señalización Akt.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

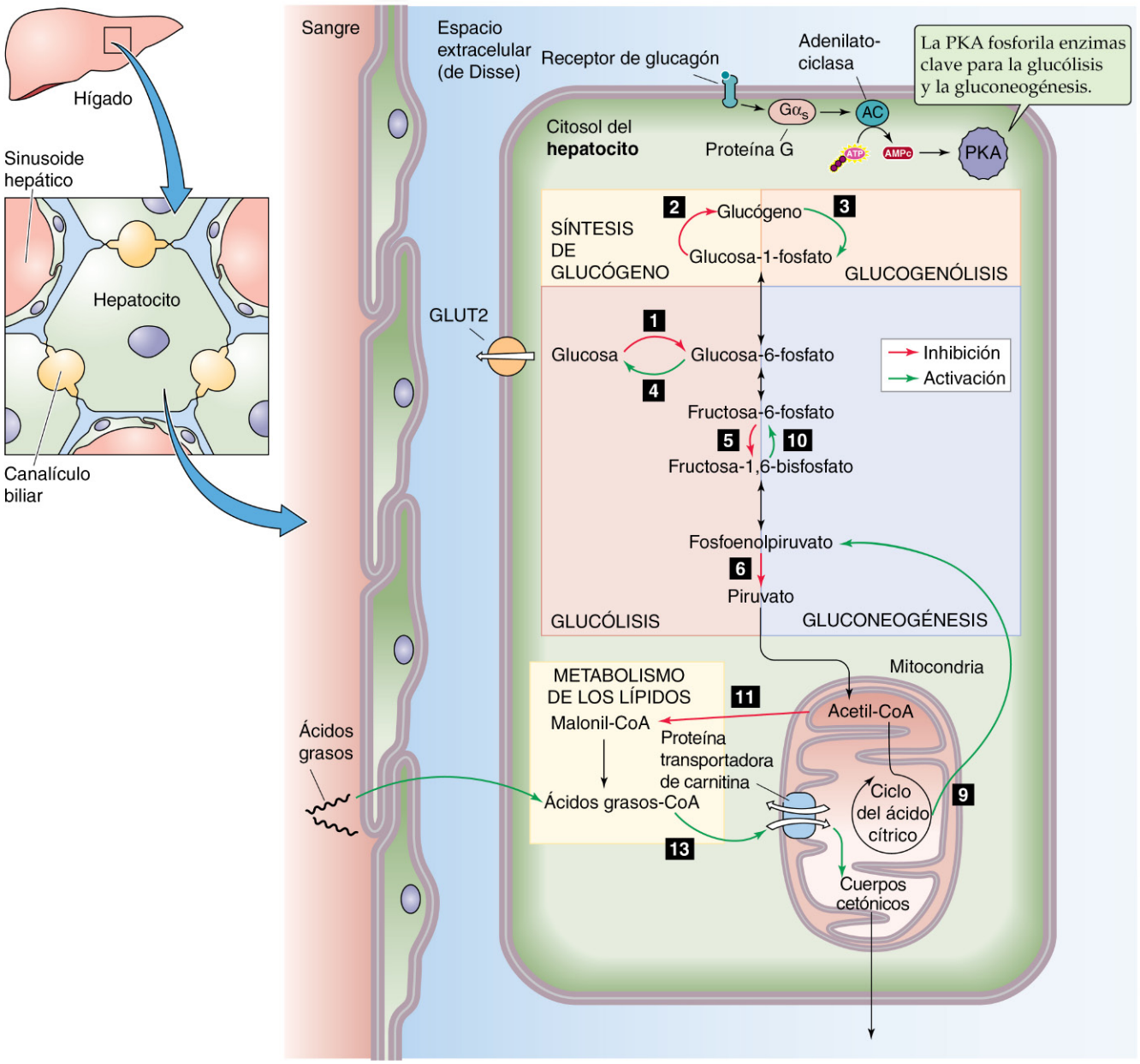


Figura 51-12 Transducción de la señal del glucagón. El glucagón normalmente antagoniza los efectos de la insulina en el hígado. El glucagón se une a un receptor acoplado a $G\alpha_s$, activando así la cascada adenilato-ciclasa-AMPc-PKA. El glucagón tiene tres efectos principales sobre las células hepáticas. En primer lugar, promueve la degradación neta de glucógeno. El glucagón inhibe la síntesis de glucógeno al reducir la actividad de la glucocinasa *(1)* y de la glucógeno-sintasa *(2)*. Por otro lado, favorece la degradación de glucógeno al activar la glucógeno-fosforilasa *(3)* y la G6Pasa *(4)*. En segundo lugar, el glucagón estimula la gluconeogénesis. La hormona inhibe la glucólisis y la oxidación de hidratos de carbono al reducir la actividad de la glucocinasa *(1)*, la fosfofructocinasa *(5)* y la piruvato-cinasa *(6)*. También estimula la gluconeogénesis al aumentar la transcripción de la PEPCK *(9)*, la fructosa-1,6-bisfosfatasa *(10)* y la G6Pasa *(4)*. En tercer lugar, el glucagón promueve la oxidación de grasas. La hormona inhibe la actividad de la acetil-CoA carboxilasa *(11)*. El glucagón estimula de forma indirecta la oxidación de grasas, ya que la reducción en el nivel de malonil-CoA neutraliza la inhibición que ejerce el malonil CoA sobre la CAT *(13)*. El esquema numérico para estas reacciones es el mismo que el de la figura 51-8.

es de importancia vital para el SNC, que puede utilizar los cetoácidos, pero no los ácidos grasos, como combustible. Por tanto, en la adaptación al ayuno, el glucagón ejerce la importante función de estimular la conversión de ácidos grasos a cetonas, proporcionando al cerebro el combustible necesario para mantener su funcionamiento durante el ayuno. Se hablará con mayor detalle del ayuno en las páginas 1188-1192. N51-10

Además de sus efectos sobre el metabolismo hepático de la glucosa y de los lípidos, el glucagón también tiene las funciones extrahepáticas de acelerar la **lipólisis** en el tejido adiposo y la **proteólisis** en el músculo. No obstante, estos efectos solo pueden demostrarse con unas concentraciones de glucagón muy elevadas, y aunque pueden ser importantes en ciertas situaciones patológicas asociadas a unos altos niveles de glucagón (p. ej., cetoacidosis o

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N51-10 Ayuno

Colaboración de Eugene Barrett

En el ayuno, el descenso de los niveles de insulina y el aumento de los niveles de glucagón favorecen la conversión de la grasa almacenada en cuerpos cetónicos y promueven la gluconeogénesis a partir de las proteínas del músculo.

La insulina y el glucagón son los principales reguladores del metabolismo energético del cuerpo. La secreción y acción integradas de la insulina y el glucagón son esenciales para la homeostasis energética. En los seres humanos, tras una noche de ayuno, la concentración plasmática de insulina se encuentra baja. Esta baja concentración de insulina y la disponibilidad de glucagón estimulan la producción hepática de glucosa mediante la degradación del glucógeno endógeno, así como mediante la conversión de sustratos que no son carbohidratos en glucosa (es decir, gluconeogénesis). Estos procesos se encuentran rigurosamente regulados, de forma que la velocidad con que se produce glucosa en el hígado se corresponde con la velocidad con que es utilizada por los tejidos, sobre todo en el SNC. Si el hígado no aporta una cantidad de glucosa suficiente, la concentración plasmática de glucosa descenderá. La célula β, al detectar este descenso, reduce la cantidad de insulina que secreta, mientras que la célula α aumenta la secreción de glucagón. Estos dos cambios aumentarán la producción hepática de glucosa para normalizar su concentración plasmática. Por el contrario, si se produce un exceso de glucosa y aumenta la concentración plasmática, la secreción de insulina aumenta y la de glucagón se suprime; a consecuencia de ello, la producción hepática de glucosa se reduce y la concentración plasmática de glucosa regresa a sus valores normales.

Si el ayuno se prolonga durante varios días más, la secreción de insulina sigue reduciéndose y la de glucagón sigue aumentando. El descenso de la producción de insulina hace que aumente el ritmo de proteólisis en el músculo y de movilización de ácidos grasos desde el tejido adiposo. Los aminoácidos liberados por el músculo sirven de sustrato para la gluconeogénesis hepática. Esta respuesta es especialmente importante tras los primeros días de ayuno, cuando se han agotado los depósitos hepáticos de glucógeno y la gluconeogénesis es la principal ruta de formación de glucosa en el hígado. Al mismo tiempo, la mayor concentración de glucagón estimula la cetogénesis hepática, que aporta cuerpos cetónicos al SNC. Las cetonas constituyen una fuente alternativa de energía para el cerebro, que puede así limitar su consumo de glucosa. Dado que la mayor parte de la glucosa proviene de la gluconeogénesis (y debido a que los elementos básicos para la gluconeogénesis proceden de una proteólisis acelerada), la disponibilidad de cuerpos cetónicos permite al cuerpo utilizar la energía almacenada en la grasa y así preservar las proteínas del cuerpo. Como gran parte de estas son proteínas estructurales del músculo esquelético, y su catabolismo altera la función muscular (p. ej., la fuerza y la movilidad), es una clara ventaja para la supervivencia hacer que el cerebro consuma grasa y no proteínas como combustible.

El fenómeno del ayuno se analiza en las páginas 1188-1192.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

sepsis), parecen menos importantes para las acciones cotidianas del glucagón.

SOMATOSTATINA

La somatostatina inhibe la secreción de hormona del crecimiento, insulina y otras hormonas

La somatostatina se produce en las células δ de los islotes pancreáticos (v. fig. 51-1), así como en las células D del tubo digestivo (v. págs. 868-870), en el hipotálamo y en otros lugares del SNC (v. págs. 993-994). Al principio, la somatostatina se describió como un péptido hipotalámico que *inhibía* la liberación de hormona del crecimiento; se denominó somatostatina como derivado del otro nombre de la hormona del crecimiento, somatotropina. Tanto en las células δ del páncreas como en el hipotálamo, la somatostatina existe en forma de péptidos de 14 y 28 aminoácidos. En el hipotálamo predomina la forma de 14 aminoácidos, mientras que en el tubo digestivo (y en las células δ) predomina la forma de 28 aminoácidos. La forma de 14 aminoácidos es la porción C-terminal de la forma de 28 aminoácidos. La actividad biológica de la somatostatina reside en estos 14 aminoácidos.

La somatostatina inhibe la secreción de numerosas hormonas, entre ellas la hormona del crecimiento, la insulina, el glucagón, la gastrina, el péptido intestinal vasoactivo (VIP) y la hormona estimulante de la tiroides. Esta propiedad ha conducido al uso terapéutico de un análogo de la somatostatina de acción prolongada (octreotida) en algunos tumores endocrinos de difícil tratamiento, como los productores de hormona del crecimiento (acromegalia), insulina (insulinoma) o serotonina (carcinoide), entre otros. La concentración de somatostatina presente en la sangre venosa que sale del páncreas es lo bastante elevada como para inhibir la secreción basal de insulina. Conviene recordar que la sangre fluye desde el centro de cada islote (donde se encuentran la mayor parte de las células β) hacia la periferia, donde tienden a encontrarse las células δ (v. fig. 51-1). Esta disposición espacial minimiza el efecto de la somatostatina sobre el islote en el que se secreta. Sigue siendo objeto de controversia el hecho de si la somatostatina ejerce acciones paracrinas importantes sobre algunas células β o sobre las células α.

Las células de los islotes también sintetizan otros péptidos; por ejemplo, el **polipéptido pancreático** se produce en las células F del páncreas. Como sucede con la insulina y el glucagón, la secreción de polipéptido pancreático se ve afectada por la ingesta de nutrientes; sin embargo, no se sabe bien si el polipéptido pancreático tiene alguna función en el metabolismo energético de los mamíferos.

A veces pueden desarrollarse tumores de células de los islotes que secretan gastrina, VIP, factor liberador de hormona del crecimiento u otras hormonas. Aunque estos casos individuales demuestran que el tejido de los islotes puede producir estos péptidos, en condiciones normales no tienen ninguna función en el islote.

BIBLIOGRAFÍA

La lista de referencias está disponible en www.StudentConsult.com.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

BIBLIOGRAFÍA

Libros y revisiones

Cryer PE. Hypoglycemia. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR, editors. Williams Textbook of Endocrinology. 12th ed. Philadelphia: Saunders; 2001. p. 1552-78.

DeFronzo RA, Ferrannini E, Keen H, Zimmet P. International Textbook of Diabetes Mellitus. 3rd ed. New York: Wiley; 2004.

Holst JJ. The physiology of glucagon-like peptide 1. Physiol Rev 2007;87:1409-39.

Klip A. The many ways to regulate glucose transporter 4. Appl Physiol Nutr Metab 2009;34:481-7.

Olefsky JM, Glass CK. Macrophages, inflammation, and insulin resistance. Annu Rev Physiol 2010;72:219-46.

Artículos de revista

Bell GI, Pictet RL, Rutter WJ, et al. Sequence of the human insulin gene. Nature 1980;284:26-32.

Cherrington AD. Banting Lecture 1997. Control of glucose uptake and release by the liver in vivo. Diabetes 1999;48:1198-214.

Dennis MD, Baum JI, Kimball SR, Jefferson LS. Mechanisms involved in the coordinate regulation of mTORC1 by insulin and amino acids. J Biol Chem 2011;286:8287-96.

Gribble FM, Tucker SJ, Haug T, Ashcroft FM. MgATP activates the beta cell KATP channel by interaction with its SUR1 subunit. Proc Natl Acad Sci U S A 1998;95:7185-90.

Jensen MV, Joseph JW, Ronnebaum SM, et al. Metabolic cycling in control of glucose-stimulated insulin secretion. Am J Physiol Endocrinol Metab 2008;295:E1287-97.

Li S, Brown MS, Goldstein JL. Bifurcation of insulin signaling pathway in rat liver: mTORC1 required for stimulation of lipogenesis, but not inhibition of gluconeogenesis. Proc Natl Acad Sci U S A 2010;107:3441-6.

Miki T, Nagashima K, Tashiro F, et al. Defective insulin secretion and enhanced insulin action in KATP channel–deficient mice. Proc Natl Acad Sci U S A 1998;95:10402-6.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CAPÍTULO 52

LAS GLÁNDULAS PARATIROIDES Y LA VITAMINA D

Eugene J. Barrett y Paula Q. Barrett

BALANCE DEL CALCIO Y EL FÓSFORO

El calcio tiene una función esencial en muchos procesos celulares, como la secreción de hormonas, la contracción muscular, la conducción nerviosa, la exocitosis y la activación e inactivación de muchas enzimas. Como se describía en el capítulo 3, el calcio también actúa como segundo mensajero intracelular al llevar información procedente de la membrana celular hacia el interior de la célula. Por tanto, no es sorprendente que el cuerpo regule minuciosamente la concentración plasmática de calcio iónico libre, que es la forma fisiológicamente activa del ion, y mantenga la concentración plasmática de calcio iónico dentro de unos límites estrictos.

El fósforo no es menos importante. Dado que forma parte de la molécula de ATP, el fósforo es fundamental para el metabolismo energético celular. También es crucial para la activación y desactivación de enzimas. Sin embargo, a diferencia del calcio, la concentración plasmática de fósforo no se encuentra estrictamente regulada y sus niveles fluctúan a lo largo del día, sobre todo después de las comidas.

Las homeostasis del calcio y el fósforo se encuentran estrechamente unidas por dos motivos. En primer lugar, el calcio y el fósforo son los principales componentes de los cristales de hidroxiapatita [$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$], que constituyen con diferencia la mayor parte de la fase mineral del hueso. En segundo lugar, están regulados por las mismas hormonas, principalmente la hormona paratiroidea (PTH) y la 1,25-dihidroxivitamina D (calcitriol) y, en menor medida, la hormona calcitonina. Estas hormonas actúan sobre tres sistemas (hueso, riñones y tubo digestivo) para controlar los niveles plasmáticos de calcio y fósforo. Sin embargo, las acciones de estas hormonas sobre el calcio y el fósforo normalmente son opuestas, de modo que una hormona concreta aumenta los niveles de un ion al tiempo que disminuye los del otro. En las figuras 52-1 y 52-2 se representa el balance diario general para el calcio y el fósforo de un individuo en estado estacionario.

El intestino, los riñones y el hueso regulan el balance del calcio

En el plasma, el calcio existe en tres formas físico-químicas: 1) en forma de ion libre (Ca^{2+}); 2) unido (o, más exactamente, asociado) a sitios aniónicos de proteínas plasmáticas (sobre todo la albúmina), y 3) formando complejos con aniones orgánicos de bajo peso molecular (p. ej., fosfato, citrato y oxalato). La **concentración total** de las tres formas en el plasma suele oscilar entre 2,2 y 2,6 mM (8,8-10,6 mg/dl). En individuos sanos, aproximadamente el 45% del calcio se encuentra libre, otro 45% unido a proteínas y un 10% unido a pequeños aniones. El cuerpo regula estrictamente la forma iónica (Ca^{2+}) para que se mantenga entre 1,0 y 1,3 mM (4,0-5,2 mg/dl). La forma iónica libre es la más importante para la regulación de la secreción de PTH y es la que participa en la mayoría de las acciones biológicas del calcio.

La mayor parte del calcio total del cuerpo se localiza en el hueso; pesa aproximadamente 1 kg (v. fig. 52-1). La cantidad total de calcio del depósito extracelular es una mínima parte de esta cantidad, alrededor de 1 g o 1.000 mg. La ingesta diaria normal de calcio procedente de la dieta es de ~800-1.200 mg. Los lácteos son la principal fuente de calcio. Aunque el intestino absorbe casi la mitad del calcio de la dieta (~500 mg/día), también lo secreta para eliminarlo del cuerpo (~325 mg/día) y, por tanto, la absorción intestinal *neta* de calcio es de tan solo unos 175 mg/día. El segundo gran órgano que regula la homeostasis del calcio es el hueso, que en estado estacionario deposita unos 280 mg/día de calcio y reabsorbe una cantidad similar. El tercer órgano implicado, el riñón, filtra unas 10 veces la cantidad total de calcio presente en los depósitos extracelulares al día, unos 10.000 mg/día. Los riñones reabsorben el 99% de este Ca^{2+}, por lo que la excreción renal neta de Ca^{2+} es aproximadamente el 1% de la carga filtrada (v. fig. 36-16). En una persona con el Ca^{2+} equilibrado, la excreción urinaria (~175 mg/día) se corresponde con la absorción neta en el tubo digestivo.

El intestino, los riñones y el hueso también regulan el balance del fósforo

La concentración plasmática total de fósforo en el adulto (consistente sobre todo en fósforo inorgánico en forma de PO_4^{3-} y PO_4^{3-}) oscila entre 0,8 y 1,5 mM, es decir, puede variar en un 80%. En niños aumenta alrededor del 50%. Los laboratorios indican la concentración plasmática total de fósforo como fósforo elemental (rango para adultos, 2,5-4,5 mg/dl). Entre el 85 y el 90% del fósforo inorgánico circulante se puede filtrar en los riñones, ya sea en forma iónica (50%) o formando complejos con Na^+, Ca^{2+} o Mg^{2+} (40%); una pequeña parte (10-15%) se encuentra unido a proteínas.

Como sucede con el calcio, la mayor parte del fósforo total del cuerpo se encuentra en el hueso, que contiene unos 0,6 kg de fósforo elemental (v. fig. 52-2). En las partes blandas se sitúa una cantidad más pequeña de fósforo (0,1 kg), sobre todo en forma de fosfatos orgánicos como fosfolípidos, fosfoproteínas, ácidos nucleicos y nucleótidos. Una cantidad aún menor (~500 mg) se encuentra en el líquido extracelular (LEC) en forma de fósforo inorgánico. La ingesta diaria de fósforo procedente de la dieta suele ser de unos 1.400 mg, en su mayor parte como fósforo inorgánico. También en este caso, los lácteos son la principal fuente. La absorción neta de

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

booksmedicos.org

booksmedicos.org

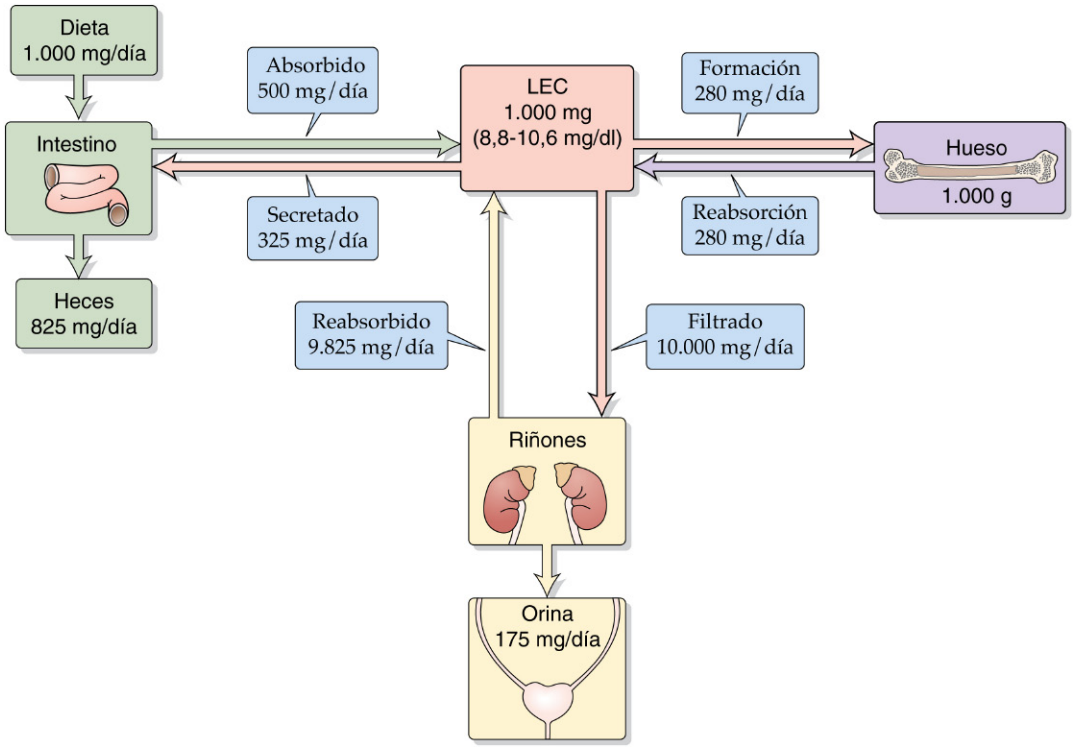


Figura 52-1 Distribución y balance del calcio. Obsérvese que todos los valores se refieren a una persona de 70 kg de peso, expresados en términos de calcio elemental. Estos valores pueden variar dependiendo de factores como la dieta.

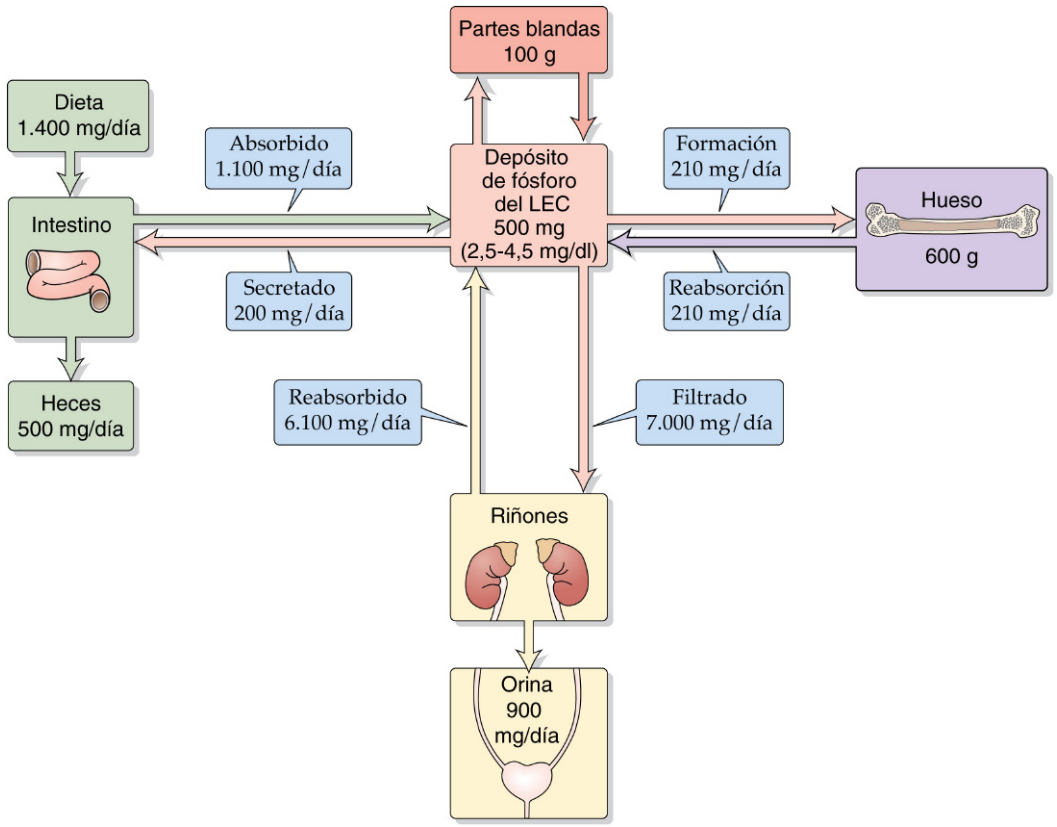


Figura 52-2 Distribución y balance del fósforo. Obsérvese que todos los valores se refieren a una persona de 70 kg de peso, expresados en términos de fósforo elemental. Estos valores pueden variar dependiendo de factores como la dieta.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

fósforo por el intestino es de unos 900 mg/día. En estado estacionario, el hueso efectúa un recambio de fósforo relativamente bajo, unos 210 mg/día. Los riñones filtran unas 14 veces el depósito extracelular total de fósforo al día (~7.000 mg/día) y reabsorben unos 6.100 mg/día. Así, la excreción renal de fósforo es de ~900 mg/día, cantidad que se corresponde con la absorción neta intestinal.

FISIOLOGÍA DEL HUESO

Los dos tipos principales de hueso son el cortical, más denso, y el trabecular, más reticular

El hueso consta en gran parte de una matriz extracelular compuesta de proteínas y cristales de hidroxiapatita, junto con una pequeña población de células. La matriz proporciona fuerza y estabilidad. Los elementos celulares se dedican a remodelar constantemente el hueso, para adaptarlo al crecimiento y para que pueda cambiar su forma en respuesta a las distintas cargas que deba soportar. El hueso contiene tres tipos de células óseas. Los **osteoblastos** estimulan la formación de hueso. Los osteoblastos y los preosteoblastos son las principales células diana de la PTH, que estimula el crecimiento óseo. Los **osteoclastos** favorecen la reabsorción de hueso y se encuentran en las superficies de crecimiento óseo. Su actividad se ve aumentada por las citocinas, siendo especialmente importante el ligando RANK. Los **osteocitos** se sitúan en la matriz ósea y proceden de osteoblastos que se han recubierto de hueso. En respuesta a una carga mecánica, los osteocitos producen señales tanto activadoras como inhibidoras. Estas células estimulan las actividades formadoras de hueso en los osteoblastos y en las células de revestimiento óseo al secretar factores de crecimiento como la osteocalcina y ligandos Wnt. Los osteocitos inhiben la actividad osteoblástica al secretar antagonistas de la señalización de Wnt, como esclerostina y dickkopf1. Se cree que los osteocitos también participan en la transferencia de mineral desde el interior del hueso hacia las superficies de crecimiento. El remodelado óseo consiste en la interacción cuidadosamente coordinada entre las actividades osteoblásticas, osteocíticas y osteoclásticas.

Como se muestra en la figura 52-3, el hueso contiene dos tipos de tejido óseo. El hueso **cortical** (también llamado **compacto** o **lamelar**) constituye aproximadamente el 80% de la masa ósea total. El hueso cortical forma la capa externa (la corteza) de todos los huesos y es el grueso de los huesos largos del cuerpo. Se trata de un tejido denso compuesto principalmente por mineral óseo y elementos de la matriz extracelular, interrumpido solo por vasos penetrantes y una escasa población de osteocitos anidados en el

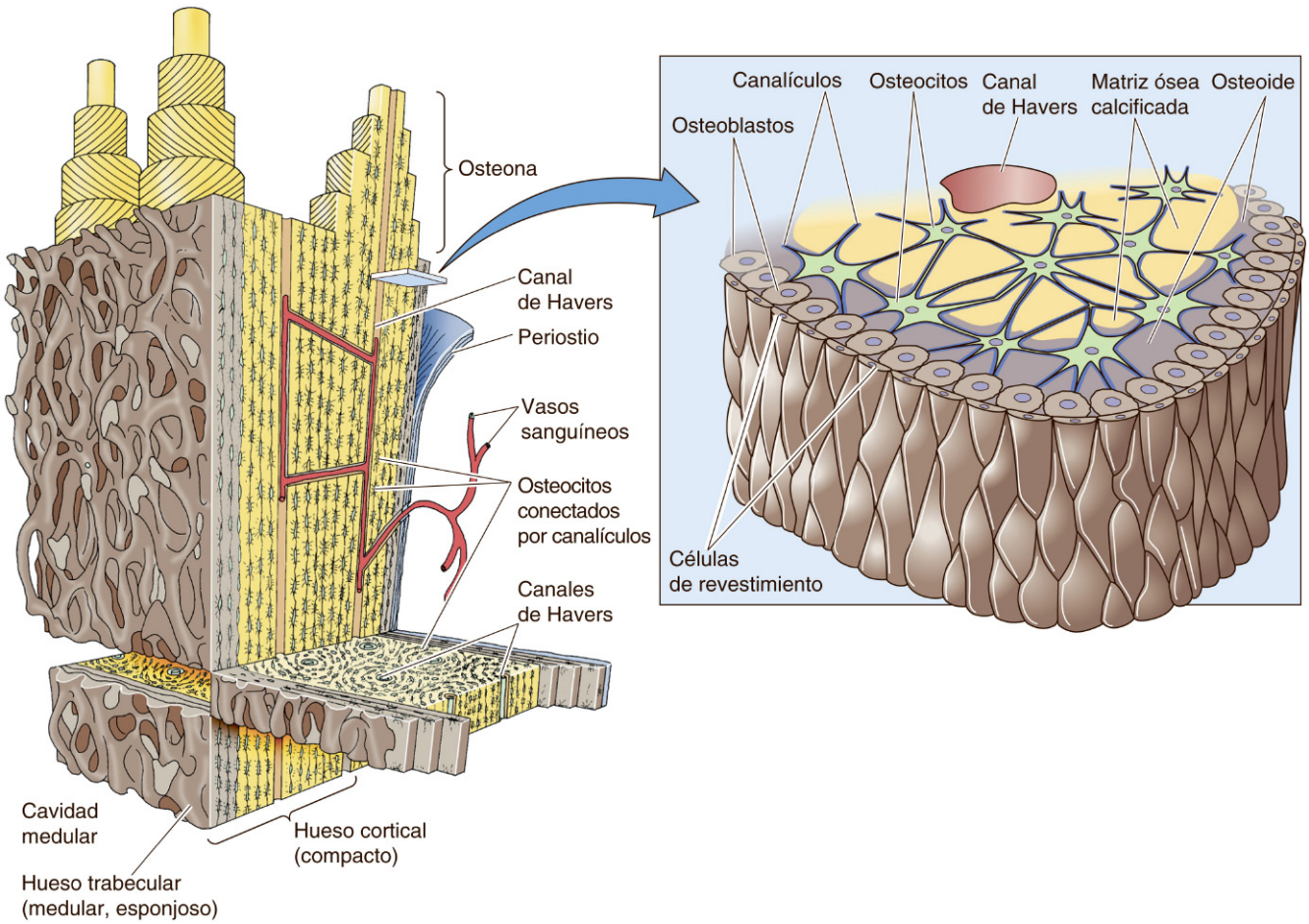


Figura 52-3 Hueso cortical y trabecular. Por debajo del periostio existe una capa de hueso cortical compacto que rodea el hueso trabecular, más reticulado. La unidad fundamental de hueso cortical es la osteona, una estructura tubular que está formada por un canal de Havers rodeado por láminas dispuestas en forma anular. El recuadro muestra la imagen del corte de una osteona. Las células de revestimiento superficiales rodean los osteoblastos, que secretan osteoide, una matriz proteica que constituye la parte orgánica del hueso. Las células de revestimiento están formadas por osteoblastos inactivos. Los osteocitos son osteoblastos que han quedado totalmente rodeados de matriz. Los canalículos permiten a los procesos celulares de los osteocitos contactar, mediante uniones en hendidura, entre ellos y con los osteoblastos de la superficie. El hueso trabecular contiene tanto osteoblastos como osteoclastos en su superficie; en esta zona es donde tiene lugar la mayor parte del remodelado óseo.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

hueso. Estos osteocitos están conectados entre sí y con los osteoblastos de la superficie ósea mediante canalículos, por los que los osteocitos extienden sus procesos celulares. Estas conexiones permiten el paso del Ca^{2+} desde el interior del hueso hacia su superficie, un proceso llamado *osteólisis osteocitaria.* El denso hueso cortical proporciona gran parte de la fuerza que requieren los huesos largos para soportar el peso.

El hueso **trabecular** (o **esponjoso,** o **medular**) constituye alrededor del 20% de la masa ósea total. Se encuentra en el interior de los huesos y es especialmente importante en los cuerpos vertebrales. Está formado por finas espículas óseas que se extienden desde la corteza hacia la cavidad medular (v. fig. 52-3, recuadro). El entretejido de espículas óseas está recubierto en muchas zonas por osteoblastos y osteoclastos, las células que participan en el remodelado óseo. El hueso trabecular está continuamente sintetizándose y reabsorbiéndose por estos elementos celulares. La renovación ósea también tiene lugar en el hueso cortical, pero en porcentaje su tasa de renovación es mucho más baja. Con el tiempo, cuando la velocidad de reabsorción ósea supera a la de síntesis, la pérdida de mineral óseo produce la enfermedad conocida como osteoporosis.

La matriz extracelular forma el nido para la nucleación de cristales de hidroxiapatita

El colágeno y el resto de las proteínas de la matriz extracelular que forman la matriz proteica del hueso se denominan osteoide. El **osteoide** proporciona zonas para que tenga lugar la nucleación de los cristales de hidroxiapatita, el componente mineral del hueso. Aproximadamente el 90% de la masa proteica del osteoide consta de colágeno tipo I, que está formado por una triple hélice de dos monómeros α1 y un monómero α2 de colágeno. Cuando aún se encuentran en el interior del osteoblasto, los monómeros se asocian para formar estructuras helicoidales. Tras ser secretados por el osteoblasto, las hélices se asocian en fibras de colágeno; se producen entrecruzamientos tanto en el interior de una fibra como entre varias fibras. Las fibras de colágeno se disponen de un modo sumamente organizado en el osteoide. La organización de las fibras de colágeno es importante para la resistencia a la tracción (es decir, la capacidad para soportar un estiramiento o una flexión) del hueso. Además de aportar resistencia a la tracción, el colágeno también actúa como nido para la nucleación de la mineralización ósea. En el interior de las fibras de colágeno, los cristales de hidroxiapatita se disponen con su eje mayor alineado con el de las fibras de colágeno.

Existen otras proteínas derivadas de los osteoblastos de gran importancia para el proceso de mineralización, como la osteocalcina y la osteonectina. La **osteocalcina** es una proteína de 5 kDa sintetizada por los osteoblastos en los puntos de formación de nuevo hueso. La 1,25-dihidroxivitamina D induce su síntesis. La osteocalcina tiene una estructura poco corriente: posee tres residuos de ácido glutámico γ-carboxilado. Estos residuos se forman mediante la modificación postraducción del ácido glutámico por enzimas dependientes de la vitamina K. Igual que otras proteínas con ácido glutámico γ-carboxilado, la osteocalcina fija el Ca^{2+} con gran avidez. Se une a la hidroxiapatita, el mineral cristalino del hueso, con una avidez aún mayor. Debido a esta observación, se ha sugerido que la osteocalcina podría participar en la nucleación de la mineralización ósea en la superficie del cristal. La **osteonectina,** una proteína de 35 kDa, es otro producto de los osteoblastos que se fija a la hidroxiapatita. También se une a las fibras de colágeno, facilitando su mineralización *in vitro*. Se han identificado otras proteínas que aparentemente participan en el proceso de mineralización. Por ejemplo, las glucoproteínas extracelulares presentes en el hueso podrían inhibir la mineralización, por lo que sería necesario extraerlas para que la mineralización pueda tener lugar.

El remodelado óseo depende de las actividades estrechamente asociadas de osteoblastos y osteoclastos

Además de aportar las proteínas del osteoide, los osteoblastos favorecen la mineralización al exportar Ca^{2+} y HCO_3^- desde las vesículas intracelulares donde se acumulan estos minerales. La exocitosis de Ca^{2+} y HCO_3^- aumenta la concentración extracelular de estos iones alrededor del osteoblasto, alcanzando unos niveles superiores a los de la mayor parte del LEC, lo que estimula la **nucleación** y crecimiento de los cristales (fig. 52-4). La formación de hueso a lo largo de espículas o hueso trabecular se produce principalmente en lugares donde los osteoclastos han producido previamente una reabsorción ósea. De esta forma, los procesos de reabsorción y síntesis ósea se acoplan espacialmente en una **unidad multicelular básica (UMB)** activa. En los adultos hay entre 1 y 2 millones de UMB dedicadas activamente a remodelar el hueso.

La vitamina D y la PTH estimulan a los osteoblastos para que secreten factores (como el factor estimulante de colonias de macrófagos [M-CSF]; v. pág. 431) que favorecen la proliferación de los precursores de los osteoclastos (v. fig. 52-4). Estos precursores se diferencian en osteoclastos mononucleares y posteriormente, gracias a la estimulación por el ligando RANK (también liberado por osteoblastos estimulados por PTH), se fusionan para dar lugar a osteoclastos multinucleados. Los **osteoclastos** reabsorben hueso en zonas concretas en contacto con el «borde ondulado» de la célula (fig. 52-5). El osteoclasto se une firmemente a la matriz ósea cuando las integrinas de su membrana se fijan a la vitronectina de la matriz ósea. El osteoclasto (que en realidad es un epitelio de una única célula) secreta ácido y proteasas a través del borde ondulado de su membrana hacia un espacio confinado (laguna de reabsorción). La secreción de ácido está mediada por una bomba de H tipo V (v. págs. 118-119) y por el canal de Cl^- ClC-7, localizados en la membrana de borde ondulado. La abundante anhidrasa carbónica intracelular proporciona los H^+. Los intercambiadores Cl-HCO_3, situados en la parte de la membrana que se encuentra en contacto con la sangre, retiran el HCO_3^- formado como subproducto de la anhidrasa carbónica. El entorno ácido que hay por debajo del osteoclasto disuelve el mineral óseo y permite que las proteasas ácidas hidrolicen las proteínas de la matriz expuesta. Tras reabsorber parte del hueso en una zona muy localizada, el osteoclasto se aleja de la fosa o depresión ósea que ha creado. Las células osteoblásticas sustituyen al osteoclasto y fabrican nueva matriz ósea, estimulando su mineralización.

Se cree que el **ligando RANK (RANKL),** anteriormente denominado ligando osteoprotegerina, es uno de los principales estímulos tanto de la diferenciación de los preosteoclastos a osteoclastos (v. fig. 52-4) como de la actividad de los osteoclastos maduros (v. fig. 52-5). El RANKL forma parte de la familia de citocinas del factor de necrosis tumoral (TNF) y existe en dos formas: unido a la membrana (mRANKL) de las células estromales y osteoblastos, y como proteína soluble (sRANKL) secretada por estas mismas células. El RANKL se une a (y estimula) un receptor unido a la membrana del osteoclasto llamado **RANK** (receptor de activación del factor nuclear κB), que pertenece a la familia de receptores del TNF. Esta interacción es fundamental para la formación de osteoclastos maduros.

La actividad del RANKL se encuentra controlada por un miembro soluble de la familia de receptores del TNF llamado **osteoprotegerina** (**OPG;** del lat. *osteo* [hueso] + *protegere* [proteger]).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

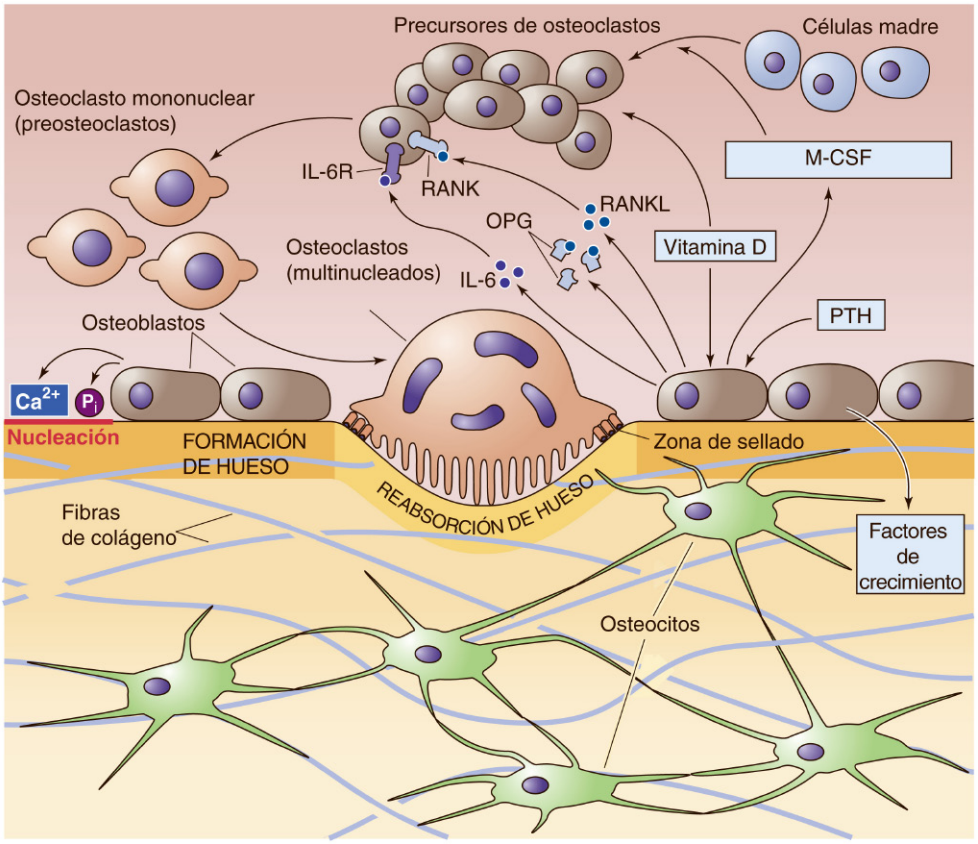


Figura 52-4 Formación y reabsorción ósea. La PTH y la vitamina D estimulan a las células osteoblásticas para que secreten agentes que inducen la diferenciación de las células madre en precursores de los osteoclastos, en osteoclastos mononucleares y, por último, en osteoclastos maduros multinucleados. De este modo, la PTH favorece *indirectamente* la reabsorción ósea. Los osteoblastos también secretan Ca^{2+} y fósforo inorgánico (P_i), que inducen la nucleación en la superficie del hueso. IL-6R, receptor de la interleucina-6.

Al igual que el RANKL, la OPG es producida por los osteoblastos y las células estromales (v. fig. 52-4). Al neutralizar el RANKL, la OPG limita la osteoclastogénesis, protegiendo así al hueso de la actividad osteoclástica. Todavía se está investigando la función concreta del RANKL, el RANK y la OPG en el desarrollo de las distintas formas de osteoporosis (reducción de la densidad ósea) y osteopetrosis (aumento de la densidad ósea), pero parece que el equilibrio entre la producción de OPG y de RANKL por los osteoblastos/células estromales es un factor muy importante en el desarrollo de osteoporosis, ya sea por deficiencia de estrógenos o por exceso de glucocorticoides. En ambos casos, la producción de RANKL se encuentra aumentada y la de OPG, disminuida. En 2010, la Food and Drug Administration estadounidense aprobó el uso de **denosumab,** un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el RANKL, para tratar la osteoporosis posmenopáusica.

En síndromes monogénicos poco frecuentes en humanos, los defectos en la vía de señalización Wnt se asocian a un aumento o reducción marcados de la densidad ósea. Además, la destrucción dirigida a antagonistas específicos de la vía Wnt en ratones pone en evidencia la función principal de la vía Wnt en la osteoblastogénesis y en la modulación de la actividad de osteoblastos y osteocitos. La vía Wnt aumenta la diferenciación de las células madre mesenquimales y de los proteoblastos, incrementando así la capacidad para formar hueso. La vía Wnt también estimula la producción de OPG, que compite con el RANKL, reduciendo así la osteoclastogénesis. Se están estudiando nuevas opciones prometedoras para tratar o prevenir la pérdida de hueso basadas en la manipulación de la vía de señalización Wnt.

HORMONA PARATIROIDEA

El Ca^{2+} plasmático regula la síntesis y secreción de PTH

Los seres humanos poseen cuatro glándulas paratiroides, dos situadas en la superficie posterior del lóbulo izquierdo de la tiroides y otras dos en el derecho. En conjunto, estas cuatro glándulas pesan menos de 500 mg. Están compuestas en su mayor parte por **células principales,** que son las responsables de sintetizar y secretar PTH. Estas células, como las que secretan otras hormonas peptídicas, están altamente especializadas en sintetizar, procesar y secretar su producto. El principal factor regulador de la secreción de PTH es el Ca^{2+} iónico plasmático, aunque la vitamina D también participa. Ambos inhiben la síntesis o liberación de PTH. Por el contrario, un aumento en la concentración plasmática de fósforo estimula la liberación de PTH.

Síntesis de PTH y vitamina D El gen de la PTH posee elementos reguladores corriente arriba en el extremo 5′, entre los que se encuentran elementos de respuesta para las vitaminas D y A (v. pág. 90). El elemento de respuesta a la vitamina D se une a un **receptor de vitamina D (VDR)** cuando el receptor se encuentra ocupado por un metabolito de la vitamina D, normalmente 1,25-dihidroxivitamina D. El VDR pertenece a la familia de receptores nucleares, como los de las hormonas esteroideas y tiroideas. Al igual que el receptor de hormona tiroidea, el VDR forma un heterodímero con el receptor X de retinoides (RXR) y actúa como factor de transcripción (v. tabla 3-6). El receptor

booksmedicos.org

booksmedicos.org

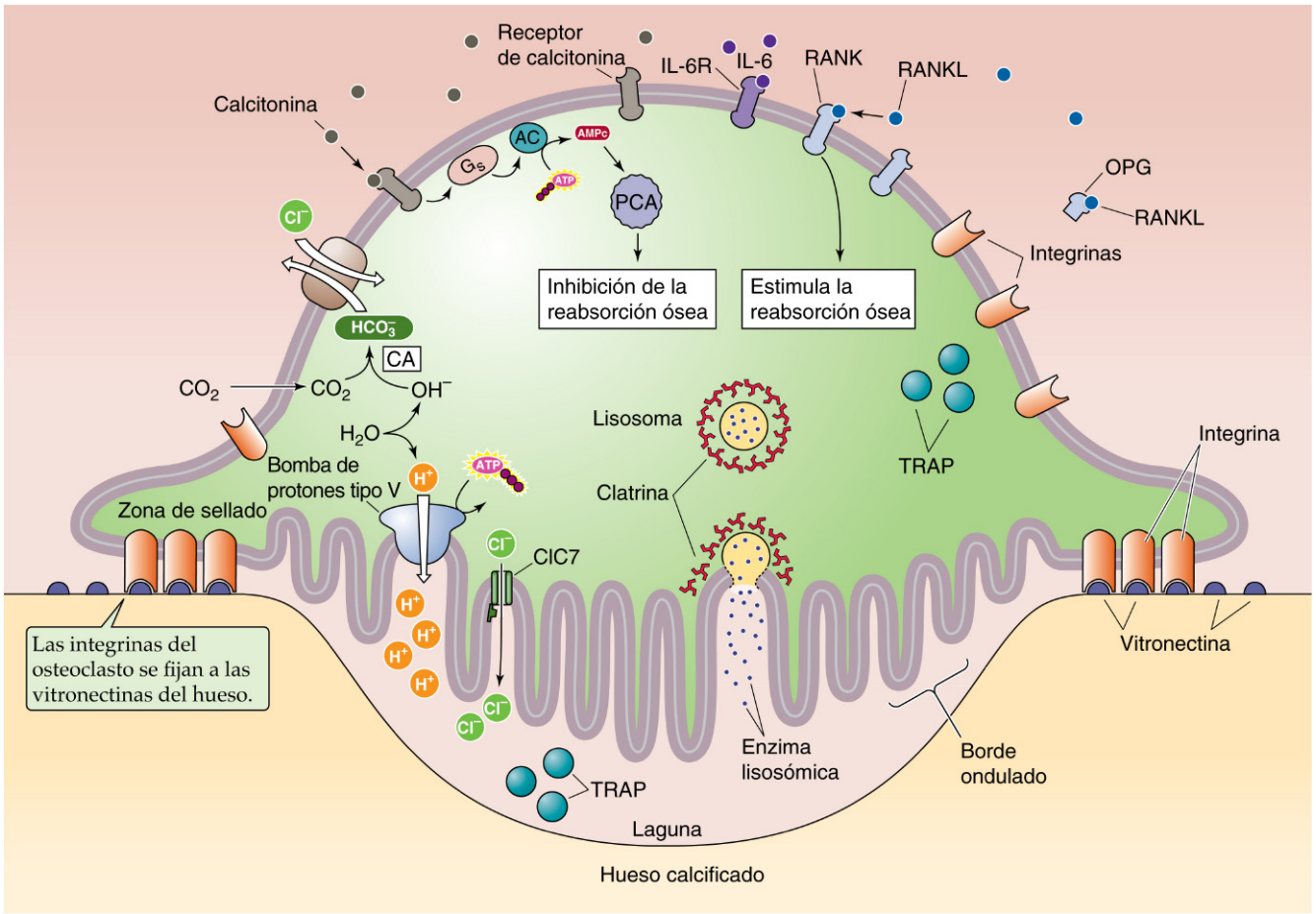


Figura 52-5 Reabsorción ósea por el osteoclasto. El osteoclasto se mueve a lo largo de la superficie del hueso y se asienta, sellándose al hueso mediante integrinas de su membrana que se unen a las vitronectinas de la superficie ósea. El osteoclasto reabsorbe hueso al secretar H^+ y proteasas ácidas hacia la laguna. De este modo, el osteoclasto se comporta como un epitelio de una única célula. La secreción de ácido está mediada por una bomba de H tipo V y el canal de Cl^- ClC7, situados en el borde ondulado de la membrana dispuesto de cara a la laguna. La anhidrasa carbónica (CA) del citosol proporciona los H^+ a la bomba de protones y también produce $H_2PO_4^-$ como subproducto. Los intercambiadores Cl-HCO_3, situados en la membrana opuesta al borde ondulado, retiran este HPO_4^{2-}. AC, adenilato-ciclasa; IL-6R, receptor de la interleucina-6; PKA, proteína cinasa A; TRAP, fosfatasa ácida tartrato-resistente.

tiene una elevada afinidad por la forma 1,25-dihidroxilada de la vitamina D ($K_D \approx 10^{-10}$ M), una afinidad algo menor por la forma 25-hidroxilada ($K_D \approx 10^{-7}$ M) y muy poca afinidad por la vitamina original (ya sea D_2 o D_3; v. más adelante). La unión del complejo vitamina D-VDR al elemento de respuesta al VDR *reduce* la velocidad de transcripción de la PTH.

Procesamiento de la PTH Tras el transporte del ARN mensajero (ARNm) maduro de la PTH al citosol, la PTH se sintetiza en los ribosomas del retículo endoplásmico rugoso (RER) y comienza su viaje a través de la vía secretora (v. págs. 34-35). La PTH se transcribe como una prepro-PTH de 115 aminoácidos (fig. 52-6). El fragmento «pre» de 25 aminoácidos es el responsable de guiar el transporte de la PTH hacia la luz del RER. Se piensa que esta secuencia señal (v. pág. 28) se escinde cuando la PTH entra al RER. Durante su tránsito por la vía secretora, la pro-PTH de 90 aminoácidos es procesada para dar lugar a la PTH madura y activa de 84 aminoácidos. Parece que esta escisión es bastante eficaz, de forma que no se observa pro-PTH en los gránulos de almacenamiento. A la inversa, la degradación de PTH 1-84 o PTH «intacta» en sus fragmentos N- y C-terminal (como se explica a continuación) comienza ya en los gránulos secretores.

Metabolismo de la PTH Una vez secretada, la PTH circula libre en el plasma y es rápidamente metabolizada; la vida media de la PTH 1-84 es de unos 4 minutos. La PTH es escindida en dos fragmentos principales, un péptido N-terminal de 33 o 36 aminoácidos y un péptido C-terminal más grande (v. fig. 52-6); esta escisión comienza en los gránulos secretores del interior de las células principales paratiroideas y continúa en la circulación (sobre todo en el hígado). Prácticamente toda la actividad biológica conocida de la PTH reside en su fragmento N-terminal, que es rápidamente hidrolizado, sobre todo en el riñón. Sin embargo, la vida media del fragmento C-terminal es mucho mayor que la del péptido N-terminal o que la de la molécula intacta de PTH de 84 aminoácidos. Se estima que un 70-80% del péptido derivado de la PTH circulante lo constituye el fragmento C-terminal biológicamente inactivo. La presencia de una cantidad significativa de fragmentos C-terminales en la circulación, reconocidos antigénicamente pero sin actividad biológica, ha complicado la aplicación de los métodos habituales de radioinmunoensayo para medir la PTH, tanto en contextos clínicos como experimentales. Este problema se ha solventado gracias al desarrollo de las técnicas de enzimoinmunoensayo (ELISA) que usan dos anticuerpos que reaccionan con dos puntos distintos de la molécula de PTH y miden solo la cantidad

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

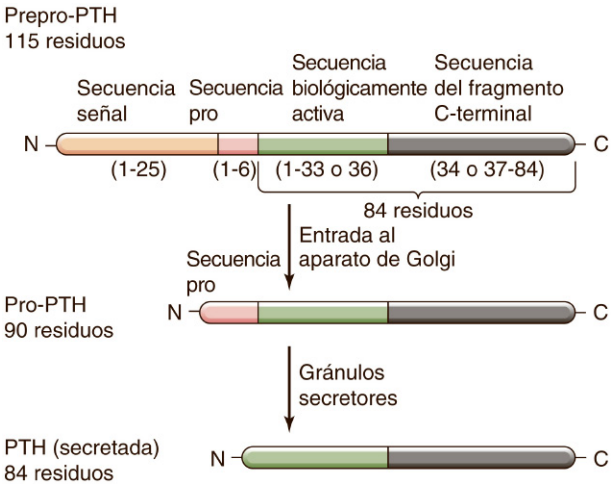


Figura 52-6 Síntesis de PTH. La síntesis de la PTH comienza con la producción de la prepro-PTH (115 aminoácidos) en el RER. La escisión de la secuencia señal en la luz del RE da lugar a la pro-PTH (90 aminoácidos). Durante su paso por la vía secretora, las enzimas del aparato de Golgi escinden la secuencia «pro», originando la PTH madura o «intacta» (84 aminoácidos), que se almacena en los gránulos secretores. Desde el gránulo secretor, las enzimas escinden la PTH en dos fragmentos. El fragmento N-terminal tiene 33 o 36 aminoácidos y contiene toda la actividad biológica.

de **hormona PTH intacta** (es decir, la de 84 aminoácidos). Estos análisis son sumamente útiles para el diagnóstico de trastornos de la secreción de PTH, sobre todo cuando la función renal se encuentra alterada (circunstancia que prolonga aún más la vida media de los metabolitos inactivos C-terminales). N52-1

Una [Ca^{2+}] plasmática elevada inhibe la síntesis y liberación de PTH

A simple vista e ignorando las contribuciones de la vitamina D que se explican a continuación, la regulación de la secreción de PTH por el Ca^{2+} plasmático parece un simple bucle de retroalimentación negativa. El principal estímulo para la secreción de PTH es un *descenso* en la concentración de Ca^{2+} en la sangre (hipocalcemia) y en el LEC. La hipocalcemia también estimula la síntesis de nueva PTH, lo cual es necesario porque las glándulas paratiroides solo contienen la PTH suficiente para mantener la estimulación de la respuesta secretora durante varias horas.

Utilizando cultivos de células principales paratiroideas (que, igual que las paratiroides in vivo, responden a descensos mínimos en la concentración de Ca^{2+} iónico), los investigadores identificaron un **receptor sensible al Ca^{2+} (CaSR)** presente en la membrana plasmática de la célula paratiroidea (fig. 52-7A). Este receptor se une al Ca^{2+} de forma saturable, con un perfil de afinidad parecido al de la dependencia de la concentración de calcio para la secreción de PTH. El CaSR pertenece a la familia de **receptores acoplados a proteínas G (GPCR;** v. págs. 51-66). El acoplamiento de este receptor del Ca^{2+} con la $G\alpha_q$ activa la fosfolipasa C, que genera inositol 1,4,5-trifosfato (IP_3) y diacilglicerol (DAG), lo que estimula la liberación de Ca^{2+} desde los depósitos internos y la activación de la proteína-cinasa C (PKC; v. págs. 60-61). A diferencia de la mayoría de los tejidos endocrinos, en los que la activación de estos sistemas de señalización estimula una respuesta secretora, en las paratiroides el aumento de $[Ca^{2+}]_i$ y la activación de la PKC *inhiben*

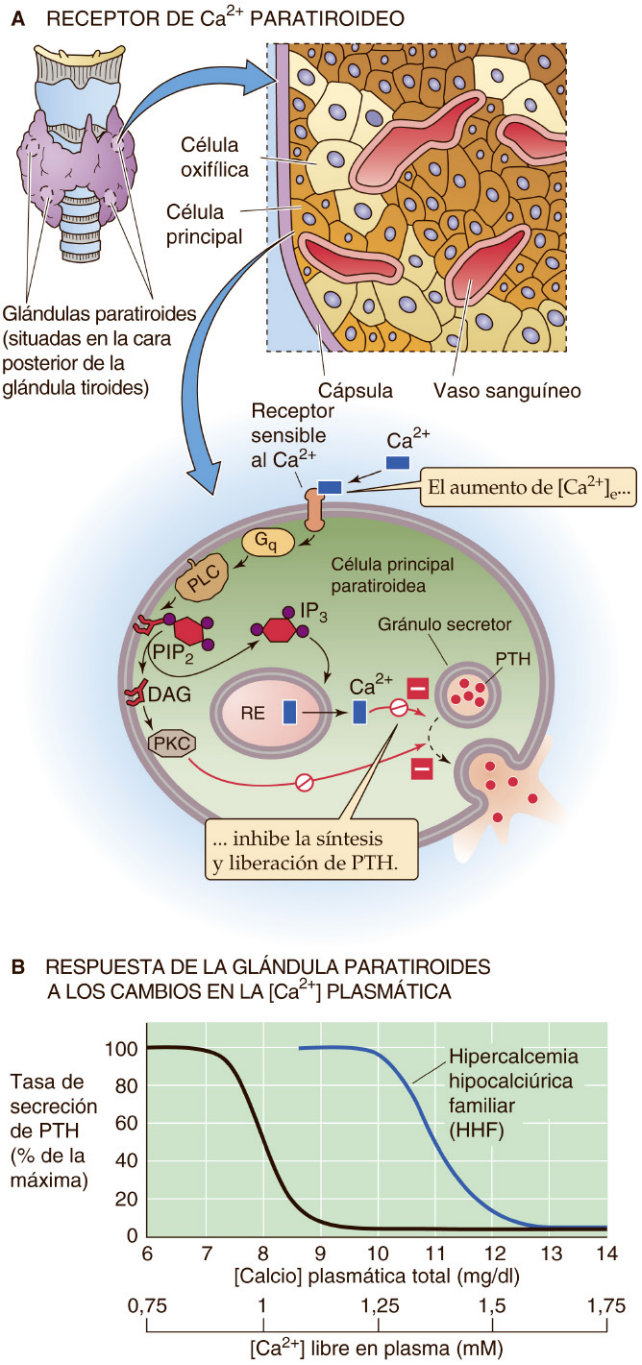


Figura 52-7 Secreción de PTH y su dependencia del Ca^{2+} iónico plasmático. **A,** Existen cuatro glándulas paratiroides en la cara posterior de la tiroides. Las células principales sintetizan, almacenan y secretan PTH. El aumento en la concentración extracelular de Ca^{2+} inhibe la secreción de PTH de la forma siguiente: el Ca^{2+} se fija a un receptor acoplado a una proteína G heterotrimérica, $G\alpha_q$, que activa la fosfolipasa C (PLC). Esta enzima convierte los fosfoinositoles (fosfatidilinositol 4,5-difosfato o PIP_2) en IP_3 y DAG. El IP_3 provoca la liberación de Ca^{2+} desde sus depósitos internos, mientras que el DAG estimula la PKC. Paradójicamente, tanto el aumento del Ca^{2+} intracelular como la PKC estimulada inhiben la liberación de los gránulos que contienen PTH. El aumento del Ca^{2+} extracelular también inhibe la síntesis de PTH. De este modo, un aumento de los niveles plasmáticos de Ca^{2+} reduce la liberación de PTH y, por tanto, tiende a reducir la concentración plasmática de Ca^{2+}. **B,** Pequeños descensos en la concentración plasmática de Ca^{2+} libre aumentan enormemente la velocidad de liberación de PTH. Casi la mitad del Ca^{2+} plasmático total se encuentra libre. En pacientes con hipercalcemia hipercalciúrica familiar (HHF), la curva se desplaza hacia la derecha; es decir, la concentración plasmática de Ca^{2+} debe aumentar hasta niveles mayores para que se inhiba la secreción de PTH. A consecuencia de ello, estos pacientes presentan unos niveles normales de PTH, aunque con una concentración plasmática de Ca^{2+} elevada. RE, retículo endoplásmico.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N52-1 Análisis históricos para determinar la PTH

Colaboración de Eugene Barrett

En las páginas 1059-1060 se habla de los métodos actuales para determinar la PTH intacta. En el pasado, los médicos aprovecharon los efectos de la PTH sobre el transporte renal de fósforo y la producción renal de AMPc para determinar los niveles de PTH biológicamente activa. Tanto el umbral renal (T_m) para el fósforo (v. pág. 786 y fig. 36-15) como la velocidad de secreción de AMPc por la orina se pueden determinar fácilmente en el ser humano, por lo que constituyen medidas indirectas de los niveles plasmáticos de PTH. En el caso del AMPc, lo que realmente se mide es la excreción de AMPc «nefrogénico», es decir, el AMPc total presente en la orina menos la cantidad de AMPc filtrado en los glomérulos.

Con la aparición de los métodos modernos para determinar la PTH, estos análisis han dejado de utilizarse en el contexto clínico.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

la secreción hormonal. (Otro ejemplo es la célula granular del aparato yuxtaglomerular, en la que el aumento de $[Ca^{2+}]_i$ inhibe la secreción de renina; v. pág. 842.) De este modo, un aumento en la concentración plasmática de Ca^{2+} reduce la secreción de PTH (v. fig. 52-7*B*).

El receptor de PTH se une, mediante proteínas G, a la adenilato-ciclasa o a la fosfolipasa C

La acción de la PTH de regular la concentración plasmática de Ca^{2+} se debe a su unión al **receptor PTH 1R (PTH1R).** Se ha identificado un segundo receptor de PTH, el PTH2R, pero se desconoce si tiene alguna función en la regulación de la concentración plasmática de Ca^{2+}. Los órganos con mayor abundancia de PTH1R son el riñón y el hueso. En el riñón, el PTH1R es más abundante en los túbulos contorneados distal y proximal. En el hueso, se cree que los preosteoblastos y los osteoblastos son las principales células diana. El PTH1R es un GPCR (v. págs. 51-66) que se fija a algunos fragmentos N-terminal de la PTH, al péptido 1-34 biológicamente activo y a la molécula intacta de PTH 1-84 (v. fig. 52-6). El PTH1R también se une a la proteína relacionada con la PTH (PTHrP), de la que se hablará más adelante. Por el contrario, el PTH2R solo se activa selectivamente por la PTH.

Parece que el PTH1R se acopla a dos proteínas G heterotriméricas y, de este modo, a dos sistemas de transducción de señales. La unión de la PTH al receptor estimula la $G\alpha_s$, que a su vez activa la **adenilato-ciclasa,** liberando así AMPc y estimulando la proteína cinasa A (v. págs. 56-57). El receptor de PTH activado también estimula la $G\alpha_q$, que a su vez estimula la **fosfolipasa C** (v. pág. 58), que genera IP_3 y DAG. El IP_3 libera el Ca^{2+} de sus almacenes internos, aumentando la $[Ca^{2+}]_i$ y activando las cinasas dependientes de Ca^{2+}. En los seres humanos, el receptor óseo de PTH presente en los osteoblastos es idéntico al que existe en las células corticales del riñón.

Como se explica en los dos próximos apartados, los efectos netos de la PTH sobre el riñón y el hueso consisten en aumentar la concentración plasmática de Ca^{2+} y reducir la de fósforo.

En el riñón, la PTH estimula la reabsorción de Ca^{2+}, la pérdida de fósforo y la 1-hidroxilación de la 25-hidroxivitamina D

La PTH ejerce una serie de funciones sobre sus células diana del riñón y el hueso, como se ilustra en la figura 52-8*A* para el Ca^{2+} y en la figura 52-8*B* para el fósforo. En los túbulos renales, los receptores de PTH se localizan en la membrana basolateral. La unión de la PTH a sus receptores activa sistemas duales de señalización intracelular y, de esta forma, se modifica el transporte transepitelial.

Estimulación de la reabsorción de Ca^{2+} Una de las principales acciones de la PTH es estimular la reabsorción renal de Ca^{2+} en la porción gruesa de la rama ascendente (GRA) del asa de Henle y en

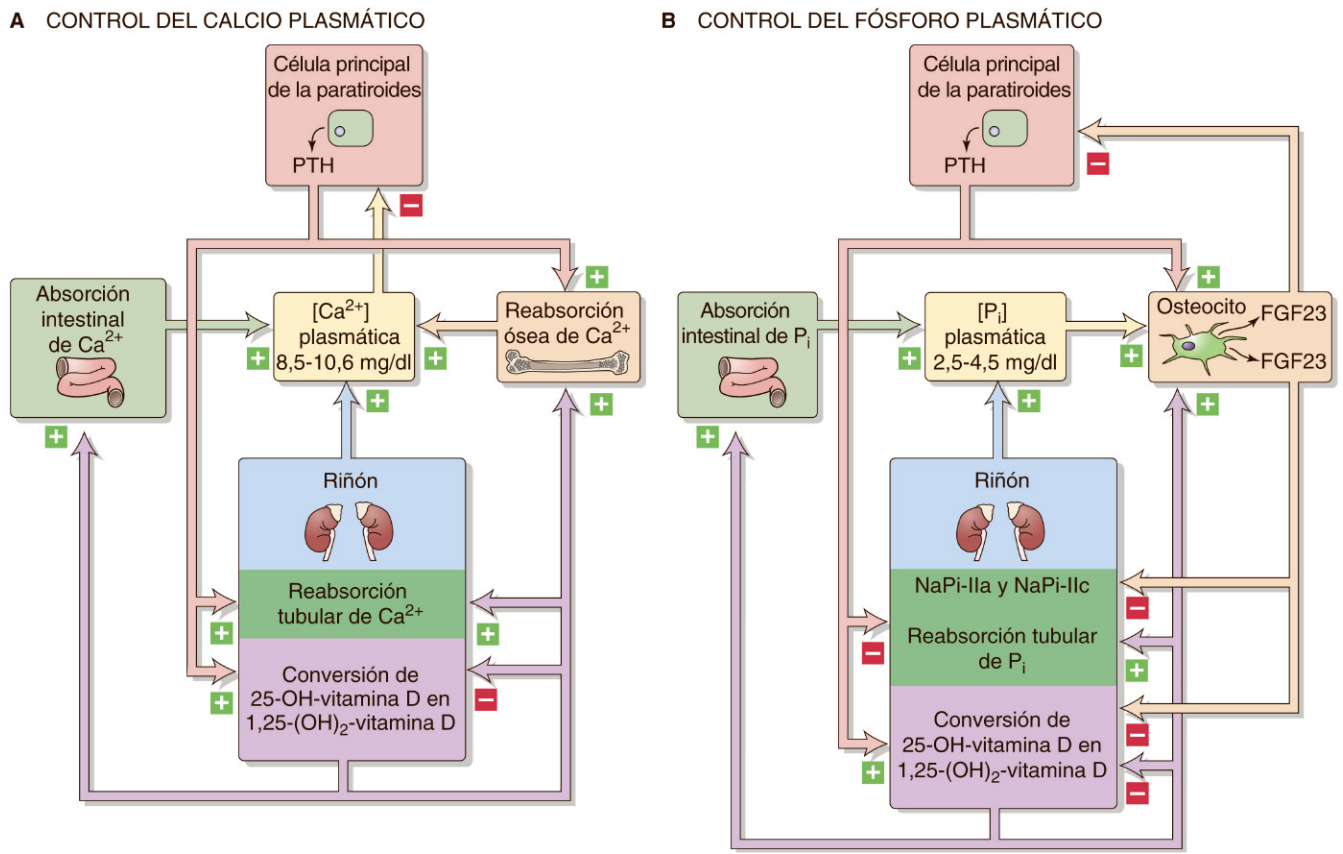


Figura 52-8 Bucles de retroalimentación que controlan los niveles plasmáticos de calcio y fósforo. Los tres factores reguladores más importantes son: la PTH liberada por las células principales paratiroideas; la 1,25-dihidroxivitamina D liberada por las células del túbulo renal proximal, y, en el caso del fósforo, el FGF23 liberado por los osteocitos. La concentración plasmática de Ca^{2+} ejerce una retroalimentación sobre las glándulas paratiroides, mientras que la concentración plasmática de fósforo inorgánico (P_i) ejerce una retroalimentación sobre los osteocitos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

el túbulo contorneado distal (TCD) (v. pág. 789). Casi la totalidad de los ~25 mmol de Ca^{2+} que se filtran a diario se reabsorbe en el túbulo proximal (~65%) y en la GRA (~25%). La parte distal de la nefrona es la responsable de reabsorber el 5-10% restante del Ca^{2+} filtrado, siendo eliminado por la orina aproximadamente el 0,5% de la carga filtrada. De este modo, cuando la PTH estimula la reabsorción distal de Ca^{2+}, reduce en gran medida la cantidad de Ca^{2+} que se excreta en la orina (en condiciones normales, 4-5 mmol/día) y tiende a aumentar la concentración plasmática de Ca^{2+} (v. fig. 52-8*A*).

Se excreta una fracción aún mayor de Ca^{2+} cuando se altera su reabsorción en el túbulo proximal, en la GRA o en el TCD, como sucede con los diuréticos osmóticos o de asa y en el hipoparatiroidismo. Como se explicará más adelante, la vitamina D ejerce una acción sinérgica que favorece la reabsorción de Ca^{2+} en el TCD.

Inhibición de la reabsorción de fósforo La PTH reduce la reabsorción de fósforo en el túbulo proximal, produciendo una fosfaturia característica y reduciendo los niveles plasmáticos de fósforo (v. fig. 52-8*B*). Esta fosfaturia se debe a una redistribución, inducida por la PTH, de los **cotransportadores de Na/fosfato** (**NaPi-IIa** y **NaPi-IIc;** v. págs. 785-786), alejándolos de la membrana apical del túbulo proximal renal para depositarlos en un conjunto de vesículas subapicales (v. págs. 786-787). Conviene destacar que el factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF23; v. pág. 787), liberado por los osteocitos como respuesta a una concentración plasmática elevada de P_i, también inhibe el NaPi-IIa y el NaPi-IIc y, por tanto, la reabsorción de fósforo (v. fig. 52-8*B*). Por el contrario, un descenso en la concentración plasmática de P_i inducida por la PTH inhibe la liberación de FGF23, lo que a su vez favorece la reabsorción de P_i, oponiéndose a la acción de la PTH.

Como se explicará más adelante, la PTH estimula la reabsorción ósea de calcio y fósforo a partir de los cristales de hidroxiapatita del mineral óseo. Así, la PTH estimula las dos fases del paso del fósforo de la sangre a la orina. La eliminación de fósforo en la orina es muy importante cuando unos niveles elevados de PTH liberan Ca^{2+} y fósforo procedente del hueso. Con unas concentraciones plasmáticas normales de Ca^{2+} y fósforo, el producto iónico $Ca \times PO_4$ se acerca al producto de solubilidad. En el contexto clínico, este producto se mide como el calcio plasmático total (en mg/dl) × fósforo elemental plasmático (en mg/dl). Además, el aumento de la concentración plasmática de Ca^{2+} inducida por la PTH (si se acompaña de un aumento en los niveles de fósforo) provocaría la precipitación de las sales de fosfato cálcico a partir de la fase soluble, anulando al menos parcialmente la acción de la PTH de incrementar la concentración plasmática de Ca^{2+}. De esta forma, la fosfaturia inducida por la PTH reduce el producto iónico $Ca \times PO_4$ y evita la precipitación cuando es necesario movilizar el Ca^{2+}. El cuerpo regula estrictamente la concentración plasmática de Ca^{2+}, pero permite que los niveles plasmáticos de fósforo varíen más ampliamente.

Además de afectar a la reabsorción de fósforo, la PTH reduce la reabsorción en el túbulo proximal de HCO_3^- (v. pág. 829) y de varios aminoácidos. Se cree que estas acciones tienen un efecto relativamente pequeño en el metabolismo corporal ácido-base y del nitrógeno, respectivamente.

Estimulación de la última fase de la síntesis de la 1,25-dihidroxivitamina D Una tercera e importante acción de la PTH en el riñón es estimular la 1-hidroxilación de la 25-hidroxivitamina D en las mitocondrias del túbulo proximal. La 1,25-dihidroxivitamina D resultante es el metabolito con mayor actividad biológica de la vitamina D procedente de la dieta o producida de forma endógena. Su síntesis en el riñón se encuentra estrictamente regulada, y la PTH es el principal estímulo para incrementar la 1-hidroxilación. Es importante señalar que la *hiper*fosfatemia incrementa el FGF23 plasmático, que inhibe esta hidroxilación (v. fig. 52-8*B*). Por el contrario, la *hipo*fosfatemia, ya sea espontánea o inducida por la acción fosfatúrica de la PTH, también favorece la producción de 1,25-dihidroxivitamina D. Como se explica en las páginas 1065-1067, la 1,25-dihidroxivitamina D formada en el túbulo proximal tiene tres acciones principales: 1) aumentar la reabsorción renal de Ca^{2+}; 2) aumentar la absorción de Ca^{2+} en el intestino delgado, y 3) modular los movimientos de entrada y salida de Ca^{2+} y fósforo del hueso (cuadro 52-1).

CUADRO 52-1 Hipercalcemia hipocalciúrica familiar

En los pacientes con el trastorno denominado **hipercalcemia hipocalciúrica familiar (HHF)** existe una mutación en el receptor de Ca^{2+} de las células paratiroideas. En estos pacientes, los niveles plasmáticos de Ca^{2+} se encuentran entre un 10 y un 30% por encima de lo normal. Estos individuos suelen tolerar muy bien esta elevada concentración plasmática de Ca^{2+}. El hallazgo de un Ca^{2+} plasmático total de 3,0-3,3 mM (12-13 mg/dl), cuando el rango normal es de 2,2 a 2,6 mM (8,8-10,6 mg/dl), suele alarmar más al médico que al paciente. A pesar de que la concentración plasmática de Ca^{2+} es suficiente como para que aparezca litiasis renal, fatiga o falta de concentración, estos pacientes sorprendentemente presentan muy pocos síntomas, tal vez debido a que se han adaptado a la hipercalcemia desde que nacieron. La cantidad de Ca^{2+} presente en su orina suele estar por debajo de lo normal (de ahí la denominación de *hipocalciúrica*) y es mucho menor de la que muestran los pacientes con hipercalcemia debida a otras causas. A pesar de los elevados niveles plasmáticos de Ca^{2+}, la concentración plasmática de PTH en los pacientes con HHF suele ser normal. Esto sugiere que la regulación de la secreción de PTH se encuentra intacta, pero que el umbral al que el Ca^{2+} inhibe la secreción de PTH se ha ajustado a una mayor concentración plasmática de Ca^{2+} (v. fig. 52-7*B*).

La HHF es un trastorno autosómico dominante y se han identificado diferentes mutaciones puntuales en distintas familias. Los *heterocigotos* expresan receptores de Ca^{2+} tanto normales como mutados. Es muy poco frecuente que nazcan niños *homocigotos* para el trastorno (es decir, ambas copias del receptor son defectuosas). Estos niños presentan una hipercalcemia muy grave (>15 mg/dl) e hiperparatiroidismo marcado. Esta enfermedad puede ser mortal y se caracteriza por una concentración plasmática de Ca^{2+} sumamente elevada, alteraciones neuronales, desmineralización ósea y calcificación de partes blandas. Estos niños fallecen a menos que se extirpen las glándulas paratiroides, cuya regulación es inadecuada.

Al igual que las glándulas paratiroides, la GRA y el TCD renales presentan abundantes receptores de Ca^{2+} en la superficie de sus membranas basolaterales. Estos receptores responden a los cambios en el Ca^{2+} plasmático, inhibiendo la reabsorción de Ca^{2+} (v. pág. 789). Si el receptor está mutado, la reabsorción renal de Ca^{2+} no puede inhibirse hasta que la concentración plasmática de Ca^{2+} aumente hasta unos niveles anormalmente elevados. El resultado sería la mayor reabsorción de Ca^{2+} y la hipocalciuria características de la HHF.

El descubrimiento del CaSR condujo al desarrollo de un agonista del CaSR que imita al Ca^{2+} (un *calciomimético*). Este fármaco se ha introducido en la clínica para tratar a pacientes con cáncer de paratiroides o hiperparatiroidismo secundario a insuficiencia renal crónica. Los calciomiméticos reducen la secreción de PTH y, de forma secundaria, reducen la concentración plasmática de Ca^{2+}.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

La PTH puede estimular la reabsorción neta o la deposición neta de hueso

El segundo gran tejido diana de la PTH es el hueso, en el que estimula tanto la reabsorción como la síntesis ósea.

Reabsorción ósea por estimulación indirecta de los osteoclastos El efecto neto de un aumento *mantenido* de la PTH sobre el hueso es estimular la *reabsorción* ósea, aumentando así la concentración plasmática de Ca^{2+}. Los osteoblastos expresan en su superficie abundantes receptores para la PTH; los osteoclastos no. Dado que los osteoclastos carecen de receptores de PTH, la hormona no puede por sí sola regular el acoplamiento entre osteoblastos y osteoclastos, sino que debe actuar sobre los osteoblastos y los precursores de los osteoclastos para inducir la producción de varias citocinas que aumentan tanto el número como la actividad de osteoclastos que reabsorben hueso. La PTH hace que los osteoblastos liberen agentes como el M-CSF y estimula la expresión de RANKL, acciones que favorecen el desarrollo de los osteoclastos (v. fig. 52-4). Además, la PTH y la vitamina D promueven la liberación por los osteoblastos de interleucina-6 (IL-6), la cual activa los osteoclastos existentes para que reabsorban hueso (v. fig. 52-5).

Uno de los primeros indicios de que las citocinas son unos importantes mediadores de la reabsorción osteoclástica de hueso se obtuvo a partir de la observación de pacientes con mieloma múltiple, una neoplasia maligna de células plasmáticas, que pertenecen al linaje de los linfocitos B. Las células tumorales producen varias proteínas que activan los osteoclastos y aumentan la reabsorción ósea. Estas proteínas se denominaron inicialmente *factores activadores de los osteoclastos.* En la actualidad se sabe que ciertas proteínas derivadas de los linfocitos activan con gran potencia la reabsorción osteoclástica de hueso, entre ellas el RANKL, la linfotoxina, la IL-1 y el TNF-α.

Reabsorción ósea por reducción de la matriz ósea La PTH también altera el comportamiento de los osteoblastos, de forma que induce una pérdida neta de matriz ósea. Por ejemplo, la PTH inhibe la síntesis de colágeno por los osteoblastos y también estimula la producción de proteasas que digieren matriz ósea. La digestión de la matriz es importante, ya que los osteoclastos no reabsorben fácilmente el mineral óseo en caso de que el hueso presente una capa de recubrimiento de osteoide no mineralizado.

Deposición de hueso Mientras que un aumento mantenido de PTH favorece la reabsorción neta, el efecto de elevaciones *intermitentes* en la concentración plasmática de PTH es predominantemente la síntesis de hueso, induciendo una mayor velocidad de formación ósea y la aposición de mineral. La PTH estimula la síntesis ósea mediante tres mecanismos. En primer lugar, la PTH promueve la síntesis ósea *directamente* al activar los canales de Ca^{2+} en los osteocitos, un proceso que provoca una transferencia neta de Ca^{2+} del líquido intersticial al osteocito. Entonces, el osteocito transfiere este Ca^{2+} mediante uniones en hendidura a los osteoblastos situados en la superficie del hueso. Este proceso se denomina *osteólisis osteocitaria.* Posteriormente, los osteoblastos bombean este Ca^{2+} a la matriz extracelular, donde contribuye a la mineralización. En segundo lugar, la PTH reduce la producción de esclerostina por los osteocitos. Unos niveles plasmáticos bajos de esclerostina y de dickkopf1 estimulan la diferenciación osteoblástica y también inhiben la apoptosis de los osteoblastos. En tercer lugar, la PTH estimula la síntesis ósea *indirectamente,* ya que la reabsorción osteoclástica de hueso provoca la liberación de factores de crecimiento que quedan atrapados en la matriz; entre ellos se encuentran el factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1), el IGF-2, el factor de crecimiento fibroblástico 2 (FGF2) y el factor de crecimiento transformante-β. Por último, la PTH estimula a los osteoblastos para que produzcan OPG y así interfieran en la activación por el RANKL de los osteoclastos.

El péptido PTH 1-34 se encuentra disponible como agente farmacológico para tratar la osteoporosis. Los datos clínicos muestran un marcado aumento de la densidad ósea (sobre todo en el esqueleto axial) tras inyectar PTH 1-35 una o dos veces al día. Los efectos sobre el hueso trabecular son asombrosos, pero en el hueso cortical las respuestas no son tan espectaculares, sobre todo en las extremidades.

VITAMINA D

La forma activa de la vitamina D es su metabolito 1,25-dihidroxilado

En la década de 1920, los investigadores identificaron la deficiencia de una vitamina liposoluble como la causa del **raquitismo** infantil (cuadro 52-2). Este trastorno se caracteriza clínicamente

CUADRO 52-2 Raquitismo y osteomalacia

La deficiencia de vitamina D en *niños* produce **raquitismo;** en esta enfermedad, el hueso presenta unas cantidades anómalas de osteoide sin mineralizar. Se afectan tanto el hueso cortical como el trabecular. La ausencia de mineralización disminuye la rigidez del hueso, provocando un arqueamiento característico de los huesos largos de las piernas en los niños afectados. En los *adultos,* la deficiencia de vitamina D provoca un trastorno llamado **osteomalacia.** Desde el punto de vista microscópico, el hueso tiene un aspecto muy parecido en adultos y niños con deficiencia de vitamina D. Sin embargo, debido a que el crecimiento longitudinal de los huesos largos ya se ha completado en los adultos, no se produce el arqueamiento de los huesos de carga, sino que el mayor contenido en osteoide no mineralizado del hueso reduce la resistencia del hueso. Los individuos afectados son más propensos a las fracturas. Estas fracturas pueden ser muy pequeñas y, por tanto, difíciles de visualizar mediante radiografías. Como cada vez hay más superficie ósea cubierta de osteoide y se reduce el reclutamiento de nuevos osteoclastos, la reabsorción ósea por los osteoclastos se ve afectada y aparece hipocalcemia. La hipocalcemia hace que los nervios se vuelvan más sensibles a la despolarización. En los nervios sensoriales, este efecto provoca sensación de adormecimiento, hormigueo o quemazón; en los nervios motores, produce un aumento de las contracciones involuntarias o tetania.

Aunque el raquitismo y la osteomalacia son muy poco frecuentes en países desarrollados gracias a los suplementos de vitamina D que se consumen, se ha observado que cada vez hay más ancianos con grados leves de deficiencia de vitamina D, normalmente debido a una falta de consumo de lácteos y de exposición a la luz del sol. El descenso en la concentración plasmática de Ca^{2+} resultante puede producir un hiperparatiroidismo leve secundario. Estas elevaciones *mantenidas* de PTH pueden aumentar aún más la reabsorción ósea y empeorar la osteoporosis.

El raquitismo y la osteomalacia también pueden producirse por un defecto en la capacidad del riñón de hidroxilar el carbono 1 de la 25-hidroxivitamina D previamente sintetizada en el hígado. La forma adquirida de este defecto puede observarse en muchos pacientes con insuficiencia renal crónica, ya que la actividad de la 1α-hidroxilasa se encuentra reducida. La forma genética de deficiencia de 1α-hidroxilasa es un trastorno autosómico recesivo muy poco frecuente. Ambas formas se denominan raquitismo dependiente de vitamina D, ya que puede tratarse con éxito administrando 1,25-dihidroxivitamina D o dosis de vitamina D_2 o D_3 en la dieta superiores (entre 10 y 100 veces) a las 400 U/día indicadas para prevenir el raquitismo nutricional.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

por hipocalcemia y numerosas alteraciones esqueléticas. La complementación de la dieta con vitamina D corrige esta enfermedad, lo que ha llevado a la práctica habitual de añadir vitamina D a la leche, al pan y a otros productos. Esta práctica ha reducido en gran medida la prevalencia de este trastorno, que antes era muy frecuente.

En el cuerpo, la vitamina D existe en dos formas, vitamina D_3 y vitamina D_2 (fig. 52-9). N52-2 La **vitamina D_3** se puede sintetizar a partir del 7-deshidrocolesterol que se encuentra en la piel, siempre que se absorba la suficiente luz ultravioleta. Esta observación explica por qué el raquitismo nutricional era más prevalente en países nórdicos, donde la población expone menos la piel a la luz del sol. La vitamina D_3 también se encuentra disponible en varias fuentes naturales, como el hígado de bacalao y de fletán, los huevos y la leche enriquecida. La **vitamina D_2** solo se puede obtener a partir de la dieta; se encuentra principalmente en las verduras. La vitamina D_3 (v. fig. 52-9*A*) y la vitamina D_2 (v. fig. 52-9*B*) solo se diferencian en las cadenas laterales del anillo D. La cadena lateral de la vitamina D_3 (colecalciferol) es característica del colesterol, mientras que la de la vitamina D_2 (ergocalciferol) es característica de los esteroles vegetales.

La vitamina D (ya sea D_2 o D_3) es soluble en grasas, pero insoluble en agua. Su absorción intestinal depende de su solubilización por las sales biliares (v. págs. 932-933). En la circulación, la vitamina D se encuentra solubilizada con los quilomicrones (v. págs. 931-932) o asociada a una **proteína de unión a vitamina D.** La mayor parte de los depósitos de vitamina D se localizan en la grasa corporal. El cuerpo cuenta con una gran reserva de vitamina D, y solo el 1-2% de la vitamina D del cuerpo se recambia a diario. Por tanto, hacen falta varios años ingiriendo una dieta pobre en vitamina D (así como una disminución de la síntesis endógena) para que se agoten los depósitos endógenos y aparezca una deficiencia.

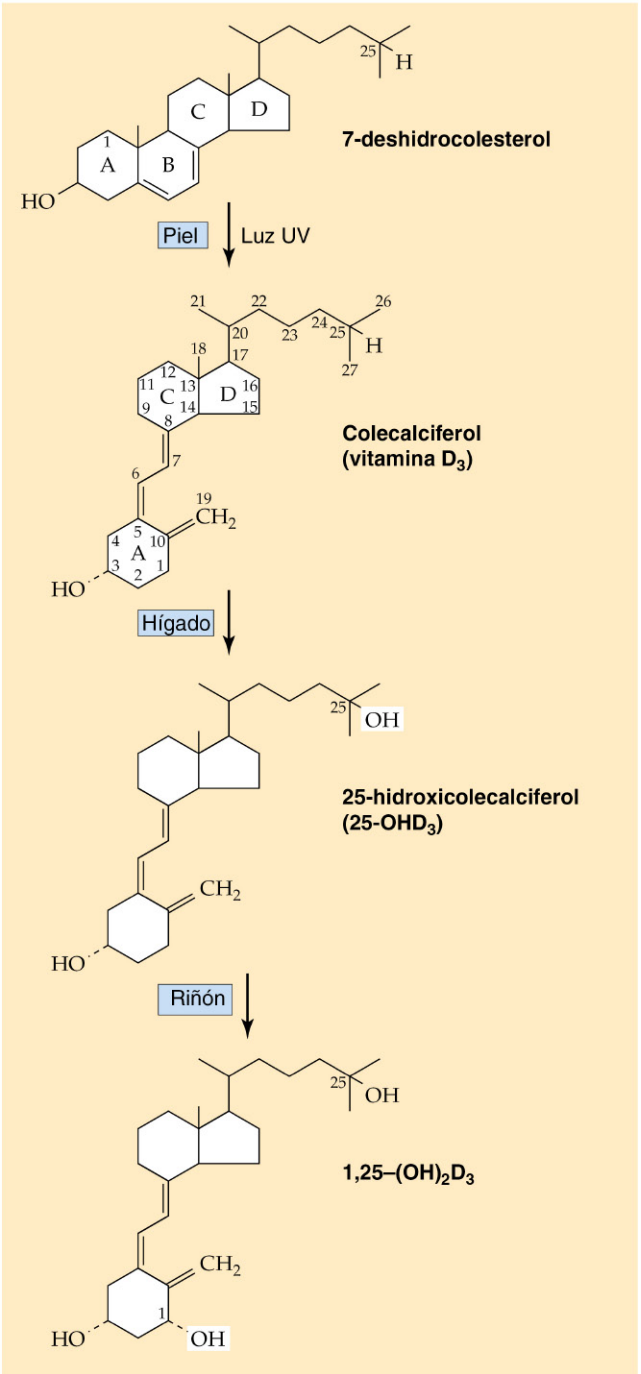
La principal forma activa de la vitamina D no es la vitamina D_2 ni la D_3, sino un metabolito dihidroxilado de cualquiera de ellas. La hidroxilación de la vitamina D tiene lugar en dos etapas (v. fig. 52-9*A*). Cuando descienden los niveles circulantes de 25-hidroxivitamina D, los adipocitos liberan vitamina D a la sangre. Una oxidasa con función mixta perteneciente al citocromo P-450, que se encuentra sobre todo en el hígado, crea el primer grupo carboxilo en el carbono 25. La 25-hidroxilación de la vitamina D no parece estar demasiado regulada, sino que más bien depende de la disponibilidad de vitamina D_2 o D_3. La segunda reacción de hidroxilación tiene lugar en el túbulo proximal del riñón, bajo el control estricto de la PTH, la propia vitamina D y el FGF23 (v. pág. 787). La PTH estimula la 1-hidroxilación, mientras que el FGF23 y la 1,25-dihidroxivitamina D (el producto de la reacción) inhiben el proceso (v. fig. 52-8).

Además de las vitaminas D_2 y D_3 y sus respectivos metabolitos 25-hidroxilado y 1,25-hidroxilado, se han identificado más de 15 metabolitos de la vitamina D en el plasma. Sin embargo, en caso de que estos metabolitos tengan alguna función fisiológica específica, se desconoce cuál es.

Aunque se considera una vitamina por la necesidad de ingerirla en la dieta, la vitamina D también puede considerarse una hormona, tanto por su síntesis endógena como por el hecho de que incluso la fracción que procede de la dieta debe metabolizarse a una forma biológicamente activa.

La vitamina D y sus metabolitos, al igual que las hormonas esteroideas, circulan unidos a una globulina, en este caso la proteína de unión a vitamina D, de 52 kDa. Esta proteína de unión parece especialmente importante para el transporte de las vitaminas D_2 y D_3 en el plasma, ya que son menos solubles que sus

A METABOLISMO DE LA VITAMINA D_3



B VITAMINA D_2

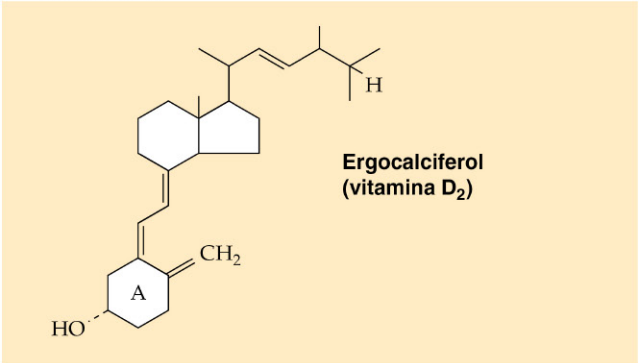


Figura 52-9 Formas de la vitamina D. UV, ultravioleta. N52-2

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N52-2 Metabolismo de la vitamina D_3 y D_2

Colaboración de Eugene Barrett

Vitamina D_3

La vitamina D_3 o colecalciferol en realidad puede considerarse una hormona, ya que puede producirse completamente a partir del metabolismo de una fuente endógena (7-deshidrocolesterol) y porque actúa mediante un receptor específico. La luz ultravioleta en la piel estimula la escisión del anillo B del 7-deshidrocolesterol, creando un producto intermedio inestable que (a lo largo de unos 2 días) se reconfigura para formar colecalciferol (vitamina D_3). La vitamina D_3 también puede proceder de animales consumidos en la dieta. Sin embargo, la vitamina D_3 no es activa; en el hígado, una enzima perteneciente al P-450 hidroxila la vitamina D_3 en la posición 25, creando la 25-hidroxivitamina D_3. Posteriormente, en las células del túbulo proximal renal, otra enzima P-450 hidroxila la 25-hidroxivitamina D_3 en la posición 1, dando lugar a la 1,25-dihidroxivitamina D_3, la forma activa de la vitamina D_3.

Vitamina D_2

La vitamina D_2, que proviene exclusivamente de la ingesta de *vegetales* en la dieta, difiere de la vitamina D_3 tan solo en la cadena lateral que parte del carbono 17, en el anillo D. Al igual que la vitamina D_3, la vitamina D_2 pasa por una 25-hidroxilación en el hígado y una 1-hidroxilación en el riñón. También igual que la vitamina D_3, el metabolito 1,25-dihidroxilado de la vitamina D_2 es unas 1.000 veces más activo que la forma 25-monohidroxilada.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

metabolitos hidroxilados. La vitamina D y sus metabolitos llegan a sus tejidos diana y, una vez en el citosol, se asocian con el VDR, un factor de transcripción perteneciente a la familia de receptores nucleares (v. págs. 71-72). Al igual que el receptor de hormona tiroidea (v. tabla 3-6), el VDR forma un heterodímero con el RXR. El VDR reconoce específicamente la 1,25-dihidroxivitamina D con una afinidad tres veces mayor que la que presenta por la 25-hidroxivitamina D. Sin embargo, dado que la concentración de 25-hidroxivitamina D circulante es unas 1.000 veces superior a la de 1,25-dihidroxivitamina D, es probable que ambas formas contribuyan a las acciones biológicas de la hormona.

Las acciones biológicas de la 1,25-dihidroxivitamina D parecen expresarse principalmente, aunque no exclusivamente, mediante la regulación de la transcripción de una serie de proteínas. El complejo VDR/RXR se asocia a un lugar regulador en la región promotora de los genes que codifican ciertas proteínas reguladas por la vitamina D. De este modo, el VDR ocupado altera la síntesis de estas proteínas dependientes de vitamina D. Un ejemplo de ello es la PTH, que estimula la formación de 1,25-dihidroxivitamina D. La región reguladora 5′ del gen de la PTH tiene una secuencia consenso del VDR; cuando está ocupada por el complejo VDR, este elemento *disminuye* la transcripción del gen de la PTH.

La vitamina D, al actuar sobre el intestino delgado y el riñón, aumenta la [Ca^{2+}] plasmática y favorece así la mineralización ósea

Las acciones de la vitamina D pueden agruparse en dos categorías: acciones sobre tejidos diana clásicos involucrados en la regulación de la homeostasis mineral y ósea, y una acción más general que regula el crecimiento celular. Las acciones de la vitamina D sobre el intestino delgado, el hueso y el riñón sirven para evitar que se produzcan descensos o aumentos anómalos en la concentración plasmática de Ca^{2+}.

Intestino delgado En el duodeno, la 1,25-dihidroxivitamina D aumenta la producción de varias proteínas que incrementan la absorción de Ca^{2+}. En la figura 52-10*A* se resume la absorción intestinal de Ca^{2+}, que pasa desde la luz intestinal hacia la sangre mediante una ruta paracelular y otra transcelular (v. pág. 938). En la ruta paracelular, que tiene lugar a lo largo de todo el intestino delgado, el Ca^{2+} se desplaza *pasivamente* desde la luz intestinal hacia la sangre; la 1,25-dihidroxivitamina D *no* regula esta ruta. La ruta transcelular, que solo tiene lugar en el duodeno, consta de tres etapas. En primer lugar, el Ca^{2+} accede a la célula atravesando la membrana apical mediante canales de Ca^{2+} TRPV6 (v. pág. 938). En una segunda etapa, el Ca^{2+} que entra a la célula se une a varias proteínas ligantes de gran afinidad, sobre todo la **calbindina.** Estas proteínas, junto con los depósitos intercambiables de Ca^{2+} del RER y las mitocondrias, tamponan con eficacia el Ca^{2+} del citosol y mantienen un gradiente favorable para que el Ca^{2+} entre atravesando la membrana apical del enterocito. De este modo, la célula intestinal resuelve el problema que supone absorber unas cantidades relativamente grandes de Ca^{2+} y mantener al mismo tiempo una concentración citosólica de Ca^{2+} baja. En tercer lugar, el enterocito extruye el Ca^{2+} a través de la membrana basolateral mediante una bomba de Ca y un intercambiador Na-Ca.

La vitamina D favorece la absorción intestinal de Ca^{2+} principalmente mediante efectos genómicos que inducen la síntesis de canales y bombas de Ca^{2+} epiteliales y de proteínas de unión al Ca^{2+}, así como de otras proteínas (p. ej., fosfatasa alcalina).

Se piensa que la estimulación de la absorción intestinal de Ca^{2+} por la PTH se trata de un efecto totalmente indirecto y mediado por la acción de la PTH consistente en incrementar la formación renal de 1,25-dihidroxivitamina D (v. fig. 52-8), que a su vez estimula la absorción intestinal de Ca^{2+}.

La vitamina D también estimula la absorción de fósforo por el intestino delgado (v. fig. 52-10*B*). La etapa inicial (como ocurre en el túbulo proximal; v. págs. 785-785) está mediada por el cotransportador NaPi y parece que limita la velocidad del transporte transepitelial y de la consiguiente salida del fósforo a la circulación. La 1,25-dihidroxivitamina D estimula la síntesis de esta proteína transportadora, favoreciendo así la entrada de fósforo a las células de la mucosa intestinal.

Riñón En el riñón, se cree que la vitamina D actúa en sinergia con la PTH para aumentar la *reabsorción de* Ca^{2+} en el TCD (v. pág. 789). Se han identificado unas proteínas de unión al Ca^{2+} de gran afinidad, parecidas a las de la mucosa intestinal, en esta región del riñón. Parece que la PTH es un regulador más potente de la reabsorción de Ca^{2+} que la vitamina D (v. fig. 52-8). De hecho, la paratiroidectomía aumenta la fracción de Ca^{2+} que se excreta, y este defecto no se puede corregir aunque se administren dosis elevadas de vitamina D. Además, como sucede en el intestino, la vitamina D estimula la *reabsorción* renal de fósforo. Los efectos de la vitamina D sobre la reabsorción de fósforo, al igual que sus efectos sobre el Ca^{2+}, son menos llamativos que los de la PTH. Por último, la 1,25-dihidroxivitamina D inhibe directamente la *1-hidroxilación* de la vitamina D, estableciendo un bucle de retroalimentación negativa.

Hueso Las acciones de la vitamina D sobre el hueso son complejas; son el resultado de acciones tanto indirectas como directas. El efecto global de administrar vitamina D a los animales con una dieta deficiente en vitamina D es aumentar la entrada de Ca^{2+} al hueso. Sin embargo, como se explicará a continuación, los principales efectos de la vitamina D sobre el hueso son *indirectos.* La acción de la vitamina D sobre el intestino delgado y los riñones hace que haya más Ca^{2+} disponible para mineralizar el osteoide previamente desmineralizado. El efecto *directo* de la vitamina D sobre el hueso se efectúa mediante las células precursoras de osteoblastos y osteoclastos, que poseen VDR. La vitamina D estimula la diferenciación tanto de osteoblastos como de osteoclastos; cuando ambas actividades se encuentran equilibradas, la vitamina D simplemente aumenta la tasa de renovación ósea. Sin embargo, ante un exceso de vitamina D se favorece la reabsorción ósea, debido a que los osteoblastos producen ciertas proteínas con propiedades destructoras de la matriz (p. ej., fosfatasa alcalina, colagenasa, activador del plasminógeno) y otras que estimulan la osteoclastogénesis (p. ej., RANKL en vez de OPG; v. fig. 52-4). De esta forma, dado que la vitamina D puede aumentar directamente el número de osteoclastos maduros, se ha comprobado en experimentos in vitro que, al suplementar con vitamina D un hueso de un animal deficiente en vitamina D, se moviliza Ca^{2+} desde el hueso hacia su entorno. Se han obtenido más pruebas de que la vitamina D estimula directamente la reabsorción ósea a partir de experimentos con animales raquíticos mantenidos con una dieta deficiente en calcio; al tratarlos con vitamina D se observa un aumento en la concentración plasmática de Ca^{2+}, lo cual es indicativo de reabsorción ósea neta. No obstante, al mismo tiempo un aumento en la concentración plasmática de Ca^{2+} estimula la mineralización del osteoide previamente desmineralizado, a expensas de la reabsorción ósea en otros puntos.

En resumen, la acción antirraquítica de la vitamina D es tanto indirecta como directa. Al estimular la absorción de Ca^{2+} y fósforo desde el intestino y aumentar la reabsorción de Ca^{2+} y fósforo en los túbulos renales, la vitamina D eleva las concentraciones de Ca^{2+} y fósforo tanto en la sangre como en el LEC. Este aumento en el

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

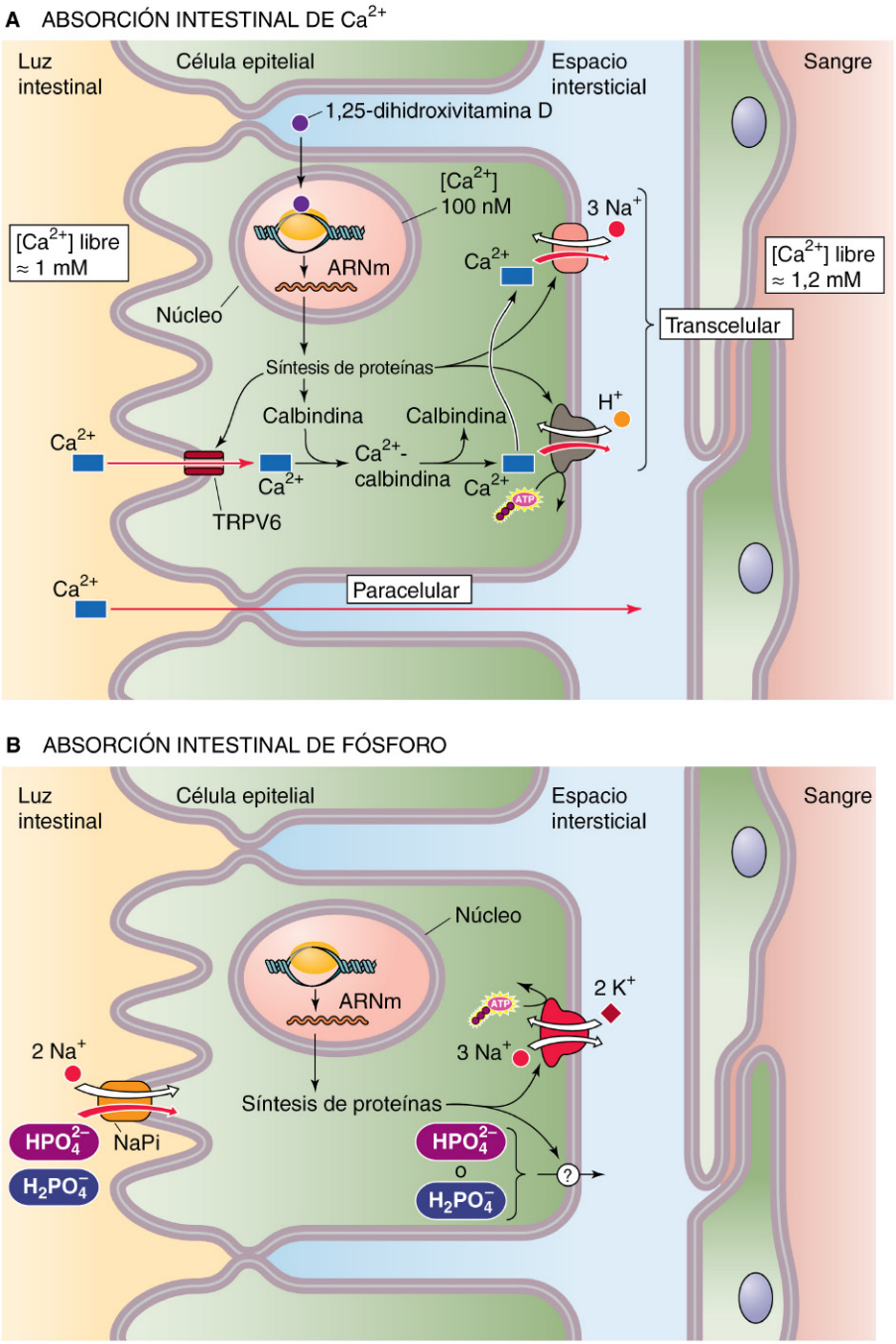


Figura 52-10 Absorción intestinal de Ca^{2+} y fósforo. **A,** El intestino delgado absorbe el Ca^{2+} mediante dos mecanismos. La absorción paracelular pasiva de Ca^{2+} tiene lugar en todo el intestino delgado. Esta ruta es la predominante, pero no se encuentra controlada por la vitamina D. El segundo mecanismo (absorción transcelular activa de Ca^{2+}) solo se produce en el duodeno. El Ca^{2+} entra a la célula atravesando la membrana apical mediante canales de Ca^{2+} TRPV6. Una vez en el interior de la célula, el Ca^{2+} es amortiguado al unirse a proteínas, como la calbindina, y también es captado hacia el interior de los orgánulos celulares, como el RE. Entonces, el enterocito extruye el Ca^{2+} a través de la membrana basolateral mediante una bomba de Ca y un intercambiador Na-Ca. De este modo, el efecto neto es la absorción de Ca^{2+}. La forma activa de la vitamina D (1,25-dihidroxivitamina D) estimula las tres etapas de la absorción transcelular de Ca^{2+}. **B,** El fósforo inorgánico (P_i) accede al enterocito a través de la membrana apical gracias a un cotransportador Na/P_i (NaPi). Una vez en el interior de la célula, el P_i se extruye atravesando la membrana basolateral. Así, el efecto neto es la absorción de P_i.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

producto iónico Ca × PO_4, junto con la presencia de más osteoblastos diferenciados, provoca *(indirectamente)* una mineralización ósea neta. Por otro lado, ante un exceso de vitamina D predomina su efecto *directo,* aumentando la movilización ósea.

La ingesta de calcio reduce los niveles de PTH y de 1,25-dihidroxivitamina D, mientras que la ingesta de fósforo los aumenta

Ingesta de calcio Cuando un individuo consume una comida que contiene calcio, la consiguiente elevación de los niveles plasmáticos de Ca^{2+} inhibe la secreción de PTH. La reducción de PTH reduce la reabsorción de Ca^{2+} y de fósforo en el hueso, inhibiendo así el aumento posprandial en los niveles plasmáticos de Ca^{2+} y fósforo. Además, el descenso de PTH reduce la reabsorción renal de Ca^{2+}, estimulando la calciuria como respuesta. Si la ingesta de Ca^{2+} procedente de la dieta se mantiene elevada, el descenso de la PTH provocará una menor 1-hidroxilación de la 25-hidroxivitamina D, lo que acabará reduciendo el porcentaje de Ca^{2+} que se absorbe en el tubo digestivo.

Ante una dieta deficiente en calcio, el cuerpo intentará normalizar el Ca^{2+} mediante un aumento en los niveles plasmáticos de PTH. Esta respuesta estimula la movilización de Ca^{2+} procedente del hueso y la retención renal de Ca^{2+} y, con el tiempo, aumentará el nivel de 1,25-dihidroxivitamina D, que incrementa la absorción intestinal de Ca^{2+}.

Ingesta de fósforo Si se ingiere mucho más fósforo que Ca^{2+}, el aumento en la concentración plasmática de fósforo aumentará el producto iónico Ca × PO_4, estimulando así la deposición de mineral en el hueso y reduciendo la concentración plasmática de Ca^{2+}. A su vez, este descenso en la concentración plasmática de Ca^{2+} aumenta la secreción de PTH, provocando una fosfaturia que normalizará la concentración plasmática de fósforo. Además, la acción de la PTH moviliza Ca^{2+} y fósforo a partir del hueso. Durante largos períodos de tiempo, la acción moduladora de la PTH sobre la 1-hidroxilación de la 25-hidroxivitamina D es sumamente importante para conservar la concentración plasmática de Ca^{2+} a través del aumento de su reabsorción intestinal.

Así, la concentración plasmática de fósforo se mantiene en gran medida de forma *indirecta,* mediante las acciones de la PTH en respuesta a los niveles plasmáticos de Ca^{2+}. Otro regulador de la concentración plasmática de fósforo es la proteína **factor de crecimiento fibroblástico 23** (**FGF23;** v. pág. 787), que es secretada por los osteocitos y los osteoblastos en respuesta a una concentración plasmática de fósforo elevada. El FGF23 actúa sobre el intestino y sobre el riñón, reduciendo la absorción de fósforo en ambos. Una producción excesiva de FGF23 provoca una forma autosómica de raquitismo hipofosfatémico hereditario al impedir la mineralización ósea debido a la deficiencia de fósforo. A la inversa, una deficiencia de FGF23 puede provocar hiperfosfatemia y calcificación ectópica.

CALCITONINA Y OTRAS HORMONAS

La calcitonina inhibe los osteoclastos, aunque sus efectos son transitorios

La calcitonina es una hormona peptídica de 32 aminoácidos producida por las células claras o células C de la glándula tiroides. Las células C (también llamadas células parafoliculares) derivan de las células de la cresta neural del quinto arco branquial, que en los seres humanos migran hacia la glándula tiroides en proceso de desarrollo. Aunque se localiza en el interior de la tiroides, la acción biológica principal de la calcitonina, si no la única, consiste en regular el metabolismo mineral y la renovación ósea. Lo fortuito de su relación con las principales funciones de la tiroides se pone de manifiesto por el hecho de que, en muchas especies distintas de la humana, las células C se sitúan en los llamados cuerpos ultimobranquiales, que no tienen nada que ver con la tiroides.

La calcitonina se sintetiza por la vía secretora (v. págs. 34-35) mediante el procesamiento postraducción de una procalcitonina, más grande. Como se ilustra en la figura 52-11, la escisión alternativa del producto del gen de la calcitonina origina varios péptidos con actividad biológica. En las células C, la calcitonina es el único péptido que se sintetiza en cantidades biológicamente significativas. En el sistema nervioso central, el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) es el principal producto del gen; se piensa que actúa como neurotransmisor en neuronas peptidérgicas (v. tabla 13-1). La calcitonina se almacena en vesículas secretoras en las células C, y su liberación es activada por un ascenso en la concentración extracelular de Ca^{2+} por encima de lo normal. A la inversa, un descenso en la concentración extracelular de Ca^{2+} reduce la secreción de calcitonina. La concentración de Ca^{2+} umbral que estimula la secreción de calcitonina se encuentra en la mitad del rango fisiológico. En principio, este perfil de secreción permite que la calcitonina se encuentre en buena disposición para regular la homeostasis del Ca^{2+}.

Ha sido complicado definir el cometido concreto de la calcitonina en la homeostasis del Ca^{2+} en el cuerpo. Esta dificultad se hizo evidente ya desde la simple observación clínica de que, tras una tiroidectomía total con extirpación de todo el tejido secretor de calcitonina, la concentración plasmática de Ca^{2+} se mantenía dentro de la normalidad (siempre que las glándulas paratiroides no se vieran afectadas). Por el contrario, los pacientes con un raro tumor de células C secretoras de calcitonina a menudo presentan concentraciones plasmáticas de calcitonina entre 50 y 100 veces por encima de lo normal, aunque mantienen unos niveles plasmáticos normales de Ca^{2+}, vitamina D y PTH. Aun así, existen numerosos datos que sugieren que la calcitonina sí tiene acciones biológicas importantes. El primero de ellos es que, aunque aparentemente la calcitonina no tiene demasiada importancia en la regulación a corto plazo de la concentración plasmática de Ca^{2+} en los seres humanos, sí tiene una función esencial en muchas especies no mamíferas. Esta función es especialmente evidente en los peces teleósteos. La concentración de Ca^{2+} en el agua marina (y, por tanto, en la alimentación de los peces) es relativamente elevada, y la calcitonina, que se secreta como respuesta a un aumento en la concentración plasmática de Ca^{2+}, reduce la reabsorción ósea, devolviendo la concentración plasmática de Ca^{2+} a sus niveles normales. La calcitonina del salmón, que difiere de la humana en 14 de sus 32 residuos de aminoácidos, es unas 10 veces más potente, comparando en base a su molaridad, a la hora de inhibir la función de los osteoclastos humanos que la hormona humana.

El segundo dato que demuestra que la calcitonina posee importantes acciones biológicas es la presencia de receptores de calcitonina. Al igual que los receptores de PTH, el **receptor de calcitonina** es un GPCR que, dependiendo de la célula diana, puede activar la adenilato-ciclasa (v. pág. 53) o la fosfolipasa C (v. págs. 53-56). Parece que en el hueso la principal diana de la calcitonina es el osteoclasto, que carece de receptores de PTH. De hecho, la presencia de receptores de calcitonina puede ser uno de los métodos más fiables para identificar osteoclastos. En el osteoclasto, la calcitonina eleva la concentración intracelular de AMPc, que activa efectores como las proteína cinasas. La calcitonina inhibe la actividad de reabsorción

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

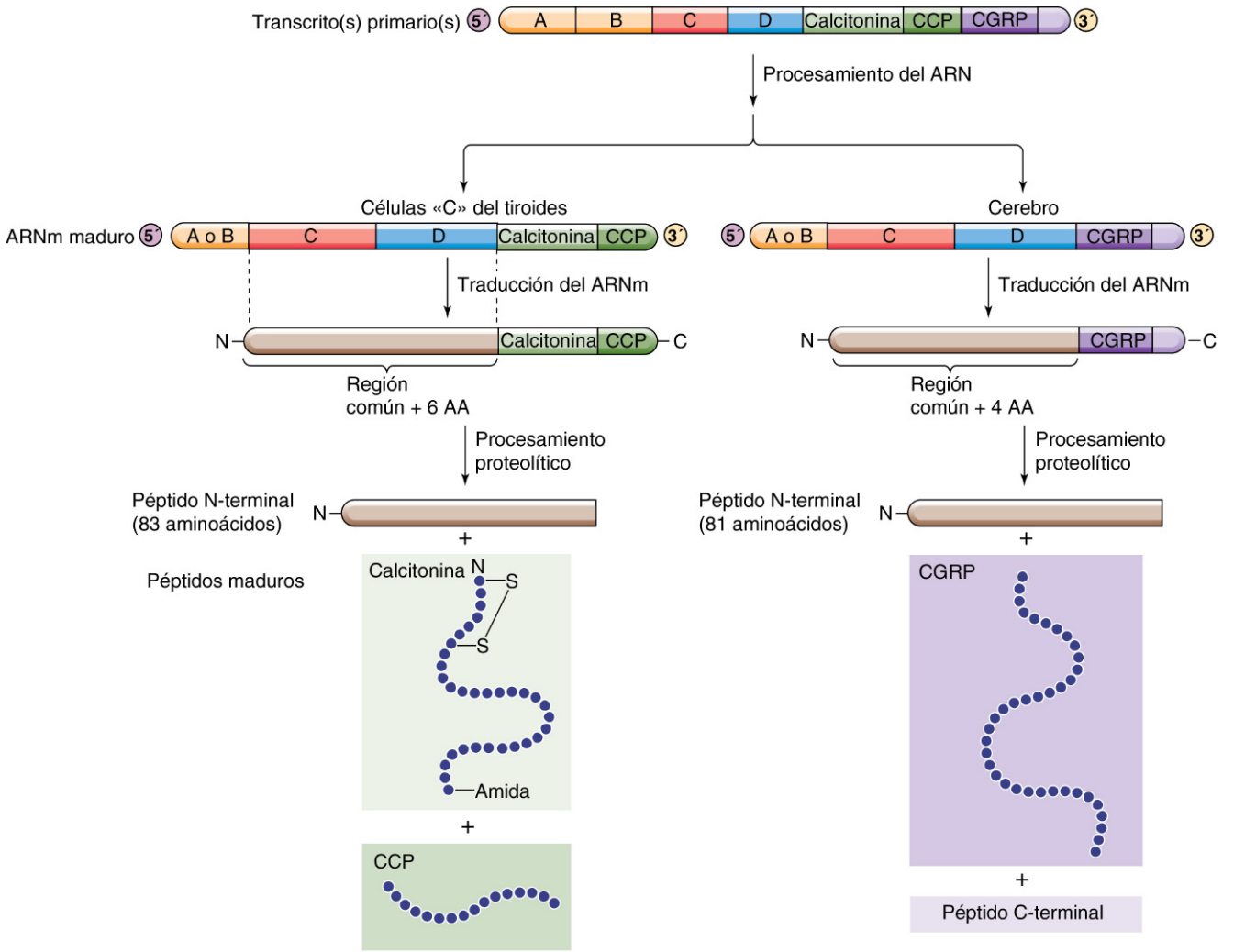


Figura 52-11 Síntesis de calcitonina y CGRP. Un transcrito primario de un ARN común único origina tanto la calcitonina como el CGRP. En la glándula tiroides, las células C producen un ARNm maduro que traducen en procalcitonina. Posteriormente procesan este precursor para originar un péptido N-terminal, calcitonina (un péptido de 32 aminoácidos) y el péptido C-terminal de la calcitonina (CCP). Las neuronas cerebrales producen un ARNm maduro diferente y una «pro» hormona diferente. Procesan el péptido para producir un péptido N-terminal, CGRP y un péptido C-terminal. AA, aminoácidos.

del osteoclasto, ralentizando la tasa de renovación ósea. También reduce la osteólisis osteocitaria; esta acción (junto con su efecto sobre el osteoclasto) es la responsable del efecto hipocalcémico que aparece tras la administración aguda de dosis farmacológicas de calcitonina. La acción hipocalcemiante de la calcitonina es especialmente eficaz en situaciones de recambio óseo acelerado, como sucede en los animales jóvenes en período de crecimiento y en los humanos con hiperparatiroidismo. La actividad antiosteoclástica de la calcitonina también resulta útil para tratar la enfermedad ósea de Paget (cuadro 52-3). Sin embargo, tras varias horas de exposición a altas concentraciones de calcitonina, los osteoclastos se desensibilizan. Esta «evasión» del efecto hipocalcemiante de la calcitonina restringe su utilización en el tratamiento de la hipercalcemia en la práctica clínica. La naturaleza transitoria de la acción de la calcitonina parece deberse, en parte, a una rápida regulación a la baja de los receptores de calcitonina.

Al igual que la PTH, en el riñón la calcitonina provoca una ligera fosfaturia al inhibir el transporte de fósforo en el túbulo proximal. La calcitonina también induce unas leves natriuresis y calciuresis. Estas acciones podrían contribuir a las acciones hipocalcemiante e hipofosfatémica agudas de la calcitonina. Sin embargo, estos efectos renales tienen una corta duración, por lo que no parecen ser importantes para el manejo renal general del Ca^{2+}, el fósforo o el Na^{+}.

Los esteroides sexuales estimulan la formación de hueso, mientras que los glucocorticoides favorecen su reabsorción

A pesar de que la PTH y la 1,25-dihidroxivitamina D son las principales hormonas que regulan la renovación ósea, existen otras hormonas que también participan en este proceso. Por ejemplo, los esteroides sexuales **testosterona** y **estradiol** son necesarios para mantener una masa ósea normal en varones y mujeres, respectivamente. El descenso del nivel de estradiol que se produce tras la menopausia expone a las mujeres a un mayor riesgo de **osteoporosis,** es decir, un descenso de la masa tanto de hueso cortical como trabecular debido a la disminución de matriz ósea (v. cuadro 52-3). La osteoporosis es menos habitual en los varones debido a que su masa esquelética tiende a ser superior durante toda su vida adulta y a que, en los varones, los niveles de testosterona se reducen poco a poco con la edad, a diferencia del brusco descenso de estradiol que se produce en las mujeres con la menopausia.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CUADRO 52-3 Osteoporosis

Unos 25 millones de estadounidenses, principalmente mujeres posmenopáusicas, padecen **osteoporosis,** y cada año entre 1 y 2 millones de estos sujetos sufren una fractura relacionada con la osteoporosis. Esto supone un coste inmenso, tanto en términos económicos como humanos. Las fracturas de cadera suponen la mayoría de la morbilidad asociada a la osteoporosis, pero aún más preocupante es la observación de que hasta el 20% de las mujeres con una fractura de cadera osteoporótica fallecen en el transcurso de 1 año a partir de la fractura.

El principal factor de riesgo para la osteoporosis es el descenso posmenopáusico en los niveles de estrógenos que presentan las mujeres mayores. Con menor frecuencia, la causa son otros trastornos endocrinos como hipertiroidismo, hiperparatiroidismo, deficiencia de andrógenos y enfermedad de Cushing (hipercortisolismo). Otros factores de riesgo son una ingesta insuficiente de Ca^{2+}, el alcoholismo, el tabaquismo y el sedentarismo.

Las estrategias para prevenir el desarrollo de osteoporosis deben comenzar en los años previos a la menopausia. Se recomienda una dieta rica en Ca^{2+} y un programa constante de ejercicios físicos de carga.

En la actualidad existen fármacos para prevenir o al menos retardar el desarrollo de la osteoporosis y para tratar la enfermedad una vez que se ha instaurado. Estos fármacos pueden clasificarse en dos grandes grupos: fármacos antirreabsortivos y fármacos anabólicos que estimulan la formación de hueso.

Entre los fármacos antirreabsortivos, el **estrógeno** es el más utilizado. Es más eficaz si se administra al comienzo de la menopausia, aunque puede tener efectos beneficiosos en pacientes que comienzan el tratamiento 20 o más años después de la menopausia. Sin embargo, el uso de este tratamiento está limitado por el posible aumento del riesgo de cáncer de mama y endometrio. Otro tipo de medicamentos (los **bifosfonatos**) inhiben con eficacia la reabsorción ósea y se han convertido en el pilar central del tratamiento de la osteoporosis, tanto en varones como en mujeres. Los bifosfonatos más recientes, que son mucho más potentes, pueden administrarse por vía oral o mediante una administración intravenosa anual.

Entre los fármacos que estimulan la formación de hueso se encuentra la **vitamina D** (que suele administrarse en forma de 1,25-dihidroxivitamina D [calcitriol]), que se combina con la administración de Ca^{2+} para aumentar la absorción fraccional de Ca^{2+} y estimular la actividad de los osteoblastos. La **PTH** se encuentra disponible en forma de inyección para tratar la osteoporosis (v. pág. 1063) y, si se administra de forma intermitente, es un potente estimulador de la formación de osteoblastos, aumentando la masa ósea. Aparentemente, la PTH también reduce la incidencia de fracturas vertebrales. Como se menciona en las páginas 1057-1058, el denosumab (un anticuerpo monoclonal del RANKL) es otro tratamiento antirreabsortivo; también se está utilizando en algunos casos de reabsorción ósea asociada a metástasis. Se están llevando a cabo ensayos clínicos con fármacos que promueven la señalización de la vía Wnt al interferir con la esclerostina o con la proteína dickkopf1; se espera que estos fármacos tengan acciones tanto prosintéticas como antirreabsortivas.

También se han usado la calcitonina y los bifosfonatos para tratar con éxito la **enfermedad ósea de Paget,** un trastorno caracterizado por regiones localizadas de reabsorción ósea y esclerosis reactiva. En los lugares de actividad, el grado de recambio óseo puede ser muy elevado. Aunque muchos pacientes permanecen asintomáticos, es frecuente la aparición de dolor, deformidades, fracturas y (en caso de proliferación ósea en la zona del octavo nervio craneal) vértigo e hipoacusia. Se desconoce la causa de la enfermedad de Paget.

Los **glucocorticoides** también regulan la masa ósea. Esta acción es más evidente en situaciones de exceso de glucocorticoides, que provoca osteoporosis, como sugieren los efectos de los glucocorticoides sobre la producción de OPG (v. págs. 1057-1058) y de RANKL (v. pág. 1057).

Todavía están por definir los mecanismos celulares específicos que median en la acción de los andrógenos, los estrógenos o los glucocorticoides sobre el hueso. A pesar de la pérdida ósea que se produce ante una deficiencia de andrógenos o estrógenos o un exceso de glucocorticoides, en todos estos casos se mantiene *cualitativamente* el acoplamiento entre la síntesis y la degradación ósea. Se sigue sintetizando nuevo hueso en los lugares de previa reabsorción ósea, y no se produce un exceso de osteoide sin mineralizar. Probablemente, la pérdida de masa ósea se debe a un cambio *cuantitativo,* en el que la cantidad de nuevo hueso formado en cualquier punto es menor de la cantidad de hueso reabsorbido. Dado que este cambio se produce en numerosos lugares, el resultado es una reducción general de la masa ósea.

La PTHrP, codificada por un gen completamente diferente al de la PTH, puede provocar hipercalcemia en ciertas neoplasias malignas

A diferencia de la PTH, que se sintetiza exclusivamente en las glándulas paratiroides, el péptido llamado **proteína relacionada con la PTH (PTHrP)** puede ser sintetizado por muchos tejidos distintos, tanto normales como neoplásicos. El receptor PTH1R (v. pág. 1061) presente en el riñón y el hueso reconoce la PTHrP con una afinidad parecida a la de la PTH intacta. La PTHrP imita todas las acciones de la PTH sobre el riñón y el hueso. Así, en presencia de cantidades suficientes, la PTHrP provoca hipercalcemia. Existen tres isoformas de PTHrP procedentes de un mismo gen, en función de la forma en que se escinda el producto de dicho gen. El gen que codifica la PTHrP es totalmente distinto del que codifica la PTH. La semejanza en las acciones de la PTHrP y de la PTH deriva de la homología existente en los 13 primeros aminoácidos de la PTHrP y de la PTH nativa. Esta homología es más débil entre los aminoácidos 14 y 34 (hay tres aminoácidos idénticos) y es prácticamente nula a partir del aminoácido 34. Esta situación es un raro ejemplo de mimetismo entre péptidos estructuralmente bastante diferentes.

Las funciones fisiológicas normales de la PTHrP consisten sobre todo en regular el desarrollo endocondral de hueso y de la glándula mamaria. Durante la lactancia, la mama también secreta PTHrP, que abunda en la leche. La PTHrP podría favorecer la movilización de Ca^{2+} desde el hueso de la madre durante la producción de leche. Fuera del período de lactancia, la concentración plasmática de PTHrP en los seres humanos es muy baja, y no parece que la PTHrP participe en la regulación diaria de la concentración plasmática de Ca^{2+}. Es probable que, en la mayoría de las situaciones, la PTHrP ejerza su regulación de forma paracrina o autocrina, más que endocrina.

Muchos tumores son capaces de producir y secretar PTHrP; entre ellos se encuentran tumores de células escamosas de pulmón, cabeza y cuello, carcinomas renales y vesicales, adenocarcinomas y linfomas. Los pacientes que padezcan cualquiera de estas neoplasias pueden presentar hipercalcemia grave de instauración brusca. N52-3

BIBLIOGRAFÍA

La lista de referencias está disponible en www.StudentConsult.com.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N52-3 Proteína relacionada con la hormona paratiroidea

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

La PTHrP se identificó en la Universidad de Yale como el factor responsable de la hipercalcemia humoral maligna (HHM). Andrew Stewart, Karl Insogna, Arthur Broadus y sus colaboradores fueron los primeros en demostrar que este factor estimula la actividad de la adenilato-ciclasa. Más adelante demostraron que esta actividad era inhibida por los antagonistas de la PTH y, por último, identificaron la proteína de 17 kDa.

BIBLIOGRAFÍA

Burtis WJ, Wu T, Bunch C, et al. Identification of a novel 17,000-dalton parathyroid hormone-like adenylate cyclase–stimulating protein from a tumor associated with humoral hypercalcemia of malignancy. J Biol Chem 1987;262:7151-6.

Rodan SB, Insogna KL, Vignery AM, et al. Factors associated with humoral hypercalcemia of malignancy stimulate adenylate cyclase in osteoblastic cells. J Clin Invest 1983;72:1511-5.

Stewart AF, Insogna KL, Goltzman D, Broadus AE. Identification of adenylate cyclase–stimulating activity and cytochemical glucose-6-phosphate dehydrogenase–stimulating activity in extracts of tumors from patients with humoral hypercalcemia of malignancy. Proc Natl Acad Sci U S A 1983;80:1454-8.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

BIBLIOGRAFÍA

Libros y revisiones

Baron R, Hesse E. Update on bone anabolics in osteoporosis treatment: Rationale, current status and perspectives. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2012;97:311-25.

Baron R, Kneissel M. WNT Signaling in bone homeostasis and disease: From human mutations to treatments. Nature Med 2013;19:179-92.

Bringhurst FR, Demay MB, Kronenberg HM. Hormones and disorders of mineral metabolism. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR, editors. Williams Textbook of Endocrinology. 9th ed Philadelphia: WB Saunders; 1998. p. 1155-209.

Datta HK, Ng WF, Walker JA, et al. The cell biology of bone metabolism. J. Clin. Pathol 2008;61:577-87.

DeLuca HF:The transformation of a vitamin into a hormone: The vitamin D story. Harvey Lect 75333-379, 1979-1980.

Habener JF, Rosenblatt M, Potts JT Jr. Parathyroid hormone: Biochemical aspects of biosynthesis, secretion, action, and metabolism. Physiol Rev 1984;64:985-1053.

Jones G, Strugnell SA, DeLuca HD. Current understanding of the molecular actions of vitamin D. Physiol Rev 1998;78:1193-231.

Murer H, Forster I, Hilfiker H, et al. Cellular/molecular control of renal Na/Pi-cotransport. Kidney Int Suppl 1998;65:2-10.

Artículos de revista

Broadus AE, Mangin M, Ikeda K, et al. Humoral hypercalcemia of cancer. Identification of a novel parathyroid hormone–like peptide. N Engl J Med 1988;319:556-63.

Brown EM, Gamba G, Riccardi D, et al. Cloning and characterization of an extracellular Ca^{2+}-sensing receptor from bovine parathyroid. Nature 1993;366:575-80.

Burgess TL, Qian Y, Kaufman S, et al. The ligand for osteoprotegerin (OPGL) directly activates mature osteoclasts. J Cell Biol 1999;145:527-38.

Robertson RP, Khosla S. Osteoporosis update. Transl Endocrinol Metab 2010;1:1-154.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Página deliberadamente en blanco

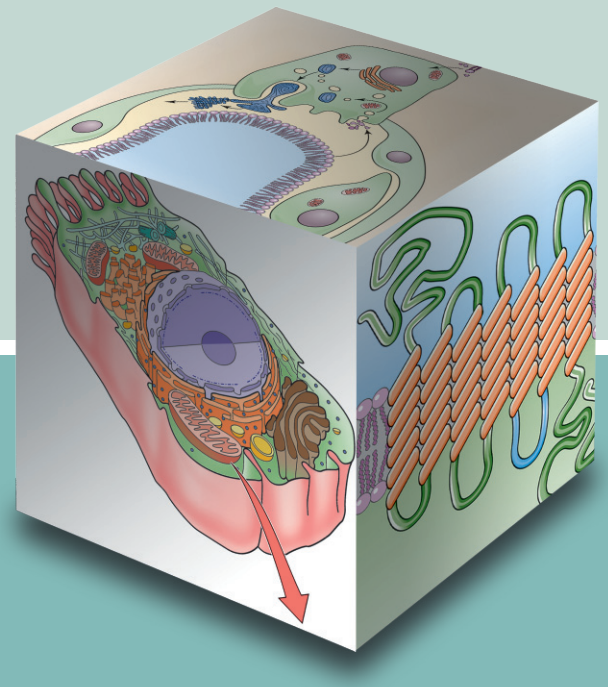
booksmedicos.org

booksmedicos.org

SECCIÓN IX

SISTEMA REPRODUCTOR

Capítulo 53 Diferenciación sexual, pág. 1072
Capítulo 54 Sistema reproductor masculino, pág. 1092
Capítulo 55 Sistema reproductor femenino, pág. 1108
Capítulo 56 Fecundación, embarazo y lactancia, pág. 1129
Capítulo 57 Fisiología fetal y neonatal, pág. 1151



booksmedicos.org

booksmedicos.org

CAPÍTULO 53

DIFERENCIACIÓN SEXUAL

Sam Mesiano y Ervin E. Jones

La reproducción es un proceso fundamental de la vida. Todos los organismos vivos deben reproducirse, bien asexual (p. ej., bacterias) o sexualmente (p. ej., mamíferos). La **reproducción asexual** es muy eficiente y da lugar a un gran número de descendientes genéticamente idénticos en un período de tiempo relativamente breve. Sin embargo, esta estrategia es vulnerable a cambios ambientales debido a que la variación genética y fenotípica entre la progenie es mínima y, en consecuencia, la probabilidad de producir una con rasgos beneficiosos en un entorno hostil es relativamente baja. Por el contrario, la **reproducción sexual** es menos eficiente pero genera una progenie con una notable variación genotípica y fenotípica que incrementa su probabilidad de producir individuos con características que puedan adaptarse a los cambios ambientales. En este contexto, la selección natural favorece la reproducción sexual y, por ende, la mayor parte de los animales y de las plantas con flores se reproducen sexualmente.

En la reproducción sexual se crea un individuo nuevo mediante la combinación de material genético procedente de dos individuos. La reproducción sexual supone la evolución de dos individuos sexualmente diferentes pertenecientes a la misma especie, uno masculino y otro femenino, cada uno equipado con atributos específicos propios necesarios para su contribución particular al proceso de la procreación. Cada sexo produce su propio tipo de célula sexual o **gameto** y la unión de los gametos masculino y femenino da lugar a una progenie específica de la especie. Además, han evolucionado una serie de mecanismos, algunos simples y otros complejos, con el fin de garantizar la proximidad y la unión de las células sexuales, conocidos como **singamia.** Así pues, las características relevantes de cada integrante de la pareja dentro de cada especie se han adaptado de manera diferente para lograr la unión más eficiente de estas células progenitoras. Estas diferencias entre los sexos de una especie se conocen como **dimorfismo sexual.** Por ejemplo, especies ovíparas como las ranas ponen sus huevos en un medio líquido solo cuando están relativamente cerca del esperma. Esta estrategia, si bien es eficaz, también tipifica el despilfarro de la reproducción entre especies superiores, puesto que la mayoría de los gametos no se fecundan.

El dimorfismo sexual no es universal, incluso entre las especies que se reproducen normalmente por vía sexual. Por ejemplo, especies monoicas (es decir, hermafroditas) como cestodos y nematodos poseen la capacidad de producir tanto espermatozoides como huevos. Por definición, la capacidad para producir una sola clase de gametos depende de la diferenciación dimórfica sexual.

Los organismos que se reproducen sexualmente tienen por lo general una sola pareja de **cromosomas sexuales** que pueden distinguirse morfológicamente de otros cromosomas, los **autosomas.** Cada uno de los cromosomas sexuales transporta información genética que determina las características sexuales primarias y secundarias de un individuo; es decir, si el individuo funcionará como alguien masculino o femenino y aparentará como tal. Cada vez está más claro que los genes determinan la diferenciación sexual y la expresión sexual y, como resultado, los mecanismos y los patrones de reproducción.

El sexo de la gónada está programado genéticamente: ¿se desarrollará una gónada femenina (ovario) o una gónada masculina (testículo)? Aunque las células germinales de la gónada embrionaria son totipotenciales, se desarrollarán en gametos femeninos o **huevos** si la gónada se transforma en un ovario, mientras que se desarrollarán en gametos masculinos o **espermatozoides** si la gónada se convierte en un testículo. Estas dos gónadas distintas desde el punto de vista anatómico y funcional determinan la «masculinidad» o la «feminidad» y dictan el desarrollo de los caracteres sexuales primarios y secundarios. Los principales responsables de la diferenciación sexual y el comportamiento masculino o femenino, y por tanto de su papel en la procreación del individuo, son una serie de moduladores endocrinos y paracrinos específicos para el ovario o los testículos. N53-1

ASPECTOS GENÉTICOS DE LA DIFERENCIACIÓN SEXUAL

La meiosis solo ocurre en las células germinales y da lugar a gametos masculinos y femeninos

Los gametos derivan de un linaje especializado de células embrionarias, o **línea germinal,** conocidas como **células germinales.** Son las únicas células que pueden dividirse por mitosis y meiosis y diferenciarse en espermatozoides o huevos. Por tanto, las células germinales constituyen el nexo crítico entre las generaciones. El proceso por el cual las células deciden entre convertirse en células somáticas del cuerpo o en células germinales tiene lugar en la fase embrionaria precoz e implica factores y procesos que impiden el destino somático e inducen una diferenciación hacia la línea germinal. Los estudios en sistemas de modelos experimentales están empezando a desvelar la complejidad del proceso de la determinación de una línea germinal, el cual implica la actuación de factores de transcripción específicos de la línea germinal (v. págs. 81-88) y ARN pequeños no codificantes (v. págs. 99-100) y la metilación del ADN (v. págs. 95-96) para controlar la expresión de genes concretos. El proceso a través del cual las células germinales se desarrollan en espermatozoides o huevos se conoce como gametogénesis y supone la existencia de **meiosis.**

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N53-1 Definiciones de sexo y género

Colaboración de Ervin Jones

El **género** o, con mayor precisión, la identificación sexual hace referencia al concepto que tiene el individuo (o los que crían al individuo) de que se trata de un hombre, una mujer o bien alguien ambivalente.

El **sexo** hace referencia a las características biológicas que distinguen a los varones de las mujeres. La distinción puede realizarse basándose en los cromosomas, las gónadas, la morfología interna o externa y el estado hormonal.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

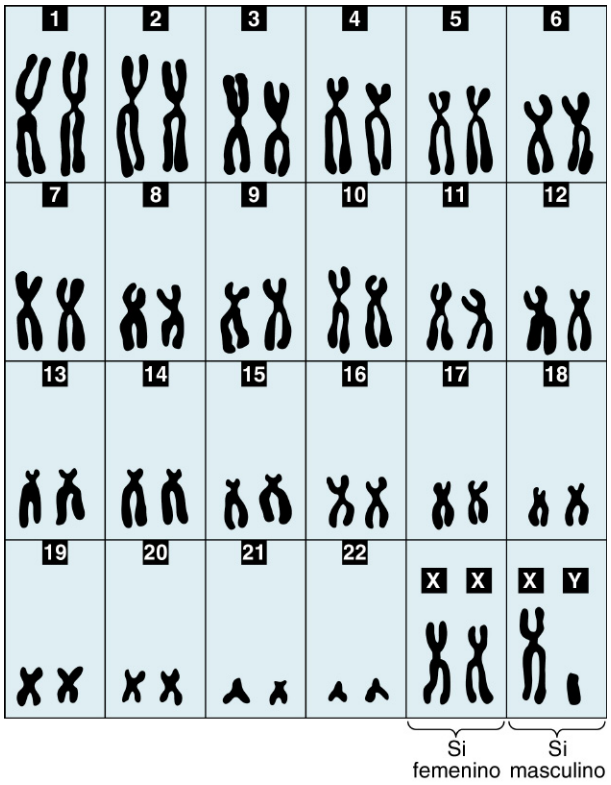


Figura 53-1 Cariotipo humano normal. El ser humano normal tiene 22 pares de cromosomas autosómicos (autosomas) y un par de cromosomas sexuales. Las mujeres poseen dos cromosomas X mientras que los varones tienen un cromosoma X y otro Y. N53-7

Salvo en los gametos, el resto de células nucleadas del cuerpo humano, o **células somáticas,** tiene un número **diploide** (2N) de cromosomas. Las células diploides humanas tienen 22 pares de autosomas que constan de dos cromosomas homólogos, uno procedente del padre y otro de la madre. Las células diploides también contienen una sola pareja de cromosomas sexuales que puede ser XX o XY. Cada célula somática en las mujeres tiene 44 autosomas (es decir, 22 parejas) más dos cromosomas X, y cada célula somática en los varones tiene 44 autosomas más un cromosoma X y un cromosoma Y. El **cariotipo** es el número total de cromosomas y la combinación de cromosomas sexuales, y de este modo en las mujeres se designa como 46,XX, mientras que en los hombres es 46,XY (fig. 53-1). Los gametos tienen un número **haploide** (N) de cromosomas y contienen un cromosoma sexual X o uno Y.

La **mitosis** es la única clase de división celular que ocurre en las células somáticas. Da lugar a la formación de dos células hijas idénticas (fig. 53-2*A*), cada una con el mismo número de cromosomas (es decir, 46 en los seres humanos) y el mismo contenido de ADN que la célula original. Tras la **interfase,** durante la cual se replica el ADN nuclear en forma de cromatina, la mitosis avanza a lo largo de cinco fases:

1. **Profase.** La cromatina replicada se condensa en 46 cromosomas que constan de dos cromátidas hermanas idénticas unidas en el centrómero.
2. **Metafase.** La envoltura nuclear se rompe, los cromosomas se alinean a lo largo del plano medio de la célula, conocido como placa de la metafase, y los microtúbulos entran en el espacio nuclear y se unen al centrómero de cada cromosoma.
3. **Anafase.** Los centrómeros se disuelven y los microtúbulos separan las cromátidas hermanas hacia los polos opuestos de la célula.
4. **Telofase.** Una nueva membrana nuclear envuelve a cada grupo de cromátidas, las cuales se descondensan de vuelta hacia cromatina.
5. **Citocinesis.** La célula se divide en dos células hijas genéticamente idénticas, cada una de ellas con un núcleo.

Las células hijas producidas por la mitosis son genéticamente idénticas, ya que no hay intercambio de material genético entre cromosomas homólogos y las cromátidas hermanas de cada cromosoma se desdoblan, yendo a cada célula hija durante la anafase de la única división mitótica.

La **meiosis** solo ocurre en las células germinales, dando lugar a **espermatogonias** en los varones y a **ovogonias** u **oogonias** en las mujeres, aún con un complemento de ADN 2N (N = 23). Las células germinales se multiplican inicialmente por mitosis y a continuación entran en meiosis cuando empiezan a diferenciarse en espermatozoides (v. fig. 53-2*B*) o en huevos (v. fig. 53-2*C*). La **gametogénesis** reduce el número de cromosomas a la mitad, de modo que cada gameto contiene un cromosoma de cada una de las 23 parejas originales. Esta reducción del material genético a partir del número diploide (2N) al haploide (N) supone dos divisiones denominadas **meiosis I** y **meiosis II.** Debido a esta reducción a la mitad del número diploide de cromosomas a la meiosis se la denomina a veces *división reductora.*

La meiosis es un proceso continuo compuesto de dos fases: los *cromosomas* homólogos se separan durante la meiosis I y las *cromátidas* se separan durante la meiosis II. Los cromosomas se duplican antes de empezar la meiosis I, de modo que las células tienen 23 pares de cromosomas duplicados (es decir, cada cromosoma tiene dos cromátidas) o ADN 4N. Durante la profase de la primera división meiótica, las parejas homólogas de cromosomas, 22 parejas de cromosomas autosómicos (autosomas) más una pareja de cromosomas sexuales, intercambian material genético a través de un proceso conocido como **recombinación** o **entrecruzamiento** en puntos de anclaje conocidos como **quiasma.** Esto da lugar a un intercambio aleatorio, pero equilibrado, de segmentos de cromátidas entre cromátidas maternas y paternas homólogas para generar cromosomas homólogos recombinantes que constan de una mezcla de ADN materno y paterno. Una vez finalizada la meiosis I, las células hijas tienen un número haploide (23) de cromosomas recombinados duplicados, o ADN 2N.

Durante la meiosis II no tiene lugar una duplicación adicional del ADN. Las cromátidas simplemente se separan, de manera que cada hija recibe un número haploide de cromosomas no duplicados, ADN 1N. Los gametos producidos por este proceso son genéticamente diferentes entre sí y de cada progenitor. La diversidad genética que surge de la recombinación durante la meiosis y la combinación de gametos procedentes de linajes de progenitores diferentes da lugar a una variación fenotípica significativa dentro de la población, proporcionando un mecanismo eficiente para la adaptación y la selección natural.

Una diferencia importante entre la gametogénesis femenina y masculina es que una espermatogonia da lugar a cuatro espermátides (v. fig. 53-2*B*), mientras que una ovogonia da lugar a un ovocito maduro y a dos o tres corpúsculos polares (v. fig. 53-2*C*). En la página 1100 comentamos los detalles relativos a la cronología y al proceso de la espermatogénesis y en la página 1120 para la ovogénesis.

La fecundación de un ovocito por un espermatozoide portador de un cromosoma X o uno Y establece el sexo genotípico del cigoto

La fusión de dos gametos haploides, un espermatozoide maduro procedente del padre y un ovocito maduro procedente de la madre,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N53-7 Cariotipo

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

La representación de la figura 53-1 se obtiene tomando microfotografías de cromosomas y organizándolos después tal y como se muestra. Los cromosomas se numeran según su tamaño, de modo que los más grandes tienen el número más pequeño. Los pares de cromosomas homólogos se identifican en base al tamaño, a los patrones de agrupación y a la colocación de los centrómeros.

En el caso de los seres humanos generalmente se usan leucocitos (glóbulos blancos) que han sido tratados con una solución hipotónica para hacer que se hinchen y dispersar de este modo a los cromosomas, y con colchicina para detener la mitosis en la metafase. A continuación se aplica un tinte para visualizar mejor los cromosomas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

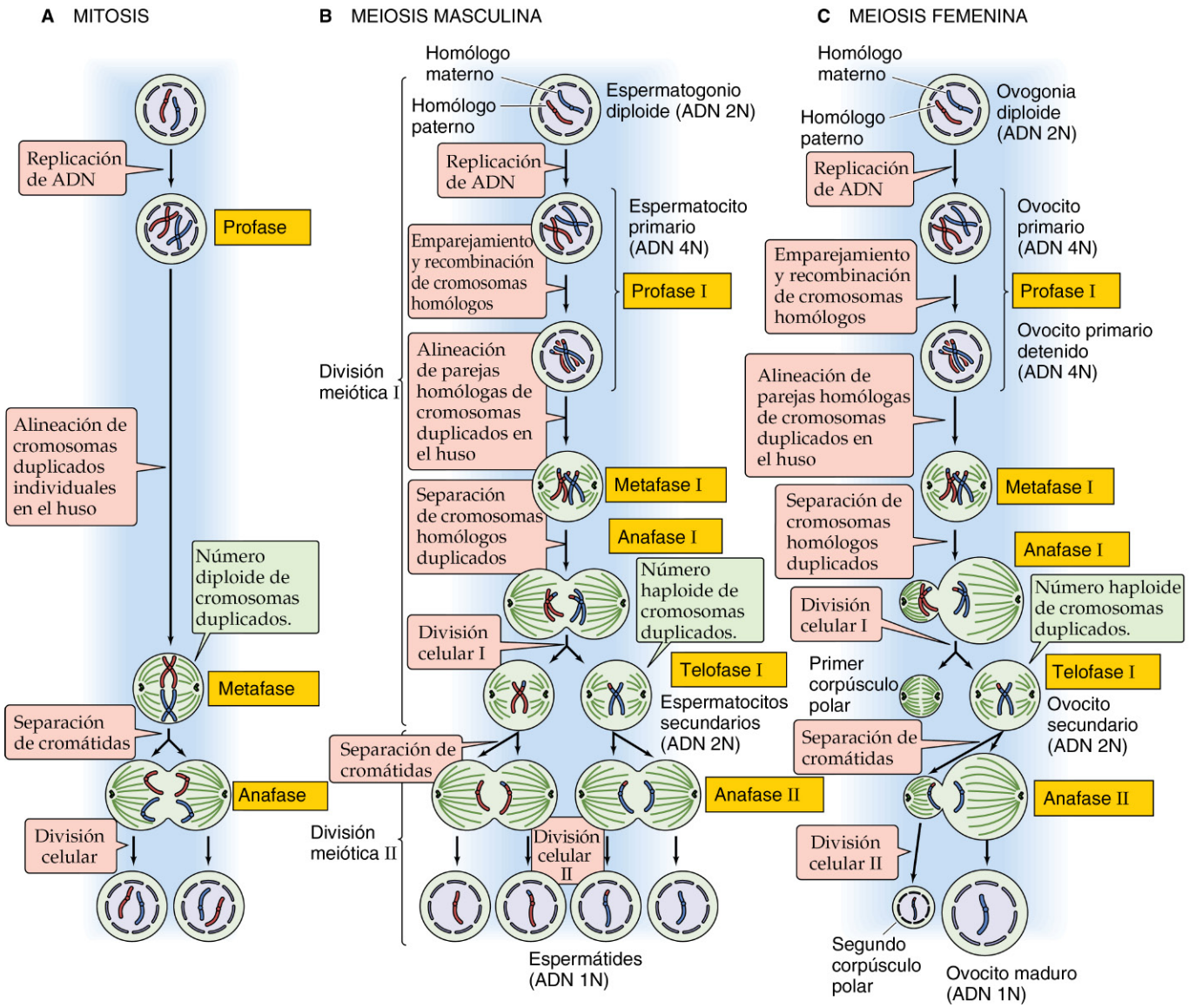


Figura 53-2 Mitosis y meiosis. **A,** En la mitosis las dos células hijas son genéticamente idénticas a la célula madre. **B,** En la meiosis masculina las cuatro células hijas son haploides. La división celular I produce recombinación (es decir, entrecruzamiento de material genético entre cromosomas homólogos) y reducción al número haploide de cromosomas. La división celular II separa las cromátidas de cada cromosoma, como en la mitosis. **C,** La meiosis femenina es parecida a la masculina. Una diferencia importante es que en lugar de producir cuatro gametos maduros la meiosis femenina solo produce *un* gameto maduro y *dos* corpúsculos polares (o *tres* corpúsculos polares si el primero se divide). N53-8

conocida como **fecundación,** produce una célula diploide nueva con ADN 2N conocida como cigoto que se convertirá en un individuo nuevo.

Los cromosomas sexuales con los que los progenitores contribuyen a la descendencia determinan el **sexo genotípico** de dicho individuo. El sexo genotípico determina el **sexo gonadal,** el cual determina a su vez el **sexo fenotípico** que se establecerá por completo en la pubertad. Así pues, los mecanismos determinantes del sexo establecidos en la fecundación dirigen el resto de procesos ontogenéticos posteriores (procesos que dan lugar al desarrollo de un organismo) implicados en la diferenciación masculina o femenina.

La fusión de un espermatozoide y un huevo, dos células germinales haploides, da lugar a un **cigoto,** que es una célula diploide que contiene 46 cromosomas (v. fig. 53-1): 22 pares de cromosomas somáticos (autosomas) y una sola pareja de cromosomas sexuales. En las mujeres estos cromosomas sexuales son dos cromosomas X, mientras que en los varones son un cromosoma X y otro Y.

Cuando se comparan los cariotipos de las mujeres y los varones se evidencian dos diferencias. En primer lugar, entre los 23 pares de cromosomas de las mujeres 8 de ellos, incluyendo los dos cromosomas X, tienen un tamaño similar, mientras que los hombres solo tienen 7½ de dichas parejas. En segundo lugar, en vez de tener un segundo cromosoma X los varones tienen un cromosoma Y que es pequeño y acrocéntrico (es decir, el centrómero se localiza en un extremo del cromosoma): este cromosoma es el único que no está presente en las mujeres.

En la descendencia, 23 de los cromosomas, incluyendo 1 de los cromosomas sexuales, proceden de la madre y 23, incluyendo el otro cromosoma sexual, proceden del padre. Así pues, la descendencia potencial posee un complemento singular de cromosomas que difiere de los de la madre y los del padre. El huevo

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N53-8 Meiosis en los varones y en las mujeres

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

La figura 53-2*B* en el texto muestra la meiosis en el varón y la figura 53-2*C* muestra la meiosis en la mujer.

Tanto en hombres como en mujeres, las **células germinales primordiales (CGP)** entran en las gónadas y sufren varias rondas de divisiones mitóticas. En algún punto, tanto el **espermatogonio** (en el caso de los varones) como el **ovogonio** (en el caso de las mujeres) entran en la primera de dos divisiones meióticas (célula superior en la fig. 53-2*B, C*).

En el caso de los varones (v. fig. 53-2*B*), un **espermatocito primario** (ADN diploide 4N), una célula que acaba de entrar en la profase I, da lugar a la larga a dos **espermatocitos secundarios** (ADN haploide 2N) al finalizar la primera división meiótica y a cuatro **espermátides** (ADN haploide 1N) al finalizar la segunda división meiótica. De este modo, un espermatocito primario da lugar a cuatro gametos maduros.

En el caso de las mujeres (v. fig. 53-2*C*), un **ovocito primario** (ADN diploide 4N), una célula que se detiene en la profase I hasta poco antes de la ovulación, da lugar a la larga a un **ovocito secundario** (ADN haploide 2N) y a un **primer corpúsculo polar** diminuto (ADN haploide 2N) al finalizar la primera división meiótica. El corpúsculo polar equivale a una de las dos células en la telofase de la figura 53-2*B*. En la segunda división meiótica, que la célula completa en el momento de la fecundación, el ovocito secundario da lugar a un ovocito maduro (ADN haploide 1N) y a un diminuto **segundo corpúsculo polar** (ADN haploide 1N). De este modo, a diferencia de lo que sucede en los varones, un ovocito primario da lugar a un gameto maduro, equivalente a una de las cuatro células de la parte inferior de la figura 53-2*B*.

Obsérvese que el *primer corpúsculo polar* a veces se divide durante la meiosis II, dando lugar por tanto a un total de tres corpúsculos polares y a un ovocito. Esta es la misma cantidad de ADN producida en la espermatogénesis (es decir, cuatro espermátides a partir de un espermatogonio).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

proporcionado por la madre (XX) siempre aporta un cromosoma X. Como el hombre es el sexo heterogenético (XY), la mitad de los espermatozoides transportan un cromosoma X y la otra mitad un cromosoma Y. De este modo, el tipo de espermatozoide que fecunda al huevo determinará el sexo del cigoto. Los espermatozoides que llevan un cromosoma X producen cigotos XX que se desarrollarán en mujeres con un cariotipo 46,XX, mientras que los espermatozoides que llevan un cromosoma Y producirán cigotos XY que se desarrollarán en varones con un cariotipo 46,XY. El sexo genotípico de un individuo se determina en el momento de la fecundación. Parece que el cromosoma Y es el principal determinante del desarrollo sexual. Cuando está presente un cromosoma Y el individuo se desarrollará como hombre; cuando el Y está ausente el individuo se desarrollará como mujer. El número de cromosomas X en los embriones con complejos cromosómicos sexuales anormales aparentemente tiene poca importancia.

El sexo genotípico determina la diferenciación de la gónada indiferenciada en un ovario o un testículo

La **gónada indiferenciada** está compuesta de una corteza externa y una médula interna. En los embriones con un complemento cromosómico sexual XY (es decir, 46,XY) la médula se diferencia en un testículo y la corteza regresa. Por otra parte, en los embriones con un complemento cromosómico sexual XX (es decir, 46,XX) la corteza se desarrolla en un ovario y la médula regresa. De este modo, el cromosoma Y ejerce un efecto poderoso determinante para formar testículos sobre la gónada indiferenciada. En ausencia de un cromosoma Y la gónada indiferenciada se desarrollará hacia un ovario.

Es importante señalar la necesidad de los dos cromosomas X para que el ovario se desarrolle con normalidad. En individuos con un cariotipo 45,XO (**síndrome de Turner**) los ovarios no se desarrollan por completo y aparecen como bandas en la pared lateral de la pelvis (cuadro 53-1). Incluso la mera ausencia de parte del material genético de un cromosoma X en individuos XX (p. ej., por una rotura o una deleción cromosómica) puede ocasionar una diferenciación gonadal anormal. Sin embargo, se necesita un cromosoma Y completo para el desarrollo de los testículos. De hecho, los individuos con un cariotipo 47,XXY (**síndrome de Klinefelter**) no son mujeres fenotípicas (basándonos en la presencia de dos cromosomas X) sino *varones*. Tomados en conjunto, los datos en individuos 45,XO y 47,XXY nos dicen que la ausencia de un cromosoma Y ocasiona un desarrollo fenotípico femenino.

Acabamos de ver que la ausencia de un cromosoma Y y la presencia de dos cromosomas X completos conduce a un desarrollo normal del ovario. ¿Por qué? El cromosoma X es bastante mayor que el cromosoma Y (v. fig. 53-1) y contiene casi el 10% del genoma humano comparado con los menos de 100 genes en el cromosoma Y. Así pues, apenas nos sorprende el gran número de enfermedades ligadas al cromosoma X que afectan a procesos como la coagulación de la sangre o la visión del color. Comparadas con los hombres, las mujeres tienen el doble de dosis de genes de cromosomas X. Para evitar una sobredosis de productos génicos derivados del cromosoma X, cada célula somática 46,XX en la etapa de blastocisto inactiva de manera separada y aleatoria al cromosoma X materno o paterno en un proceso denominado **lionización.** Una vez inactivado, este cromosoma X permanece inactivo durante toda la vida de la célula y de la de todos sus descendientes. El cromosoma X inactivado es visible en la interfase como un punto oscuro pequeño en el núcleo conocido como **corpúsculo de Barr.** La presencia de un corpúsculo de Barr se puede usar para determinar el sexo genotípico de una célula. Si un cromosoma X se inactiva con normalidad en las mujeres, ¿por qué se necesitan dos cromosomas X para que el ovario se desarrolle con normalidad, lo que se pone de relieve por las deficiencias observadas en los individuos 45,XO? La respuesta es que numerosos genes en el cromosoma X inactivado no están en cierto sentido silenciados y son necesarios para un desarrollo ovárico normal.

CUADRO 53-1 Disgenesia gonadal

El ejemplo mejor conocido de disgenesia gonadal es un síndrome conocido como **síndrome de Turner,** un trastorno del sexo femenino caracterizado por talla baja, amenorrea primaria, infantilismo sexual y otras anomalías congénitas. Las células en estos individuos muestran un cariotipo 45,XO (es decir, carecen de uno de los cromosomas X). Las gónadas de los individuos con síndrome de Turner aparecen como cintillas firmes, planas y brillantes (conocidas como cintillas gonadales) que se localizan por debajo de las trompas de Falopio sin evidencias de elementos germinales secretores. Más bien, están compuestas en gran medida por tejido conjuntivo dispuesto en espirales sugestivas de estroma ovárico. Los individuos con síndrome de Turner tienen una diferenciación femenina normal de los genitales internos y externos, aunque estos genitales suelen ser pequeños e inmaduros.

El síndrome de Turner puede deberse también a una **deleción parcial del cromosoma X,** en particular si se pierde la totalidad del brazo corto del cromosoma X, o bien a la formación de un **anillo del cromosoma X** que se desarrolla como resultado de una deleción y de la unión posterior de los dos extremos libres del cromosoma.

Al menos en la mitad de los individuos afectados el síndrome de Turner se debe a la ausencia total de un cromosoma X. En otros la lesión es estructural (es decir, deleción parcial o cromosoma en anillo). Al menos en un tercio de los casos la lesión genética aparece como parte de un mosaico; es decir, *algunas* células transportan cromosomas aberrantes o ausentes, mientras que el resto son normales.

El gen que determina los testículos se localiza en el cromosoma Y

Con raras excepciones (v. más adelante), se necesita un cromosoma Y (fig. 53-3*A*) para que los testículos se desarrollen con normalidad. De este modo, sería razonable que el gen que determina la organogénesis de los testículos se localizase normalmente en el cromosoma Y. Este **factor determinante de los testículos (TDF)** se ha localizado en el brazo corto del cromosoma Y, y de hecho es un gen único conocido como *SRY* (por su denominación en inglés para la región Y determinante del sexo, *sex-determining region Y*). El **gen *SRY*** codifica un factor de transcripción que pertenece a la superfamilia de factores de la transcripción del grupo de alta movilidad (HMG). La familia a la cual pertenece el *SRY* es muy antigua desde el punto de vista evolutivo. Una porción de la proteína SRY, la caja HMG de 80 aminoácidos que en realidad se une al ADN, está sumamente conservada entre los miembros de la familia.

En raras ocasiones es posible observar al TDF translocado en otros cromosomas. Un ejemplo es el varón 46,XX (v. fig. 53-3*B*), un individuo cuyo complemento cromosómico sexual es XX pero cuyo fenotipo es masculino. Durante la meiosis masculina normal los cromosomas se emparejan y se recombinan en el extremo distal de sus brazos cortos. Parece que la mayoría de los hombres 46,XX se origina como resultado de un intercambio aberrante de material genético paterno entre los cromosomas X e Y durante la espermatogénesis. En tales casos el TDF se transfiere desde la cromátida Y

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

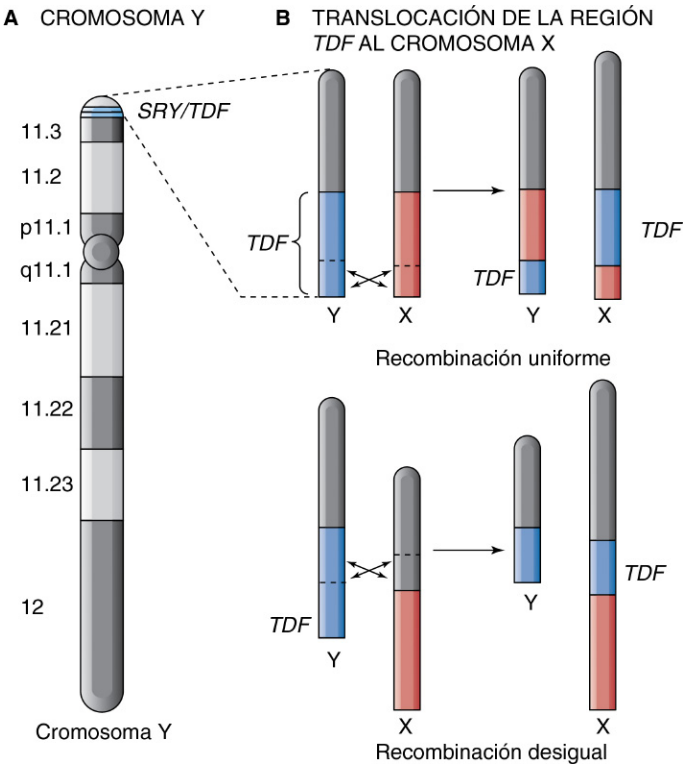


Figura 53-3 Localización de la región determinante de los testículos del cromosoma Y y un ejemplo de translocación. **A,** El cromosoma Y es mucho menor que el cromosoma X. La tinción de Giemsa del cromosoma da lugar a bandas alternas claras y oscuras, algunas de las cuales se muestran aquí. El brazo corto o «p» del cromosoma Y se localiza por encima del centrómero, mientras que el brazo largo o «q» se localiza por debajo. Los números de la izquierda del cromosoma indican la posición de las bandas. El *TDF* es el gen *SRY*. **B,** Los entrecruzamientos normales entre los cromosomas X e Y del padre pueden dar lugar a una cromátida X que contiene una parte sustancial de la región *TDF* y una cromátida Y que carece de su *TDF*. La figura muestra una recombinación uniforme y una desigual. Si un espermatozoide que transporta un cromosoma X con un *TDF* translocado fecunda un óvulo, el resultado es un varón con un cariotipo 46,XX, ya que uno de los cromosomas X contiene el *TDF*. Por el contrario, si el espermatozoide transporta un cromosoma Y que carece de su *TDF,* el resultado puede ser un individuo 46,XY con aspecto femenino.

a una cromátida X. El individuo resultante será un hombre 46,XX si el espermatozoide que fecunda el huevo contiene dicho cromosoma X con un TDF.

Mensajeros endocrinos y paracrinos modulan la diferenciación fenotípica

Al igual que los genes de un individuo determinan si las gónadas indiferenciadas se desarrollarán hacia ovarios o testículos, el sexo de la gónada dictará las funciones endocrinas y paracrinas de la gónada. En condiciones normales los mensajeros químicos producidos por la gónada, tanto endocrinos como paracrinos, determinarán los fenotipos sexuales primarios y secundarios del individuo. Sin embargo, si las gónadas son incapaces de producir los mensajeros adecuados, si otros órganos (p. ej., las glándulas suprarrenales) producen niveles anormales de esteroides sexuales, o si la madre se expone a sustancias químicas (p. ej., progestinas sintéticas, testosterona) durante el embarazo, el desarrollo sexual del feto puede desviarse de lo programado por el genotipo. Por tanto, la determinación genética de la diferenciación sexual no es irrevocable; numerosas influencias internas y externas durante el desarrollo pueden modificar o invertir por completo el fenotipo del individuo, cualquiera que sea su sexo genotípico (cuadro 53-2).

CUADRO 53-2 Discordancia entre genotipo y fenotipo gonadal

La discordancia entre el sexo genotípico y el fenotípico se conoce como **trastornos del desarrollo sexual (TDS),** un término que describe cuadros congénitos en los que el desarrollo del sexo cromosómico, gonadal o anatómico es atípico. El término TDS evita etiquetar al género en el diagnóstico así como denominaciones con connotaciones negativas (p. ej., hermafrodita, seudohermafrodita, intersexualidad) que algunos pacientes y progenitores pueden considerar perjudiciales.

La mayor parte de los TDS se deben a la expresión aberrante del *SRY.* Por ejemplo, algunos pacientes no tienen un cromosoma Y reconocible pero tienen testículos. Algunos de estos individuos son 46,XX y tienen órganos sexuales masculinos y femeninos. Otros tienen una **disgenesia gonadal mixta,** con un testículo y una cintilla ovárica y un cariotipo 45,XO. Algunos de los individuos afectados solo tienen un tipo de tejido gonadal, pero tienen características morfológicas de ambos sexos. Todos estos patrones pueden deberse a mosaicos (p. ej., 46,XY/46,XX) o a la translocación del gen *SRY* (v. fig. 53-3*B*), que reside normalmente en el cromosoma Y, a un cromosoma X o un autosoma. Nunca se ha publicado la existencia de un testículo «normal» en ausencia de un cromosoma Y.

Otro grupo de individuos con un cariotipo 46,XY presenta una **disgenesia gonadal pura,** con cintillas gonadales pero sin rasgos somáticos de XO. Antiguamente los investigadores asumían que estos individuos poseían un cromosoma Y anormal. Quizás el gen *SRY* esté ausente o su expresión se haya bloqueado en cierto modo.

DIFERENCIACIÓN DE LAS GÓNADAS

Los órganos sexuales primarios del individuo son las gónadas: testículos en los varones y ovarios en las mujeres. Durante el desarrollo embrionario las gónadas se originan en forma de tumefacciones bilaterales en el mesodermo intermedio (epitelio celómico y mesénquima urogenital subyacente) adyacente a los riñones en desarrollo. Muy pronto (aproximadamente en la quinta semana en los seres humanos; fig. 53-4*A*) estas crestas gonadales son idénticas en ambos sexos y se denominan gónadas indiferenciadas (v. fig. 53-4*B*). Están compuestas de una corteza externa y de una médula interna (v. fig. 53-4*C*) y son capaces de convertirse en testículos (v. fig. 53-4*D*) u ovarios (v. fig. 53-4*E*). Los productos de los genes en los cromosomas sexuales determinarán si cada gónada indiferenciada se convierte en un testículo o en un ovario. De este modo, el sexo genotípico determinará el sexo gonadal.

Las células germinales primordiales migran desde el saco vitelino hasta la gónada primordial

Las **células germinales** que dan lugar a los gametos desempeñan un papel crucial en la diferenciación sexual afectando al desarrollo gonadal. Las **células germinales primordiales (CGP)** no se originan en la gónada, sino que migran a ella desde el saco vitelino a lo largo del mesenterio del intestino posterior aproximadamente en la quinta semana del desarrollo embrionario (v. fig. 53-4*A, B*). Las CGP de los seres humanos se observan en primer lugar en el epitelio endodérmico del saco vitelino en la vecindad de la

booksmedicos.org

booksmedicos.org

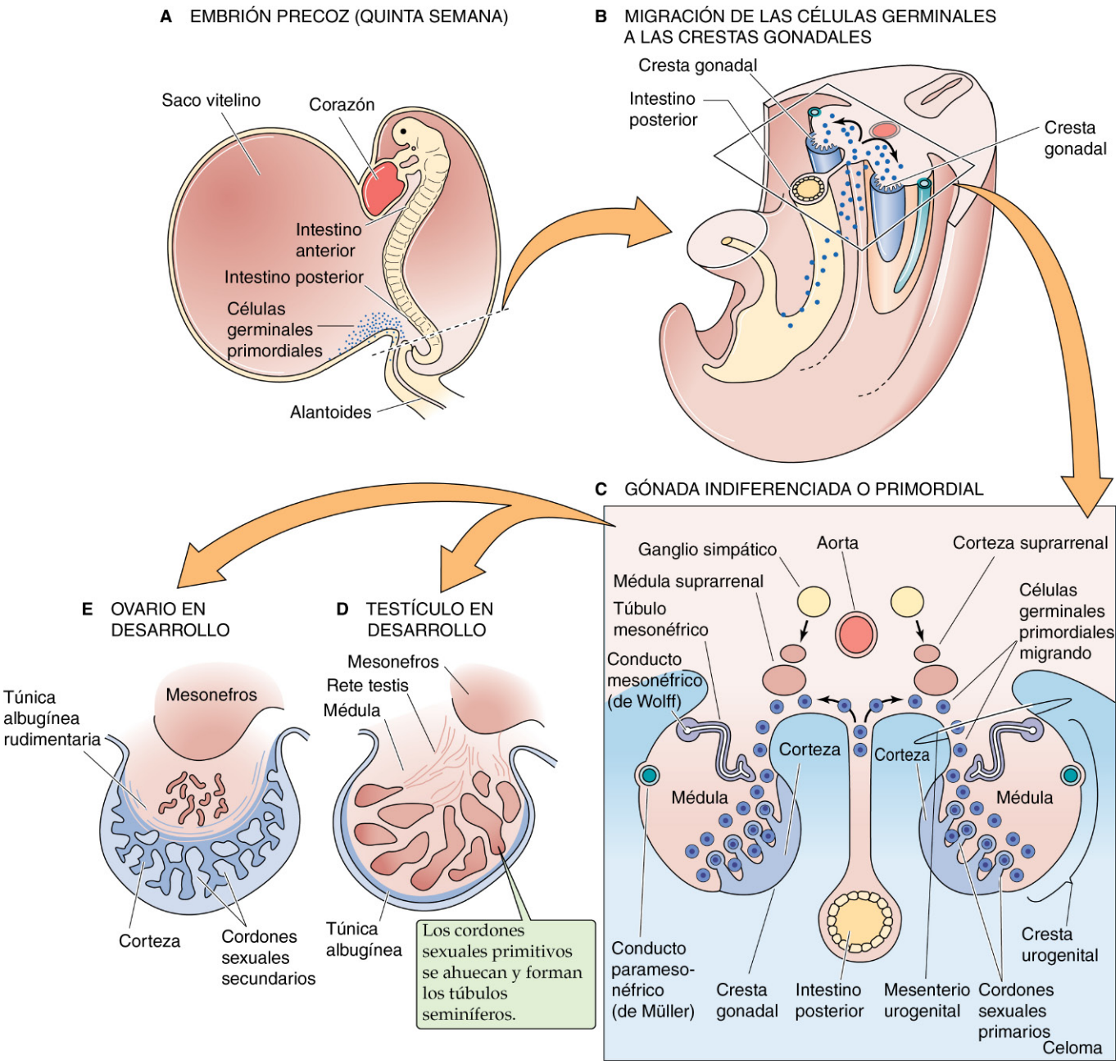


Figura 53-4 Migración precoz gonadal y de la célula germinal. **A,** Las CGP se originan en el endotelio endodérmico del saco vitelino. **B,** Las CGP migran a lo largo del mesenterio del intestino posterior y llegan a la región de la cresta urogenital llamada cresta gonadal. **C,** La gónada indiferenciada consta de una corteza externa y una médula interna. **D,** Los testículos se desarrollan a partir de la médula de la gónada indiferenciada mientras que la corteza regresa. **E,** El ovario se desarrolla a partir de la corteza de la gónada indiferenciada mientras la médula regresa.

alantoides y desde allí migran hacia el mesénquima colindante. Durante su viaje se dividen por mitosis. Al final se instalan en su posición incrustadas en las crestas gonadales. El desarrollo gonadal no progresa con normalidad en ausencia de células germinales. Así pues, cualquier acontecimiento que interfiera en la migración de la célula germinal puede causar una diferenciación gonadal anormal.

La gónada se forma a partir de una porción del epitelio celómico, el mesénquima subyacente y las CGP que migran desde el saco vitelino. En la quinta semana del desarrollo se forma un área engrosada de epitelio celómico en la cara medial de la cresta urogenital como consecuencia de la proliferación del epitelio celómico y de células del mesénquima subyacente. Esta prominencia que se forma en la cara medial del mesonefros recibe el nombre de **cresta gonadal** (v. fig. 53-4*B, C*).

La migración de las CGP a la cresta gonadal establece el *esbozo* o *primordio* para la gónada primordial. La gónada primordial en esta etapa precoz del desarrollo consta de una corteza periférica y una médula central (v. fig. 53-4*C*) y posee la capacidad de desarrollarse en un ovario o en un testículo. La corteza y la médula tienen destinos distintos en los hombres y en las mujeres. El sexo genotípico del embrión dirige el desarrollo sexual de las gónadas. En un embrión con cariotipo 46,XY se desarrollará la porción medular de la gónada para convertirse en un testículo y regresará la corteza. Por el contrario, las células germinales 46,XX estimulan

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

el desarrollo de la corteza de la gónada inicial para convertirse en un ovario y regresará la médula.

Los testículos primitivos se desarrollan a partir de la médula de la gónada primordial

Las CGP migran desde la corteza de la gónada en los embriones masculinos en la cual estaban incrustadas en dirección a los cordones sexuales primitivos de la médula. Allí, las CGP inducen la maduración de los cordones sexuales primitivos que se ahuecarán (v. fig. 53-4*D*) y se desarrollarán en **túbulos seminíferos,** incluyendo las células de Sertoli. Las CGP también dan lugar a espermatogonias (v. pág. 1100), las primeras células en la vía del espermatozoide maduro. Restos de los cordones sexuales primitivos también forman la **rete testis,** un sistema de túbulos finos interconectados que se desarrollan en la parte dorsal de la gónada; drenan los túbulos seminíferos en los **conductos eferentes** que se desarrollan a partir de los túbulos colindantes del mesonefros (v. págs. 1079-1080). Estas estructuras tubulares establecen una vía desde la gónada masculina hasta el conducto mesonéfrico, que evoluciona en el infundíbulo de salida para los espermatozoides. Al mismo tiempo, la corteza regresa para formar una capa epitelial fina que recubrirá la superficie celómica de los testículos, y las células mesenquimales se asientan entre los cordones sexuales y a la larga se convierten en las **células de Leydig** de los testículos. Aproximadamente en la décima semana del desarrollo las células de Leydig responden a hormonas hipofisarias y placentarias fetales (fundamentalmente gonadotropina coriónica humana; v. pág. 1111) produciendo testosterona, que influye en la diferenciación de los genitales externos.

Los principales tipos celulares en el interior de los túbulos seminíferos son las células de **Sertoli** y las **espermatogonias,** que continúan dividiéndose por mitosis (aunque lentamente) hasta la pubertad. En la pubertad aumenta el ritmo de división de las espermatogonias y un subgrupo de espermatogonias comienza la meiosis y entra en el proceso de espermatogénesis para producir espermatozoides maduros. Una población de células madre de espermatogonias se mantiene mediante mitosis a lo largo de toda la vida del hombre.

El ovario primitivo se desarrolla a partir de la corteza de la gónada primordial

La médula de la gónada regresa en los embriones femeninos, se reabsorben los cordones sexuales primarios y el interior de la gónada se llena de un mesénquima laxo que se invade de vasos sanguíneos. Sin embargo, el grosor de la corteza aumenta notablemente debido a la presencia de CGP que se dividen por mitosis, las cuales permanecen embebidas en su interior y dan lugar a **ovogonias** (v. fig. 53-4*E*). Hacia la octava semana del desarrollo los ovarios contienen alrededor de 600.000 ovogonias y esta cifra aumenta hasta 6 o 7 millones hacia la vigésima semana del desarrollo. Un gran número de ovogonias muere y se reabsorbe; el resto se rodea de una capa simple de células de la granulosa para formar los **folículos primordiales** y entran en meiosis para convertirse en **ovocitos primarios** (v. págs. 1120-1121). A diferencia de las espermatogonias, la totalidad de las ovogonias (CGP supervivientes) en el ovario en desarrollo está dedicada irreversiblemente a la meiosis hacia la vigésima semana del desarrollo. En esta etapa los ovocitos se detienen en la profase I de la meiosis y permanecen en dicha fase hasta que el folículo es seleccionado para madurar o para morir más adelante. Al nacer cada ovario presenta aproximadamente 1 millón de folículos primordiales y cada uno de ellos contiene un ovocito primario detenido en la profase I. Como todas las ovogonias desaparecen en la mitad de la gestación (mueren o se convierten en ovocitos), el número de folículos primordiales formado en dicho momento será la única cantidad disponible para la reproducción para el resto de la vida de la mujer. Este proceso es diferente de la espermatogénesis, la cual ocurre continuamente después de la pubertad debido a la reposición de espermatogonias por mitosis.

DESARROLLO DE LOS ÓRGANOS SEXUALES ACCESORIOS

La gónada embrionaria determina el desarrollo de los genitales internos y del fenotipo sexual externo

Los vertebrados superiores, incluyendo al ser humano, disponen de sistemas elaborados de glándulas y conductos evolucionados que en conjunto reciben el nombre de **órganos sexuales accesorios** para almacenar y transportar a los gametos. En conjunto, las gónadas y los órganos sexuales accesorios constituyen los **caracteres sexuales primarios.** Los órganos sexuales accesorios pueden dividirse en componentes externos e internos. Los órganos externos en los varones son el pene y el escroto. Aunque están por fuera de la cavidad abdominal, los testículos albergados en el escroto suelen considerarse órganos internos. Otros órganos internos son el epidídimo, los conductos deferentes, las vesículas seminales, los conductos eyaculadores, la próstata y las glándulas bulbouretrales. Los órganos externos en las mujeres son la vulva, los labios y el clítoris; los órganos internos son la vagina, el útero y las trompas de Falopio.

Los **caracteres sexuales secundarios** son especializaciones externas que no son esenciales para la producción ni el movimiento de los gametos, sino que están relacionados con la conducta sexual y con el nacimiento y la nutrición de la descendencia. Algunos ejemplos son el vello púbico y las mamas. Los esteroides sexuales producidos por las gónadas no solo afectan a los órganos sexuales secundarios, sino que también modulan el estado fisiológico de los caracteres sexuales secundarios hacia la «masculinidad» en el caso de los testículos y hacia la «feminidad» en el caso de los ovarios.

Los embriones de ambos sexos tienen una serie doble de conductos genitales embrionarios

Los conductos genitales internos y los órganos sexuales accesorios derivan de sistemas de conductos embrionarios, llamados **conductos de Wolff** (o conductos mesonéfricos) y **conductos de Müller** (o conductos paramesonéfricos), y el seno urogenital (fig. 53-5*A*). Los conductos genitales son un parte esencial de los órganos genitales y forman la vía por la cual se desplazan las células sexuales, los huevos y los espermatozoides, hasta el lugar de la fecundación.

Merece la pena recordar que durante la embriogénesis de los mamíferos se desarrollan tres series de riñones, dos de los cuales son transitorios. El **riñón pronéfrico,** que es el primero en desarrollarse, es tan rudimentario que nunca funciona. Sin embargo, el conducto que conecta al riñón pronéfrico con el seno urogenital, denominado conducto pronéfrico, desempeña a la larga la misma finalidad para el segundo riñón, el **riñón mesonéfrico** o mesonefros, a medida que se desarrolla embriológicamente. A diferencia del riñón pronéfrico, el mesonefros funciona transitoriamente como riñón. Posee glomérulos y túbulos renales que desembocan

booksmedicos.org

booksmedicos.org

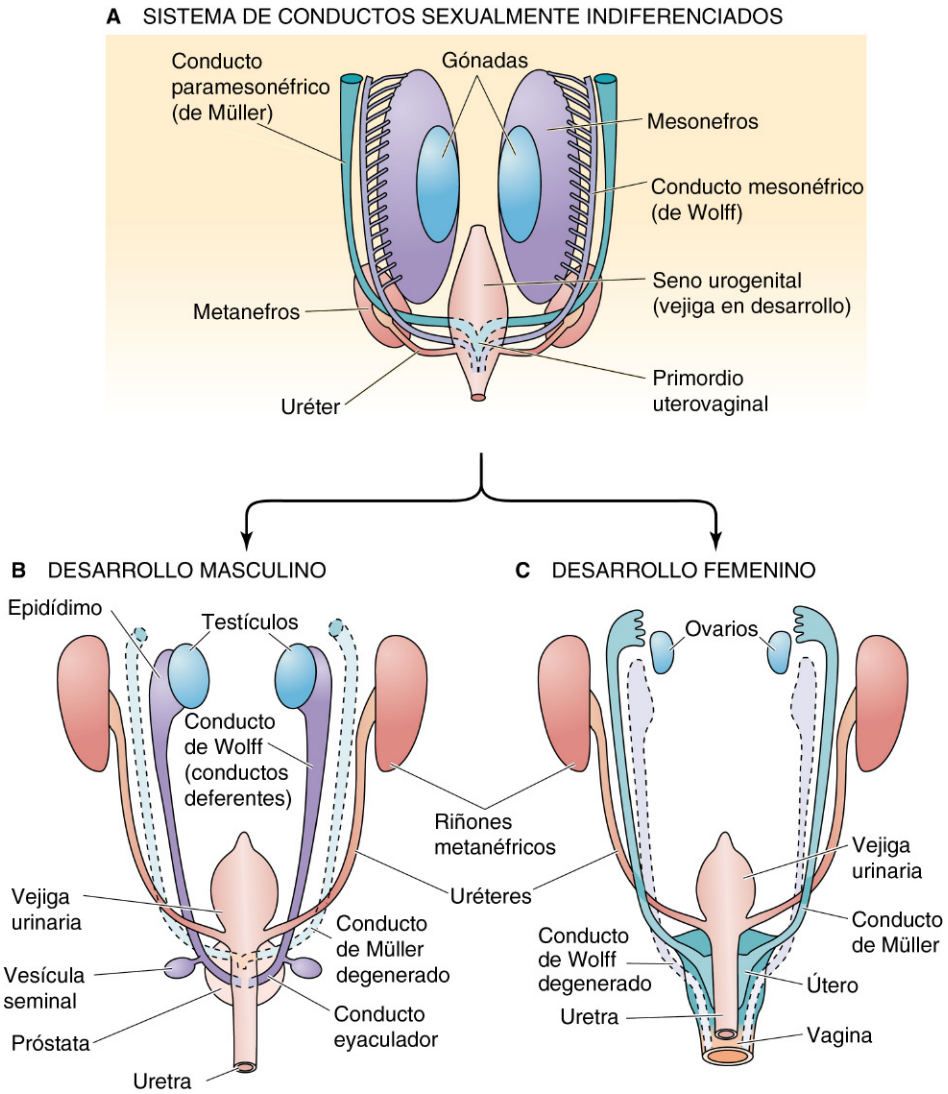


Figura 53-5 Transformación de los conductos genitales. **A,** Cuando la gónada está aún indiferenciada se asocia estrechamente al mesonefros y al conducto excretor (conducto de Wolff o mesonéfrico) que da lugar al mesonefros del seno urogenital. Los conductos de Müller o paramesonéfricos discurren en paralelo a los conductos de Wolff y en dirección caudal para formar el primordio uterovaginal. **B,** El mesonefros da lugar al epidídimo en los hombres. El conducto de Wolff da origen a los conductos deferentes, las vesículas seminales y el conducto eyaculador. El conducto de Müller degenera. **C,** En las mujeres degenera el mesonefros y el conducto de Wolff (mesonéfrico). Los conductos de Müller o paramesonéfricos dan lugar a las trompas de Falopio, el útero, el cuello uterino y el tercio superior de la vagina.

en el conducto de Wolff (v. fig. 53-5*A*), el cual transporta a su vez líquido al seno urogenital. Como se comenta más adelante, el mesonefros y su conducto de Wolff degenerarán o evolucionarán hacia otras estructuras de la reproducción en función del sexo del embrión en desarrollo. Aparte del conducto de Wolff, se desarrollará un segundo par de conductos genitales denominados conductos de Müller, a modo de invaginaciones del epitelio celómico en las caras laterales del mesonefros. Los conductos de Müller discurren en dirección caudal y en paralelo a los conductos de Wolff. En la región caudal atraviesan ventralmente a los conductos de Wolff y se fusionan para formar una estructura cilíndrica que es el canal uterovaginal. El tercer riñón, o **riñón metanéfrico,** se convierte en el riñón permanente de los mamíferos. Su conducto excretor es el uréter. Pronto en el desarrollo (<7 semanas) los embriones de ambos sexos tienen conductos de Wolff y de Müller (v. fig. 53-4*C* y fig. 53-5*A*). Sin embargo, más adelante en la gestación (hacia la décima semana) solamente sobrevive uno de los conductos en cada sexo: conductos de Wolff en los varones y conductos de Müller en las mujeres.

Los conductos de Wolff se transforman en los hombres en el epidídimo, los conductos deferentes, las vesículas seminales y el conducto eyaculador

El **mesonefros** deja de ser un órgano excretor durante el desarrollo en ambos sexos y desaparece por completo en las mujeres. A medida que va degenerándose en los hombres, los túbulos mesonéfricos caudales se desarrollan en numerosos **conductillos eferentes** paralelos que conectan la rete testis con la cabeza del epidídimo, que actúa como reservorio del esperma.

Los conductos de Müller regresan en los embriones masculinos y los **conductos de Wolff** van desarrollándose en canales a través

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

de los cuales pasan los espermatozoides desde los testículos a la uretra (v. fig. 53-5*B*). La porción más proximal del conducto de Wolff se convierte en la cabeza, el cuerpo y la cola del epidídimo. La cola del epidídimo conecta con los **conductos deferentes,** que también surgen del conducto de Wolff. Una excrecencia lateral del extremo distal del conducto mesonéfrico forma la **vesícula seminal.** La porción del conducto mesonéfrico entre la vesícula seminal y el punto donde el conducto mesonéfrico se une a la uretra se convierte en el **conducto eyaculador.** Aproximadamente a la altura donde el conducto eyaculador se une a la uretra crecen múltiples excrecencias desde la uretra hacia el mesénquima subyacente y forman la **glándula prostática.** El mesénquima de la próstata da lugar al estroma de la próstata, mientras que las glándulas prostáticas se desarrollan a partir de células endodérmicas de la uretra prostática.

Los conductos de Müller se convierten en las mujeres en las trompas de Falopio, el útero y el tercio superior de la vagina

El mesonefros y los conductos de Wolff degeneran en los embriones femeninos. Los conductos de Müller persisten y establecen tres regiones funcionales (v. fig. 53-5*C*). Las porciones craneales de los conductos de Müller permanecerán separadas y darán lugar a las trompas de Falopio. El extremo superior del conducto desarrolla un borde que se convertirá en las **fimbrias** al añadirse una serie de hendiduras o túneles de Müller. Las porciones intermedias de los conductos de Müller izquierdo y derecho se fusionan y dan lugar al fondo y al cuerpo del **útero.** Las porciones más distales de los conductos de Müller fusionados forman el **primordio uterovaginal,** que da origen al cuello uterino y al tercio superior de la vagina. Los dos tercios inferiores de la vagina y los genitales externos femeninos derivan del seno urogenital.

El desarrollo de los conductos de Wolff en los varones requiere de la presencia de testosterona

Como ya hemos señalado, el embrión en desarrollo posee dos sistemas de conductos precursores (fig. 53-6*A*). Los conductos de Wolff se desarrollan en el embrión masculino (v. fig. 53-6*B*) mientras que los conductos de Müller degeneran. Los conductos de Müller se desarrollan en el embrión femenino (v. fig. 53-6*C*) mientras que los conductos de Wolff degeneran. Parece que la maduración de uno de estos sistemas y la degeneración del otro dependerán de factores locales producidos por la gónada en desarrollo.

Una serie clásica de experimentos llevados a cabo por Alfred Jost en 1953 reveló que la diferenciación sexual masculina exige la presencia de factores producidos por el tejido testicular fetal. La estrategia experimental fue castrar a fetos de conejo en diferentes estadios del desarrollo y dejar que continuase la gestación. La castración de un feto masculino antes de la maduración de los conductos de Wolff hace que estos degeneren y que persistan los conductos de Müller (es decir, que no degeneren), lo cual induce el desarrollo de los genitales femeninos internos y externos (v. fig. 53-6*D*). Sin embargo, la castración de los fetos femeninos en un estadio comparable del desarrollo no provoca efectos apreciables, y el desarrollo de los conductos de Müller continúa a lo largo de las líneas femeninas normales (v. fig. 53-6*E*). Así pues, aunque el desarrollo masculino normal exige la presencia de testículos, el desarrollo de las trompas de Falopio y del útero *no* exige la presencia de los ovarios.

La extirpación unilateral de los testículos daba lugar al desarrollo del conducto femenino ipsilateral del lado de la castración, pero la virilización de los genitales externos continuaba con normalidad (v. fig. 53-6*F*). La extirpación de *ambos* testículos y la administración de testosterona daban lugar a un desarrollo normal de los conductos de Wolff, pero no se apreciaba regresión de los conductos de Müller (v. fig. 53-6*G*). Así pues, aunque la testosterona puede apoyar el desarrollo de los conductos de Wolff es incapaz de causar la degeneración de los conductos de Müller. Se hizo evidente la necesidad de un producto testicular diferente a la testosterona para la degeneración de los conductos de Müller. De esta manera, podría predecirse que el tratamiento de un feto femenino normal con testosterona daría lugar a la preservación de los conductos de Wolff y también de los conductos de Müller. De hecho, se observa este patrón de conductos dobles (v. fig. 53-6*H*).

La hormona antimülleriana en los varones provoca la degeneración de los conductos de Müller

Después de Jost, otros investigadores realizaron experimentos que señalaban que las células de Sertoli de los testículos producían una macromolécula no esteroidea denominada **hormona antimülleriana (AMH)** o **sustancia inhibidora mülleriana (MIS)** que provocaba la degeneración de los conductos de Müller en el feto masculino. La AMH, una glucoproteína inhibidora del crecimiento, es miembro de la superfamilia de glucoproteínas del factor β del crecimiento transformante (TGF-β) implicadas en la regulación del crecimiento y en la diferenciación (v. pág. 68). Aparte de la TGF-β, esta superfamilia génica incluye las inhibinas y activinas que también desempeñan papeles reguladores cruciales en el sistema reproductor (v. págs. 1095 y 1113-1115). Las proteínas producidas por esta familia de genes se sintetizan en forma de precursores diméricos y sufren un proceso postranslacional para su activación. La AMH se glucosila y se secreta como un dímero de 140 kDa que consta de dos subunidades idénticas unidas por puentes disulfuro. La actividad antimitógena y la bioactividad sobre el conducto de Müller de la AMH residen principalmente en el dominio carboxiterminal.

El gen de la AMH humana se localiza en el cromosoma 19 y es uno de los genes sexualmente dimórficos que se expresa más precozmente durante el desarrollo. El factor de transcripción SRY, que representa al TDF, puede estar implicado en el inicio de la transcripción de la AMH. La cronología secuencial de la expresión del SRY y el AMH concuerdan con la activación del AMH por el SRY, una serie de acontecimientos que controlan el dimorfismo sexual.

Aunque aún no se ha aclarado por completo el mecanismo de acción de la AMH, parece implicar una *de*fosforilación mediada por receptor. Parece que la AMH actúa directamente sobre las células mesenquimales del conducto de Müller e indirectamente a través del mesénquima sobre las células epiteliales del conducto de Müller. Se han localizado receptores de la AMH en las células mesenquimales que rodean al conducto de Müller y en los ovocitos en desarrollo en los folículos preantrales.

La AMH secretada por las células de Sertoli en los testículos provoca la involución de los conductos de Müller durante la embriogénesis, mientras que la testosterona secretada por las células de Leydig de los testículos estimula la diferenciación de los conductos de Wolff. Los conductos de Müller se diferencian espontáneamente en los fetos femeninos en ausencia de AMH, y los conductos de Wolff involucionan espontáneamente en ausencia de testosterona.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

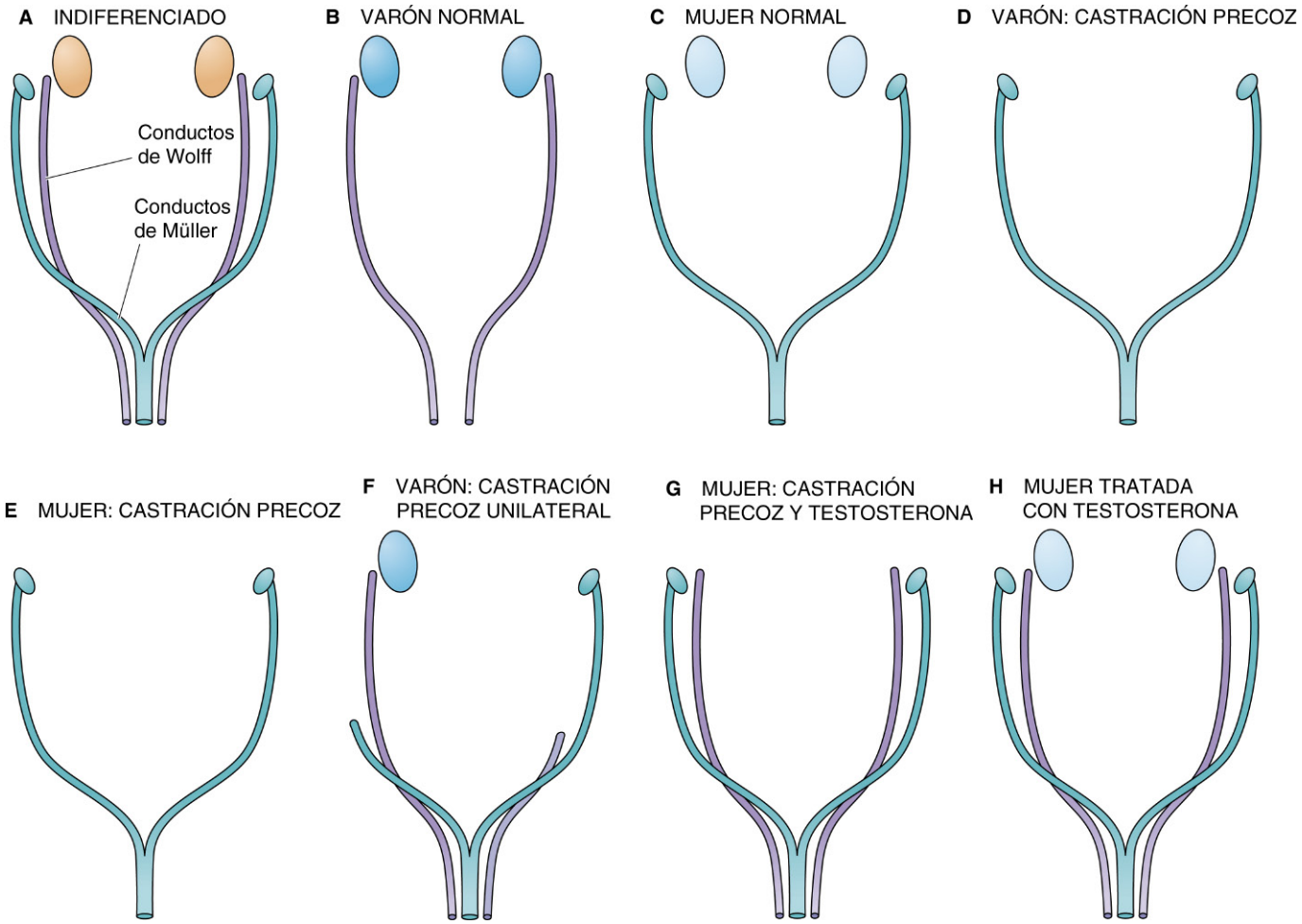


Figura 53-6 Experimentos de Jost. **A,** Muy pronto en el desarrollo tanto el conducto de Wolff (mesonéfrico) como el de Müller (paramesonéfrico) están presentes y en paralelo. **B,** En el varón normal el conducto de Wolff da lugar a los conductos deferentes, las vesículas seminales y el conducto eyaculador. Los conductos de Müller degeneran. **C,** En el feto femenino normal los conductos de Müller dan lugar a las trompas de Falopio, el útero, el cuello uterino y el tercio superior de la vagina, mientras que los conductos de Wolff degeneran. **D,** La extirpación bilateral de los testículos priva al embrión de hormona antimülleriana (AMH) y de testosterona. La ausencia de AMH condiciona que los conductos de Müller sigan el patrón femenino del desarrollo. Los conductos de Wolff degeneran en ausencia de testosterona. Así pues, el feto genéticamente masculino desarrolla genitales internos y externos femeninos. **E,** Tras la extirpación bilateral de los ovarios el desarrollo de los conductos de Müller continúa a lo largo de las líneas femeninas normales. De este modo, no se necesita al ovario para el desarrollo del conducto femenino. **F,** La extirpación unilateral de un testículo da lugar al desarrollo del conducto femenino en el mismo lado (homolateral) que la castración. El desarrollo del conducto sigue el patrón masculino en el lado en el que permanece el testículo. La virilización de los genitales externos prosigue con normalidad. **G,** En ausencia de ambos testículos la administración de testosterona preserva el desarrollo de los conductos de Wolff. Sin embargo, no hay regresión del conducto de Müller debido a la ausencia de AMH. **H,** La administración de testosterona en presencia de ambos ovarios promueve el desarrollo de los conductos de Wolff. Como no hay testículos, y por tanto tampoco AMH, los conductos de Müller se desarrollan con normalidad.

DIFERENCIACIÓN DE LOS GENITALES EXTERNOS

El seno urogenital se desarrolla hacia la vejiga urinaria y la uretra, y en los fetos femeninos hacia el vestíbulo de la vagina

Pronto en el desarrollo embrionario, una estructura tubular llamada cloaca se convierte en la desembocadura común de los sistemas urogenital y gastrointestinal (fig. 53-7*A*). La membrana cloacal separa a la cloaca del líquido amniótico. A la larga, una cuña de tejido mesenquimal separa la cloaca en una cavidad dorsal y una ventral (v. fig. 53-7*B*). La cavidad dorsal es el recto. El compartimento ventral es el **seno urogenital.** Tanto los conductos de Wolff como los de Müller desembocan en este seno urogenital (v. fig. 53-5*A*).

El seno urogenital puede dividirse en tres regiones: vesical, pélvica y fálica. La región vesical en los varones (v. fig. 53-7*C*) se convierte en la vejiga urinaria, la región pélvica en la porción prostática de la uretra y la región fálica en la porción inicial de la uretra peneana.

La región vesical del seno urogenital en las mujeres (v. fig. 53-7*D*) también se desarrolla hacia la vejiga urinaria. La región pélvica se convierte en la uretra femenina. La región fálica del seno urogenital se desarrolla hacia el vestíbulo de la vagina, donde desemboca la uretra, la vagina y los conductos de las glándulas vestibulares mayores de Bartolino.

Como ya hemos señalado, la fusión de la porción caudal de los conductos de Müller produce el primordio uterovaginal. El contacto de dicho primordio con la pared dorsal del seno urogenital induce el desarrollo de parejas de bulbos sinovaginales que crecen

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

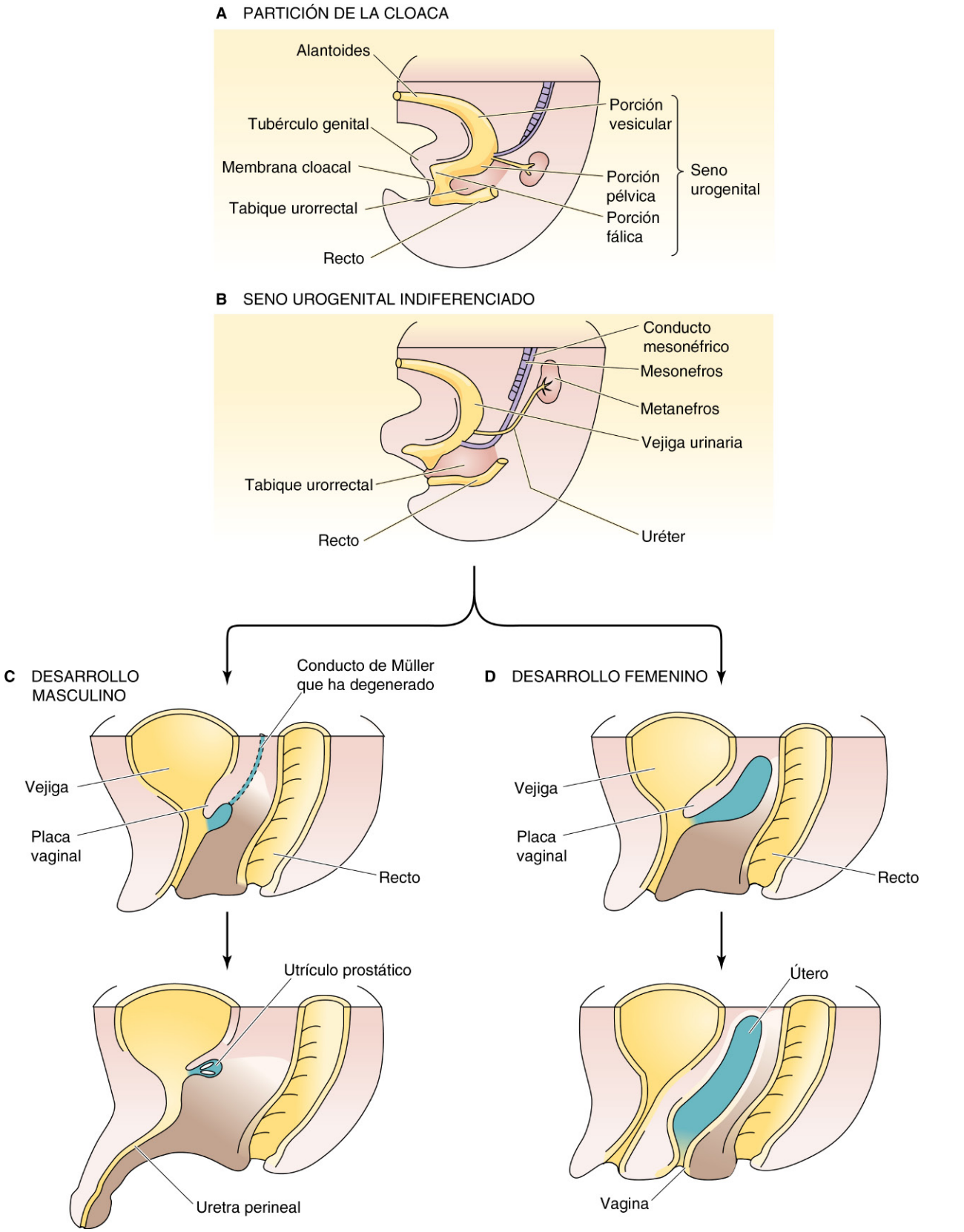


Figura 53-7 Diferenciación del seno urogenital. **A,** El tabique urorrectal empieza para separar el recto (dorsal) del seno urogenital (ventral). El seno urogenital se divide en una parte vesicular (es decir, vejiga urinaria), una parte pélvica y una parte cefálica. El espacio común en el cual desembocan el recto y el seno urogenital, llamado cloaca, está cerrado por la membrana cloacal. **B,** En esta etapa el recto y el seno urogenital están completamente separados. La membrana urogenital separa el seno urogenital del exterior del embrión. **C,** El varón tiene una abertura común para los aparatos reproductor y urinario. El utrículo prostático, que es el homólogo masculino de la vagina, desemboca en la uretra prostática. **D,** Un núcleo sólido de tejido llamado *placa vaginal* crece en sentido caudal desde la pared posterior del seno urogenital. La luz de la vagina se va formando a medida que se reabsorbe esta placa. De este modo, la mujer tiene aberturas separadas para los aparatos urinario y reproductor.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

hacia el seno urogenital y que posteriormente se fusionan para formar un núcleo sólido de tejido llamado **placa vaginal.** Esta placa crece caudalmente hasta la porción fálica del seno urogenital. La resorción del centro de la placa vaginal crea la luz vaginal. Las células restantes de la placa vaginal forman el epitelio vaginal. Una membrana fina llamada **himen** separa la luz de la vagina de la cavidad del seno urogenital durante el desarrollo fetal precoz. Normalmente, el himen se abre en parte durante el período prenatal. En ocasiones persiste íntegro, no permite la eliminación de los efluvios menstruales en la menarquia y da lugar al cuadro clínico conocido como hematocolpos.

La vagina desaparece en los varones cuando se reabsorben los conductos de Müller. Sin embargo, algunos restos permanecen como el utrículo prostático.

Los genitales externos de ambos sexos se desarrollan a partir de un esbozo o primordio común

Aunque precursores anatómicamente separados dan origen a los órganos sexuales internos, los genitales externos de ambos sexos proceden de un esbozo común (fig. 53-8*A*). Conocer los orígenes comunes de los genitales externos durante el desarrollo normal facilita la comprensión del desarrollo sexual anormal.

Los **tubérculos genitales** (v. fig. 53-8*B*) se desarrollan durante la cuarta semana en el lado ventral de la membrana cloacal. Como resultado de la elongación del tubérculo genital se desarrolla un falo en ambos sexos. El tubérculo genital del embrión primitivo se desarrolla hacia el **glande peneano** en los hombres (v. fig. 53-8*C*) y hacia el **clítoris** en las mujeres (v. fig. 53-8*D*). Los genitales externos masculinos y femeninos son anatómicamente indistinguibles hasta aproximadamente el final del primer trimestre de la gestación. El falo sufre un crecimiento rápido inicialmente en las mujeres, pero luego se ralentiza y en ausencia de andrógenos se convierte en el clítoris relativamente pequeño en las mujeres.

La pareja de **pliegues urogenitales** da lugar a la cara ventral del pene en los hombres (v. fig. 53-8*C*) y a los labios menores en las mujeres (v. fig. 53-8*D*). Tras la formación de la abertura urogenital se forma una fosita denominada fosita uretral en el lado ventral del falo; esta fosita se continúa con la abertura urogenital. Los pliegues urogenitales bilaterales se fusionan sobre la fosita uretral para formar la uretra esponjosa; la línea de fusión es el rafe peneano. A medida que los pliegues urogenitales se fusionan para formar la cobertura ventral del pene lo hacen siguiendo una dirección posteroanterior, desplazando de este modo el orificio uretral hasta la punta del pene. La elongación del tubérculo genital y la fusión de los pliegues genitales ocurre entre la 12.ª y la 14.ª semana de gestación. Sin embargo, los pliegues urogenitales en las mujeres permanecerán normalmente separados formando los labios menores.

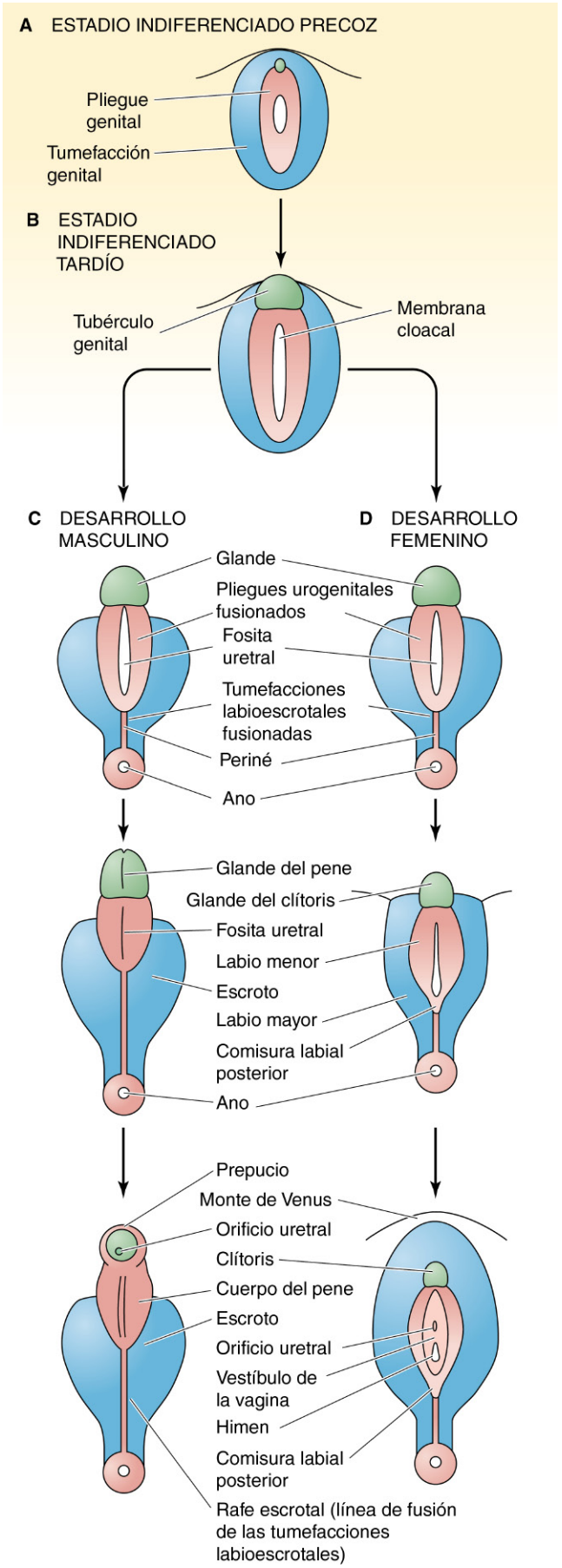


Figura 53-8 Desarrollo de los genitales externos. **A,** Los pliegues genitales y las tumefacciones genitales rodean a la membrana cloacal. **B,** En la cuarta semana del desarrollo el tubérculo genital comienza a aumentar de tamaño en ambos sexos para formar el falo. **C,** El tubérculo genital en los varones se convierte en el glande del pene. Los pliegues urogenitales se fusionan para formar el eje del pene. Las tumefacciones labioescrotales se convierten en el escroto. **D,** El tubérculo genital se convierte en el clítoris en las mujeres. Los pliegues urogenitales se mantienen separados y forman los labios menores. Las tumefacciones labioescrotales se convierten en los labios mayores donde se mantienen sin fusionar. Las tumefacciones se fusionan ventralmente para formar el monte de Venus y dorsalmente para formar la comisura labial posterior.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Las **tumefacciones genitales** o **labioescrotales** se fusionan en los hombres para dar lugar al escroto. Sin embargo, las tumefacciones labioescrotales en las mujeres se fusionan por delante para dar lugar al monte de Venus y por detrás para formar la comisura labial posterior. Las tumefacciones labioescrotales no fusionadas dan lugar a los labios mayores.

CONTROL ENDOCRINO Y PARACRINO DE LA DIFERENCIACIÓN SEXUAL

El gen *SRY* desencadena el desarrollo de los testículos, que sintetizan andrógenos y la AMH necesarias para la diferenciación sexual masculina

Como ya hemos señalado, el patrón femenino de la diferenciación sexual es el programa por defecto y el patrón masculino de la diferenciación sexual está dirigido por factores endocrinos y paracrinos producidos por los testículos. Por tanto, examinaremos sucesivamente el control del desarrollo testicular, el desarrollo del sistema interno de los conductos genitales masculinos y el desarrollo del sistema urogenital masculino y de sus genitales externos.

En la figura 53-9 se resume la cascada reguladora que determina la vía para la determinación sexual. La gónada indiferenciada se desarrolla hacia un testículo en respuesta al TDF, el producto del gen *SRY* (v. pág. 1075) antes de la novena semana del desarrollo. Si el TDF no está presente o si solo está presente después de que haya transcurrido la ventana crítica de 9 semanas, se desarrollará un ovario en lugar de un testículo. La diferenciación sexual del patrón masculino adicional depende de la presencia de tres hormonas: testosterona, **dihidrotestosterona (DHT)** y AMH. Los testículos producen directamente tanto testosterona como AMH. Los tejidos periféricos convierten la testosterona en DHT.

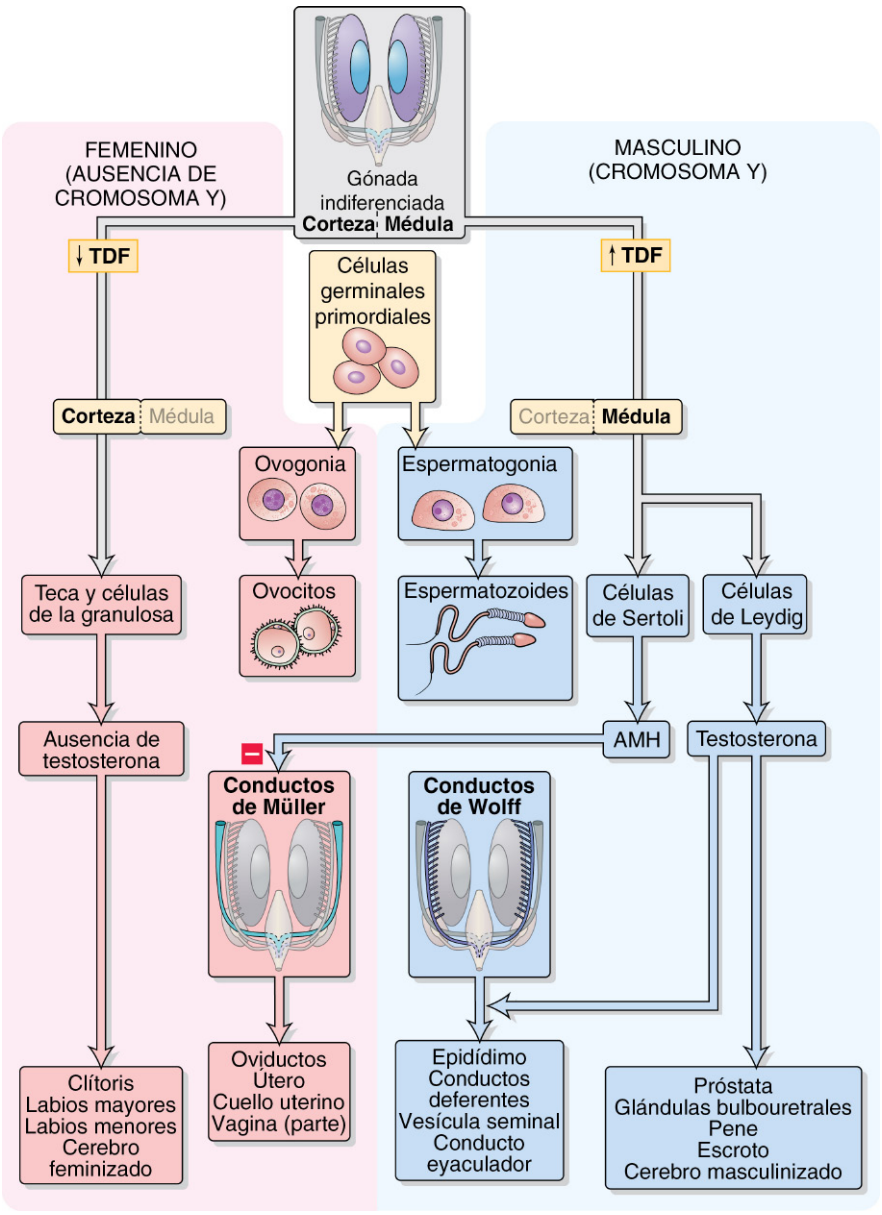


Figura 53-9 Vías para el control hormonal de la determinación sexual.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Producción de testosterona Los testículos fetales y posnatales producen testosterona, el principal esteroide sexual masculino (v. págs. 1097-1100), y DHT y estradiol en cantidades menores. Las **células de Leydig** (v. pág. 1095) son la fuente de producción de testosterona en los testículos. El incremento precoz en el número de células de Leydig y de la secreción de testosterona en los seres humanos podría depender de la gonadotropina coriónica (hCG) materna o de la hormona luteinizante (luteotropina) fetal. El testículo humano muestra su mayor cantidad de enzimas que escinden la cadena lateral, las cuales catalizan el primer paso de la síntesis de esteroides (v. fig. 50-2), hacia la 14.ª o la 15.ª semana de gestación y sus valores bajan hacia la 26.ª semana. Como la hCG sigue un patrón temporal similar, puede que sea la que soporte la producción *precoz* de testosterona. La regulación tardía de la producción de testosterona por la luteotropina se ve apoyada por el hallazgo de que los testículos de los fetos anencefálicos, que carecen de hipófisis (v. cuadro 10-2) a término, tienen pocas células de Leydig.

Receptor androgénico Las hormonas esteroideas androgénicas, y sobre todo la testosterona y la DHT, entran pasivamente en las células diana y actúan uniéndose al **receptor androgénico (RA),** que funciona con un factor de transcripción activado por ligandos para modular la expresión de genes cuyos productos afectan a la función celular y al fenotipo (v. págs. 71-72). Los RA están presentes en las células de los conductos de Wolff y en los tejidos del seno urogenital.

La ausencia congénita o la anomalía de los RA da lugar a un **síndrome de insensibilidad androgénica,** una clase de feminización testicular en la cual los genitales externos se desarrollan hacia el fenotipo femenino y regresan los conductos de Wolff y de Müller (cuadro 53-3).

Formación de DHT La 5α-reductasa citoplásmica convierte la testosterona en DHT en ciertos tejidos diana (v. fig. 54-6), la cual se une a los mismos RA que la testosterona. Sin embargo, la DHT se une al RA con una afinidad unas 100 veces mayor que la unión de la testosterona. Además, el complejo DHT-RA se une a dianas de ADN con más fuerza que el complejo testosterona-receptor. Así pues, un nivel de testosterona circulante relativamente bajo, sin llegar al nivel para producir masculinización secundaria, puede afectar profundamente a las células del seno urogenital que expresan el RA y la 5α-reductasa. Por el contrario, un déficit de 5α-reductasa es otra causa de feminización testicular (v. cuadro 53-3). N53-2

Hormona antimülleriana Como se señaló en la página 1080, las células de Sertoli de los testículos producen AMH, la cual promueve la regresión de los conductos de Müller. El extremo craneal del conducto de Müller se convierte en el apéndice vestigial testicular en el polo superior de los testículos. Los conductos de Müller responden a la AMH aproximadamente en la octava semana del desarrollo y sufren apoptosis en dirección craneocaudal. Los conductos regresan por completo después de una semana tras la exposición a AMH. El déficit de AMH en los hombres, que suele deberse a mutaciones en genes que la codifican o en su receptor, puede dar lugar a un **síndrome de persistencia del conducto de Müller.** En estos varones los testículos no descienden y presentan un útero rudimentario y otros derivados del conducto de Müller. Parece que la AMH también está implicada en la regulación de la producción de hormonas sexuales (testosterona y estradiol), así como en la pubertad y en ciertos comportamientos en ambos géneros a través de dianas en el cerebro.

CUADRO 53-3 Acción androgénica alterada en los tejidos diana

Los embriones masculinos siguen un patrón femenino típico de desarrollo sexual en ausencia de andrógenos. Cualquier defecto en los mecanismos por los cuales los andrógenos *actúan* sobre los tejidos diana en varones genotípicos puede dar lugar a un TDS (v. cuadro 53-2), lo que ha recibido el nombre de **seudohermafroditismo masculino.** Los individuos afectados tienen un cariotipo masculino normal (46,XY) y gónadas masculinas sin ambigüedad, pero pueden tener genitales externos ambiguos o aparecer fenotípicamente como mujeres. En principio, el deterioro de la acción androgénica podría deberse a un déficit de la enzima que convierte la testosterona en DHT en los tejidos diana, a la ausencia de receptores androgénicos, a receptores cualitativamente anormales, a un déficit cuantitativo de los niveles de receptores o a defectos posreceptor. Las dos variantes más importantes que se han identificado clínicamente son defectos en la conversión de la testosterona a DHT (déficit de 5α-reductasa) N53-5 y defectos en los receptores de andrógenos. N53-6

Un ejemplo clásico de seudohermafroditismo es un cuadro conocido como **güevedoces** (jerga dominicana para «pene a los 12»), identificado por primera vez en poblados de la República Dominicana en la década de 1970. En esas comunidades cerca del 2% de los niños que parecían niñas al nacer y durante la infancia sufrían una masculinización notable en la pubertad (hacia los 12 años de edad, de ahí el nombre). No desarrollaban mamas ni menstruaban sino que se convertían en hombres: el clítoris aumentaba hasta el tamaño de un pene normal y era capaz de sufrir una erección; los testículos, hasta el momento pasados por alto y completamente desarrollados, descendían hacia los labios mayores; el individuo era capaz de eyacular esperma maduro, aunque a través de una abertura uretral en la base de un clítoris/pene aumentado de tamaño, y los individuos desarrollaban típicamente caracteres sexuales secundarios masculinos, como vello facial, aumento de la masa muscular y atracción sexual por el sexo femenino. Estos individuos son en realidad hombres con cariotipo 46,XY. Al nacer no tienen los testículos descendidos, derivados del conducto de Wolff desarrollados, no tienen estructuras del conducto de Müller, pero sí presentan genitales externos femeninos. Parecen niñas al nacer y durante la infancia porque tienen un déficit de 5α-reductasa, y por tanto una cantidad insuficiente de andrógenos como para masculinizar los tejidos del seno urogenital. La brusca masculinización en la pubertad se debe al aumento de los niveles de testosterona, que se incrementan lo suficiente como para ejercer una acción androgénica sobre el tubérculo genital y el seno urogenital. Estos individuos pasan el resto de sus vidas viviendo como hombres.

Los andrógenos dirigen el patrón masculino de diferenciación sexual de los conductos internos, el seno urogenital y los genitales externos

Los andrógenos desempeñan dos cometidos importantes en la diferenciación fenotípica masculina: 1) provocan la conversión de los conductos de Wolff en el sistema eyaculador masculino, y 2) dirigen la diferenciación del seno urogenital y de los genitales externos. La fase wolffiana de la diferenciación sexual masculina está regulada por la testosterona propiamente dicha y no requiere la conversión de la testosterona a DHT. Por el contrario, la virilización del seno urogenital, la próstata, la uretra peneana y los genitales externos durante la embriogénesis requieren de la DHT, al igual que la maduración sexual en la pubertad.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N53-5 Déficit de 5α-reductasa

Colaboración de Ervin Jones

La actividad de la 5α-reductasa, que es necesaria para la conversión de la testosterona en DHT (v. fig. 54-6), está baja o ausente en los fibroblastos obtenidos de la región genital y de otros tejidos de individuos con alguna variante de TDS (v. cuadro 53-2). La concentración de testosterona es normal o está aumentada. Por otra parte, la concentración de DHT es baja, lo cual explicaría por qué ocurre el desarrollo dependiente de testosterona (p. ej., diferenciación del conducto de Wolff) mientras que no lo hace el desarrollo dependiente de la DHT (p. ej., desarrollo de patrón masculino del seno urogenital y de los genitales externos). Este trastorno se transmite mediante un gen autosómico recesivo que solo se manifiesta fenotípicamente en varones genéticos. Al nacer, estos niños tienen genitales ambiguos con un fondo vaginal ciego y un falo pequeño que está unido ventralmente y recubierto por una caperuza; también presentan hipospadias (es decir, el orificio uretral se sitúa demasiado bajo en la superficie inferior del pene). Se produce el desarrollo del conducto de Wolff (que depende de la testosterona) y la regresión mülleriana (que depende de la AMH) es normal. Estos individuos pueden criarse como niñas.

En el momento de la pubertad se produce una virilización notable y selectiva. Los testículos descienden desde su posición intraabdominal. Estos individuos también sufren otros signos de masculinización, como una voz grave, desarrollo muscular e hipertrofia del falo. La causa de la virilización en la pubertad en estos individuos se desconoce. Sin embargo, podría ser que cantidades grandes de testosterona producidas en la pubertad fuesen capaces de estimular lo suficiente a los receptores androgénicos en tejidos dependientes de la DHT o que incluso cantidades relativamente bajas de actividad de la 5α-reductasa fuesen capaces de generar suficiente DHT en presencia de niveles de sustrato altos (es decir, testosterona). Sin embargo, los rasgos masculinos que dependen de la DHT, como el crecimiento de la barba, el acné o la calvicie temporal no se producen.

N53-2 DHT y control intracrino de la acción hormonal

Colaboración de Sam Mesiano

La actividad hormonal esteroidea en algunas células diana está modificada por enzimas específicas que convierten el esteroide entrante en una forma más o menos activa antes de que interaccione con su receptor afín. Esto se denomina control **intracrino** de la acción hormonal. En algunas células sensibles a los andrógenos la 5α-reductasa citoplásmica convierte la testosterona en DHT (v. fig. 54-6), que se une al mismo RA que la testosterona pero con mucha mayor afinidad que esta, en torno a unas 100 veces más. Asimismo, el complejo DHT-RA se une a dianas de ADN con mayor intensidad que el complejo testosterona-RA. Así pues, las células diana androgénicas tienen la capacidad de aumentar de forma notable la potencia de la testosterona al convertirla en DHT. A través de este mecanismo, un nivel circulante relativamente bajo de testosterona que no es suficiente para producir una masculinización secundaria puede ejercer un efecto intenso sobre células del seno urogenital que expresan el RA y la enzima 5α-reductasa.

Otros ejemplos de efectos intracrinos son la conversión intracelular por la 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa 2 del cortisol activo en cortisona inactiva en las células principales del conducto colector cortical (v. pág. 766) y la conversión de la tirosina menos activa (T_4) en triyodotironina más activa (T_3) mediante una desyodinasa en muchas dianas de hormonas tiroideas (v. págs. 1009-1010).

N53-6 Defectos del receptor androgénico

Colaboración de Ervin Jones

Los individuos con una **resistencia androgénica completa** (conocida también como **síndrome de insensibilidad androgénica** o **feminización testicular**) presentan niveles de testosterona y de DHT normales. Además, las vías del metabolismo de la testosterona (v. fig. 54-6) y su semivida son normales. Sin embargo, los receptores androgénicos son defectuosos o están ausentes. Como resultado, ni los andrógenos se unen a los receptores en niveles altos ni los complejos andrógeno-receptor se unen adecuadamente al ADN. Como las células diana se comportan como si no hubiera andrógenos en absoluto, no se produce el desarrollo sexual dependiente de andrógenos. Como consecuencia, el conducto de Wolff degenera y el seno urogenital y los genitales externos se desarrollan siguiendo un patrón femenino. Sin embargo, los niveles normales de AMH suprimen el desarrollo mülleriano. Aunque a veces se aprecia un útero rudimentario y trompas de Falopio, su crecimiento y desarrollo obviamente han estado inhibidos.

El término **feminización testicular,** que ha dejado de usarse, fue introducido por J.M. Morris en 1953 para describir a un grupo de pacientes con una variante distintiva de seudohermafroditismo masculino. Este trastorno ligado al cromosoma X tiene una prevalencia de 1 por cada 20.000 varones nacidos vivos. Estos individuos son varones genéticos, es decir, su complejo cromosómico sexual es XY, pero son mujeres fenotípicamente. Al nacer tienen un aspecto normal, con la salvedad de la presencia de una hernia inguinal. Los testículos pueden estar en una localización intraabdominal, en una hernia inguinal o en los labios mayores. Los genitales externos femeninos son ambiguos. Sin embargo, los labios mayores están poco desarrollados, la vagina es superficial y finaliza en un fondo de saco ciego y el útero es muy rudimentario. El clítoris es normal o pequeño. El desarrollo y el crecimiento de los individuos con una resistencia androgénica completa suelen seguir un patrón femenino normal. En la pubertad se desarrollan las mamas en el momento previsto. Sin embargo, presentan un déficit significativo o una carencia total de vello púbico o axilar y no menstrúan.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Diferenciación del sistema de conductos Las células de Leydig fetales empiezan a producir testosterona poco después de que las células de Sertoli inicien la producción de AMH. El mesénquima embrionario contiene receptores androgénicos y es el primer lugar donde actúan los andrógenos durante la formación del aparato urogenital masculino. Las células de Sertoli también producen una sustancia llamada **proteína ligadora de andrógenos (ABP).** Es posible que la ABP se una a la testosterona localmente y que mantenga una concentración elevada de esta. Estos niveles locales altos de testosterona estimulan el crecimiento y la diferenciación de la médula de la gónada hacia la rete testis, así como la diferenciación de los conductos de Wolff en el epidídimo, los conductos deferentes, las vesículas seminales y el conducto eyaculador. La testosterona también promueve el desarrollo de la próstata a partir de una serie de yemas endodérmicas situadas en la cara proximal de la uretra. En ausencia de testosterona el sistema wolffiano permanece rudimentario y no se produce el desarrollo normal de los conductos internos masculinos. Las células de los conductos de Wolff carecen de 5α-reductasa y por tanto no pueden convertir la testosterona en DHT. Así pues, los conductos masculinos internos responden a la testosterona propiamente dicha y no requieren la conversión de la testosterona a DHT.

Diferenciación del seno urogenital y de los genitales externos El desarrollo de los genitales externos masculinos y de los internos derivados del seno urogenital (próstata y glándulas bulbouretrales) comienza aproximadamente en la novena semana de la gestación, todo ello bajo la influencia de la DHT, poco después de la maduración de los conductos de Wolff y se completa hacia la 13.ª semana de la gestación. Si los andrógenos están ausentes (en las mujeres, o en los varones en los que se altera su producción o su acción) los genitales externos indiferenciados permanecerán sin fusionarse y seguirán el patrón de diferenciación femenino. En los fetos femeninos expuestos a niveles anormalmente altos de andrógenos extragonadales (p. ej., en la hiperplasia suprarrenal congénita; cuadro 53-4) se produce la virilización del seno urogenital; la magnitud de la virilización es más notoria cuanto antes en el desarrollo se produzca la exposición. Una vez que las tumefacciones labioescrotales han establecido la forma femenina, la virilización inducida por andrógenos afectará fundamentalmente al tamaño del clítoris. Sin embargo, si la exposición a los andrógenos ocurre antes en el desarrollo puede producirse una fusión parcial de las tumefacciones labioescrotales. Las células del seno urogenital y de los genitales externos, a diferencia de las del conducto de Wolff, contienen 5α-reductasa y por tanto son capaces de convertir la testosterona en DHT. De hecho, la conversión de testosterona en DHT suele ser necesaria para el desarrollo masculino normal de los genitales externos.

En presencia de concentraciones intracelulares altas de DHT, el tubérculo genital, predecesor bipotencial del clítoris o del pene, se elonga para convertirse en el glande peneano, el cuerpo esponjoso y los dos cuerpos cavernosos. La formación del pene y del escroto se completa hacia la 13.ª semana de gestación. La ausencia congénita de 5α-reductasa (v. cuadro 53-3) se asocia al desarrollo normal del sistema de conductos de Wolff pero a una alteración de la virilización de los genitales externos. Incluso concentraciones extremadamente elevadas de testosterona después de este momento son incapaces de provocar la fusión de la línea media de la fosita uretral o el escroto, aunque el clítoris aumentará de tamaño.

Los genitales externos indiferenciados permanecerán sin fusionarse en ausencia de secreción de andrógenos desde los testículos fetales o de fuentes extragonadales anormales y seguirán el patrón de diferenciación femenino (cuadro 53-5).

CUADRO 53-4 Hiperplasia suprarrenal congénita

La ambigüedad de los genitales en las mujeres genotípicas puede deberse a trastornos de la función suprarrenal. Se han descrito diversas variantes de **hiperplasia suprarrenal congénita,** incluyendo el déficit de varias enzimas implicadas en la síntesis de esteroides (v. fig. 50-2): la enzima de escisión de la cadena lateral, 17α-hidroxilasa, 21α-hidroxilasa, 11β-hidroxilasa y 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa. Los déficits de 21α-hidroxilasa, 11β-hidroxilasa y 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa dan lugar a virilización en las mujeres, y por tanto a ambigüedad genital como resultado de la hipersecreción de andrógenos suprarrenales. El **déficit de 21α-hidroxilasa,** el más frecuente, supone aproximadamente el 95% de los casos. En el cuadro 50-2 se resumen algunas de las consecuencias de este déficit.

Como se señala en la figura 50-2, el déficit de 21α-hidroxilasa reduce la conversión de la progesterona a 11-desoxicorticosterona, implicada en la formación de aldosterona, y también reduce la conversión de la 17α-hidroxiprogesterona a 11-desoxicortisol, que es el precursor del cortisol. Como resultado, los precursores esteroideos suprarrenales son derivados a vías androgénicas. Como el feto carece de la retroalimentación negativa por el cortisol del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal (v. fig. 50-3), la glándula suprarrenal experimenta valores elevados de corticotropina (ACTH), la cual induce la producción de un andrógeno débil, la DHEA desde la zona fetal de la corteza suprarrenal. Los niveles anormalmente elevados de DHEA interaccionan con el receptor androgénico en el tejido del seno urogenital para inducir masculinización. El resultado en los lactantes femeninos se denomina a veces síndrome adrenogenital. Los genitales externos son difíciles de distinguir de los genitales masculinos a la inspección visual. El clítoris está aumentado de tamaño y parece un pene, y los pliegues labioescrotales están hipertrofiados y fusionados y parecen un escroto. De este modo, los genitales tienen un fenotipo masculino en lactantes femeninos por lo demás normales.

Los andrógenos y los estrógenos influyen en la diferenciación sexual del cerebro

Los esteroides gonadales influyen sobre el desarrollo de núcleos sexualmente dimórficos en los diencéfalos de roedores y primates inferiores. Sin embargo, los andrógenos no actúan directamente sobre el hipotálamo y otras áreas del cerebro que tienen que ver con la conducta sexual y el control de la secreción de gonadotropinas. Más bien, la aromatasa que cataliza la formación de estrona y estradiol (v. fig. 55-8) convierte los andrógenos en estrógenos en el cerebro. De este modo, los andrógenos en el cerebro actúan como prohormonas para los estrógenos. Por tanto, los estrógenos proceden de los andrógenos y parece que masculinizan a núcleos sexualmente dimórficos directamente en el cerebro. No está claro por qué los estrógenos no *masculinizan* al cerebro en las mujeres.

Los esteroides gonadales afectan a la conducta sexual de hombres y mujeres. En los roedores, la conducta de lordosis en las hembras y de montar de los machos es un ejemplo de conducta sexual. Un ejemplo de dimorfismo sexual funcional en el cerebro humano es la forma con la que se libera la gonadotropina, de forma *cíclica* en las mujeres y *tónica* en los hombres, ya que las mujeres tienen una liberación de gonadotropina a mitad del ciclo

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CUADRO 53-5 Dependencia androgénica del descenso testicular

Los testículos aumentan de tamaño antes de descender. Además, los riñones mesonéfricos y los conductos de Wolff (mesonéfricos) se atrofian. Este proceso libera los testículos para su descenso hacia la pared abdominal posterior y a través del abdomen hasta los anillos inguinales profundos. El descenso testicular ocurre en tres fases durante los dos últimos tercios de la gestación. Durante el primer estadio del descenso testicular el rápido crecimiento de la región abdominopélvica provoca el movimiento *relativo* descendente de los testículos hacia la región inguinal (fig. 53-10*A*). No se sabe con certeza el cometido del gubernáculo o ligamento que une la porción inferior del testículo al segmento inferior del pliegue labioescrotal. Sin embargo, el gubernáculo se acorta y parece guiar a los testículos hacia su residencia funcional final en el escroto. El segundo estadio del descenso testicular es la herniación de la pared abdominal colindante al gubernáculo (v. fig. 53-10*B*). Esta herniación, que se produce como resultado de una presión abdominal creciente, forma el proceso vaginal que posteriormente se pliega alrededor del gubernáculo y crea el canal inguinal. En el tercer estadio el gubernáculo aumenta hasta alcanzar el diámetro aproximado del testículo. El gubernáculo arrastra a los testículos hacia el escroto a través del proceso vaginal a medida que va degenerando su porción proximal (v. fig. 53-10*C*).

Los testículos suelen completar su descenso hacia el séptimo mes de la gestación; aproximadamente el 97,5% de los niños a término y el 79% de los lactantes prematuros tienen sus testículos completamente descendidos en el momento de nacer. A los 9 meses de edad solo el 0,8% de los lactantes varones tiene testículos sin descender. La incidencia de testículos no descendidos en los hombres jóvenes es del 0,2%.

El descenso testicular es un proceso dependiente de andrógenos y el desarrollo de estructuras implicadas en el descenso testicular depende de la testosterona. Así pues, en los estadios con déficit de testosterona causados por una secreción inadecuada o por una acción androgénica alterada, los testículos de los varones genéticos a menudo son incapaces de descender. Esta anomalía puede apreciarse en individuos con déficit de 5α-reductasa y una resistencia androgénica completa (es decir, síndrome de feminización testicular).

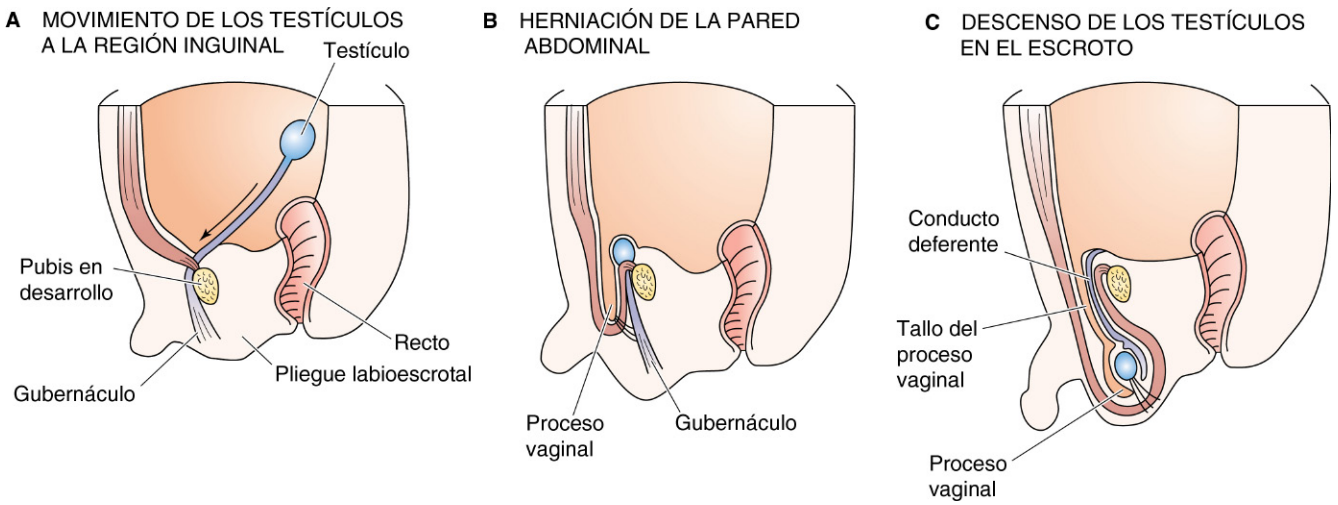


Figura 53-10 Descenso testicular.

antes de la ovulación mientras que los varones parecen tener un patrón tónico continuo.

Aunque persiste la controversia sobre el papel de la virilización prenatal en la determinación del dimorfismo sexual, los esteroides sexuales tienen claramente un impacto sobre la conducta sexual y la referencia sexual en los seres humanos.

PUBERTAD

Aunque al nacer los seres humanos tienen los órganos sexuales primarios y secundarios necesarios para la procreación, la madurez sexual final solo ocurre en la **pubertad,** que es la transición entre el estado juvenil y el estado adulto, cuando un individuo adquiere la capacidad de reproducirse.

La pubertad implica a hormonas esteroideas producidas por las gónadas y las glándulas suprarrenales

La pubertad consta de dos procesos fisiológicos: 1) **gonadarquia,** o maduración física y funcional de las gónadas para que produzcan gametos y esteroides sexuales, y 2) adrenarquia, o aumento de la producción de esteroides androgénicos como dehidroepiandrosterona (DHEA), dehidroepiandrosterona sulfato (DHEAS) y androstenediona (A4) desde la corteza suprarrenal (v. fig. 50-2). La **adrenarquia** es peculiar en los seres humanos y los grandes primates y ocurre en ambos sexos durante el período prepuberal (6 a 8 años de edad). La elevación de los valores de andrógenos suprarrenales induce la **pubarquia,** o crecimiento del vello púbico. La función de la adrenarquia no está clara, puesto que su ausencia no impide la gonadarquia o la consecución de competencia reproductora. Tampoco se conocen los mecanismos que controlan la cronología de la adrenarquia.

La **gonadarquia** se induce por el aumento en la producción de hormonas gonadotrópicas como la hormona foliculoestimulante (FSH) y la luteotropina (LH) desde la hipófisis anterior (v. págs. 1094-1095 y 1111-1112). Aunque durante la vida intrauterina se produce una oleada de gonadotropinas hipofisarias y un segundo pico en el período posnatal inmediato, las cifras de gonadotropinas disminuyen hacia los 4 meses de edad y a continuación siguen disminuyendo, permaneciendo en valores bajos hasta justo antes de la pubertad. La elevación notable de la producción de FSH y LH en la pubertad por parte del eje hipotalámico-hipofisario induce

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

la gonadarquia. Los esteroides gonadales producidos en respuesta a la FSH y la LH inducen el crecimiento y la maduración de los genitales y de los órganos sexuales secundarios y el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios. Los esteroides gonadales también participan (con la hormona de crecimiento [GH] y los factores de crecimiento similares a la insulina [IGF] en el estirón del adolescente. La gonadarquia en los varones conduce a **espermarquia,** o inicio de la producción de espermatozoides por los testículos (v. pág. 1092), mientras que en las mujeres conduce a la **foliculogénesis** y **menarquia,** o inicio de los ciclos menstruales, y **telarquia** o desarrollo de las mamas (v. pág. 1108).

La pubertad está controlada por la secreción de hormona liberadora de la gonadotropina hipotalámica

La producción de gonadotropina por la hipófisis anterior está bajo el control de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) producida por neuronas en el hipotálamo (v. págs. 1092-1094 y 1111). La actividad de las neuronas hipotalámicas que producen GnRH está controlada por centros superiores en el cerebro que integran numerosas señales fisiológicas. Uno de los acontecimientos más precoces de la pubertad en los varones y las mujeres es el inicio de la liberación pulsátil de GnRH desde el hipotálamo y, a su vez, de FSH y LH desde la hipófisis anterior durante la fase del sueño de movimientos oculares rápidos (REM). Estos pulsos suceden a la larga durante todo el día (fig. 53-11*A*). La aparición de pulsatilidad de GnRH pronto durante la pubertad se asocia a una disminución de la sensibilidad del sistema hipotalámico hipofisario a los esteroides sexuales circulantes. Un valor de GnRH bajo y la secreción de gonadotropinas durante los años previos a la pubertad parecen deberse a una elevada sensibilidad del sistema hipotalámico-hipofisario a la inhibición mediante una retroalimentación negativa por parte de los esteroides gonadales (v. fig. 53-11*B*). Antes de la pubertad basta la presencia de cifras bajas de esteroides sexuales para enviar señales de retroalimentación al sistema hipotalámico-hipofisario y bloquear la liberación de gonadotropinas. Tras la pubertad aumentan progresivamente los valores de esteroides necesarios para bloquear a las gonadotropinas. De este modo, la sensibilidad del sistema hipotalámico-hipofisario a la inhibición por parte de los esteroides sexuales disminuye en la pubertad hasta alcanzar el nivel bajo característico del adulto (v. fig. 53-11*C*). Se desconoce

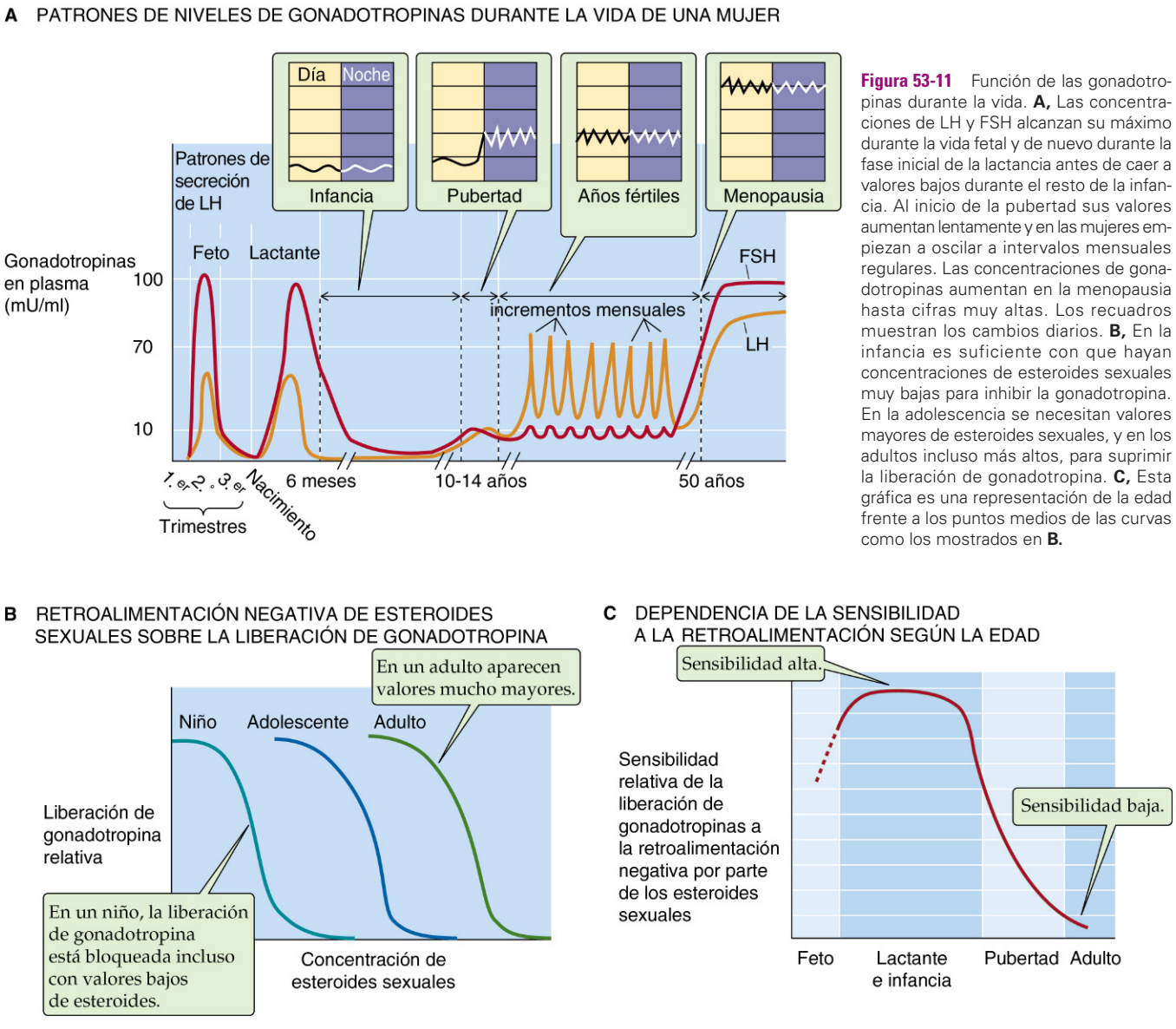


Figura 53-11 Función de las gonadotropinas durante la vida. **A,** Las concentraciones de LH y FSH alcanzan su máximo durante la vida fetal y de nuevo durante la fase inicial de la lactancia antes de caer a valores bajos durante el resto de la infancia. Al inicio de la pubertad sus valores aumentan lentamente y en las mujeres empiezan a oscilar a intervalos mensuales regulares. Las concentraciones de gonadotropinas aumentan en la menopausia hasta cifras muy altas. Los recuadros muestran los cambios diarios. **B,** En la infancia es suficiente con que hayan concentraciones de esteroides sexuales muy bajas para inhibir la gonadotropina. En la adolescencia se necesitan valores mayores de esteroides sexuales, y en los adultos incluso más altos, para suprimir la liberación de gonadotropina. **C,** Esta gráfica es una representación de la edad frente a los puntos medios de las curvas como los mostrados en **B.**

booksmedicos.org

booksmedicos.org

TABLA 53-1 Estadios de Tanner en la pubertad masculina y femenina

ESTADIO	VELLO PÚBICO (AMBOS SEXOS)	DESARROLLO DE GENITALES MASCULINOS	DESARROLLO DE GENITALES FEMENINOS Y DE LAS MAMAS*
1	Preadolescente. No hay vello púbico, solamente hay lanugo fetal, como sobre el abdomen	Preadolescente. El pene, el escroto y los testículos son del mismo tamaño que en un niño pequeño en relación con el tamaño corporal	Preadolescente. Mamas: solo están elevadas las papilas
2	Vello púbico escaso, principalmente en la base del pene (chicos) o a lo largo de los labios mayores (chicas)	Aumento de tamaño del escroto y los testículos	Empiezan a desarrollarse las yemas mamarias. Las mamas y las papilas están elevadas y aumenta el diámetro de las aréolas
3	El vello púbico es más oscuro, más grueso y ensortijado y se extiende por encima del pubis	El pene está aumentado de tamaño, sobre todo en su longitud. El escroto y los testículos aumentan aún más de tamaño	Sigue aumentando el tamaño de las mamas y las aréolas La vagina aumenta de tamaño y comienza a producir secreción Pueden empezar los períodos menstruales
4	El vello púbico es del tipo adulto pero recubre un área menor que en la mayoría de los adultos	El pene aumenta más de tamaño en longitud y también en diámetro. También aumentan más de tamaño el escroto y los testículos	Las aréolas y las papilas se proyectan hacia fuera más allá del nivel del tejido mamario en expansión Comienzan la menstruación y la ovulación. Lo más probable es que los períodos sean irregulares
5	Patrón adulto	Patrón adulto	Las mamas siguen aumentando de tamaño y las aréolas están ahora al mismo nivel que el resto de la mama. Solo se proyectan las papilas. Patrón de adulto

*Los estadios de Tanner oficiales para las mujeres constan del desarrollo del vello púbico y de las mamas.

cuál es el acontecimiento precipitante responsable del inicio de la liberación pulsátil de GnRH, si bien podría reflejar la maduración de neuronas hipotalámicas. Una vez que se establece el patrón pulsátil de secreción de gonadotropinas se mantiene a lo largo de toda la vida reproductiva.

La cronología de la pubertad está controlada por numerosos factores

La adrenarquia en las niñas que conduce a la pubarquia ocurre entre los 8 y los 13 años de edad, y la gonadarquia que conduce a la menarquia y la telarquia ocurre entre los 12 y los 13 años de edad. La manifestación física más precoz de la pubertad en los chicos es un aumento del volumen testicular, que suele producirse entre los 9 y los 14 años de edad (tabla 53-1).

Aún no se conoce con exactitud la causa precisa del inicio de la pubertad, ya que pueden intervenir numerosos factores intrínsecos (genéticos) y extrínsecos (ambientales). Determinados factores genéticos también parecen ser determinantes importantes del inicio puberal. También influyen otros factores, como nutrición, localización geográfica y exposición a la luz. A lo largo del último siglo ha disminuido gradualmente la edad de la menarquia en las niñas en Estados Unidos y Europa. No se sabe a ciencia cierta por qué aparece la menarquia a una edad cada vez más temprana. Podría deberse a una mejoría nutricional. Sin embargo, este mejor estado nutricional no puede explicar por completo la disminución de la edad del inicio puberal. La proximidad al ecuador y las altitudes más bajas también se asocian a un inicio precoz de la pubertad. También se aprecia una correlación laxa entre el inicio de la menarquia en la madre y el inicio de la menarquia en la hija. El inicio de la pubertad también está relacionado con la composición corporal y con los depósitos de grasas. Una obesidad grave o el ejercicio intenso retrasan la pubertad.

Los andrógenos y los estrógenos influyen en los caracteres sexuales secundarios en la pubertad

Alteraciones importantes en la secreción de hormonas esteroideas durante el período peripuberal dan lugar a cambios en los órganos sexuales primarios y en los caracteres sexuales secundarios. En ambos sexos el proceso de la pubertad puede dividirse en cinco etapas del desarrollo denominadas **estadios de Tanner** en función de la magnitud del crecimiento del vello púbico y del desarrollo de los genitales y las mamas. El estadio de Tanner 1 es el estado prepuberal y el estadio 5 es el estado adulto (fig. 53-12 y tabla 53-1).

Varones El rango de edad de inicio normal de la pubertad en los varones va desde los 9 a los 14 años. Los chicos completan su desarrollo puberal en 2 a 4 años y medio. El primer signo de la pubertad en un hombre normal (estadio 2 de Tanner) es el aumento de tamaño de los testículos hasta >2,5 cm (v. fig. 53-12*B*). Este aumento de tamaño testicular se debe principalmente al crecimiento de los túbulos seminíferos con alguna contribución derivada del crecimiento de las células de Leydig. N53-3 El vello púbico en los chicos suele desarrollarse entre 1 y 1 año y medio después del desarrollo genital. El crecimiento del vello púbico puede deberse a la adrenarquia o a la gonadarquia, y por tanto su aparición puede ser independiente del crecimiento genital.

Los esteroides sexuales masculinos, conocidos como andrógenos, afectan a la práctica totalidad de tejidos del cuerpo, incluido el cerebro. Los cambios que ocurren en la pubertad masculina están inducidos principalmente por la testosterona secretada por los testículos. La testosterona estimula la maduración adulta de los genitales externos y de los órganos sexuales accesorios, como el pene, el escroto, la próstata y las vesículas seminales. También induce los caracteres sexuales secundarios masculinos, como una

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N53-3 Tamaño testicular

Colaboración de Ervin Jones

El tamaño testicular se determina por lo general mediante una regla o calibradores. Es de prever que una longitud >2,5 cm sea compatible con el inicio del desarrollo puberal. El **índice del volumen testicular** se define como la suma del producto de la longitud por la anchura para el testículo izquierdo y para el derecho. Un orquidómetro permite comparar directamente los testículos del paciente con un ovoide de un volumen conocido. Un método popular consiste en utilizar un orquidómetro de Prader, una serie de ovoides sólidos o huecos que abarcan un rango de tamaños desde la lactancia hasta la edad adulta (1 a 25 ml). A continuación se anotan los volúmenes de los testículos; un volumen de 3 ml se correlaciona con el inicio del desarrollo puberal.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

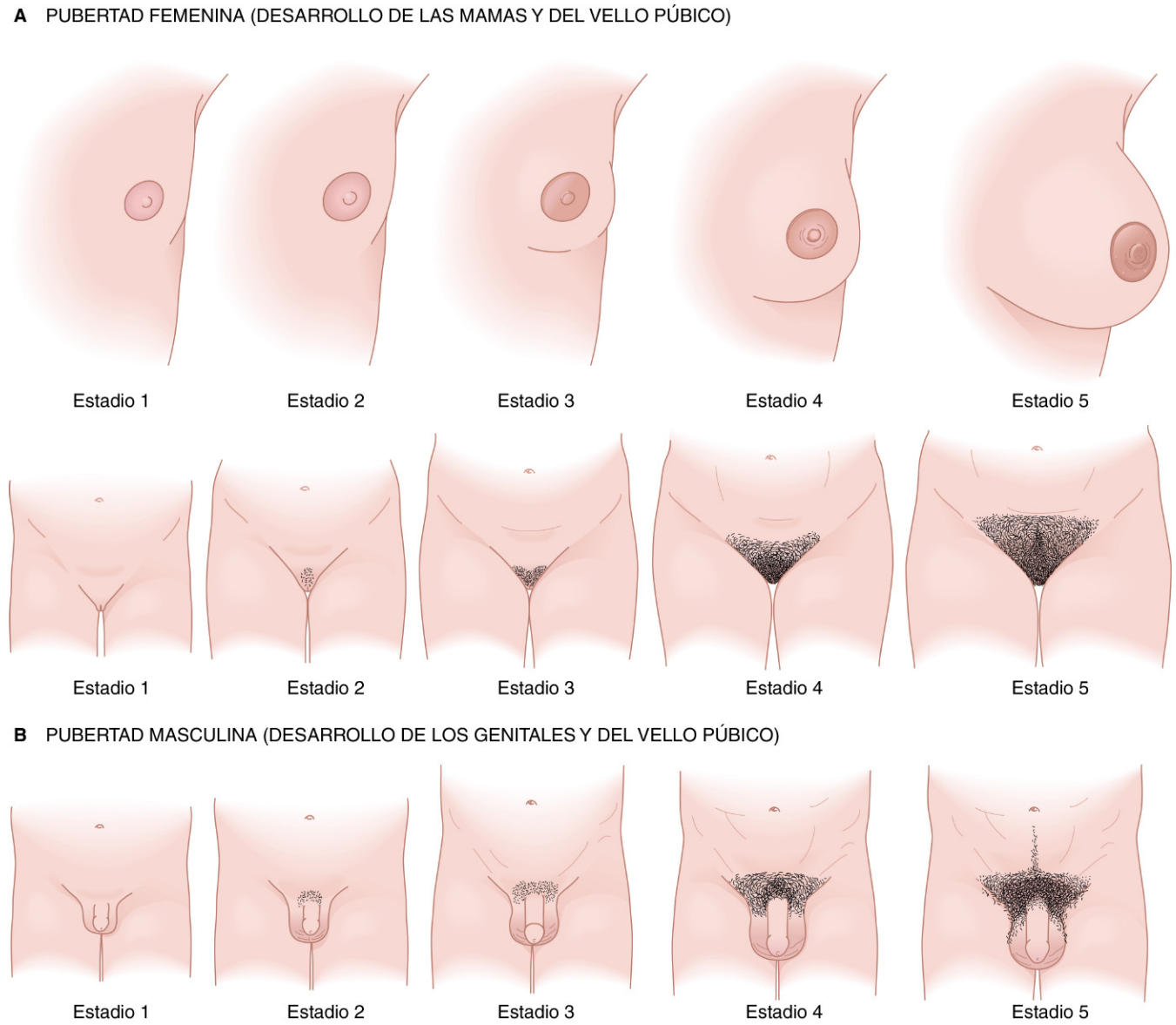


Figura 53-12 Estadios de Tanner de la pubertad basados en el vello púbico y el desarrollo genital y de las mamas en chicos y chicas. El desarrollo del vello púbico y de los genitales/mamas puede que no sea sincrónico y normalmente se clasifica por separado. Por ejemplo, una chica puede estar en un estadio 3 de las mamas y en un estadio 2 del vello púbico. (Datos de Carel JC, Léger J: Clinical practice. Precocious puberty. N Engl J Med 358:2366, 2008.)

voz más grave y los patrones masculinos de crecimiento del pelo. N53-4 La testosterona ejerce efectos anabolizantes, como la estimulación del crecimiento lineal, la retención de nitrógeno y el desarrollo muscular en el adolescente y el varón maduro. Los efectos biológicos de la testosterona y de sus metabolitos pueden clasificarse en función de sus lugares de acción tisulares. Los efectos que se relacionan con el crecimiento del aparato reproductor masculino o con el desarrollo de caracteres sexuales secundarios se denominan **androgénicos,** mientras que los efectos que promueven el crecimiento de tejidos somáticos se denominan **anabólicos.**

El estirón puberal, que es un aumento notable del ritmo de crecimiento (tamaño corporal total), ocurre tarde en la pubertad en los chicos. La aceleración del crecimiento parece deberse a los efectos combinados del aumento de secreción de hormona del crecimiento y de testosterona. La altura en los chicos aumenta una media de 28 cm durante el estirón puberal. La diferencia media de 10 cm en la talla del adulto entre varones y mujeres se debe al mayor estirón puberal en los chicos y a la mayor altura al inicio de la velocidad máxima de altura puberal en los chicos comparados con las chicas. Antes de la pubertad los chicos y las chicas tienen la misma masa corporal media, la misma masa esquelética y la misma cantidad de grasa corporal. Sin embargo, el promedio de masa corporal magra y esquelética en los hombres es un 150% mayor que en las mujeres y estas tienen un promedio del 200% de la grasa corporal de los hombres. Los hombres tienen el doble de células musculares que las mujeres y 1,5 veces la masa muscular.

Mujeres El primer signo de la pubertad en las mujeres suele ser el inicio de la telarquia entre los 10 y los 11 años de edad (v. fig. 53-12*A*). Durante los 3 a 5 años siguientes las mamas siguen desarrollándose bajo la influencia de varias hormonas. La progesterona es la principal responsable del desarrollo de los alvéolos (v. fig. 56-11*C*). Los estrógenos constituyen el principal estímulo para el desarrollo del sistema tubular que conectan los alvéolos con el exterior. La insulina, la hormona del crecimiento,

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N53-4 Caracteres sexuales secundarios masculinos: patrones de voz y de vello

Colaboración de Ervin Jones

Los andrógenos también determinan los caracteres sexuales secundarios masculinos, entre los que están una voz más grave y los patrones evolutivos masculinos del crecimiento del vello. Los cambios en la voz son el resultado de efectos dependientes de andrógenos sobre el tamaño de la laringe y sobre la longitud y el grosor de las cuerdas vocales, En los chicos la longitud de las cuerdas vocales aumenta en un 50% durante la pubertad, mientras que en las niñas el aumento de longitud de las cuerdas es pequeño. Las superficies del cuerpo humano que tienen vello sexual secundario son la cara (sobre todo el labio superior, la barbilla y las patillas), las axilas y la región púbica. La recesión del vello temporal y la calvicie de patrón masculino, que empieza por encima de las sienes (es decir, retroceso de la línea del crecimiento del pelo) y en el vértice del cuero cabelludo, también son fenómenos dependientes de andrógenos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

los glucocorticoides y la tiroxina contribuyen al desarrollo de las mamas, pero son incapaces de causar por sí solas su crecimiento.

El útero y el cuello uterino aumentan de tamaño durante la pubertad y sus funciones secretoras se incrementan bajo la influencia de los estrógenos (fundamentalmente estradiol). Las glándulas uterinas aumentan en número y longitud y el endometrio y el estroma proliferan en respuesta a los estrógenos. Las mucosas del aparato urogenital femenino responden a hormonas y en concreto a estrógenos.

La menarquia suele producirse unos 2 años después del inicio de la telarquia. La mayoría de las niñas en Estados Unidos experimenta la menarquia entre los 11 y los 13 años, con un promedio de edad de 12,5 años, situándose el rango normal entre los 8 y los 16 años. La forma del cuerpo de las niñas cambia durante la pubertad en respuesta a la elevación de las concentraciones de estradiol. Las caderas y la pelvis se ensanchan y aumenta la proporción de grasa corporal (comparado con los hombres), distribuyéndose principalmente en las mamas, las caderas, las nalgas, los muslos, los brazos y el pubis para dar lugar a la forma típica del cuerpo femenino.

El aspecto de los caracteres sexuales secundarios en la pubertad completa la diferenciación y el desarrollo sexual

Aunque los seres humanos tienen al nacer los órganos sexuales primarios y secundarios necesarios para procrear, la madurez sexual final solo ocurre en la pubertad. Alteraciones notables en la secreción hormonal durante el período peripuberal dan lugar a cambios en los órganos sexuales primarios y secundarios. En los capítulos siguientes comentaremos con más detalle los acontecimientos que ocurren tanto en los varones (v. cap. 54) como en las mujeres (v. cap. 55).

BIBLIOGRAFÍA

La lista de referencias está disponible en www.StudentConsult.com.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

BIBLIOGRAFÍA

Libros y revisiones

Donahoe PK, Budzik GP, Trelstad R, et al. Mullerian-inhibiting substance. An update. Recent Prog Horm Res 1982;38:279-330.

Grumbach MM, Conte FA. Disorders of sex differentiation. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR, editors. Williams Textbook of Endocrinology. 9th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1998. p. 1303-425.

Haqq CM, Donahoe PK. Regulation of sexual dimorphism in mammals. Physiol Rev 1998;78:1-33.

Jost A, Vigier B, Prepin J, Perchellet JP. Studies on sex differentiation in mammals. Recent Prog Horm Res 1973;29:1-41.

Lee MM, Donahoe PK. Müllerian inhibiting substance: A gonadal hormone with multiple functions. Endocr Rev 1993;14:152-64.

Naftolin F, Ryan KJ, Davie KJ, et al. The formation of estrogens by central neuroendocrine tissues. Recent Prog Horm Res 1975;31:295-319.

Rebar RW. Normal and abnormal sexual differentiation and pubertal development. In: Moore TR, Reiter RC, Rebar RW, Baker VV, editors. Gynecology and Obstetrics: A Longitudinal Approach. New York: Churchill Livingstone; 1993. p. 97-146.

Artículos de revista

Beitins IZ, Padmanabhan V, Kasa-Vubu J, et al. Serum bioactive follicle-stimulating hormone concentrations from prepuberty to adulthood: A cross-sectional study. J Clin Endocrinol Metab 1990;71:1022-7.

Griffin JE, Wilson JD. The syndromes of androgen resistance. N Engl J Med 1980;302:198-209.

Judd HL, Hamilton CR, Barlow JJ, et al. Androgen and gonadotropin dynamics in testicular feminization syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1972;34:229-34.

New MI, Dupont B, Pang S, et al. An update of congenital adrenal hyperplasia. Recent Prog Horm Res 1981;37:105-81.

Reiter EO, Beitins IZ, Ostrea TR, Gutai JP. Bioassayable luteinizing hormone during childhood and adolescence and in patients with delayed pubertal development. J Clin Endocrinol Metab 1982;54:155-61.

Sinclair AH, Berta P, Palmer MS, et al. A gene from the human sex-determining region encodes a protein with homology to a conserved DNA-binding motif. Nature 1990;346:240-4.

Turner HH. A syndrome of infantilism, congenital webbed neck, and cubitus valgus. Endocrinology 1938;23:566-74.

Wilkins L. Masculinization of the female fetus due to the use of orally given progestins. JAMA 1960;172:1028-32.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CAPÍTULO 54

SISTEMA REPRODUCTOR MASCULINO

Sam Mesiano y Ervin E. Jones

El sistema reproductor masculino consta de dos elementos esenciales: las *gónadas* (en este caso los testículos) y una serie compleja de glándulas y conductos que constituyen los órganos sexuales accesorios (fig. 54-1*A, B*).

Los **testículos** son responsables de la producción de los gametos **(espermatozoides),** las células haploides necesarias para la reproducción sexual y para la síntesis y secreción de hormonas, incluyendo a la testosterona u hormona sexual masculina. Estas hormonas son esenciales para el acondicionamiento funcional de los órganos sexuales, los **caracteres sexuales secundarios,** el control de retroalimentación de la secreción de gonadotropinas y la modulación de la conducta sexual.

Los testículos (v. fig. 54-1*C*) están compuestos fundamentalmente de túbulos seminíferos (v. fig. 54-1*D, E*) y células intersticiales de Leydig localizadas entre los túbulos. Un túbulo seminífero es un epitelio constituido por células de Sertoli (v. fig. 54-1*E*) y también es el lugar de la **espermatogénesis,** o producción de espermatozoides haploides a partir de células germinales diploides. El epitelio seminífero descansa sobre una membrana basal apoyada por una lámina propia fina externa.

Los **órganos accesorios sexuales** incluyen una pareja de epidídimos, los conductos deferentes, las vesículas seminales, los conductos eyaculadores, la próstata, glándulas bulbouretrales (glándulas de Cowper), la uretra y el pene. El cometido principal de las glándulas y los conductos accesorios sexuales es almacenar y transportar espermatozoides al exterior y permitirles alcanzar y fecundar a los gametos femeninos.

EJE HIPOTALÁMICO-HIPOFISARIO-GONADAL

El eje hipotalámico-hipofisario-gonadal (fig. 54-2) controla dos funciones principales: 1) producción de gametos (espermatogénesis en los varones y ovogénesis en las mujeres), y 2) biosíntesis de esteroides sexuales gonadales (testosterona en los varones y estradiol y progesterona en las mujeres). El hipotálamo produce hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) en ambos sexos, la cual estimula a las células gonadotrópicas en la hipófisis anterior para secretar las dos gonadotropinas, la luteotropina u hormona luteinizante (LH) y la foliculotropina u hormona foliculoestimulante (FSH). Aunque las denominaciones de ambas hormonas reflejan su función en el sistema reproductor femenino (v. págs. 1111-1112), también desempeñan cometidos parecidos en el control de la función gonadal de ambos sexos. Por tanto, el eje hipotalámico-hipofisario es el regulador central de los sistemas reproductores masculino y femenino. En el varón, la LH y la FSH controlan respectivamente a las células de Leydig y de Sertoli de los testículos.

El hipotálamo secreta GnRH, que actúa sobre los gonadotrofos en la hipófisis anterior

La **hormona liberadora de gonadotropina (GnRH),** sintetizada en neuronas peptidérgicas de pequeño tamaño en el hipotálamo, estimula la síntesis, el almacenamiento y la secreción de gonadotropinas desde células gonadotrópicas en la hipófisis anterior. El sistema hipotalámico-hipofisario-portal (v. pág. 978) describe la ruta por la cual la GnRH y otras hormonas liberadoras se producen en el hipotálamo y alcanzan la hipófisis anterior. Las neuronas que sintetizan, almacenan y liberan GnRH están dispersas por todo el hipotálamo, pero se localizan principalmente en el núcleo arcuato y en el área preóptica. Durante el desarrollo embrionario las neuronas productoras de GnRH se originan en la placoda olfatoria y migran hasta el hipotálamo. Estudios en ratas y primates demuestran que otras áreas de síntesis de GnRH aparte de las hipotalámicas (p. ej., sistema límbico) también pueden participar en el control de la conducta sexual. Sistemas neuronales que se originan en otras áreas del cerebro impactan sobre las neuronas hipotalámicas liberadoras de GnRH y de este modo forman un entramado neuronal funcional que integra a numerosas señales ambientales (p. ej., ciclos diurnos de luz y oscuridad) y fisiológicas (p. ej., cantidad de depósitos grasos corporales) para controlar la liberación de GnRH y a la larga la función del sistema reproductor.

La GnRH es una hormona decapeptídica codificada por un solo gen en el cromosoma 8. Al igual que otras hormonas peptídicas, la GnRH se sintetiza en forma de una prohormona de 69 aminoácidos de largo. La escisión de la prohormona da lugar al decapéptido GnRH (residuos 1 a 10), un péptido de 56 aminoácidos (residuos 14 a 69) conocido como **péptido asociado a la GnRH (GAP),** y tres aminoácidos que unen a ambos (fig. 54-3). La neurona transporta (v. pág. 34) tanto la GnRH como la GAP por el axón para su secreción en el espacio extracelular. Se desconoce el papel del GAP.

Las neuronas secretoras de GnRH proyectan sus axones directamente hacia una tumefacción pequeña en el borde inferior del hipotálamo conocida como eminencia media, que descansa inmediatamente por encima del tallo hipofisario. Los axones finalizan cerca de los vasos portales que transportan sangre hacia la hipófisis anterior (v. pág. 978). En consecuencia, la GnRH secretada en los axones terminales en respuesta a la activación neuronal penetra en la vasculatura portal y es transportada directamente a las células gonadotrópicas en la hipófisis anterior.

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

booksmedicos.org

booksmedicos.org

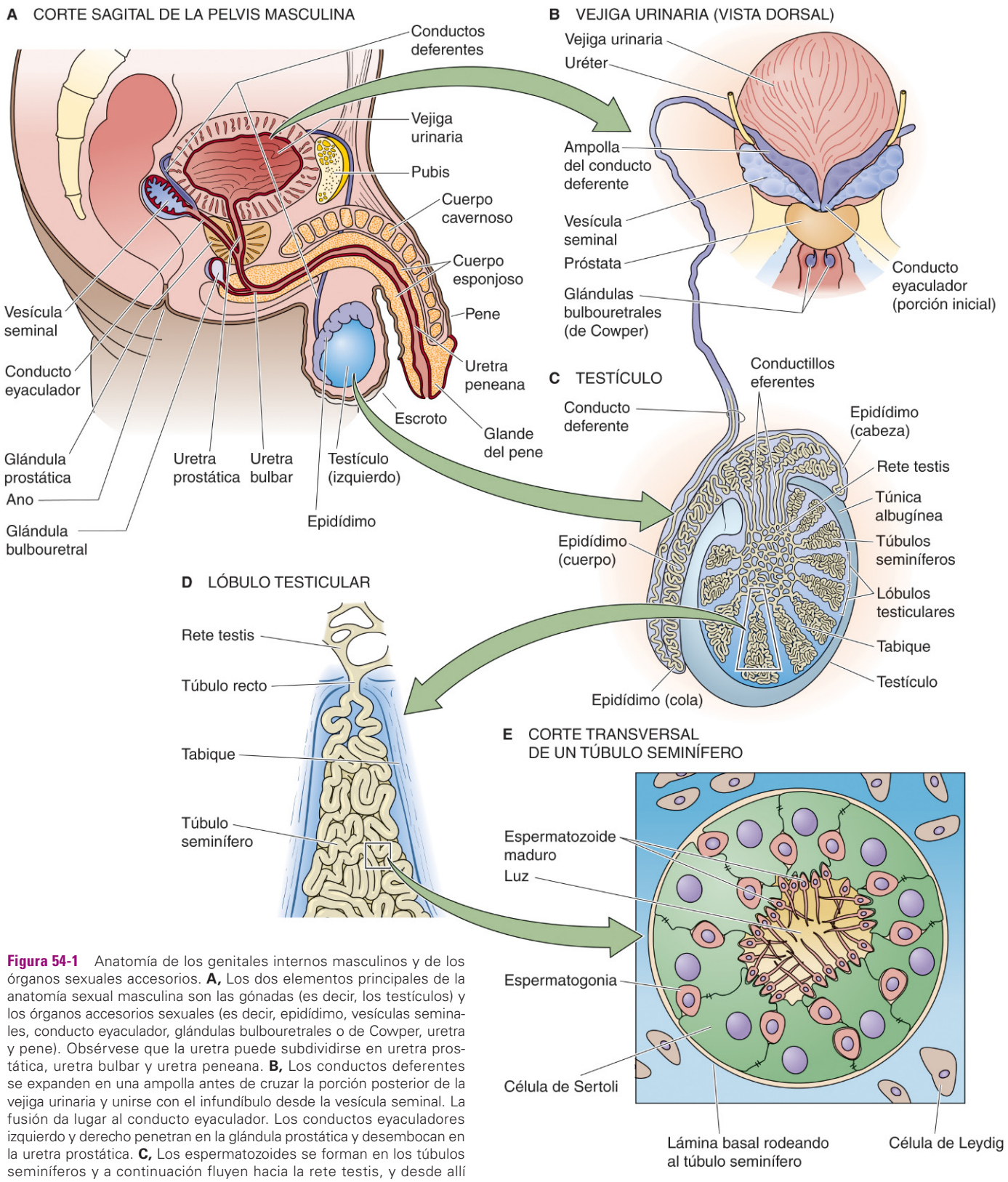


Figura 54-1 Anatomía de los genitales internos masculinos y de los órganos sexuales accesorios. **A,** Los dos elementos principales de la anatomía sexual masculina son las gónadas (es decir, los testículos) y los órganos accesorios sexuales (es decir, epidídimo, vesículas seminales, conducto eyaculador, glándulas bulbouretrales o de Cowper, uretra y pene). Obsérvese que la uretra puede subdividirse en uretra prostática, uretra bulbar y uretra peneana. **B,** Los conductos deferentes se expanden en una ampolla antes de cruzar la porción posterior de la vejiga urinaria y unirse con el infundíbulo desde la vesícula seminal. La fusión da lugar al conducto eyaculador. Los conductos eyaculadores izquierdo y derecho penetran en la glándula prostática y desembocan en la uretra prostática. **C,** Los espermatozoides se forman en los túbulos seminíferos y a continuación fluyen hacia la rete testis, y desde allí hacia los conductillos eferentes, el epidídimo y los conductos deferentes. **E,** El túbulo seminífero es un epitelio formado por células de Sertoli con células germinales intercaladas. Las células germinales más inmaduras (las espermatogonias) están cerca de la periferia del túbulo mientras que las células germinales maduras (los espermatozoides) están cerca de la luz del túbulo. Las células de Leydig son células intersticiales que descansan entre los túbulos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

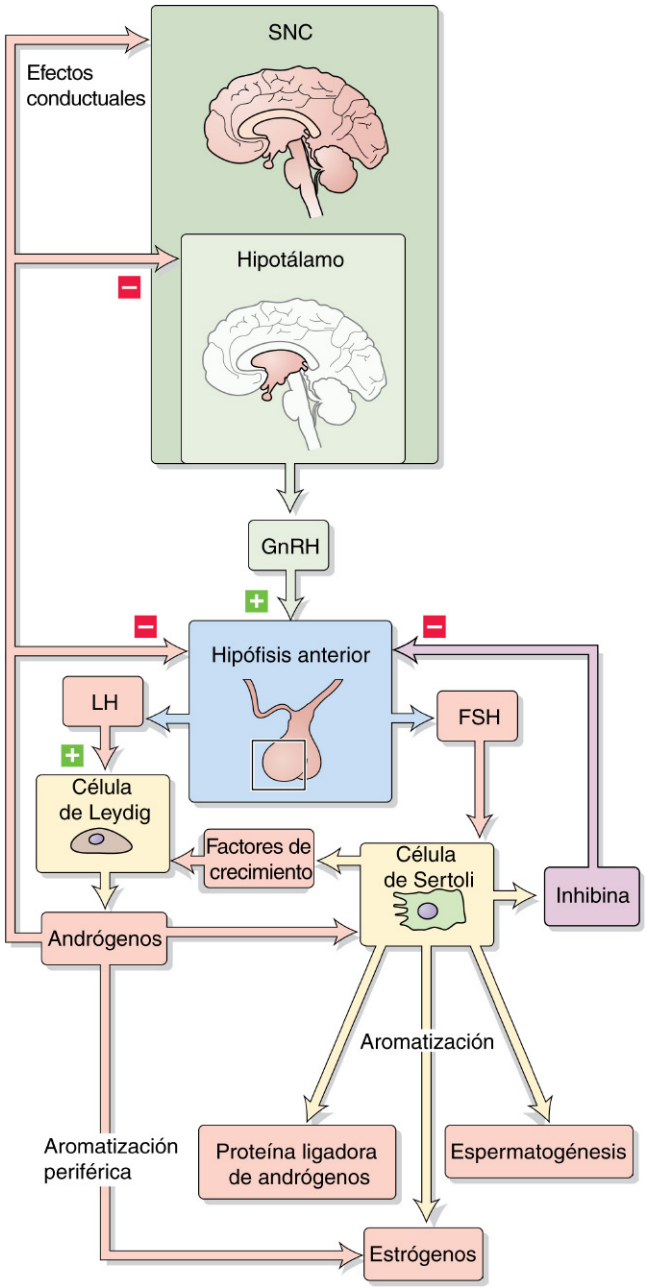


Figura 54-2 Eje hipotalámico-hipofisario-gonadal. Neuronas pequeñas incrustadas en el núcleo arqueado y en el área preóptica del hipotálamo secretan GnRH, un decapéptido que llega a las células gonadotropas en la hipófisis anterior a través de venas portales largas (v. fig. 47-3). La estimulación por la GnRH determina que las gonadotropas sinteticen y liberen LH, la cual estimula a las células de Leydig, y FSH, la cual estimula a las células de Sertoli. La retroalimentación negativa sobre el eje hipotalámico-hipofisario-gonadal ocurre por dos rutas. SNC, sistema nervioso central.

La GnRH estimula la liberación de FSH y LH desde las células gonadotrópicas en la hipófisis anterior uniéndose a receptores de membrana de alta afinidad localizados en la superficie celular gonadotropa (v. fig. 55-5). El **receptor de la GnRH (GnRHR)** es un receptor acoplado a proteína G (GPCR; v. págs. 51-52) unido a la $G\alpha_q$, la cual activa a la fosfolipasa C (PLC; v. pág. 58). La PLC actúa sobre el fosfatidilinositol 4,5-bifosfato (PIP_2) de la membrana para liberar inositol 1,4,5-trifosfato (IP_3) y diacilglicerol (DAG). El IP_3 estimula la liberación de Ca^{2+} desde los depósitos

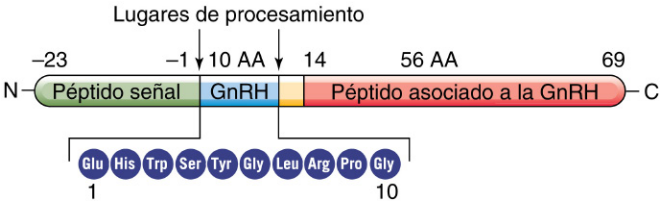


Figura 54-3 Mapa del gen de la GnRH. El ARNm maduro codifica una prehormona con 92 aminoácidos. La eliminación del péptido señal de 23 aminoácidos da lugar a una prohormona de 69 aminoácidos. El corte proteolítico de esta prohormona da lugar a la GnRH. AA, aminoácido.

internos, lo que desencadena la exocitosis de LH y FSH. El DAG estimula a la proteína cinasa C, la cual aumenta indirectamente la expresión de genes que codifican la LH y la FSH. El efecto neto es un aumento en la síntesis y la liberación de LH y FSH desde las gonadotropas. Como la secreción de GnRH al sistema portal es pulsátil, la secreción de LH y FSH desde las gonadotropas también es episódica. La frecuencia de la descarga pulsátil de LH en los varones es de 8 a 14 pulsos a lo largo de 24 horas. Los pulsos de FSH no son tan notorios como los de LH, porque su amplitud es menor y porque la vida media de la FSH en la circulación es más larga.

Tras la unión de la GnRH, el receptor de dicha hormona se interioriza y es degradado parcialmente en los lisosomas. Sin embargo, algunos receptores de GnRH son transportados de vuelta a la superficie celular y continúa la síntesis *de novo* del receptor a partir de la transcripción del gen del receptor de la GnRH. El regreso del receptor de la GnRH a la membrana celular se denomina **reciclaje del receptor.** Sin embargo, una consecuencia de la internalización del receptor es que la respuesta de las gonadotropas a la GnRH puede disminuir por la exposición prolongada a la GnRH. Así pues, aunque la descarga pulsátil de GnRH desencadena la liberación pulsátil correspondiente de LH y FSH, la administración *continua* de GnRH o la administración intermitente de dosis altas de análogos de GnRH inhibe la liberación de gonadotropinas. Este efecto ocurre porque la exposición continua (en lugar de pulsátil) a la GnRH provoca una disminución en el número de receptores de GnRH en la superficie de la gonadotropa (es decir, la interiorización del receptor supera al reabastecimiento). La desensibilización inducida a la GnRH se puede usar terapéuticamente para controlar la función reproductora. Una aplicación clínica de este principio es la castración química en el cáncer de próstata. En este caso, la administración de análogos de GnRH de larga duración desensibiliza las gonadotropas a la GnRH, lo cual da lugar a concentraciones bajas de LH y FSH y por tanto reduce la producción de testosterona (v. cuadro 55-2).

Las gonadotropas en la hipófisis anterior secretan LH y FSH bajo el control de la GnRH

La **luteotropina (LH)** y la **foliculotropina (FSH)** son miembros de la misma familia de hormonas que la gonadotropina coriónica humana (hCG; v. pág. 1139) y la hormona estimulante de la tiroides (TSH; v. pág. 1010). Estas hormonas glucoproteicas están compuestas de dos cadenas polipeptídicas designadas α y β, y ambas son imprescindibles para una actividad biológica completa. Las subunidades α de la LH y la FSH, así como las subunidades α de la hCG y la TSH son idénticas. En los seres humanos la subunidad α común posee 92 aminoácidos y tiene un peso molecular de unos 20 kDa. La subunidad β es diferente en estas cuatro hormonas y de este modo confiere características funcionales e inmunológicas concretas a las moléculas intactas.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Cada una de las subunidades β singulares de la FSH y la LH tiene 115 aminoácidos de largo. Las subunidades β de la LH y la hCG son idénticas, salvo por el hecho de que la subunidad β de la hCG tiene 24 aminoácidos adicionales y lugares de glucosilación adicionales en el extremo carboxiterminal. N54-1 Las actividades biológicas de la LH y la hCG son muy parecidas. De hecho, en la mayoría de las aplicaciones clínicas (p. ej., en un intento por iniciar la espermatogénesis en varones oligospérmicos) la LH se sustituye por la hCG porque esta se encuentra más fácilmente disponible. N54-2

La secreción diferencial de FSH y LH se ve afectada por otros mediadores hormonales, como esteroides sexuales, inhibinas y activinas (v. págs. 1113-1115). Así pues, dependiendo del medio hormonal específico producido por circunstancias fisiológicas diferentes, la gonadotropa produce las subunidades α y β de la FSH y la LH a ritmos diferentes.

La gonadotropina específica y las proporciones relativas de cada gonadotropina liberadas desde la hipófisis anterior dependen de la edad del desarrollo. La hipófisis del feto varón contiene células gonadotropas funcionales hacia el final del primer trimestre. A partir de aquí, la secreción de gonadotropina aumenta rápidamente hasta alcanzar un valor de meseta. La secreción empieza a declinar intraútero al final de la vida fetal y vuelve a aumentar durante el período posnatal temprano.

Los primates machos liberan LH en respuesta a la administración de GnRH a los 1 a 3 meses de edad, un dato indicativo de competencia funcional de la hipófisis anterior. Durante este tiempo también se produce una secreción posnatal breve de LH y testosterona en los machos. Aunque aún no se conoce con detalle la causa de esta secreción breve de gonadotropinas, claramente es independiente de los esteroides sexuales. Posteriormente disminuye la sensibilidad de las gonadotropas a la estimulación y el sistema se mantiene quiescente hasta justo antes de la pubertad.

La liberación de FSH es mayor que la de LH durante el período prepuberal, un patrón que se invierte tras la pubertad. La GnRH desencadena fundamentalmente la liberación de LH en los varones. Esta liberación preferencial de LH puede reflejar la maduración de los testículos, los cuales secretan inhibinas, un inhibidor específico de la secreción de FSH a nivel de la hipófisis anterior. La mayor sensibilidad de la hipófisis a la producción creciente de esteroides gonadales también puede ser responsable de la menor secreción de FSH.

La LH estimula la producción de testosterona desde las células de Leydig

La LH toma su nombre de los efectos observados en las mujeres, es decir, de la capacidad para estimular la ovulación y la formación y el mantenimiento del cuerpo lúteo (v. pág. 1116). La sustancia equiparable en los varones se denominó originalmente hormona estimulante de las células intersticiales (ICSH). Posteriormente, los investigadores pensaron que la LH y la ICSH eran la misma sustancia y dejaron como denominación común la LH.

La LH estimula la síntesis de testosterona por los testículos. La producción de testosterona disminuye en los varones tras la hipofisectomía. Por el contrario, el tratamiento con LH (o hCG) a los varones aumenta los niveles de testosterona, pero solo si los testículos están intactos y son funcionales. Las **células de Leydig** intersticiales son las dianas principales de la LH y constituyen la fuente más importante de producción de testosterona en los varones. Las membranas plasmáticas de las células de Leydig presentan un receptor de LH de gran afinidad, un GPCR acoplado a las $G\alpha_s$ (fig. 54-4). La unión de la LH a su receptor activa a la adenilato-ciclasa unida a la membrana (v. pág. 53), la cual cataliza la formación de AMPc, el cual activa a su vez a la proteína-cinasa A (PKA). La PKA activada modula la transcripción génica (v. fig. 4-13) y aumenta la síntesis de enzimas y de otras proteínas necesarias para la biosíntesis de testosterona (v. págs. 1097-1100).

La FSH estimula la síntesis de hormonas desde las células de Sertoli que influyen sobre las células de Leydig y en la espermatogénesis

Las células de Sertoli son la diana testicular primaria de la acción de la FSH (v. fig. 54-4). La FSH también regula la fisiología de las células de Leydig a través de los efectos sobre las células de Sertoli. Los eventos de señalización tras la unión de la FSH son parecidos a los descritos antes para la LH sobre la célula de Leydig. Así pues, la unión de la FSH a un GPCR activa a la $G\alpha_s$ provocando la estimulación de la adenilato-ciclasa, un aumento en la $[AMPc]_i$, la estimulación de la PKA, la transcripción de genes específicos y un incremento de la síntesis de proteínas. Dichas proteínas son importantes para la síntesis y la acción de hormonas esteroideas, entre las que se encuentran las siguientes:

1. **Proteína ligadora de andrógenos (ABP),** que se secreta hacia el espacio luminal de los túbulos seminíferos cerca de las células espermáticas en desarrollo. La ABP ayuda a mantener altos los niveles locales de testosterona.
2. **P-450 aromatasa** (**P-450$_{arom}$;** v. pág. 1117 y tabla 50-2), una enzima esteroidogénica crucial que convierte la testosterona, la cual difunde desde las células de Leydig a las células de Sertoli, en estradiol.
3. **Factores de crecimiento** y otros productos de apoyo de células del esperma y la espermatogénesis. Estas sustancias aumentan significativamente el número de espermatogonias, espermatocitos y espermátides en los testículos. El efecto estimulador de la FSH sobre la espermatogénesis no es una acción directa de la FSH sobre las espermatogonias, sino que la estimulación de la espermatogénesis ocurre a través de la acción de la FSH sobre las células de Sertoli. La FSH también puede incrementar el potencial fértil de los espermatozoides; parece que este efecto de la FSH se debe a la estimulación de la motilidad más que a un aumento del número absoluto de espermatozoides.
4. **Inhibinas,** que ejercen una retroalimentación negativa sobre el eje hipotalámico-hipofisario-testicular para inhibir la secreción de FSH (v. más adelante). Las inhibinas son miembros de la superfamilia del factor de crecimiento transformante β (TGF-β), la cual incluye también a activinas y a la hormona antimülleriana (v. pág. 1080). Las inhibinas son heterodímeros de glucoproteínas que constan de una subunidad α y una β unidas por enlaces covalentes. Las células de la granulosa en el ovario y las células de Sertoli en los testículos son las fuentes principales de las inhibinas. En las páginas 1113-1115 describimos con más detalle la biología de las inhibinas y las activinas. Las inhibinas se secretan al líquido de los túbulos seminíferos y hacia el líquido intersticial del testículo. Aparte de ejercer un efecto endocrino sobre el eje, las inhibinas también tienen efectos paracrinos actuando como factores de crecimiento sobre las células de Leydig.

Las células de Leydig y las células de Sertoli mantienen una **comunicación cruzada** (v. fig. 54-4). Por ejemplo, las células de Leydig sintetizan testosterona, la cual actúa sobre las células de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N54-1 Gonadotropina coriónica humana

Colaboración de Ervin Jones, Walter Boron y Emile Boulpaep

La hCG es secretada por la placenta y algunos artículos han descrito que cantidades pequeñas de esta sustancia se fabrican en los testículos, la hipófisis y otros tejidos no placentarios.

La hCG aparece en la orina de mujeres embarazadas unos 12 a 14 días después de la concepción y constituye la base de las pruebas de embarazo. Antiguamente se extraía la hCG de la orina de mujeres embarazadas.

N54-2 Vida plasmática de la luteotropina (LH) la gonadotropina coriónica humana (hCG) y la foliculotropina (FSH)

Colaboración de Ervin Jones

La desaparición de la **LH** exógena de la circulación es independiente de la función gonadal y sigue un ciclo temporal exponencial dual. La vida media del componente rápido es de 40 minutos y la del componente lento es de 120 minutos. La **hCG,** gracias a su mayor glucosilación, tiene una vida media más larga. El ritmo de recambio de la **FSH** es más lento; su desaparición de la sangre se describe mediante dos exponenciales con vidas medias de unas 4 horas y 3 días, respectivamente.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

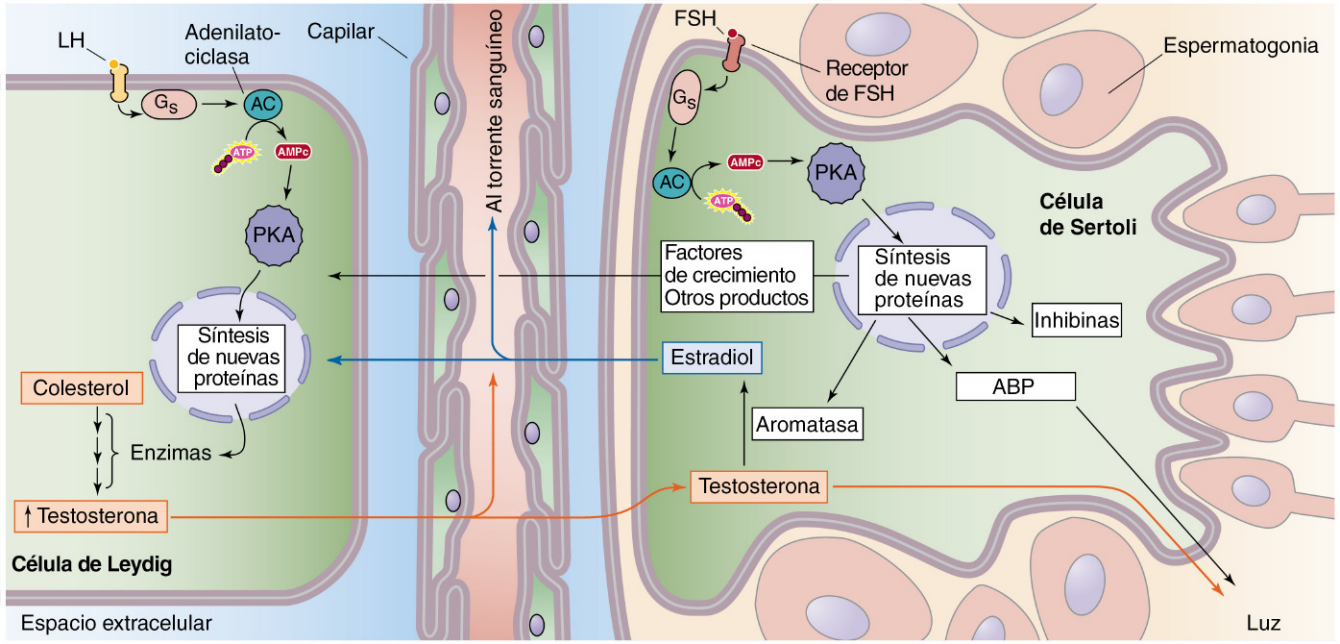


Figura 54-4 Fisiología de las células de Leydig y de Sertoli. La célula de Leydig *(izquierda)* tiene receptores para la LH. La unión de la LH aumenta la síntesis de testosterona. La célula de Sertoli *(derecha)* tiene receptores para la FSH. (Regla nemotécnica: *L* para LH y Leydig, *S* para FSH y Sertoli.) La FSH favorece la síntesis de proteína ligadora de andrógenos (ABP), aromatasa, factores de crecimiento e inhibina. Existe una comunicación cruzada entre las células de Leydig y las de Sertoli. Las células de Leydig fabrican testosterona, la cual actúa sobre las células de Sertoli. Por el contrario, las células de Sertoli convierten parte de esta testosterona en estradiol (gracias a la presencia de una aromatasa), la cual actúa sobre las células de Leydig. Las células de Sertoli también generan factores de crecimiento que actúan sobre las células de Leydig.

Sertoli. En la rata, la β endorfina producida por las células de Leydig fetales se une a receptores opiáceos en las células de Sertoli e inhiben su proliferación. La síntesis de β endorfinas podría representar un mecanismo de retroalimentación local mediante el cual las células de Leydig limitan el número de células de Sertoli. Por su parte, las células de Sertoli afectan a las células de Leydig. Por ejemplo, las células de Sertoli convierten la testosterona sintetizada por las células de Leydig en estradiol, el cual disminuye la capacidad de las células de Leydig para sintetizar testosterona en respuesta a la LH. Además, la FSH que actúa sobre las células de Sertoli produce factores del crecimiento que pueden aumentar el número de receptores de LH en las células de Leydig durante el desarrollo, lo cual da lugar a un aumento de la esteroidogénesis (es decir, un aumento en la producción de testosterona).

Por tanto, ¿qué se necesita para que se produzca una espermatogénesis óptima? Parece que se necesitan los dos tipos de células testiculares (de Leydig y de Sertoli), además de las dos gonadotropinas (LH y FSH) y un andrógeno (testosterona). En primer lugar se necesita la LH y las células de Leydig para producir testosterona. Así pues, la LH, o más bien su sustituto hCG, se usa terapéuticamente para iniciar la espermatogénesis en varones azoospérmicos u oligospérmicos. En segundo lugar, la FSH y las células de Sertoli son importantes para el crecimiento de las células espermáticas en desarrollo y para la producción de inhibina y de factores del crecimiento que afectan a las células de Leydig. De este modo, la FSH desempeña un papel crucial sobre la regulación del desarrollo del número adecuado de células de Leydig con el fin de alcanzar valores adecuados de testosterona para la espermatogénesis y el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios.

Los valores de FSH y LH aumentan en los chicos a la vez que proliferan simultáneamente las células de Leydig y se incrementan las concentraciones plasmáticas de testosterona (fig. 54-5). N54-3

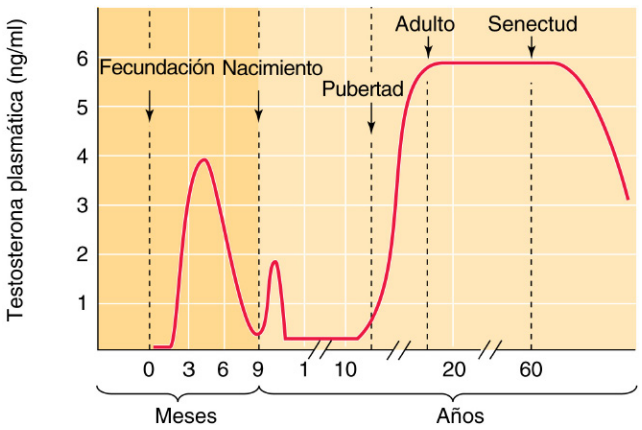


Figura 54-5 Valor plasmático de testosterona en función de la edad en los varones humanos. (Datos de Griffin JE, et al: The testis. En Bondy PK, Rosenberg LE [eds.]: Metabolic Control and Disease. Filadelfia, WB Saunders, 1980; y Winter JS, Hughes IA, Reyes FI, Faiman C: Pituitary-gonadal relations in infancy: 2. Patterns of serum gonadal steroid concentrations in man from birth to two years of age. J Clin Endocrinol Metab 42:679-686, 1976.)

El eje hipotalámico-hipofisario-testicular está bajo el control de una inhibición por retroalimentación de esteroides e inhibinas testiculares

El eje hipotalámico-hipofisario-testicular en los varones pospuberales no solo induce la producción de testosterona e inhibina desde los testículos, sino que también recibe una retroalimentación negativa mediante estas sustancias (v. fig. 54-2).

Los valores circulantes normales de **testosterona** inhiben la liberación pulsátil de GnRH desde el hipotálamo y por tanto la frecuencia y la amplitud de los pulsos secretores de LH y FSH.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

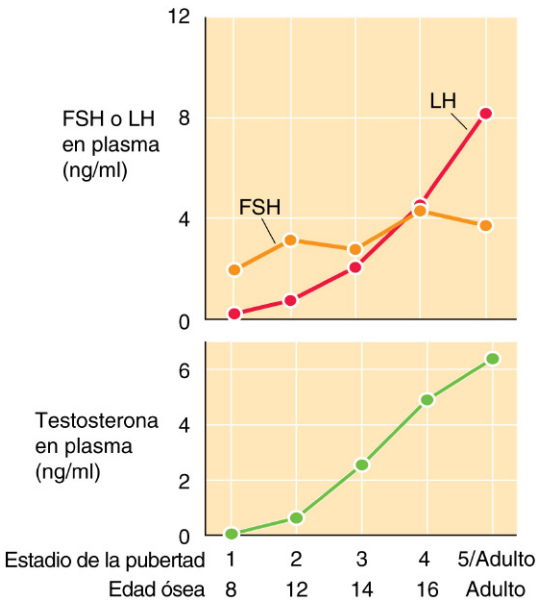
N54-3 Efectos de la foliculotropina (FSH) sobre las células de Leydig y de Sertoli durante la pubertad

Colaboración de Ervin Jones

Como se señaló en el panel superior de la eFigura 54-1, los niveles de FSH y de LH aumentan durante la pubertad precoz en los chicos, mientras proliferan simultáneamente las células de Leydig. Como resultado, las células de Leydig elevan su producción de testosterona y aumentan las cifras plasmáticas de esta hormona, tal y como se muestra en el panel inferior de la eFigura 54-1.

La diana principal de la FSH en los testículos es la célula de Sertoli (v. fig. 54-4). A través de dicha acción sobre las células de Sertoli la FSH incrementa directamente el número de **células de Leydig,** lo cual es una parte crucial del desarrollo puberal. En los varones hipogonadotrópicos-hipogonadales (es decir, individuos con cifras disminuidas de LH y FSH) el tratamiento con FSH exógena estimula a las células de Sertoli para liberar factores que inducen la diferenciación y la maduración de las células de Leydig. El tratamiento posterior con hCG (es decir, que actúa como la LH) actúa sobre dichas células de Leydig para sintetizar testosterona y apoyar por tanto la espermatogénesis.

Durante la pubertad, un cambio relacionado es que las **células de Sertoli** se vuelven relativamente menos sensibles a la FSH, pero al mismo tiempo se vuelven más dependientes de la testosterona que producen las células de Leydig. Así pues, el desarrollo de las células de Sertoli no es continuo: la sensibilidad de la célula de Sertoli a la FSH disminuye a medida que prosigue la proliferación y la maduración de dichas células durante la pubertad, mientras que aumenta su sensibilidad a la testosterona. El mecanismo por el cual se produce este cambio podría deberse a que la FSH estimula la síntesis de receptores androgénicos en las células de Sertoli.



eFigura54-1 Niveles plasmáticos de FSH, LH y testosterona desde la pubertad hasta la edad adulta. El panel superior muestra cómo aumentan los valores plasmáticos de la LH y la FSH biológicamente activas durante la pubertad, expresados en términos de estadios de la pubertad y edad ósea. El panel inferior muestra el aumento simultáneo en los valores plasmáticos de testosterona. La LH estimula a las células de Leydig para sintetizar testosterona. La FSH promueve indirectamente la síntesis de testosterona al estimular a las células de Sertoli para producir factores que actúan sobre las células de Leydig. (*Panel superior,* modificado de Reiter EO, Beitins IZ, Ostrea TR, et al: Bioassayable luteinizing hormone during childhood and adolescence and in patients with delayed pubertal development. J Clin Endocrinol Metab 54:155-161, 1982; y Beitins IZ, Padmanabhan V, Kasa-Vubu J, et al: Serum bioactive follicle-stimulating hormone concentration from prepuberty to adulthood: A cross-sectional study. J Clin Endocrinol Metab 71:1022-1027, 1990; *panel inferior,* modificado de Grumbach MM, Styne DM: Puberty: Ontogeny, neuroendocrinology, physiology, and disorders. En Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR [eds.]: Williams Textbook of Endocrinology, 9.ª ed. Filadelfia, WB Saunders, 1998, pp 1509-1625.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

La testosterona ejerce una retroalimentación negativa sobre la secreción de LH a nivel de las gonadotropas hipofisarias.

Las **inhibinas** también ejercen un efecto retroalimentador sobre la secreción de FSH. Las pruebas de dicha retroalimentación negativa es que las concentraciones plasmáticas de FSH aumentan en proporción a la pérdida de elementos germinales en los testículos. De este modo, la FSH estimula específicamente a las células de Sertoli para producir inhibina, y la inhibina «inhibe» la secreción de FSH. Parece que la inhibina disminuye la secreción de FSH actuando a nivel de la hipófisis anterior más que en el hipotálamo.

La secreción de LH y FSH está bajo el control de neuropéptidos, aminoácidos como aspartato, hormona liberadora de corticotropina (CRH) y opiáceos endógenos.

TESTOSTERONA

Las células de Leydig convierten el colesterol en testosterona

El **colesterol** es el precursor obligatorio para los andrógenos y otros esteroides testiculares. La célula de Leydig puede sintetizar colesterol de novo a partir de acetilcoenzima A o puede captarlo a partir de lipoproteínas de baja densidad desde el líquido extracelular mediante una endocitosis mediada por receptor (v. pág. 42). Parece que las dos fuentes son importantes en el ser humano.

La translocación del colesterol a la membrana mitocondrial interna precede a su metabolismo, y para dicha translocación se necesitan dos proteínas. La primera es la **proteína transportadora de esterol 2 (SCP-2),** una proteína de 13,5 kDa que transloca el colesterol desde el plasma o membranas de orgánulos hasta otras membranas de orgánulos, como la membrana mitocondrial externa. La segunda proteína es la **proteína esteroidogénica reguladora aguda (StAR),** que pertenece a una familia amplia de proteínas implicada en el tráfico y el metabolismo de los lípidos. La proteína **pro-StAR** de 37 kDa, precursora de la StAR, transporta colesterol desde el retículo endoplásmico hasta la membrana mitocondrial externa. La **proteína StAR madura** de 30 kDa reside en el espacio intermembranoso mitocondrial y extrae colesterol desde la membrana mitocondrial externa y lo lleva a la membrana mitocondrial interna.

La **célula de Leydig** utiliza una serie de cinco enzimas para convertir el colesterol en testosterona. Tres de ellas son **enzimas P-450** (v. tabla 50-2). N54-4 Tal y como se resume en la figura 54-6, dado que la 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa (3β-HSD) puede oxidar al anillo A de cuatro intermediarios, la síntesis de testosterona a partir del colesterol puede seguir cuatro vías. La vía «preferente» es la siguiente:

1. **Conversión de colesterol a pregnenolona.** La vía para la síntesis de testosterona comienza en la membrana mitocondrial interna, donde la **enzima de escisión de la cadena lateral del citocromo P-450** (**P-450$_{SCC}$,** denominada también 20,22-desmolasa) N54-4 elimina la cadena lateral larga (carbonos 22 a 27) del carbono en la posición 20 de la molécula de colesterol (27 átomos de carbono) produciendo **pregnenolona** (21 átomos de carbono). Esta reacción es un paso limitante en la biosíntesis de la testosterona y para otras hormonas esteroideas. La LH estimula esta reacción en la célula de Leydig de dos formas. En primer lugar, aumenta la afinidad de la P-450$_{SCC}$ por el colesterol. En segundo lugar, ejerce acciones a largo plazo aumentando las cifras de SCP-2, StAR y P-450$_{SCC}$ a través de la transcripción génica estimulada por la PKA.
2. **Conversión de pregnenolona a 17α-hidroxipregnenolona.** En el retículo endoplásmico liso (REL), la 17α-hidroxilasa (P-450$_{c17}$) N54-4 añade a continuación un grupo hidroxilo en la posición 17 para formar **17α-hidroxipregnenolona.** La P-450$_{c17}$, una enzima de punto de ramificación clave en la vía esteroidogénica, convierte también la progesterona en 17α-hidroxiprogesterona (v. fig. 54-6, columna del medio).
3. **Conversión de la 17α-hidroxipregnenolona a dehidroepiandrosterona.** En el REL, la 17,20-desmolasa (una actividad diferente de la *misma* P-450$_{c17}$ cuya actividad 17α-hidroxilasa cataliza el paso previo) elimina la cadena lateral de la posición 20 desde la posición 17 de la 17α-hidroxipregnenolona produciendo un esteroide de 19 carbonos llamado **dehidroepiandrosterona (DHEA).** Esta vía denominada delta-5 a la izquierda de la figura 54-63625 es la ruta preferente en la célula de Leydig para producir DHEA, precursora de todos los esteroides sexuales.
4. **Conversión de la DHEA en androstenediol.** En el REL de la célula de Leydig, una 17β-hidroxiesteroide deshidrogenasa (17β-HSD, la cual *no* es una enzima P-450) convierte la cetona en la posición 17 de la DHEA a un grupo hidroxilo para formar **androstenediol.**
5. **Conversión del androstenediol en testosterona.** Finalmente, en el REL la 3β-HSD (*no* es una enzima P-450) oxida el grupo hidroxilo del androstenediol en la posición 3 del anillo A a una cetona formando **testosterona.** N54-5

Además, los testículos también pueden usar una 5α-reductasa localizada en el REL para convertir la testosterona en dihidrotestosterona (DHT). Sin embargo, el tejido extratesticular es responsable de la mayor parte de la producción de DHT. La conversión de la testosterona en DHT es especialmente importante en ciertas células diana de la testosterona (v. págs. 1097-1099).

Las células de Leydig de los testículos fabrican aproximadamente el 95% de la testosterona circulante. Aunque la testosterona es el producto secretado más importante, los testículos también secretan pregnenolona, progesterona, 17-hidroxiprogesterona, androstenediona, androsterona y DHT. La conversión de la testosterona en DHT por las células de Leydig es menor comparada con su producción en ciertas células diana de la testosterona (v. pág. 1085). La androstenediona es de suma importancia, ya que sirve como precursor para la formación extraglandular de estrógenos. El ritmo de producción de testosterona permanece relativamente constante en los hombres de 25 a 70 años (tabla 54-1). En la figura 54-5 se resumen los cambios en las concentraciones plasmáticas de testosterona en función de la edad de los varones humanos. N54-6

El tejido adiposo, la piel y la corteza suprarrenal también producen testosterona y otros andrógenos

Varios tejidos aparte de los testículos, como el tejido adiposo, la piel, la corteza suprarrenal, el cerebro y el músculo, producen testosterona y otros muchos andrógenos. Estas sustancias pueden sintetizarse *de novo* a partir del colesterol o bien producirse por la conversión periférica de los precursores. Además, determinados órganos y tejidos periféricos pueden convertir los esteroides sexuales a formas menos activas (v. fig. 54-6). Algunas localizaciones notables de conversión extragonadal son el tejido adiposo y la piel. La androstenediona se convierte en testosterona en determinados tejidos periféricos. En este caso, la **androstenediona** es el precursor para la testosterona. Esta última puede convertirse en estradiol o DHT o «retroceder» mediante una interconversión reversible a androstenediona. Así pues, una hormona potente

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N54-4 Enzimas del citocromo P-450

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

El término enzimas del citocromo P-450 hace referencia a una familia de varios cientos de enzimas que contienen un grupo hemo y que se localizan sobre todo en el REL. En la tabla 50-2 pueden verse algunos ejemplos de estas enzimas que pueden desempeñar algún papel en la esteroidogénesis. En la página 1201 describimos los cometidos de estas enzimas P-450 para la glándula suprarrenal, en la página 1097 para los testículos y en la página 1117 para los ovarios. En la página 64 comentamos el papel de la enzima P-450 (es decir, epoxigenasa) en el metabolismo del ácido araquidónico (v. también fig. 3-11).

Estas enzimas son ***monooxigenasas**.** Es decir, transfieren *un átomo* de oxígeno molecular a un sustrato orgánico RH para formar ROH, mientras que el *otro átomo de oxígeno* acepta dos protones desde la forma reducida de la enzima para formar agua:

$$\text{P - 450 (}H_2\text{ — forma reducida)} + RH + O_2 \rightarrow \text{P - 450 (forma oxidada)} + ROH + H_2O$$

Esta reacción de monooxigenación se denomina también reacción de **hidroxilación** porque la enzima hidroxila el RH para formar ROH. Obsérvese que al final de la reacción la P-450 monooxigenasa está en su forma reducida. Otra enzima, una citocromo **P-450 reductasa,** recicla la P-450 monooxigenasa a su forma reducida; en el proceso se oxida esta P-450 reductasa. Finalmente, la P-450 reductasa oxidada se recicla a su forma reducida mediante la oxidación de la forma reducida del dinucléotido de nicotinamida y adenina fosfato (NADPH) a $NADP^+$ o la forma reducida del dinucleótido de nicotinamida y adenina (NADH) a NAD^+ o uno de los dos nucleótidos de flavina (dinucleótido de flavina y adenina reducido [$FADH_2$] o mononucleótido de flavina reducido [$FMNH_2$]).

Las enzimas del P-450 se denominan así porque cuando las formas reducidas de las enzimas se unen al monóxido de carbono absorben la luz intensamente a 450 nm.

BIBLIOGRAFÍA

Nelson DL, Cox MM. Lehninger Principles of Biochemistry. 3rd ed. New York: Worth Publishers; 2000. 782–783.

*Las enzimas que transfieren ambos átomos de oxígeno a un sustrato orgánico se denominan dioxigenasas. Por el contrario, las oxidasas (p. ej., citocromo-oxidasa en la cadena de transporte de electrones de la mitocondria) son enzimas que catalizan oxidaciones en las que ninguno de los átomos del oxígeno molecular se convierten en parte del producto oxidado, sino que el oxígeno molecular actúa como aceptor de electrones para formar una molécula como H_2O o H_2O_2.

N54-5 Esteroides delta-5 y delta-4

Colaboración de Sam Mesiano

La pregnenolona se denomina P5. La progesterona es P4. De ahí es de donde proceden los términos delta-5 y delta-4.

La 3β-HSD es una enzima de punto de ramificación principal en la vía esteroidogénica (v. fig. 54-6). Convierte todos los esteroides delta-5 a delta-4 a través de una actividad isomerasa y por tanto es esencial para la producción de mineralocorticoides y glucocorticoides. La competencia entre **17α-hidroxilasa/17,20-desmolasa** (dos actividades enzimáticas mediadas en la misma proteína, conocida también como $P\text{-}450_{c17}$) y la 3β-HSD por la pregnenolona y la 17α-hidroxipregnenolona es un determinante fundamental de si la célula esteroidogénica producirá mineralocorticoides, glucocorticoides o esteroides sexuales. En la célula de Leydig la 17α-hidroxilasa/17,20-desmolasa prevalece para producir DHEA, la cual convierte a continuación mediante la 17β-HSD1 en androstenediol. La DHEA también puede sufrir conversión a través de la 3β-HSD a androstenediona, la cual convierte en testosterona mediante la 17β-HSD1.

N54-6 Ritmos de secreción y producción de testosterona

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

En el texto hemos señalado que las cifras plasmáticas de testosterona se mantienen relativamente constantes en los varones de 25 a 70 años. Como sucede para otras sustancias en la sangre, la estabilidad de las cifras plasmáticas de testosterona indica que el ritmo de producción de testosterona es igual al ritmo de eliminación. Sin embargo, la estabilidad de la producción de la testosterona no nos dice nada acerca de los ritmos individuales de producción y eliminación.

Es importante distinguir entre el ritmo de secreción de una hormona y el ritmo de producción. La **secreción** hace referencia a la liberación de la hormona desde un órgano o una glándula concreta, y puede determinarse cateterizando selectivamente la arteria y la vena de dicho tejido y comprobando la diferencia arteriovenosa en la concentración de dicha sustancia. Por ejemplo, la concentración de testosterona es de 400 a 500 μg/l en el líquido que sale por la vena espermática; esta cifra es unas 75 veces mayor que la concentración observada en la sangre arterial. De este modo, si conociésemos el flujo de sangre que sale de la vena espermática podríamos computar el *ritmo de secreción* de testosterona por los testículos.

El ritmo de **producción** hace referencia a la aparición total de la hormona en la circulación como resultado de la secreción por todos los tejidos del cuerpo. De este modo, el ritmo de secreción para los testículos es igual al ritmo de producción corporal total solo cuando otros tejidos no realizan ninguna contribución.

En el **estado de equilibrio** la cantidad de testosterona *eliminada* de la circulación es igual a la cantidad producida. De este modo,

$$PR\,(\mu g/día) = MCR\,(l/día) \times [S]\,(\mu g/l) \qquad \textbf{(NE 54-1)}$$

Donde PR es el ritmo de producción corporal total, MCR es el **ritmo de aclaramiento metabólico** y [S] es la concentración de la sustancia en el plasma. El MCR se define de la misma manera que los aclaramientos renales (v. tabla 33-2). Es decir, el MCR es el número virtual de litros al día que son aclarados de testosterona. Este aclaramiento se debe al metabolismo de la testosterona, el cual se comenta en las páginas 1099-1100. Como el ritmo de aclaramiento metabólico medio para la testosterona es de unos 1.000 l/día y la concentración de testosterona es de unos 6,5 μg/l (rango, 3 a 10 μg/l), el ritmo de producción debe ser de unos 6.500 μg/día. La prueba para este ritmo de aclaramiento alto es el hecho de que la vida media plasmática de la testosterona es de solo 10-20 minutos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

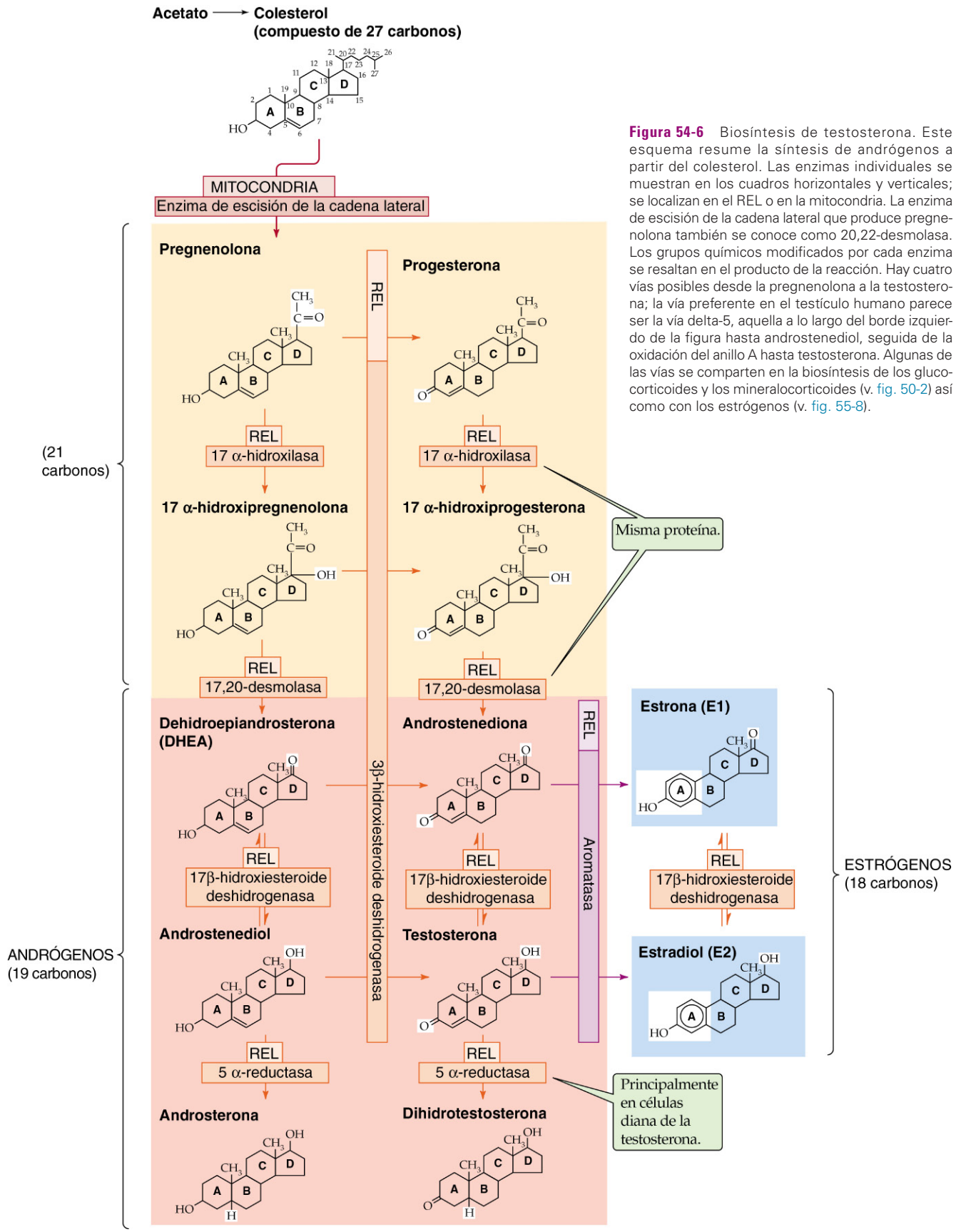


Figura 54-6 Biosíntesis de testosterona. Este esquema resume la síntesis de andrógenos a partir del colesterol. Las enzimas individuales se muestran en los cuadros horizontales y verticales; se localizan en el REL o en la mitocondria. La enzima de escisión de la cadena lateral que produce pregnenolona también se conoce como 20,22-desmolasa. Los grupos químicos modificados por cada enzima se resaltan en el producto de la reacción. Hay cuatro vías posibles desde la pregnenolona a la testosterona; la vía preferente en el testículo humano parece ser la vía delta-5, aquella a lo largo del borde izquierdo de la figura hasta androstenediol, seguida de la oxidación del anillo A hasta testosterona. Algunas de las vías se comparten en la biosíntesis de los glucocorticoides y los mineralocorticoides (v. fig. 50-2) así como con los estrógenos (v. fig. 55-8).

booksmedicos.org

booksmedicos.org

TABLA 54-1 Producción y recambio de andrógenos

ESTEROIDE	RITMO DE PRODUCCIÓN SANGUÍNEA: CANTIDAD DE HORMONA LIBERADA A LA SANGRE (μg/día)	CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA (μg/l)
Testosterona	6.500	6,5
Androstenediona	2.000-6.000	1,5
Dihidrotestosterona	300	0,5

como la testosterona puede servir también de precursor para una hormona más débil (androstenediona), una hormona con actividades diferentes (estradiol) o una hormona más potente con actividades similares (DHT). Este último ejemplo puede ilustrarse por los efectos de la DHT sobre los folículos pilosos, las glándulas sebáceas y los órganos accesorios sexuales. En dichos tejidos los efectos androgénicos de la testosterona circulante se amplifican mediante su conversión por parte de la 5α-reductasa a DHT, la cual posee mucha mayor afinidad por el **receptor androgénico** (**RA;** v. pág. 1085). Algunos tejidos, como el cerebro, aromatizan la testosterona a estradiol, de modo que la acción de este metabolito ocurre a través del receptor estrogénico.

La corteza suprarrenal (v. pág. 1021) es otra fuente de producción de andrógenos tanto en varones como en mujeres. Las glándulas suprarrenales humanas normales sintetizan y secretan andrógenos débiles como DHEA, sulfato de DHEA conjugado y androstenediona. En esencia, toda la DHEA en el plasma masculino es de origen suprarrenal. Sin embargo, menos del 1% de la testosterona total en el plasma deriva de la DHEA. Como se resume en la tabla 54-1, la concentración plasmática de androstenediona en los varones es solamente del 25% de la testosterona. Cerca del 20% de la androstenediona es generada por el metabolismo periférico de otros esteroides. Aunque la glándula suprarrenal contribuye de un modo significativo al *milieu* androgénico total en los varones, no parece ejercer efectos significativos sobre la estimulación y el crecimiento de los órganos accesorios masculinos (cuadro 54-1). Esto sucede principalmente como resultado de la producción de DHT a partir de la testosterona circulante.

La testosterona actúa sobre órganos diana al unirse a un receptor nuclear

La mayor parte de la testosterona en la circulación está unida a proteínas de unión específicas. Cerca del 45% de la testosterona plasmática se une a la **globulina ligadora de hormonas sexuales (SHBG)** y cerca del 55% se une a la albúmina y a la globulina ligadora de corticoides (CBG; v. pág. 1021). Una fracción pequeña (de aproximadamente el 2%) de la testosterona circulante total circula libre en el plasma sin unirse a proteínas. La testosterona libre penetra en la célula mediante difusión pasiva y posteriormente ejerce sus efectos biológicos o es metabolizada por otros órganos como la próstata, el hígado y el intestino (v. apartado siguiente). La cantidad de testosterona que penetra en la célula viene determinada por la concentración plasmática y por el *milieu* intracelular de enzimas y de proteínas ligadoras.

Una vez que difunde dentro de la célula, la testosterona se une a un RA de alta afinidad en el núcleo o sufre su conversión a DHT, la cual se une también a un RA. Este receptor funciona como un homodímero (RA/RA) y es un miembro de la familia de receptores nucleares (v. tabla 3-6) que abarca receptores para glucocorticoides, mineralocorticoides, progesterona, estrógenos, vitamina D, hormona tiroidea y ácido retinoico. El gen que codifica

CUADRO 54-1 Testosterona y envejecimiento del varón

Durante mucho tiempo se creyó que las alteraciones hormonales bruscas que señalaban los cambios espectaculares de la menopausia femenina carecían de correlación en el varón. Ahora sabemos que los varones experimentan un declive gradual de sus valores séricos de testosterona (v. fig. 54-5) N54-6 y que dicho declive está íntimamente relacionado con muchos de los cambios que acompañan al envejecimiento: disminución de la formación de hueso, de la masa muscular, del crecimiento del vello facial, del apetito y de la libido. También disminuye el hematocrito sanguíneo. El tratamiento sustitutivo con testosterona puede revertir muchos de estos cambios al restaurar la masa muscular y ósea y corregir la anemia.

Aunque los valores de testosterona total y libre disminuyen con la edad, las cifras de LH no suelen estar elevadas. Parece que este hallazgo indica cierto grado de disfunción hipotalámica-hipofisaria que acompaña al envejecimiento.

al RA se localiza en el cromosoma X. El complejo andrógeno-RA es un factor de transcripción que se une a elementos de respuesta hormonal en las regiones promotoras del ADN de genes diana. La interacción entre el complejo andrógeno-RA y la cromatina nuclear provoca un aumento notable en la transcripción, que a la larga conduce a la síntesis de proteínas específicas. Como resultado de estos procesos de síntesis sobrevienen funciones celulares específicas, como el crecimiento y el desarrollo. De este modo, la presencia de RA en la célula o el tejido determina la respuesta tisular a los andrógenos.

Que el compuesto activo en cualquier tejido sea DHT o testosterona dependerá de la presencia o ausencia en dicho tejido de la enzima microsomal **5α-reductasa,** la cual convierte la testosterona en DHT. La actividad biológica de la DHT es 30 a 50 veces mayor que la de la testosterona. Algunos tejidos, como el cerebro, aromatizan la testosterona a estradiol, y por tanto la acción de este metabolito ocurre a través del receptor estrogénico.

Algunos de los efectos de los andrógenos pueden ser no genómicos. Por ejemplo, los andrógenos pueden estimular la síntesis de proteínas microsomales hepáticas mediante un mecanismo independiente de la unión al RA. Otras pruebas señalan que la acción de los andrógenos sobre la glándula prostática puede ocurrir a través del sistema adenilato-ciclasa/PKA (v. págs. 56-57) y podría dar lugar a activación génica en algunas circunstancias.

El metabolismo de la testosterona ocurre principalmente en el hígado y la próstata

Es muy poca la cantidad de testosterona que accede a la orina sin metabolizar; esta testosterona urinaria representa menos del 2% de la producción de testosterona diaria. La mayoría restante de la testosterona y otros andrógenos se convierte en el hígado

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

a 17-cetosteroides y en la próstata a DHT. Los productos de degradación de la testosterona se excretan principalmente en la orina y las heces en forma de conjugados hidrosolubles de ácido sulfúrico o ácido glucurónico.

BIOLOGÍA DE LA ESPERMATOGÉNESIS Y EL SEMEN

La espermatogénesis consta de divisiones mitóticas de la espermatogonia, divisiones meióticas de los espermatocitos a espermátides y la maduración a espermatozoides N54-7

Las células germinales primordiales (v. págs. 1076-1077) migran hacia la gónada durante la embriogénesis. Estas células se convierten en los varones en una población de células madre inmaduras de la línea de la célula germinal, o **espermatogonias,** y residen en la lámina basal interna de los túbulos seminíferos (v. fig. 54-1*E*). Empezando en la pubertad y continuando a lo largo del resto de la vida, estas espermatogonias se dividen mitóticamente (fig. 54-7). Las espermatogonias tienen un complemento diploide normal de 46 cromosomas (2N): 22 pares de cromosomas autosómicos más un cromosoma X y otro Y.

Las espermatogonias pueden ser de dos tipos: A y B. Las espermatogonias de tipo A se forman a partir de la población de células madre de las células germinales masculinas y se dividen por mitosis. Una de las células hijas renueva las reservas de espermatogonias de tipo A y la otra se convierte en una espermatogonia de tipo B, que sufre varias rondas de mitosis adicionales antes de que su progenie inicie la meiosis y progrese a través de la espermatogénesis (v. fig. 54-7). Las espermatogonias de tipo B que entran en la primera división meiótica se convierten en **espermatocitos primarios.** En la profase de la meiosis I los cromosomas sufren un entrecruzamiento (v. fig. 53-2*B*). En este estadio cada célula tiene una serie duplicada de 46 cromosomas (4N): 22 pares de cromosomas autosómicos duplicados, un cromosoma X duplicado y un cromosoma Y duplicado. Una vez completada la primera división meiótica, las células hijas se convierten en **espermatocitos secundarios** que tienen un número haploide de cromosomas duplicados (2N): 22 cromosomas autosómicos duplicados y un cromosoma X o uno Y duplicado. Los espermatocitos secundarios entran en la segunda división meiótica casi de inmediato. Esta división da lugar a células más pequeñas llamadas espermátides, que tienen un número *haploide* de cromosomas *no duplicados* (1N). Las **espermátides** forman la capa interna del epitelio y se disponen en agregados discretos, puesto que las células que proceden de un solo espermatogonio suelen permanecer juntas con el citoplasma unido en un sincitio y se diferencian sincrónicamente.

Las espermátides se transforman en **espermatozoides** en un proceso llamado **espermiogénesis,** N54-7 que supone la reducción citoplásmica y la diferenciación del cuerpo y de la cola. De este modo, los gametos en desarrollo disminuyen su volumen. Por el contrario, la maduración da lugar a un aumento en el número de células, de modo que cada espermatocito primario produce cuatro espermatozoides, dos con un cromosoma X y dos con un cromosoma Y.

A medida que van apareciendo generaciones adicionales de espermatogonias de tipo B las células van desplazándose hacia la luz del túbulo. De este modo, en los cortes transversales de los túbulos seminíferos (v. fig. 54-1*E*) las espermatogonias se sitúan al lado de la membrana basal, mientras que las espermátides más diferenciadas se localizan más cerca de la luz. Los grupos de espermatogonias en estadios equiparables del desarrollo sufren la mitosis simultáneamente. Sin embargo, la espermatogénesis es asincrónica a lo largo del túbulo seminífero; áreas diferentes a lo largo del túbulo están en estadios distintos de la espermatogénesis. En un proceso continuo un varón joven produce unos 1.000 espermatozoides por segundo.

Cada estadio de la espermatogénesis tiene una duración concreta. El tiempo que transcurre entre la formación de las espermatogonias de tipo B y la diferenciación de las células hijas hacia espermatozoides maduros es de unos 64 días. Cada tipo celular tiene una duración de vida concreta: 16 a 18 días para las espermatogonias de tipo B, 23 días para los espermatocitos primarios, 1 día para los espermatocitos secundarios y unos 23 días para las espermátides. El ritmo de la espermatogénesis es constante y no puede acelerarse mediante hormonas como gonadotropinas o andrógenos. Las células germinales deben avanzar en su diferenciación. Si el entorno es desfavorable y las impide seguir su diferenciación al ritmo normal sufren apoptosis (v. pág. 1241) y se eliminan en el semen. Un varón sano de unos 20 años produce unos 6,5 millones de espermatozoides por gramo de parénquima tisular al día. Este ritmo disminuye progresivamente con la edad hasta situarse en una media de 3,8 millones de espermatozoides por gramo al día en los varones de 50 a 90 años. Este descenso probablemente esté relacionado con el elevado ritmo de apoptosis de las células germinales durante la profase meiótica. Entre los varones fértiles, los de 51 a 90 años muestran un descenso significativo en el porcentaje de espermatozoides móviles y morfológicamente normales.

Resumiendo, en los epitelios seminíferos ocurren simultáneamente tres procesos: 1) producción de células por mitosis; 2) diferenciación de espermatogonias a espermátides con una reducción en el número de cromosomas por meiosis, y 3) conversión de las espermátides a espermatozoides maduros mediante espermiogénesis. De este modo, la espermatogénesis es un proceso secuencial, regular y ordenado que culmina en la producción de gametos masculinos maduros.

Es sumamente instructivo considerar la diferencia de la espermatogénesis en los varones con la ovogénesis en las mujeres. Los dos procesos difieren en cada uno de los tres pasos que acabamos de señalar. 1) En la mujer, la proliferación *mitótica* de las células germinales se produce por entero antes del nacimiento. En el varón, las espermatogonias proliferan solo tras la pubertad y luego durante el resto de la vida. 2) Las divisiones *meióticas* de un ovocito primario en la mujer solo producen un óvulo maduro con una gran cantidad de citoplasma y dos o tres corpúsculos polares (v. pág. 1073). En el varón, las divisiones meióticas de un espermatocito primario dan lugar a cuatro espermatozoides con una cantidad mínima de citoplasma. N53-8 3) En la mujer, la segunda división meiótica solamente se completa en la fecundación (v. pág. 1131), de modo que la célula no se desarrolla más una vez completada la meiosis. En el varón, los productos de la meiosis (espermátides) sufren una diferenciación sustancial para producir espermatozoides maduros.

Las células de Sertoli apoyan la espermatogénesis

Las **células de Sertoli** (llamadas también células sustentaculares) suelen considerarse como células de soporte o «cuidadoras» para las espermátides (fig. 54-8). Las células de Sertoli 1) mantienen un entorno adecuado para la espermatogénesis; 2) secretan sustancias en respuesta a FSH que promueven la proliferación de las espermatogonias e inician la meiosis; 3) secretan proteínas ligadoras de

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N54-7 Definiciones

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

Las siguientes son definiciones de cuatro términos relacionados:

Espermatogénesis. Como se señaló en la página 1100, la espermatogénesis consta de las divisiones mitóticas de las espermatogonias, las divisiones meióticas de la espermatogonias (ADN diploide 2N) a espermátides haploides (ADN haploide 1N) y la maduración a espermatozoides. Este proceso abarca a la *espermatocitogénesis* y la *espermiogénesis*.

Espermatocitogénesis. Este término se refiere a las etapas meióticas de la espermatogénesis, en la cual se desarrollan las espermatogonias (ADN diploide 2N) en espermatocitos primarios (ADN diploide 4N) y a continuación en los espermatocitos secundarios (ADN haploide 2N) y finalmente en espermátides (ADN haploide 1N).

Espermiogénesis. Este término hace referencia a la maduración de las espermátides (ADN haploide 1N) en espermatozoides maduros. La espermiogénesis no supone ninguna división celular.

Espermiación. La liberación de espermatozoides desde las células de Sertoli se denomina espermiación.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

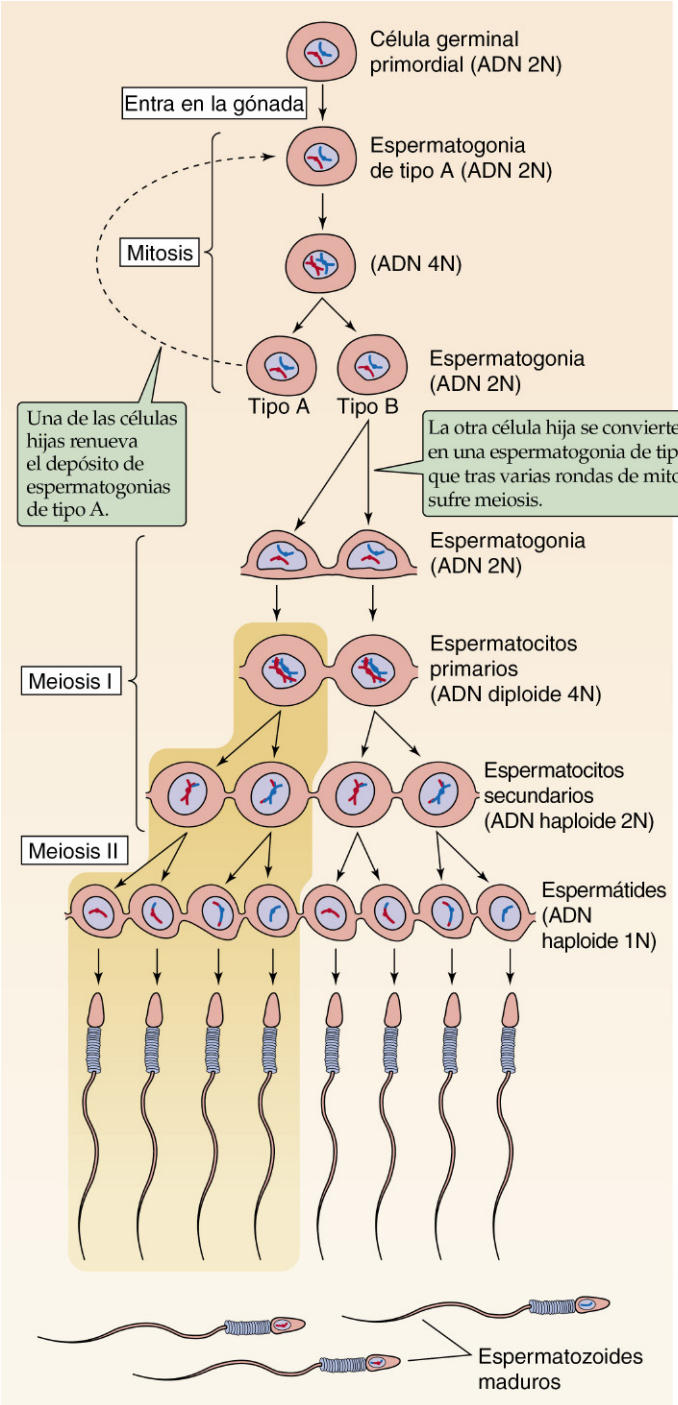


Figura 54-7 Espermatogénesis. N54-12

andrógenos, las cuales concentran testosterona en la proximidad de los gametos en desarrollo; 4) secretan inhibina, que controla la producción de FSH por la hipófisis; 5) fagocitan el exceso de citoplasma producido por los gametos durante la espermiogénesis, y 6) producen hormona antimülleriana, que reprime la formación de derivados del conducto de Müller (v. pág. 1080).

Las células de Sertoli son células poliédricas grandes que se extienden desde la membrana basal hacia la luz del túbulo seminífero. Las espermátides se sitúan pegadas a la luz de los túbulos seminíferos durante los primeros estadios de la espermiogénesis y están rodeadas de procesos del citoplasma de las células de Sertoli. Las células de Sertoli adyacentes se conectan entre sí mediante uniones intercelulares estrechas formando una **barrera hemato-testicular** análoga a la barrera hematoencefálica en ambos sexos (v. págs. 284-287) y a la barrera hematoovocitaria/granulosa en el folículo ovárico de las mujeres, que proporciona presumiblemente un entorno protector para las células germinales en desarrollo. Además, uniones en hendidura entre las células de Sertoli y los espermatozoides en desarrollo pueden representar un mecanismo para la transferencia de material entre estos dos tipos de células.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N54-12 Espermatogénesis

Colaboración de Ervin Jones

Al principio de la embriogénesis las células germinales primordiales migran a la gónada donde se convierten en espermatogonias de tipo A. Al inicio de la pubertad las espermatogonias sufren numerosas rondas de división mitótica, de modo que una célula hija renueva la población de citoblastos de tipo A y la otra genera espermatogonias de tipo B. Al cabo de varias divisiones mitóticas las espermatogonias de tipo B (ADN 2N) entran en la primera división meiótica, momento en el cual se denominan *espermatocitos primarios*. Durante la profase, cada espermatocito primario posee un complemento completo de cromosomas duplicados (ADN 4N). Cada espermatocito primario se divide en dos espermatocitos secundarios, cada uno con un número haploide de cromosomas duplicados (ADN 2N). El espermatocito secundario entra en la segunda división meiótica produciendo dos espermátides, cada una con un número haploide de cromosomas no duplicados (ADN 1N). La maduración posterior de las espermátides da lugar a espermatozoides (espermatozoides maduros). Obsérvese que un espermatocito primario da lugar a cuatro espermatozoides.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

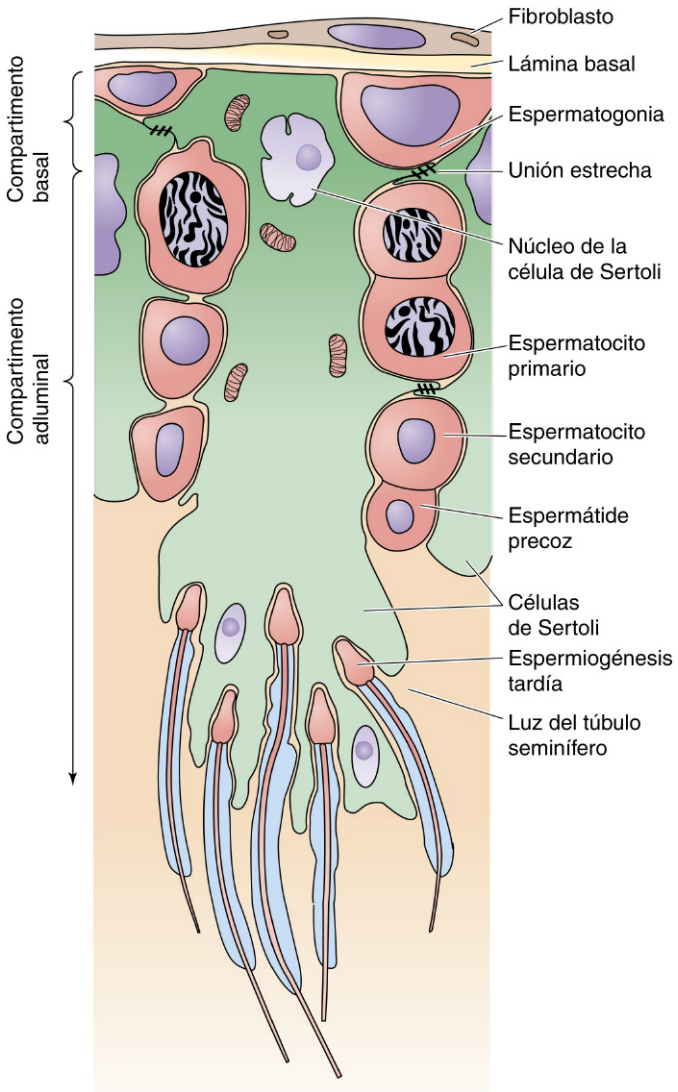


Figura 54-8 Interacción de las células de Sertoli y el esperma. Esta figura es una visión amplificada idealizada de una porción de la pared de un túbulo seminífero (v. fig. 54-1C). Una sola célula de Sertoli se extiende desde la lámina basal a la luz del túbulo seminífero. Las células de Sertoli colindantes están conectadas mediante uniones estrechas y rodeadas por células germinales en desarrollo. Desde la lámina basal a la luz del túbulo se produce una maduración gradual de las células germinales.

La liberación de espermatozoides desde la célula de Sertoli se denomina **espermiación.** Las espermátides van moviéndose progresivamente hacia la luz del túbulo y finalmente pierden contacto con la célula de Sertoli después de la espermiación (cuadro 54-2).

La maduración de los espermatozoides se produce en el epidídimo

Los túbulos seminíferos se abren en un entramado de túbulos llamado **rete testis** que sirve como reservorio del esperma. La rete testis está conectada al epidídimo a través de los **conductillos eferentes** (v. pág. 1078), que se localizan cerca del polo superior del testículo. El **epidídimo** es un conducto único sumamente curvado de 4 a 5 cm de longitud situado en la cara posterior del testículo. Desde el punto de vista anatómico puede dividirse en tres regiones: la cabeza (el segmento más próximo al testículo), el cuerpo y la cola (v. fig. 54-1C).

CUADRO 54-2 Síndrome de solo células de Sertoli

Los médicos han descrito un grupo de varones virilizados con normalidad cuyos testículos eran bilateralmente pequeños y cuyos eyaculados no contenían espermatozoides (azoospermia). Los túbulos seminíferos estaban revestidos de células de Sertoli pero mostraban una ausencia completa de células germinales. El síndrome de solo células de Sertoli (o aplasia de células germinales) supone el 10-30% de la infertilidad masculina secundaria a azoospermia y puede deberse a un defecto de un solo gen o bien ser adquirido (p. ej., como resultado de orquitis, alcoholismo o sustancias tóxicas). La función de las células de Leydig suele estar preservada. La testosterona plasmática y los valores de LH suelen ser normales mientras que las cifras de FSH suelen estar elevadas, aunque no siempre. No está claro por qué están elevados los valores de FSH en estos varones. Dicha elevación se debe a la ausencia de células germinales o a una secreción subóptima de inhibina desde las células de Sertoli, puesto que la inhibina es un potente inhibidor de la FSH a nivel de la hipófisis anterior. Pueden observarse segmentos de túbulos con solo células de Sertoli en cuadros como la orquitis o tras la exposición a sustancias tóxicas para las gónadas. Sin embargo, por lo general estos individuos presentan una espermatogénesis funcional en otros túbulos seminíferos.

TABLA 54-2 Aspectos de la maduración del espermatozoide en el epidídimo

Aumento progresivo de la motilidad anterógrada
Aumento de la capacidad de fecundación
Maduración del acrosoma
Reorganización molecular de la membrana plasmática:
Lípidos (estabilización de la membrana plasmática)
Proteínas (pérdida además de adquisición de proteínas nuevas)
Capacidad para adherirse a la zona pelúcida
Adquisición de receptores para proteínas de la zona pelúcida
Aumento de enlaces disulfuro entre residuos de cisteína en nucleoproteínas del espermatozoide
Regionalización topográfica de residuos glucosídicos
Acumulación de residuos manosilados en la membrana plasmática periacrosomal
Disminución del citoplasma y del volumen celular

Los espermatozoides son esencialmente inmóviles al finalizar la espermiogénesis. De este modo, su transferencia desde los túbulos seminíferos hasta la red testicular es pasiva. Las secreciones fluyen a través del epidídimo gracias a la acción ciliar del epitelio luminal y a la contracción de elementos de músculo liso de la pared del conductillo eferente. Así pues, el transporte del esperma a través del sistema ductal también es principalmente pasivo. Después de abandonar los testículos el esperma tarda 12 a 26 días en viajar a través del epidídimo y aparecer en el eyaculado. El tiempo de tránsito epididimario para los varones de 20 a 80 años no difiere mucho.

Los espermatozoides se almacenan en el epidídimo, donde sufren un proceso de maduración antes de ser capaces de alcanzar una motilidad progresiva y capacidad de fecundar (tabla 54-2). Los

booksmedicos.org

booksmedicos.org

espermatozoides liberados en el eyaculado son completamente móviles y capaces de fecundar, mientras que los espermatozoides obtenidos directamente de los testículos tienen una inmadurez de tal grado que son incapaces de atravesar el óvulo. Sin embargo, estos espermatozoides inmaduros pueden fecundar si se inyectan directamente en el óvulo. Los espermatozoides sufren cambios en su motilidad, metabolismo y morfología durante su maduración en el epidídimo. N54-8 Los espermatozoides derivados de la cabeza (caput) del epidídimo (v. fig. 54-1*C*) a menudo son incapaces de fecundar a los huevos, mientras que proporciones más grandes de espermatozoides capturados desde el cuerpo sí son fértiles. Los espermatozoides obtenidos de la cola del epidídimo o de los conductos deferentes casi siempre tienen capacidad de fecundación.

El epidídimo desemboca en los **conductos deferentes,** que son responsables del movimiento de los espermatozoides a lo largo de dicho trayecto. Los conductos deferentes contienen capas musculares bien desarrolladas que facilitan el movimiento de los espermatozoides. Los conductos deferentes pasan a través del canal inguinal, atraviesan el uréter y continúan en dirección medial hasta la cara posterior e inferior de la vejiga urinaria, donde se unen a un conducto que surge desde la **vesícula seminal;** en conjunto forman el conducto eyaculador. El **conducto eyaculador** penetra en la porción prostática de la uretra después de pasar a través de la próstata. Los espermatozoides se almacenan en el epidídimo y también en el extremo proximal de los conductos deferentes. Todas estas estructuras accesorias dependen de los andrógenos secretados por los testículos para su completo desarrollo funcional.

Los espermatozoides son las únicas células con motilidad independiente en el cuerpo humano

Los espermatozoides son células sumamente especializadas que constan de una cabeza, una porción intermedia y una cola (fig. 54-9). La **cabeza** contiene el núcleo y en esencia está desprovista de citoplasma, el cual se pierde durante la espermatogénesis. El número haploide de cromosomas se empaqueta en el interior del núcleo en forma de fibras de cromatina intensamente enrolladas. El segmento anterior de la cabeza contiene el **acrosoma,** que descansa enfrente y alrededor de los dos tercios anteriores del núcleo del espermatozoide, de forma parecida a como encaja un casco de moto en la cabeza de un motorista. El acrosoma es en esencia una vesícula secretora grande que se origina en el complejo de Golgi en la espermátide y que contiene enzimas que facilitarán la penetración del óvulo. La **porción intermedia** es la maquinaria del espermatozoide. Consta de varias mitocondrias dispuestas en espirales alrededor de un eje filamentoso. La energía para la motilidad del espermatozoide procede del metabolismo de la fructosa presente en el líquido seminal. El eje filamentoso en la porción intermedia establece una conexión con la cola. La **cola** es un flagelo especializado impulsado por la porción intermedia que ejecuta movimientos rápidos a modo de latigazos que propulsan a la célula hacia delante.

Las glándulas sexuales masculinas accesorias, las vesículas seminales, la próstata y las glándulas bulbouretrales producen plasma seminal

Solamente el 10% del volumen del **semen** (es decir, el líquido seminal) son espermatozoides. La concentración normal de espermatozoides es de más de 20 millones por mililitro y el volumen eyaculado normalmente es de algo más de 2 ml. El contenido normal del eyaculado varía entre 150 y 600 millones de espermatozoides.

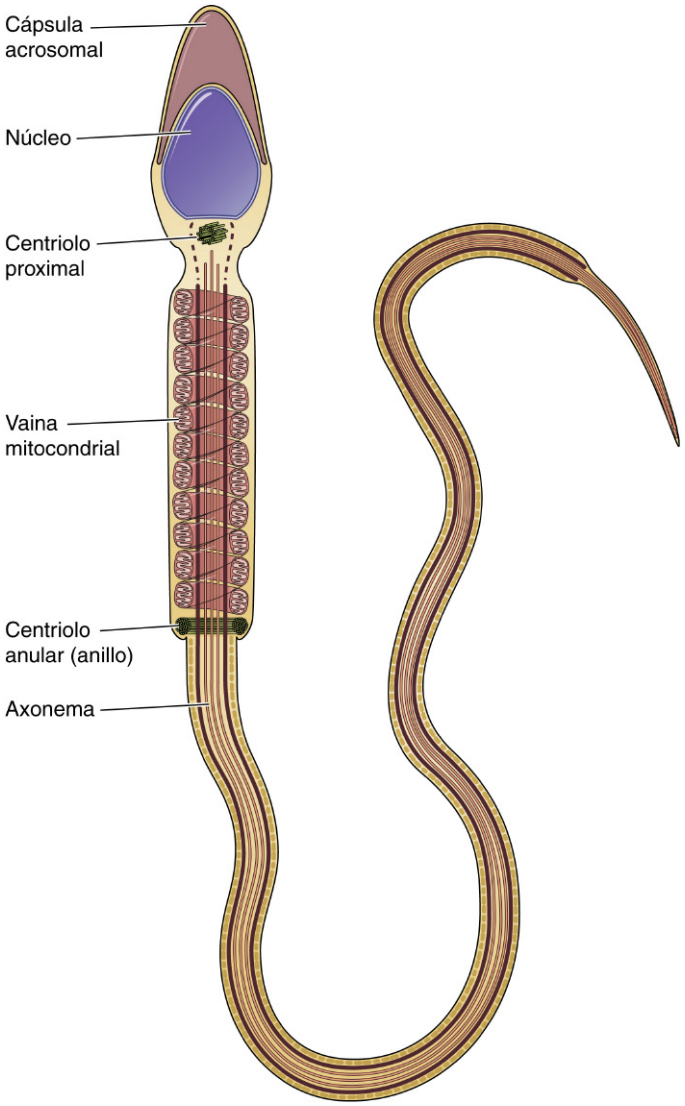


Figura 54-9 Anatomía de un espermatozoide.

TABLA 54-3 Valores normales de parámetros del semen

PARÁMETRO	VALOR
Volumen de eyaculado	2-6 ml
Viscosidad	Licuefacción en 1 hora
pH	7-8
Recuento	≥20 millones/ml
Motilidad	≥50%
Morfología	60% normal

Aparte de los espermatozoides, el resto del semen (es decir, el 90%) es **plasma seminal,** un líquido extracelular del semen (tabla 54-3). Durante su desplazamiento a través de los testículos y el epidídimo los espermatozoides van acompañados de muy poca cantidad de plasma seminal. Este plasma se origina principalmente en glándulas accesorias (vesículas seminales, glándula prostática y glándulas bulbouretrales). Las vesículas seminales contribuyen con casi el 70% del volumen de semen.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N54-8 Maduración de los espermatozoides

Colaboración de Ervin Jones

La mayor parte de los cambios que ocurren a los espermatozoides en el interior del epidídimo tienen que ver con la adquisición de **motilidad.** Los espermatozoides aislados de la cabeza del epidídimo muestran patrones de motilidad inconsistentes, desde inmovilidad hasta movimientos sumamente aleatorios del flagelo. A medida que el espermatozoide avanza a través del epidídimo se produce una progresión anterógrada rápida y se reduce la flexión aleatoria de la cola; estos cambios son los que se observan en primer lugar en unos pocos espermatozoides obtenidos del cuerpo y suponen el patrón predominante en los obtenidos de la cola de los conductos deferentes. La motilidad es un requisito imprescindible para la fertilidad; puede sospecharse que la adquisición de una motilidad anterógrada progresiva sea sobre todo una función de la maduración de los espermatozoides.

También ocurren **cambios bioquímicos** a medida que el espermatozoide avanza por el epidídimo. Se ha sugerido que enzimas unidas a la membrana desempeñan un papel en la modificación de la superficie de los espermatozoides durante el tránsito epididimario. Las concentraciones de proteínas totales disminuyen a más de la mitad en los espermatozoides, pero permanecen invariables en el líquido epididimario durante su tránsito por el epidídimo. Además, parece que las proteínas derivadas del testículo son eliminadas de la superficie del espermatozoide durante la maduración epididimaria para ser reemplazadas por péptidos de peso molecular bajo. Estos péptidos nuevos aparecen casi de manera simultánea con el desarrollo de la motilidad anterógrada progresiva.

Los espermatozoides también sufren **cambios nucleares** a su paso por el epidídimo. Las proteínas nucleares desempeñan un papel en la morfogénesis y en la estabilización de la cabeza del espermatozoide. La tinción de protamina aumenta a medida que los espermatozoides pasan desde la rete testis al cuerpo del epidídimo y más tarde disminuye bruscamente. Estas observaciones, tomadas en conjunto, subrayan la relevancia del epidídimo para la maduración de los espermatozoides, un requisito indispensable para la adquisición de capacidad de fecundación.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Aparte de los espermatozoides el 20% restante representa líquidos epididimarios, así como secreciones de la glándula prostática y de las glándulas bulbouretrales. Sin embargo, la composición del líquido que sale por el meato uretral durante la eyaculación no es uniforme. El primer líquido en salir es una mezcla de secreciones prostáticas y espermatozoides con líquido epididimario. Las emisiones posteriores suelen estar compuestas principalmente de secreciones procedentes de las vesículas seminales. La primera porción del eyaculado es la que contiene la densidad más elevada de espermatozoides y normalmente contiene el mayor porcentaje de espermatozoides móviles.

El plasma seminal es isotónico. El pH en la luz del epidídimo es relativamente ácido (6,5 a 6.8) como resultado de la secreción de H^+ desde células claras análogas a las células intercaladas en la nefrona (v. pág. 729). El pH final del plasma seminal se eleva hasta un valor de 7,3 a 7,7 al añadirse secreciones relativamente alcalinas de las vesículas seminales. Por lo general, los espermatozoides toleran mejor la alcalinidad que la acidez. Un pH cercano a la neutralidad o ligeramente mayor será el óptimo para la movilidad y la supervivencia de los espermatozoides en el ser humano y en otras especies.

El plasma seminal contiene una gran variedad de azúcares e iones. Las glándulas accesorias contribuyen aportando fructosa y ácido cítrico y sus concentraciones varían en función del volumen de semen eyaculado. La **fructosa** se produce en las vesículas seminales. En un varón con oligospermia (es decir, una cantidad escasa de espermatozoides al día) y un volumen eyaculado bajo (recuérdese que más de la mitad del eyaculado procede de las vesículas seminales) la ausencia de fructosa sugiere una obstrucción o una atresia de las vesículas seminales. En el plasma seminal humano también podemos encontrar ácido ascórbico y restos del complejo de la vitamina B. La próstata libera un factor que contiene azúcares, sulfato y un derivado de la vitamina E y que actúa impidiendo la aglomeración de las cabezas de los espermatozoides. Además, el semen humano contiene concentraciones elevadas de colina y espermina, y también es rico en Ca^{2+}, Na^+, Mg^{2+}, K^+, Cl^-, Zn^{2+} y fósforo. Las concentraciones de Zn^{2+} y Ca^{2+} son más altas en el semen que en cualquier otro líquido y en la mayoría de los tejidos. Los iones de calcio estimulan la motilidad de los espermatozoides epididimarios inmaduros, pero inhiben la motilidad de los espermatozoides en eyaculados obtenidos de seres humanos. Parece que la menor respuesta del espermatozoide al Ca^{2+} y la adquisición de una motilidad progresiva son funciones de la maduración epididimaria.

El semen también contiene aminoácidos libres, polipéptidos de peso molecular bajo y proteínas. Los aminoácidos libres, que probablemente surgen de la degradación de la proteína una vez que se ha eyaculado el semen, pueden proteger a los espermatozoides al captar metales pesados tóxicos o al impedir la aglutinación de proteínas.

El semen humano se coagula inmediatamente tras la eyaculación. La coagulación va seguida de licuefacción, que aparentemente se debe a enzimas proteolíticas contenidas en las secreciones prostáticas. La secreción prostática es rica en fosfatasa ácida. El sustrato natural para la fosfatasa ácida es la fosforilcolina procedente de las vesículas seminales. En el semen humano también hay hialuronidasa, aunque aún no está claro su papel funcional. La hialuronidasa no es un producto de las glándulas accesorias, sino más bien está contenida en el citoplasma del espermatozoide y es liberada rápidamente al plasma seminal. La hialuronidasa puede desempeñar algún cometido en facilitar la penetración del ovocito por parte del espermatozoide gracias a su capacidad para despolimerizar ácido hialurónico. N54-9

ACTO SEXUAL MASCULINO

Los esteroides sexuales influyen sobre el sistema nervioso central, incluso intraútero, y desempeñan cometidos importantes en la determinación y la regulación de patrones complejos de conducta sexual. Sin embargo, la conducta reproductora es extraordinariamente compleja y está influenciada por numerosos factores, aparte de los esteroides sexuales, como la constitución genética de cada persona, los contactos sociales y la edad a la cual las hormonas ejercen sus efectos. En este subcapítulo describimos la neurofisiología del acto sexual masculino.

Las divisiones simpática y parasimpática del sistema nervioso autónomo controlan el sistema genital masculino

Los testículos, el epidídimo, las glándulas accesorias masculinas y el tejido eréctil del pene (cuerpos cavernoso y esponjoso) reciben inervación doble desde los ramos simpático y parasimpático del sistema nervioso autónomo (SNA; v. págs. 340-341). El pene también recibe inervación eferente (es decir, motora) y aferente (es decir, sensitiva) somática a través del nervio pudendo (S2 a S4).

División simpática del SNA Como se comentó en el capítulo 14, las **neuronas simpáticas** preganglionares se originan en los segmentos toracolumbares de la médula espinal (T1 a T12, L1 a L3; v. fig. 14-4). En el caso de la porción inferior de la cadena simpática (T5 e inferior) las fibras preganglionares pueden pasar a través del tronco simpático paravertebral y a continuación a través de nervios esplácnicos hasta una serie de plexos y ganglios prevertebrales (v. más adelante). Una vez en el interior de estos plexos y ganglios la fibra preganglionar puede: 1) establecer sinapsis con la célula posganglionar, o 2) pasar a un plexo o ganglio más caudal sin realizar la sinapsis.

Las fibras nerviosas eferentes simpáticas (motoras) destinadas a los órganos sexuales masculinos se originan a partir de cinco plexos nerviosos prevertebrales primarios (fig. 54-10): los plexos celíaco, mesentérico superior, mesentérico inferior, hipogástrico superior e hipogástrico inferior o plexos pélvicos. El **plexo celíaco** tiene interés en la descripción de los órganos sexuales masculinos, ya que las fibras simpáticas preganglionares pasan a través de este plexo en su camino hacia plexos más caudales. El plexo **mesentérico superior** descansa en la cara ventral de la aorta. Las fibras preganglionares procedentes del plexo celíaco pasan a través del plexo mesentérico superior en su camino hacia plexos más caudales.

La mayor parte de las fibras simpáticas preganglionares pasa desde el plexo mesentérico superior al plexo **mesentérico inferior,** aunque algunos de los nervios pasan directamente al plexo hipogástrico. El **plexo hipogástrico superior** es un entramado de nervios localizado distalmente a la bifurcación de la aorta. El **plexo hipogástrico inferior** o **pélvico** recibe inervación simpática desde el nervio hipogástrico.

Aparte de estos cinco plexos merece la pena señalar otros dos ganglios pequeños de interés. El **ganglio espermático** se localiza cerca del origen de la arteria testicular desde la aorta. El ganglio espermático recibe fibras directamente desde los nervios simpáticos lumbares y desde ramos de otros ganglios. El **ganglio hipogástrico** (o pélvico) se localiza en la unión de los troncos nerviosos hipogástrico y pélvico.

División parasimpática del SNA Las **neuronas parasimpáticas** preganglionares relacionadas con el sistema reproductor masculino se originan en los segmentos sacros de la médula espinal (S2 a S4;

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N54-9 Obstrucción ductal congénita y adquirida

Colaboración de Ervin Jones

La obstrucción ductal genital puede ser congénita o debida a una ausencia o una anomalía estructural ductal, o bien puede ser secundaria a una estenosis, una infección o a una vasectomía. La obstrucción ductal genital se diagnostica en el 7% de los varones infértiles. Una causa inusual de infertilidad masculina es la **ausencia congénita de los conductos deferentes,** que supone hasta el 50% de los casos de obstrucción ductal congénita. Estos pacientes presentan por lo general eyaculados azoospérmicos con un volumen escaso. La ausencia congénita de los conductos deferentes es frecuente en los pacientes con fibrosis quística (FQ) y a veces es la única manifestación de este cuadro.

Las **anomalías epididimarias** van desde la presencia de un epidídimo incompleto hasta la presencia exclusiva de porciones pequeñas del epidídimo; además, suelen estar ausentes las vesículas seminales. Parece que la espermatogénesis es normal, puesto que en las muestras de biopsia testiculares se demuestra la presencia de células germinales en varios estadios del desarrollo. La obstrucción del epidídimo también puede deberse a una epididimitis gonocócica o tuberculosa. La viruela y la filariasis son causas frecuentes de obstrucción ductal en áreas donde estas enfermedades son endémicas. Las secreciones espesas pueden obstruir el epidídimo en varones con síndrome de Young o con FQ.

La **vasectomía electiva,** una intervención quirúrgica simple en la que se extirpa un pequeño segmento de los conductos deferentes para garantizar la infertilidad masculina, es en la actualidad la causa más importante de obstrucción ductal.

La azoospermia en los varones con testículos normales es el sello distintivo de la obstrucción ductal genital. Sin embargo, cuando se examinan al microscopio muestras de testículos de hombres que se han sometido a vasectomías se observa fibrosis intersticial hasta en el 20% de los casos. Este grupo exhibe una fertilidad baja tras la reversión electiva de sus vasectomías. Al examinar los túbulos seminíferos se aprecia un aumento de grosor de la pared del túbulo, un aumento del área de sección transversal tubular y una disminución del número de células de Sertoli. Los valores de testosterona y de gonadotropinas son normales en la mayoría de los pacientes con obstrucción ductal.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

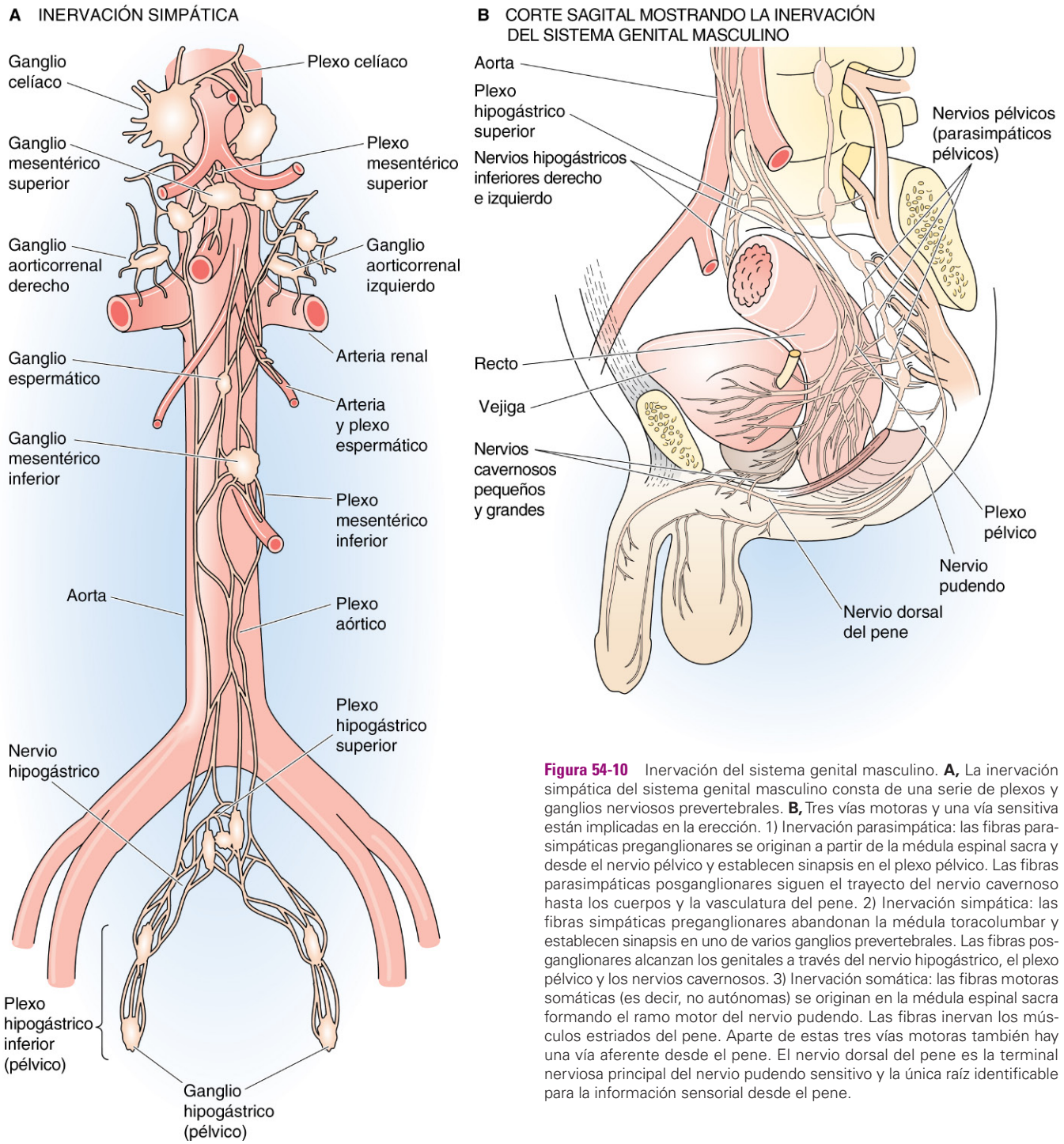


Figura 54-10 Inervación del sistema genital masculino. **A,** La inervación simpática del sistema genital masculino consta de una serie de plexos y ganglios nerviosos prevertebrales. **B,** Tres vías motoras y una vía sensitiva están implicadas en la erección. 1) Inervación parasimpática: las fibras parasimpáticas preganglionares se originan a partir de la médula espinal sacra y desde el nervio pélvico y establecen sinapsis en el plexo pélvico. Las fibras parasimpáticas posganglionares siguen el trayecto del nervio cavernoso hasta los cuerpos y la vasculatura del pene. 2) Inervación simpática: las fibras simpáticas preganglionares abandonan la médula toracolumbar y establecen sinapsis en uno de varios ganglios prevertebrales. Las fibras posganglionares alcanzan los genitales a través del nervio hipogástrico, el plexo pélvico y los nervios cavernosos. 3) Inervación somática: las fibras motoras somáticas (es decir, no autónomas) se originan en la médula espinal sacra formando el ramo motor del nervio pudendo. Las fibras inervan los músculos estriados del pene. Aparte de estas tres vías motoras también hay una vía aferente desde el pene. El nervio dorsal del pene es la terminal nerviosa principal del nervio pudendo sensitivo y la única raíz identificable para la información sensorial desde el pene.

v. fig. 14-4). Estas fibras pasan a través del nervio pélvico hasta el plexo pélvico, donde establecen sinapsis con neuronas parasimpáticas posganglionares.

Aferencias viscerales Todos los trayectos nerviosos descritos contienen fibras sensitivas (v. fig. 14-2). Estas fibras: 1) discurren con los nervios pélvicos hasta la raíz dorsal de la médula espinal; 2) viajan con los nervios sacros hasta el tronco simpático y después ascienden en el tronco simpático hasta la médula espinal, o 3) viajan junto al nervio hipogástrico y ascienden hasta plexos prevertebrales más rostrales y a continuación hasta la médula espinal.

Las principales funciones de la inervación motora de las glándulas accesorias masculinas son el control de la contracción del músculo liso, el tono vascular y la actividad secretora epitelial.

La erección está fundamentalmente bajo el control parasimpático

La relajación de los músculos lisos de los cuerpos cavernosos y del cuerpo esponjoso durante la erección permite la entrada de sangre para rellenar el intersticio de estos cuerpos y dar lugar a un aumento del volumen y de la rigidez. Las acciones vasculares

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

de los músculos lisos de los cuerpos y los músculos estriados perineales están coordinadas. Por ejemplo, la contracción de los músculos estriados que recubren los reservorios vasculares del bulbo peneano aumenta la presión de la sangre sobre los cuerpos eréctiles y promueve un aumento de la rigidez. N54-10 Las tres vías eferentes principales (es decir, motoras) para la regulación de la erección del pene son parasimpáticas (nervio pélvico), simpáticas (nervio hipogástrico) y somáticas (nervio pudendo). Los dos cuerpos cavernosos y el cuerpo esponjoso suelen estar coordinados en su erección (es decir, tumescencia) y detumescencia. Sin embargo, suelen actuar independientemente, puesto que sus sistemas vascular y neuroefector son relativamente independientes.

Inervación parasimpática La primera vía y la más importante para la erección es la división parasimpática del SNA. Estas fibras derivan de las porciones lumbar y sacra de la médula espinal y discurren a través del *nervio pélvico,* el *plexo pélvico* y el *nervio cavernoso* hasta los cuerpos y la vasculatura del pene (v. fig. 54-10). Esta vía es casi en su totalidad parasimpática, aunque aparentemente también transporta algunas fibras simpáticas (v. más adelante). La actividad parasimpática da lugar a vasodilatación de vasos sanguíneos peneanos, con lo cual aumenta el flujo sanguíneo hacia el tejido cavernoso e ingurgitan el órgano con sangre. Los terminales posganglionares parasimpáticos liberan acetilcolina (ACh) y óxido nítrico (NO) en el tejido eréctil, de forma parecida al sistema comentado en la figura 14-11. En primer lugar, la ACh se une a receptores muscarínicos M_3 en las células endoteliales. A través de los $G\alpha_q$ estos receptores darían lugar a la estimulación de la PLC, a un aumento de la $[Ca^{2+}]_i$, a la activación de la sintetasa de NO y a la liberación local de NO (v. pág. 66). En segundo lugar, los terminales nerviosos también pueden liberar directamente NO. Independientemente de la fuente de NO, este gas difunde a la célula del músculo liso vascular donde estimula a la guanilato ciclasa para generar GMPc, el cual a su vez causa vasodilatación (v. tabla 20-8; cuadro 54-3).

Inervación simpática La segunda vía, que parece ser completamente **simpática,** sale de la médula espinal toracolumbar. Las fibras preganglionares discurren entonces a través del nervio esplácnico menor, la cadena simpática y el ganglio mesentérico inferior. Las fibras posganglionares alcanzan los genitales a través del *nervio hipogástrico,* el *plexo pélvico* y los *nervios cavernosos* (v. más adelante). La actividad simpática tónica contribuye a la *flacidez* del pene. Un descenso del tono simpático durante la erección permite que se relajen los cuerpos, lo cual contribuye a la tumescencia.

Inervación somática La tercera vía es la rama motora del nervio pudendo. Son fibras principalmente **somáticas** (es decir, no autónomas) que se originan en la médula espinal sacra e inervan a los músculos estriados del pene. La contracción del músculo estriado isquiocavernoso durante la fase final de la erección aumenta la presión en el interior de los cuerpos cavernosos hasta valores que son incluso mayores que los de la presión arterial sistémica. La contracción del músculo estriado bulboesponjoso aumenta la ingurgitación del cuerpo esponjoso y de este modo la del glande del pene, bombeando sangre hacia arriba desde el bulbo peneano situado por debajo de este músculo. Los seres humanos aparentemente dependen menos de sus músculos estriados peneanos para alcanzar y mantener la erección. Sin embargo, estos músculos están activos durante la eyaculación y contribuyen a la fuerza de expulsión del semen.

CUADRO 54-3 Disfunción eréctil

Sildenafilo, vardenafilo y tadalafilo son fármacos por vía oral que se toleran razonablemente bien para tratar la disfunción eréctil. Los varones con disfunción eréctil experimentan una mejoría significativa en la rigidez y la duración de las erecciones después del tratamiento con estos fármacos.

Como se señala en el texto, el tono del músculo liso del cuerpo cavernoso humano está regulado por la síntesis y la liberación de NO, el cual eleva la $[GMPc]_i$ en las células del músculo liso vascular, relajando por tanto al músculo liso y dando lugar a vasodilatación y erección. La degradación del GMPc por una fosfodiesterasa de tipo 5 específica de la GMPc limita el grado de vasodilatación y, en el caso del pene, limita la erección. Sildenafilo, vardenafilo y tadalafilo son inhibidores de la fosfodiesterasa de tipo 5 de la GMPc sumamente selectivos y de este modo elevan la $[GMPc]_i$ en el músculo liso y mejoran la erección en los varones con disfunción eréctil.

Los fármacos son atractivos porque son eficaces y beneficiosos para la mayoría de los varones con una erección insuficiente. Estos fármacos solo estimulan la erección durante el despertar sexual y por tanto tienen un efecto bastante natural. Pueden tomarse 1 hora antes de la actividad sexual planeada.

Uno de los efectos adversos de sildenafilo, es la «visión azulada», una consecuencia del efecto de la inhibición de la fosfodiesterasa específica de la GMPc en la retina. En aquellos que toman otros vasodilatadores, sildenafilo puede dar lugar a muerte súbita. En las mujeres, sildenafilo puede mejorar la función sexual al aumentar el riego sanguíneo a las glándulas secretoras accesorias (v. págs. 1108 y 1127).

Las neuronas posganglionares liberan otros neurotransmisores no adrenérgicos y no colinérgicos (v. pág. 543), como el NO, que también contribuyen al proceso eréctil.

Inervación aferente El pene posee también una vía aferente. El nervio dorsal del pene, división del nervio pudendo, es la única raíz identificable para la información sensitiva táctil desde el pene.

La emisión está principalmente bajo el control simpático

El término **emisión** seminal hace referencia al movimiento del eyaculado hacia la porción prostática o proximal de la uretra. En ciertas circunstancias el líquido seminal se escapa de forma episódica o continua desde la uretra peneana; esta acción también se denomina emisión. La emisión es el resultado de contracciones peristálticas de la porción ampular de los conductos deferentes, las vesículas seminales y los músculos lisos prostáticos. Estas acciones se acompañan de constricción del esfínter interno de la vejiga, que está bajo el control simpático (v. pág. 736); dicha constricción del esfínter impide la eyaculación retrógrada del esperma hacia la vejiga urinaria (v. cuadro 54-3).

Las contracciones rítmicas implicadas en la emisión se deben a la contracción del músculo liso. Al contrario de lo que sucede en otros sistemas orgánicos viscerales, las células del músculo liso de los conductos masculinos y de las glándulas accesorias no pueden establecer contacto entre sí y muestran un acoplamiento electrotónico limitado. Las células individuales del músculo liso están inervadas directamente en las glándulas accesorias masculinas y tienen solo una actividad espontánea limitada (v. pág. 243). Esta combinación permite una respuesta rápida, potente y coordinada a la estimulación nerviosa.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N54-10 Contribuciones no vasculares a la erección

Colaboración de Ervin Jones

El músculo estriado también contribuye a la erección. La contribución del músculo esquelético varía de una especie a otra, pero desempeña un papel menor en los seres humanos donde las erecciones son puramente vasculares.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Actividad motora del sistema ductal A lo largo del sistema de conductos masculinos se produce una gradación entre las dos formas de actividad del músculo liso. Los conductillos eferentes y las regiones proximales del epidídimo están poco inervadas pero muestran contracciones espontáneas que pueden incrementarse a través de sustancias adrenérgicas que actúen sobre receptores adrenérgicos α. Por el contrario, el extremo distal del epidídimo y los conductos deferentes normalmente están quiescentes hasta que reciben la estimulación nerviosa durante el proceso de eyaculación. La contracción del músculo liso del epidídimo distal, los conductos deferentes y las glándulas accesorias se produce en respuesta a la estimulación de fibras *simpáticas* en el nervio hipogástrico y a la liberación de noradrenalina. De hecho, una inyección intravenosa de adrenalina o de noradrenalina puede inducir la emisión seminal, mientras que la simpatectomía química selectiva o un antagonista adrenérgico pueden inhibir la emisión seminal. No está del todo claro el papel de la inervación *parasimpática* de la musculatura de estos conductos y de las glándulas accesorias en el varón. Las fibras parasimpáticas pueden estar implicadas preferencialmente en la actividad muscular basal durante la erección (es decir, antes de la eyaculación) y durante la micción.

Actividad secretora de las glándulas accesorias El efecto de la inervación autónoma sobre la actividad secretora de los epitelios de las glándulas accesorias masculinas se ha estudiado a fondo. La estimulación eléctrica de los nervios pélvicos (parasimpáticos) induce secreciones copiosas. El ritmo secretor depende de la frecuencia de la estimulación y puede bloquearse con atropina, un inhibidor competitivo de los receptores muscarínicos de ACh. Los fármacos colinérgicos inducen la formación de cantidades copiosas de secreciones cuando se administran por vía sistémica. Las secreciones procedentes de las glándulas bulbouretrales también contribuyen al eyaculado. Las glándulas bulbouretrales no almacenan secreciones sino que las producen durante el coito. La actividad secretora de las glándulas bulbouretrales parece estar también bajo el control colinérgico, puesto que la administración de atropina provoca una inhibición notoria de la secreción desde ellas.

El control de la actividad motora y de la actividad secretora de las glándulas accesorias es complejo e implica tanto a la división simpática como a la parasimpática del SNA. El sistema nervioso central inicia y coordina todas estas actividades (cuadro 54-4).

La eyaculación está bajo el control de un reflejo espinal

Como ya hemos comentado, la emisión seminal transporta semen hasta la porción proximal (posterior) de la uretra. La **eyaculación** es la expulsión forzada de este semen desde la uretra. Normalmente, la eyaculación es una reacción refleja desencadenada por la entrada de semen desde la uretra prostática a la uretra bulbar. Así pues, la emisión fija el estado para la eyaculación. El proceso eyaculador es un reflejo medular espinal, si bien está bajo un control cerebral considerable. Los impulsos aferentes (es decir, sensitivos) alcanzan la médula espinal sacra (S2 a S4) y desencadenan una actividad eferente en las motoneuronas somáticas que discurre a través del nervio pudendo. Las contracciones rítmicas resultantes de los músculos estriados del área perineal, incluyendo a los músculos del suelo de la pelvis así como a los músculos isquiocavernoso y bulboesponjoso, propulsan con fuerza el semen a través de la uretra por el orificio o meato externo. Asimismo, las contracciones espasmódicas de los músculos de las caderas y del esfínter anal suelen acompañar a la eyaculación.

El **orgasmo** es un término que suele restringirse a la culminación de la excitación sexual y por lo general se aplica tanto a varones como a mujeres. El orgasmo es la correlación cognitiva de la eyaculación en el varón humano. Aunque es una sensación agradable que acompaña a la eyaculación y que aún no se comprende del todo, claramente es un fenómeno central más que uno periférico. N54-11

CUADRO 54-4 Eyaculación retrógrada

Como se señala en el texto, la emisión se acompaña normalmente de la constricción del esfínter uretral interno. La eyaculación retrógrada se produce cuando falla la constricción de este esfínter. Como resultado, el semen entra en la vejiga urinaria en lugar de pasar a la uretra. La eyaculación retrógrada debería sospecharse en aquellos pacientes que refieren una eyaculación ausente o de escaso volumen tras el orgasmo. La presencia de más de 15 espermatozoides por campo de alta potencia en muestras de orina obtenidas después de la eyaculación confirma la posibilidad de este trastorno.

La ausencia de emisión o la eyaculación retrógrada pueden deberse a cualquier proceso que interfiera la inervación de los conductos deferentes y del cuello vesical. Varios procesos médicos, como la diabetes mellitus (que puede ocasionar una neuropatía periférica) y la esclerosis múltiple, o el uso de sustancias farmacéuticas que interfieran en el tono simpático, pueden dar lugar a una eyaculación retrógrada. La eyaculación retrógrada también puede ocurrir como consecuencia de una afectación nerviosa asociada a ciertos procedimientos quirúrgicos, como una cirugía del cuello de la vejiga, la resección transuretral de próstata, la cirugía colorrectal y la disección ganglionar retroperitoneal. La eyaculación retrógrada por causas diferentes de la cirugía con afectación del cuello vesical puede tratarse con tratamiento farmacológico. Los fármacos simpaticomiméticos como la fentolamina (un agonista adrenérgico α), la efedrina (que potencia la liberación de noradrenalina) y la imipramina (que inhibe la recaptación de noradrenalina por los terminales presinápticos) pueden promover una eyaculación normal (es decir, anterógrada) aumentando el tono de los conductos deferentes (propulsando el líquido seminal) y del esfínter interno (evitando el movimiento retrógrado).

BIBLIOGRAFÍA

La lista de referencias está disponible en www.StudentConsult.com.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N54-11 Lesiones neuronales que afectan a la erección y la eyaculación

Colaboración de Ervin Jones

La disfunción eréctil suele asociarse a trastornos de los sistemas nerviosos central y periférico. Las enfermedades medulares y las neuropatías periféricas son de particular interés, y los efectos de las lesiones medulares se han estudiado con cierto detalle. La capacidad eréctil suele preservarse en los varones con lesiones de neuronas premotoras (neuronas que se proyectan desde el cerebro hasta la médula espinal; eTabla 54-1). En estos varones, en el 90-100% de los casos se producen erecciones reflexógenas, mientras que las erecciones psicogénicas no ocurren porque las vías desde el cerebro están bloqueadas. La eyaculación está más deteriorada en las lesiones de las motoneuronas superiores que en las de las inferiores, debido presumiblemente a la pérdida del componente psicógeno.

Un rasgo clínicamente importante de la segmentación medular de las raíces nerviosas (es decir, toracolumbar y lumbosacra) para la generación de la erección es que la lesión nerviosa raquídea o periférica puede afectar solamente a uno de los sistemas efectores. Como el sistema lumbosacro también transporta la mayoría de las aferencias peneanas, la erección en respuesta a la estimulación peneana (reflexógena) se ve más afectada por una lesión en la médula espinal inferior o en nervios que se proyectan desde allí. Las pruebas de varones con lesiones medulares en la región desde T10 a T12 han implicado a la vía simpática toracolumbar en la mediación de erecciones por estímulos sexuales recibidos a través de pares craneales o generados en el interior del cerebro en forma de recuerdos, fantasías o sueños. Los varones con lesiones de las motoneuronas inferiores carecen de erecciones reflexógenas. Sin embargo, en la mayoría de los varones con lesiones incompletas y en cerca del 25% de los varones con lesiones completas siguen produciéndose erecciones psicógenas. Sigue sin estar claro si la vía simpática es en condiciones normales la ruta principal para las erecciones psicógenas o si simplemente asume este papel cuando se han dañado las vías parasimpáticas lumbosacras.

eTABLA 54-1 Efectos de lesiones nerviosas sobre la erección y la eyaculación

LESIÓN	ERECCIÓN REFLEXÓGENA	ERECCIÓN PSICÓGENA	EFECTOS SOBRE LA EYACULACIÓN
Motoneurona superior	Presente	Ausente	Notablemente deteriorada
Motoneurona inferior	Ausente	Presente	Menos deteriorada

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

BIBLIOGRAFÍA

Libros y revisiones

Ackland JF, Schwartz NB, Mayo KE, Dodson RE. Nonsteroidal signals originating in the gonads. Physiol Rev 1992;72:731-87.

Akingbemi BT. Estrogen regulation of testicular function. Reprod Biol Endocrinol 2005;27:51-64.

Andersson K-E, Wagner G. Physiology of penile erection. Physiol Rev 1995;75:191-236.

de Kretser D. Molecular Biology of Reproductive Systems: Molecular Biology of the Male Reproductive System. London: Academic Press; 1993.

Giuliano F. Neurophysiology of erection and ejaculation. J Sex Med 2011;4(Suppl):310-5.

Hecht NB. Molecular mechanisms of male germ cell differentiation. Bioessays 1998;20:555-61.

Mather JP, Moore A, Li RH. Activins, inhibins, and follistatins: Further thoughts on a growing family of regulators. Proc Soc Exp Biol Med 1997;215:209-22.

Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, editors. Williams Textbook of Endocrinology. 12th ed. Philadelphia: Saunders; 2011.

Skinner MK. Cell-cell interaction in the testis. Endocrinol Rev 1991;12:45-77.

Walters KA, Simanainen U, Handelsman DJ. Molecular insights into androgen actions in male and female reproductive function from androgen receptor knockout models. Hum Reprod Update 2010;16(5):543-58.

Artículos de revista

Carter AJ, Ballard SA, Naylor AM. Effect of the selective phosphodiesterase type 5 inhibitor sildenafil on erectile dysfunction in the anesthetized dog. J Urol 1998;160:242-6.

Jones TM, Fang VS, Landau RL, Rosenfield R. Direct inhibition of Leydig cell function by estradiol. J Clin Endocrinol Metab 1978;47:1368-73.

Koraitim M, Schafer W, Melchior H, Lutzeyer W. Dynamic activity of bladder neck and external sphincter in ejaculation. Urology 1977;10:130-2.

Ludwig DG. The effect of androgen on spermatogenesis. Endocrinology 1950;46:453-81.

Ricci G, Perticarari S, Fragonas E, et al. Apoptosis in human sperm: Its correlation with semen quality and the presence of leukocytes. Hum Reprod 2002;17:2665-72.

Sofikitis N, Giotitsas N, Tsounapi P, et al. Hormonal regulation of spermatogenesis and spermiogenesis. J Steroid Biochem Mol Biol 2008;109(3–5):323-30.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CAPÍTULO 55

SISTEMA REPRODUCTOR FEMENINO

Sam Mesiano y Ervin E. Jones

El sistema reproductor femenino funciona para: 1) producir gametos haploides, **huevos;** 2) facilitar la **singamia,** o fecundación, entre un óvulo y un espermatozoide; 3) proporcionar un lugar para la **implantación** del embrión (si ocurre la singamia) y que se establezca la gestación; 4) proporcionar un entorno físico y aportar las necesidades nutricionales del feto en desarrollo y su nacimiento a tiempo, y 5) criar al recién nacido.

El sistema consta de gónadas (los ovarios), las trompas de Falopio, el útero y el cuello uterino, la vagina (fig. 55-1*A*), los genitales externos y las glándulas mamarias, y está controlado por hormonas producidas en el hipotálamo, la hipófisis y los ovarios. Las hormonas sexuales femeninas principales son los estrógenos (fundamentalmente estradiol) y progesterona, que se producen en los ovarios de manera cíclica y regulan el crecimiento y la función de las estructuras accesorias sexuales femeninas y el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios. La función del sistema reproductor femenino está regulada a la larga por hormonas producidas por el eje hipotalámico-hipofisario-gonadal bajo el control de centros cerebrales superiores. El sistema consta de interacciones de retroalimentación neuroendocrinas sincronizadas con precisión entre hormonas producidas por el hipotálamo y la hipófisis anterior y hormonas producidas por los ovarios. El resultado es la producción cíclica de gametos y la preparación de los órganos accesorios sexuales para el establecimiento de la gestación.

Los órganos reproductores femeninos constan de los ovarios y de órganos sexuales accesorios

Los ovarios están a ambos lados de la cavidad pélvica (v. fig. 55-1*A*). Cada uno está recubierto por una capa de células mesoteliales y consta de una médula interna y una corteza externa. La corteza del ovario en la mujer madura contiene folículos en desarrollo y cuerpos lúteos en diferentes estadios del desarrollo (v. fig. 55-1*B*). Estos elementos están diseminados por todo el estroma, que incluye tejido conjuntivo, células intersticiales y vasos sanguíneos. La **médula** consta de vasos sanguíneos grandes y de otros elementos estromales.

Los **órganos accesorios sexuales** femeninos son las trompas de Falopio, el útero, la vagina y los genitales externos. Las **trompas de Falopio** proporcionan una ruta para el transporte de los huevos desde el ovario hasta el útero. El extremo distal de las trompas de Falopio se expande en forma de un infundíbulo que finaliza en numerosas fimbrias. Las fimbrias y el resto de las trompas de Falopio están revestidas de células epiteliales, la mayor parte de las cuales tienen cilios que se mueven hacia el útero. La actividad de estos cilios y las contracciones de la pared de la trompa de Falopio, sobre todo en el período periovulación, facilitan el transporte del ovocito. Entre las células ciliadas hay una serie de células secretoras que producen líquido y nutrientes para el ovocito y los espermatozoides, y también para el cigoto que pueda aparecer como consecuencia de la fecundación en las trompas de Falopio.

El **útero** es un órgano muscular complejo en forma de pera que está suspendido por una serie de ligamentos de soporte. Está compuesto de un fondo, un cuerpo y una porción caudal estrecha llamada **cuello uterino** o **cérvix.** La superficie externa del útero está recubierta de serosa, mientras que el interior del útero, o **endometrio,** consta de tejido glandular complejo y estroma. La gran mayoría de la pared uterina consta de un músculo liso especializado llamado **miometrio** que descansa entre el endometrio y la serosa uterina. El útero se continúa con la vagina a través del canal cervical. El cuello cervical consta de tejido conjuntivo fibroso denso y células del músculo liso. Las glándulas que revisten el canal cervical producen una secreción rica en azúcares cuya viscosidad depende de los estrógenos y la progesterona.

La **vagina** humana tiene unos 10 cm de largo y es un tubo único y expansible. Está revestida de epitelio estratificado y rodeada de una fina capa muscular. Durante el desarrollo el extremo inferior de la vagina está recubierto por el himen membranoso que se encuentra parcialmente perforado durante la vida fetal. El himen mantiene su continuidad en algunos casos. Los **genitales externos** son el clítoris, los labios mayores y los labios menores, además de glándulas accesorias secretoras (como las glándulas de Bartolino) que se abren en el vestíbulo. El **clítoris** es un órgano eréctil que equivale al pene (v. pág. 1091) y representa los extremos cavernosos del glande del pene.

Las mamas pueden considerarse también como parte del sistema reproductor femenino. El desarrollo de las mamas (telarquia) comienza en la pubertad en respuesta a hormonas esteroideas ováricas. El epitelio ductal de la mama es sensible a los esteroides ováricos y especialmente durante el embarazo se activa para producir leche (**lactancia**) que sustentará al lactante recién nacido.

La función reproductora de la mujer es cíclica

La función reproductora en algunas especies (p. ej., conejos), y específicamente la **ovulación** (liberación de ovocitos fecundables), se desencadena por el apareamiento. Sin embargo, en la

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

booksmedicos.org

booksmedicos.org

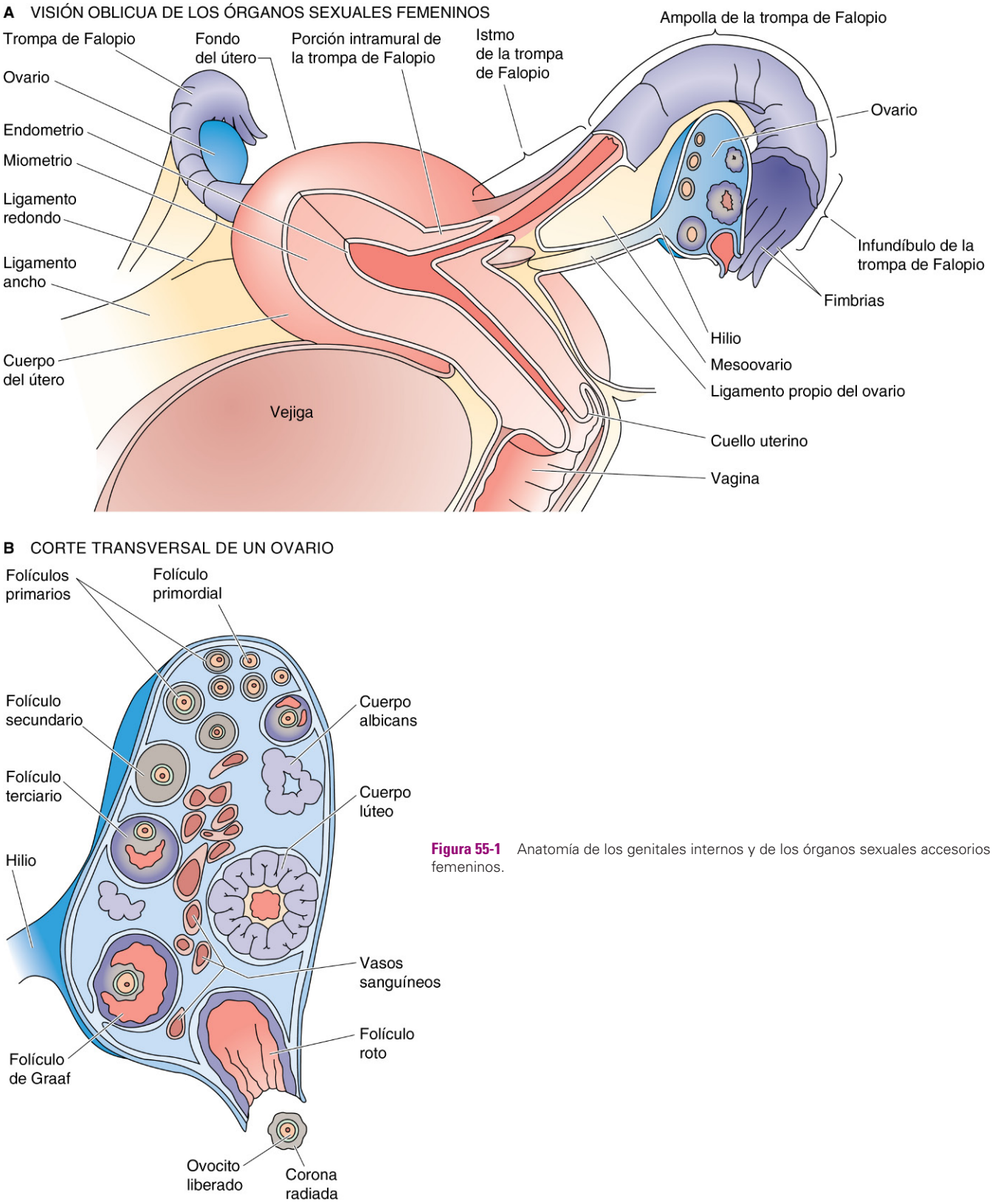


Figura 55-1 Anatomía de los genitales internos y de los órganos sexuales accesorios femeninos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

mayoría de las especies el sistema reproductor femenino funciona de manera cíclica. En algunas de estas especies con funcionamiento cíclico (p. ej., ovejas, ganado vacuno, caballos), las hembras solo son receptivas a los machos alrededor del momento de la ovulación, lo cual maximiza las posibilidades de fecundación y de gestación. Este comportamiento receptivo se conoce como celo y se dice que los animales tienen ciclos de celo estacionales en los que los ovarios están activos solo durante un cierto tiempo del año. Dicha función reproductora cíclica en las hembras potencia la eficiencia reproductora coordinando la producción de gametos con el entorno (en especies estacionales) y con cambios fisiológicos que atraen a los machos y preparan el aparato reproductor para el transporte de los espermatozoides y el huevo, para la fecundación, la implantación y la gestación. En un subgrupo de especies (p. ej., seres humanos, babuinos, monos) la ovulación se produce en ciclos mensuales conocidos como **ciclos menstruales,** que se asocian a episodios regulares de sangrados uterinos conocidos como menstruación o regla.

EJE HIPOTALÁMICO-HIPOFISARIO-GONADAL Y CONTROL DEL CICLO MENSTRUAL

El ciclo menstrual humano coordina una serie de cambios en el ovario y el endometrio

El ciclo menstrual humano implica cambios rítmicos en dos órganos: el ovario y el útero (fig. 55-2). Aunque los ciclos menstruales generalmente son regulares durante los años fértiles, la duración de cada ciclo puede ser sumamente variable debido a alteraciones en la función neuroendocrina. Considerando el primer día de la regla como día 0, el ciclo menstrual dura un promedio de 28 días. Sin embargo, hay una variabilidad considerable tanto durante los años fértiles como durante el período premenopáusico, sobre todo por el aumento de frecuencia de los ciclos anovulatorios (cuadro 55-1).

El **ciclo ovárico** consta de cuatro acontecimientos cruciales: 1) foliculogénesis; 2) ovulación; 3) formación del cuerpo lúteo, y 4) muerte (atresia) del cuerpo lúteo. El ciclo ovárico consta temporalmente de dos fases: fase folicular y fase lútea. La **fase folicular** comienza poco tiempo después de que degenere el cuerpo lúteo, dura de 12 a 14 días y finaliza con la ovulación. La **fase lútea** comienza en el momento de la ovulación, dura de 12 a 14 días y finaliza con la degeneración del cuerpo lúteo.

Las hormonas esteroideas producidas por los ovarios durante las fases folicular y lútea inducen cambios en el revestimiento endometrial del útero que constituyen el ciclo endometrial. El **ciclo endometrial** consta de tres acontecimientos clave: 1) menstruación; 2) crecimiento y proliferación endometrial, y 3) diferenciación del epitelio endometrial en un fenotipo secretor glandular. El ciclo endometrial se divide en menstruaciones, la **fase proliferativa** y la **fase secretora** (v. fig. 55-2).

Los acontecimientos ováricos y endometriales están integrados en una única secuencia que comentamos a continuación.

Fase folicular/proliferativa La fase folicular/proliferativa comienza con el inicio de la menstruación y dura de promedio unos 14 días. La fase folicular *del ciclo ovárico* tiene una duración más variable que cualquier otra fase del ciclo. Durante este tiempo, la **foliculotropina** (**FSH** u **hormona foliculoestimulante**) y la **luteotropina** (**LH** u **hormona luteinizante**) estimulan el crecimiento de una cohorte de folículos, todos los cuales (incluso aquellos destinados para la atresia) producen **estradiol.** En consecuencia, las concentraciones de estradiol circulantes aumentan gradualmente durante la fase folicular. Como el estradiol estimula el crecimiento rápido del endometrio, este período es la fase proliferativa del *ciclo endometrial.* Con el tiempo se desarrolla un solo folículo

CUADRO 55-1 Efecto de los depósitos energéticos sobre la fertilidad femenina

La actividad de las neuronas hipotalámicas secretoras de GnRH en las mujeres es muy sensible al entorno y a las condiciones fisiológicas, como queda particularmente patente en las especies con celos estacionales. Los fundamentos evolutivos para esta sensibilidad ambiental es que la reproducción es más eficiente cuando existen recursos para mantener una gestación y criar al recién nacido. Además, el embarazo confiere un riesgo a la supervivencia en las mujeres.

La leptina es producida por los adipocitos y sus concentraciones en la circulación reflejan la cantidad de depósitos energéticos (v. págs. 1001-1002). Como la leptina promueve la producción y la liberación de GnRH de las neuronas hipotalámicas, le indica al cerebro que los depósitos de energía son suficientes para apoyar la función reproductora femenina humana. De hecho, el aumento de las concentraciones de leptina se asocia al inicio de la pubertad en ambos sexos, y se necesitan concentraciones normales de leptina para mantener los ciclos menstruales y la función reproductora femenina normal. La disminución de las concentraciones de leptina por inanición, anorexia o un ejercicio extenuante se asocia a amenorrea (cese de los ciclos menstruales). Así pues, las señales al eje reproductor neuroendocrino permiten la reproducción si las reservas de combustibles son adecuadas, pero inhiben el sistema si las reservas son bajas. La consecuencia práctica es ayudar a garantizar que ocurra la reproducción cuando la mujer dispone de las reservas energéticas suficientes como para mantener una gestación y criar al lactante.

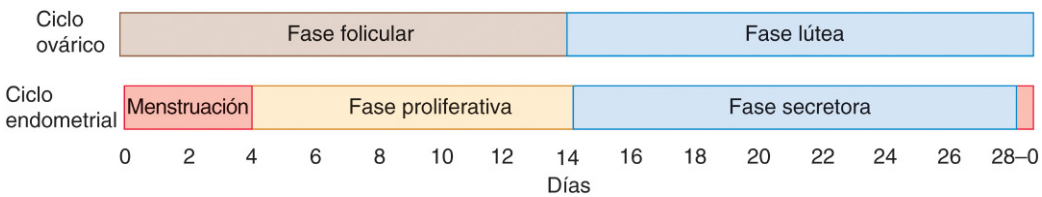


Figura 55-2 Ciclos ováricos y endometriales. El ciclo menstrual abarca los ciclos ovárico y endometrial en paralelo. La fase folicular del ciclo ovárico y la regla empiezan el día 0. En este ejemplo idealizado la ovulación ocurre el día 14 y todo el ciclo dura 28 días.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

preovulatorio dominante grande en uno de los ovarios que se convertirá en la fuente principal de estradiol a medida que vaya progresando la fase folicular.

Ovulación Como veremos más adelante, durante la mayor parte de la fase folicular el estradiol ejerce una retroalimentación negativa sobre la secreción de gonadotropina a la altura del hipotálamo y la hipófisis. Sin embargo, hacia el final de la fase folicular (día 12 a 13), cuando las concentraciones de estradiol son máximas, el efecto del estradiol sobre el hipotálamo y la hipófisis cambia de una retroalimentación negativa a otra positiva. El resultado es un pulso grande y transitorio de LH y un pequeño aumento de la secreción de FSH por parte de las células gonadotrópicas. El pico de LH provoca que se rompa el folículo dominante y libere su ovocito en el comienzo de la ovulación.

Fase lútea/secretora Tras la liberación del ovocito, los restos del folículo dominante se transforman en un **cuerpo lúteo,** y por eso a la segunda mitad del *ciclo ovárico* se la denomina fase lútea. Las células luteínicas producen **progesterona** y pequeñas cantidades de estradiol, las cuales estimulan conjuntamente el desarrollo de glándulas secretoras, y de ahí el término fase secretora del *ciclo endometrial.* El cuerpo lúteo comienza a degenerar si no se produce la implantación entre el día 20 a 22 del ciclo (es decir, hacia la mitad de la fase lútea) y su producción de progesterona y de estradiol disminuyen rápidamente. Los mecanismos que controlan la duración del cuerpo lúteo durante el ciclo no fértil no se conocen en detalle. Cuando se establece el embarazo, la **gonadotropina coriónica humana (hCG)** producida por la placenta mantiene al cuerpo lúteo. Como resultado, el cuerpo lúteo mantiene su apoyo al endometrio y no se produce la menstruación.

Menstruaciones En ausencia de gestación, la caída de la progesterona (y de estrógenos) debido a la regresión del cuerpo lúteo conduce a la degeneración y la descamación de la capa superficial del endometrio, conocida como **capa funcional.** La degeneración de la capa funcional se debe a una necrosis secundaria a la constricción de los vasos sanguíneos que irrigan al endometrio. El tejido necrótico se descama desde el útero, y conjuntamente con sangre procedente de los vasos sanguíneos subyacentes y de otros líquidos uterinos se vierte al exterior en forma de exudado menstrual (es decir, el período). La menstruación suele durar de 4 a 6 días. El primer día de la regla (es decir, el primer día del ciclo menstrual) es también el primer día del ciclo ovárico. La reconstrucción de la capa funcional se reanuda cuando las concentraciones de estrógenos aumentan como consecuencia del crecimiento del folículo durante una nueva fase folicular.

El eje hipotalámico-hipofisario-ovárico impulsa el ciclo menstrual

Las neuronas del hipotálamo sintetizan, almacenan y liberan **hormona liberadora de gonadotropina (GnRH).** Los vasos portales largos transportan la GnRH hasta la hipófisis anterior, donde la hormona se une a receptores sobre la superficie de las células gonadotrópicas. Los resultados son la síntesis y la liberación de FSH y LH desde las gonadotropas (fig. 55-3). Estas hormonas tróficas, LH y FSH, estimulan al ovario para que sintetice y secrete esteroides sexuales —**estrógenos** y **progestágenos**— y para que produzca gametos maduros. Los ovarios también producen péptidos llamados **inhibinas** y **activinas.** En conjunto, estos esteroides y péptidos ováricos ejercen una retroalimentación negativa y positiva sobre el hipotálamo y la hipófisis anterior. Esta interacción compleja no tiene equivalente en los sistemas endocrinos del cuerpo por el hecho de que genera un patrón mensual de fluctuaciones hormonales. Como la secreción cíclica de estrógenos y progestágenos controla fundamentalmente la maduración endometrial, la menstruación refleja estos cambios cíclicos en la secreción hormonal.

Neuronas en el hipotálamo liberan GnRH de forma pulsátil

El ciclo menstrual está controlado por una retroalimentación neuroendocrina ajustada con precisión entre hormonas producidas por el cerebro y los ovarios. Como se señala en las páginas 1092-1094, el proceso empieza en el núcleo arcuato y el área preóptica del hipotálamo, donde determinadas neuronas sintetizan GnRH y la transportan a sus terminales nerviosos en la eminencia media para su almacenamiento y posterior liberación. Centros superiores en el cerebro activan la liberación de GnRH cerca de los vasos portales, los cuales transportan la GnRH hasta las células gonadotrópicas en la hipófisis anterior. Antes de la pubertad, las neuronas que sintetizan GnRH están quiescentes y de este modo el sistema reproductor está inactivo. N55-1 Tras la pubertad aumenta la actividad de las neuronas, desencadenando la liberación de GnRH en pulsos rítmicos, aproximadamente una vez por hora. Como la vida media de la GnRH en la sangre es solamente de 2 a 4 minutos, estos pulsos de GnRH cada hora causan oscilaciones claramente discernibles en las concentraciones de GnRH en la sangre portal, dando lugar a incrementos pulsátiles en la liberación de las gonadotropinas LH y FSH. Al principio de la fase folicular del ciclo, cuando las gonadotropas no son aún muy sensibles a la GnRH, cada pulso de GnRH desencadena solamente una pequeña elevación en la LH (fig. 55-4*A*). Más tarde en la fase folicular, cuando las gonadotropas de la hipófisis anterior se vuelven mucho más sensibles a la GnRH en la sangre portal, cada pulso de GnRH desencadena una liberación mucho mayor de LH (v. fig. 55-4*B*). N55-2

La *frecuencia* de liberación de la GnRH, N55-3 y por tanto de la liberación de LH, determina la respuesta específica de la gónada. Los pulsos espaciados entre 60 a 90 minutos regulan al alza a los receptores de la GnRH en las gonadotropas, estimulando de este modo la liberación de gonadotropinas y activando a los ovarios. Sin embargo, la administración continua de GnRH (o de un análogo) provoca una regulación a la baja de los receptores de GnRH que suprime la liberación de gonadotropina y la función gonadal (cuadro 55-2).

Aparte del ritmo horario de secreción de GnRH, las mujeres en edad fértil muestran también un ritmo mensual de secreción de GnRH. Un incremento masivo en la secreción de GnRH por neuronas en el área preóptica en la mitad del ciclo es en parte responsable del pico de LH, que como veremos más adelante (v. pág. 1116) conduce a la ovulación.

La GnRH estimula la secreción de FSH y LH desde las gonadotropas de la hipófisis anterior

La GnRH entra en la hipófisis anterior a través del sistema portal y se une a una serie de receptores sobre la superficie de la célula gonadotrópica, iniciando de este modo una serie de acontecimientos celulares que concluyen en la síntesis y la secreción de gonadotropinas. Como se comentó para los varones en las páginas 1094-1095, la activación del **receptor de la GnRH (GnRHR)** acoplado a la proteína G N55-4 conduce a la formación de inositol 1,4,5-trifosfato (IP_3) y de diacilglicerol (DAG; v. pág. 58). El IP_3 provoca un aumento en la $[Ca^{2+}]_i$ que da lugar a exocitosis y liberación de gonadotropina (fig. 55-5). Además, el DAG estimula a la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N55-1 Hormona liberadora de gonadotropina fetal

Colaboración de Ervin Jones

La GnRH está presente en el hipotálamo a las 14-16 semanas de la gestación y su diana, las células que contienen gonadotropinas (gonadotropas), ya están presentes en la hipófisis anterior hacia la 10.ª semana de la gestación. El sistema hipotalámico-hipofisario es competente desde el punto de vista funcional hacia las 23 semanas de gestación, momento en el cual los tejidos fetales liberan GnRH.

N55-3 Frecuencia frente a amplitud de las hormonas liberadoras hipotalámicas

Colaboración de Eugene Barrett

En el caso de la secreción de GnRH parece que el factor importante en la señalización es la **frecuencia** de los pulsos de GnRH. Por otra parte, parece que en el caso de la hormona liberadora de corticotropina (CRH; v. págs. 1023-1025) la **amplitud** es el factor primordial en la liberación de corticotropina (ACTH). Así pues, la frecuencia o la amplitud pueden ser las dominantes en función de la diana de la hormona liberadora.

N55-4 El receptor de la hormona liberadora de gonadotropinas

Colaboración de Ervin Jones

El receptor de la GnRH (GnRHR) está internalizado y parcialmente degradado en los lisosomas. Sin embargo, una parte del GnRHR se transporta de vuelta a la superficie celular. El regreso del GnRHR a la membrana celular se denomina **reciclaje del receptor** y está relacionado con la regulación al alza de la actividad del receptor comentada anteriormente en el texto. Aún no está claro el mecanismo a través del cual se produce el reciclaje del receptor.

N55-2 Control de la pulsatilidad de las neuronas liberadoras de gonadotropinas

Colaboración de Sam Mesiano

Aunque aún están poco claros los mecanismos que controlan los pulsos horarios de la GnRH, parece que el generador de la GnRH se localiza en el núcleo arcuato del hipotálamo basal medial, donde reside un grupo de neuronas de GnRH. Las neuronas de GnRH aisladas de hipotálamos de roedores secretan GnRH in vitro de manera rítmica, con una frecuencia aproximada de un pulso a la hora. Dichos estudios demuestran que las neuronas de GnRH tienen una actividad secretora pulsátil intrínseca para la GnRH y que el generador del pulso para la GnRH reside en el interior de las neuronas de GnRH. Los estudios in vivo confirman que oleadas de impulsos nerviosos desde neuronas en el núcleo arqueado se corresponden en el tiempo con la liberación pulsátil de GnRH desde el hipotálamo y con la liberación episódica de LH desde la hipófisis anterior. Estos datos sugieren que un sistema incorporado en el hipotálamo, y más concretamente en el núcleo arqueado, controla la descarga pulsátil de GnRH desde los terminales nerviosos. Aunque el generador del pulso parece estar intrínseco en las células del núcleo arqueado tiene una influencia notable de neuronas desde centros cerebrales superiores, y predominantemente de la corteza, que impactan sobre las células secretoras de GnRH. La frecuencia de los pulsos de las neuronas de GnRH está influenciada por señales inhibidoras y excitadoras. En general, las **neuronas kisspeptinérgicas** y las **neuronas de glutamato** aumentan la frecuencia de la secreción de GnRH, mientras que las **neuronas GABAérgicas** inhiben la secreción de GnRH y reprimen a las neuronas kisspeptinérgicas. Esta vía del GABA es el mecanismo principal que mantiene a la secreción de GnRH relativamente baja durante el período prepuberal juvenil.

La secreción y la frecuencia de los pulsos de GnRH aumentan en la pubertad, debido principalmente al incremento de la actividad de las neuronas kisspeptinérgicas y a la reducción de la inhibición tónica del GABA. La disminución de la actividad GABAérgica también parece potenciar la estimulación de las neuronas kisspeptinérgicas a través de una señalización glutamatérgica por medio de receptores de *N*-metil-D-aspartato (NMDA). De este modo, el mecanismo generador del pulso de la GnRH es intrínseco a las neuronas de GnRH hipotalámicas, cuya actividad rítmica está modulada por neuronas GABAérgicas, kisspeptinérgicas y glutamatérgicas desde otras regiones del cerebro. La modulación de la frecuencia del pulso de la GnRH a través de neurotransmisores específicos en respuesta a la integración por centros cerebrales superiores es crucial para el control del inicio de la pubertad y para la función reproductora cíclica.

BIBLIOGRAFÍA

Terasawa E, Kurian JR, Guerriero KA, et al. Recent discoveries on the control of GnRH neurons in nonhuman primates. J Neuroendocrinol 2010;22:630-8.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

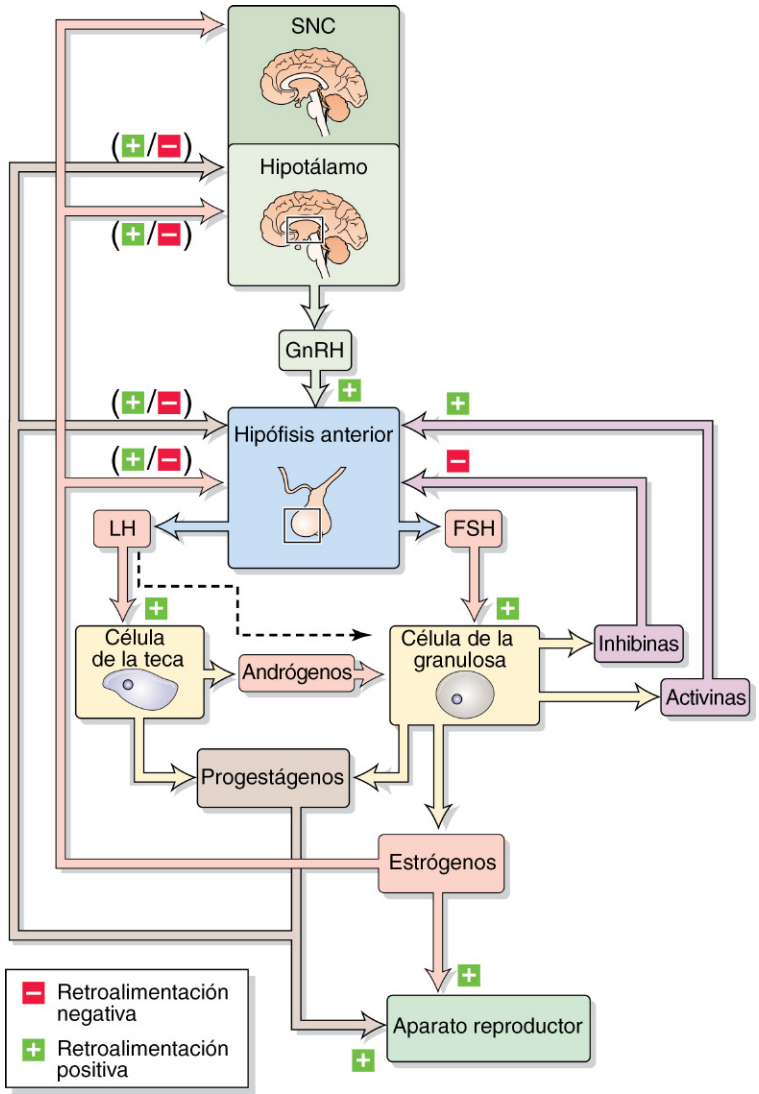


Figura 55-3 Eje hipotalámico-hipofisario-ovárico. Neuronas de soma pequeño en el núcleo arcuato y en el área preóptica del hipotálamo secretan GnRH, la cual llega hasta las gonadotropas para sintetizar y liberar dos gonadotropinas, la FSH y la LH. La LH se une a receptores en las células de la teca para aumentar la biosíntesis de progesterona y andrógenos. Los andrógenos entran en las células de la granulosa, las cuales convierten los andrógenos en estrógenos. La línea de puntos indica que las células de la granulosa también tienen receptores para la LH. La FSH se une a receptores en las células de la granulosa para incrementar la producción de enzimas esteroidogénicas y de activinas e inhibinas. Las activinas y las inhibinas solo actúan sobre la hipófisis anterior. Los estrógenos y los progestágenos actúan sobre la hipófisis anterior y sobre neuronas hipotalámicas, ejerciendo controles de retroalimentación positivos y negativos. SNC, sistema nervioso central.

proteína-cinasa C, la cual conduce indirectamente a un aumento de la transcripción génica. El efecto neto es un incremento en la síntesis de las gonadotropinas FSH y LH, las cuales están dentro de la misma familia que la hormona estimulante de la tiroides (TSH o tirotropina; v. págs. 1014-1016) y la hCG (v. pág. 1139). N55-5

Antes de la ovulación la LH y la FSH actúan sobre células de los folículos en desarrollo. Las **células de la teca** (v. pág. 1117) del folículo tienen receptores para la LH, mientras que las **células de la granulosa** (v. pág. 1117) tienen receptores para la LH y para la FSH. Tras la ovulación la LH actúa sobre células del cuerpo lúteo. Tanto los receptores para la LH como para la FSH están acoplados a través de $G\alpha_s$ a la adenilato-ciclasa (v. pág. 53), la cual cataliza la conversión del ATP en AMPc. El AMPc estimula a la proteína-cinasa A, que aumenta la expresión de genes cuyos productos promueven la división celular o la producción de péptidos y hormonas esteroideas.

Los esteroides ováricos (estrógenos y progesterona) ejercen una retroalimentación sobre el eje hipotalámico-hipofisario

Como se resume en la figura 55-3, los esteroides ováricos, fundamentalmente estradiol y progesterona, ejercen una retroalimentación negativa y positiva sobre el eje hipotalámico-hipofisario. El que dicha retroalimentación sea negativa o positiva dependerá de la concentración de esteroides gonadales y de la duración de la exposición a dichos esteroides (es decir, el momento del ciclo menstrual). Además, péptidos ováricos (inhibinas y activinas) también ejercen una retroalimentación sobre la hipófisis anterior.

Retroalimentación negativa de los esteroides ováricos

Durante la mayor parte del ciclo menstrual, el estradiol y la progesterona producidos por el ovario ejercen una retroalimentación

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N55-5 La familia de hormonas glucoproteicas TSH-FSH-LH-hCG

Colaboración de Ervin Jones

La FSH y la LH están en la misma familia que la TSH (v. pág. 1014) y que la **hCG** (v. pág. 1039). Las cuatro son hormonas glucoproteicas con cadenas α y β. Las cadenas α de estas cuatro hormonas son idénticas; en los seres humanos tienen 92 aminoácidos y un peso molecular de unos 20 kDa. Las cadenas β son exclusivas y confieren la especificidad a las hormonas.

El ritmo de secreción de la GnRH en la mujer influye en las tasas relativas de expresión de genes que codifican la síntesis de las subunidades α, β_{FSH} y β_{LH} de la FSH y de la LH. La pulsatilidad de la GnRH también determina la dimerización de las subunidades α y β_{FSH}, o α y β_{LH}, así como su glucosilación. La secreción diferencial de la FSH y la LH también se ve afectada por otros mediadores hormonales, como esteroides ováricos, inhibinas y activinas. El papel de estas sustancias se comenta en la sección sobre el control de retroalimentación del eje hipotalámico-hipofisario-ovárico. De este modo, en función del medio hormonal concreto producido por circunstancias fisiológicas distintas, la gonadotropa produce y secreta las subunidades α y β de la FSH y la LH a ritmos diferentes. La secreción de la LH y la FSH también es modulada por neuropéptidos, neuropéptido Y, corticoliberina (CRH), opioides endógenos y aminoácidos como aspartato.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

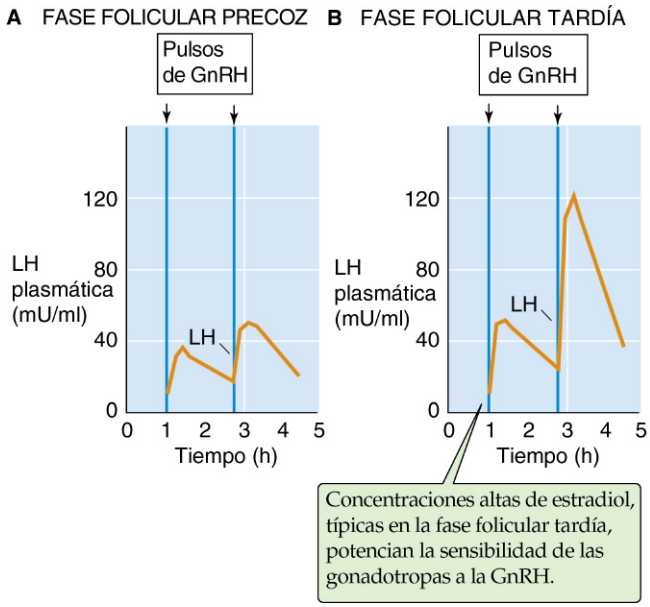


Figura 55-4 Liberación pulsátil de GnRH y secreción pulsátil de LH. (Datos de Wang CF, Lasley BL, Lein A, Yen SS: The functional changes of the pituitary gonadotrophs during the menstrual cycle. J Clin Endocrinol Metab 42:718-728, 1976.)

negativa sobre el hipotálamo y las gonadotropas de la hipófisis anterior. El efecto neto es una disminución de la liberación de LH y FSH. El estradiol ejerce una retroalimentación negativa a concentraciones bajas y altas, mientras que la progesterona solamente es eficaz a concentraciones altas.

Aunque el estradiol inhibe a neuronas de GnRH en el núcleo arcuato y el área preóptica del hipotálamo esta inhibición no es directa, sino que el estradiol estimula a interneuronas que inhiben a neuronas de GnRH. En el núcleo arqueado estas neuronas inhibitorias ejercen su acción a través de opiáceos. Sin embargo, en el área preóptica ejercen su acción inhibidora a través del ácido gammaaminobutírico (GABA), un neurotransmisor inhibidor clásico (v. pág. 309).

Retroalimentación positiva por los esteroides ováricos Aunque los esteroides ováricos ejercen una retroalimentación *negativa* sobre el eje hipotalámico-hipofisario durante la mayor parte del ciclo menstrual, al final de la fase folicular ejercen el efecto contrario. Las concentraciones de estradiol aumentan gradualmente durante la primera mitad de la fase folicular del ciclo ovárico y a continuación lo hacen de forma brusca durante la segunda mitad (fig. 55-6). Una vez que las concentraciones de estradiol alcanzan un cierto umbral durante un mínimo de 2 días, y quizás por el ritmo acelerado de secreción de estradiol, el eje hipotalámico-hipofisario invierte su sensibilidad a los estrógenos. Es decir, el estradiol ejerce ahora una retroalimentación *positiva* sobre el eje. Una manifestación de esta retroalimentación positiva es que el estradiol *aumenta* la sensibilidad de las gonadotropas en la hipófisis anterior a la GnRH. Como comentaremos en la sección siguiente, este cambio a una retroalimentación positiva promueve una oleada de LH. De hecho, las células hipofisarias que se cultivan en ausencia de estradiol muestran respuestas subóptimas a la GnRH. Una vez que las concentraciones elevadas de estradiol han condicionado adecuadamente a las gonadotropas, las concentraciones crecientes de **progesterona** durante la fase folicular producen también una respuesta de retroalimentación positiva y de este modo facilitan el pico de LH.

CUADRO 55-2 Aplicaciones terapéuticas de la GnRH

La administración continua de GnRH da lugar a una inhibición (supresión) de la secreción de gonadotropinas, mientras que la liberación pulsátil de GnRH ocasiona una estimulación de la secreción de FSH y LH. Problemas clínicos que requieran un aumento en la secreción de gonadotropinas, lo que conlleva una estimulación de las gónadas, serán mejor tratados con una administración pulsátil de GnRH. Por el contrario, cuando la paciente precise una inhibición gonadal se necesitará una administración continua.

Un ejemplo de una enfermedad que requiere una administración *pulsátil* de GnRH es el **síndrome de Kallmann.** La alteración en la migración de las células de GnRH durante el desarrollo embrionario provoca este síndrome, que en los adultos da lugar a **hipogonadismo hipogonadotrópico** y **anosmia** (pérdida del sentido del olfato). Normalmente, las células de GnRH primordiales se originan en la placoda nasal durante el desarrollo embrionario. Estas células primitivas migran a continuación a través del prosencéfalo hasta el diencéfalo, donde se convierten en grupos neuronales concretos en el interior del hipotálamo basal medial y el área preóptica. En ciertos individuos, tanto varones como mujeres, no se produce la migración correcta de las células de GnRH. Las mujeres con síndrome de Kallmann presentan por lo general amenorrea (ausencia de ciclos menstruales). Sin embargo, la hipófisis y las gónadas de estos individuos pueden funcionar adecuadamente cuando se estimulan convenientemente. Así pues, las mujeres tratadas con gonadotropinas exógenas o con análogos de GnRH, como una administración *pulsátil* con una bomba de infusión programada, pueden tener una foliculogénesis, una ovulación y una gestación normales.

Un ejemplo de una enfermedad que requiere una administración *continua* de GnRH para inhibir la función gonadal es la endometriosis. La **endometriosis** es un cuadro frecuente causado por la presencia aberrante de tejido endometrial fuera de la cavidad uterina. Este tejido responde a los estrógenos durante el ciclo menstrual y es una fuente de dolor y de otros problemas, como infertilidad. En las pacientes con endometriosis la administración *continua* de análogos de GnRH inhibe el reciclaje del receptor para la GnRH en las gonadotropas de la hipófisis anterior. Como resultado disminuye el número de receptores de GnRH disponibles para una acción óptima de la GnRH; este déficit disminuye la secreción de gonadotropinas y produce un hipoestrogenismo relativo. Como los estrógenos estimulan al endometrio, la administración continua de GnRH o de análogos de GnRH provoca la involución y la disminución del tejido endometriósico.

Los **leiomiomas** (tumores del músculo liso) del útero (llamados también fibromas uterinos) también dependen de los estrógenos. La proliferación de estas lesiones disminuye cuando decrecen las concentraciones de estrógenos. Por tanto, los leiomiomas uterinos pueden tratarse eficazmente mediante la administración *continua* de análogos de la GnRH.

Los ovarios producen hormonas peptídicas, inhibinas, activinas y folistatinas que modulan la secreción de FSH

Las inhibinas, las activinas y las folistatinas son hormonas peptídicas gonadales que se identificaron originariamente en el líquido folicular y que afectan selectivamente a la producción y la secreción de FSH, pero no a la LH. Las inhibinas *inhiben* la producción de FSH desde las gonadotropas, las activinas *activan* la producción de FSH y las folistatinas inhiben la producción de FSH al unirse a las activinas inhibiéndolas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

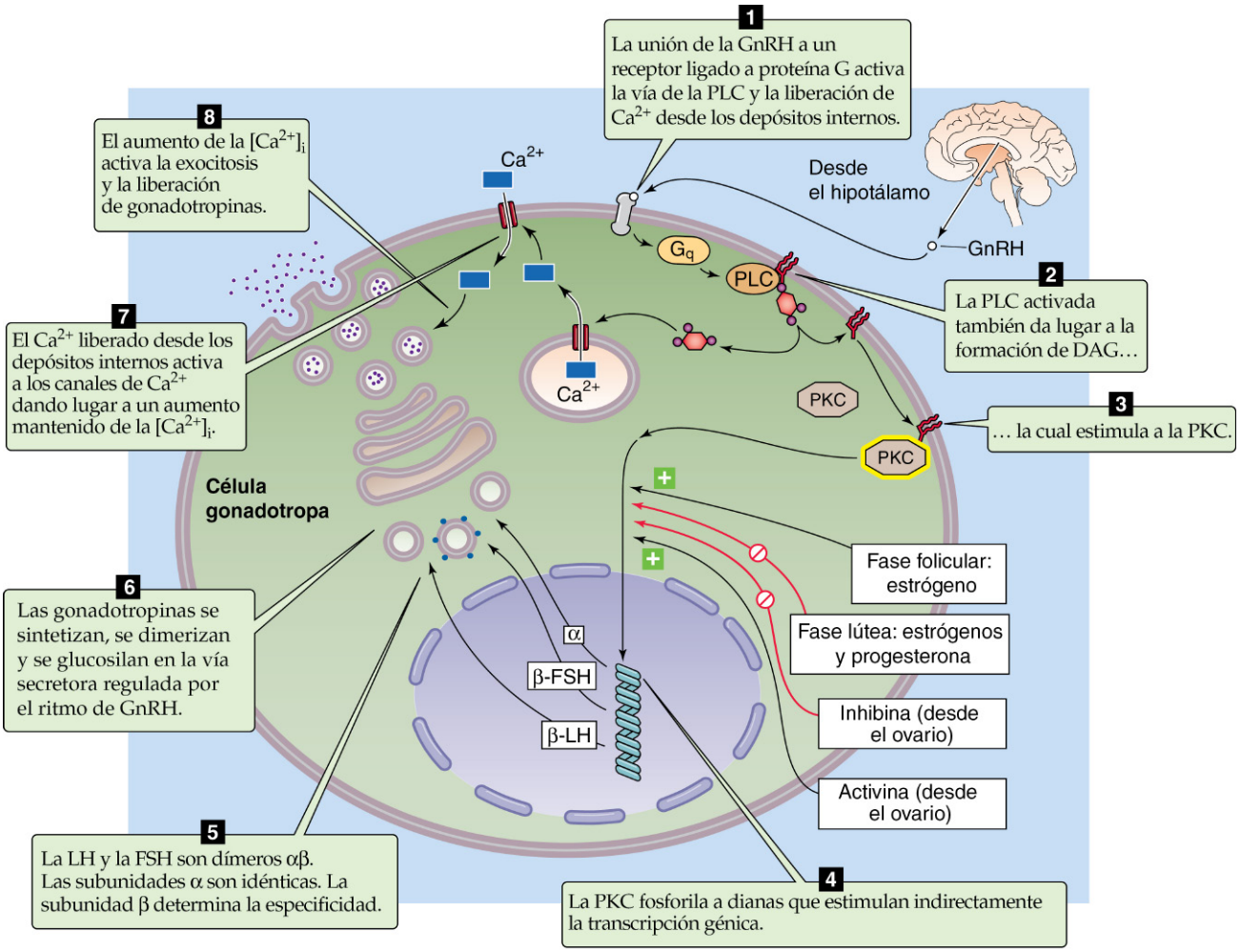


Figura 55-5 Secreción de gonadotropinas. PKC, proteína-cinasa C; PLC, fosfolipasa C.

Las inhibinas y las activinas son glucoproteínas que forman parte de la superfamilia del factor β transformador del crecimiento (TGF-β), en la cual se incluye también la hormona antimülleriana (AMH; v. pág. 1080). Las inhibinas y las activinas son dímeros construidos a partir de una serie relacionada de bloques: una subunidad α glucosilada de 20 kDa y dos subunidades β no glucosiladas de 12 kDa, una llamada β_A y la otra β_B (fig. 55-7). Las *inhibinas* siempre están compuestas de una subunidad α y una β_A o una β_B; las subunidades α y β están unidas por enlaces disulfuro. El dímero α-β_A se denomina inhibina A, mientras que el dímero α-β_B se denomina inhibina B. Sin embargo, las *activinas* están compuestas de dos subunidades de tipo β. De este modo, se reconocen tres clases de activinas: β_A-β_A, β_B-β_B y el heterodímero β_A-β_B. La **folistatina** es un polipéptido monomérico no relacionado que se une con gran afinidad a la activina.

Retroalimentación negativa de las inhibinas La FSH estimula específicamente a las células de la granulosa para producir **inhibinas.** El estradiol también estimula la producción de inhibinas a través de un mecanismo intraovárico. Inmediatamente antes de la ovulación, una vez que las células de la granulosa adquieren receptores para la LH, esta hormona estimula la producción de inhibina desde las células de la granulosa. Las inhibinas también se producen en otros tejidos, como la hipófisis, el cerebro, la glándula suprarrenal, el riñón, la médula ósea, el cuerpo lúteo y la placenta. No obstante, la acción biológica de las inhibinas está confinada principalmente al sistema reproductor.

Las inhibinas inhiben la secreción de FSH desde las gonadotropas de la hipófisis anterior (de ahí su nombre inhibina) siguiendo una retroalimentación negativa. La acción inicial de la inhibina parece ir más allá del paso de movilización de Ca^{2+} en la secreción de la FSH. En células hipofisarias cultivadas, incluso cantidades muy pequeñas de inhibina reducen de forma notoria los niveles de ARNm tanto para las subunidades $\alpha_{LH/FSH}$ como para la β_{FSH}. Como resultado, las inhibinas suprimen la secreción de FSH. Por el contrario, las inhibinas carecen de efecto sobre los valores de ARNm de la β_{LH}. Aparte de sus acciones sobre la hipófisis anterior, las inhibinas también ejercen un efecto intraovárico disminuyendo la producción de andrógenos, que pueden tener efectos secundarios sobre la producción de estrógenos intrafoliculares.

Retroalimentación positiva por las activinas Los mismos tejidos que producen las inhibinas también fabrican **activinas,** las cuales promueven incrementos notables en el β_{FSH} ARNm y en la liberación de FSH sin cambios en la formación de β_{LH}. Las activinas aumentan la producción de GnRH y la liberación desde las neuronas hipotalámicas. Sin embargo, el papel fisiológico de las activinas en el sistema reproductor femenino es más complejo que el de las inhibinas, ya que numerosos tejidos extragonadales producen activina (y folistatina), la cual puede afectar al eje hipotalámico-hipofisario-gonadal a muchos niveles. En el interior del ovario las activinas modulan la foliculogénesis y la producción de

booksmedicos.org

booksmedicos.org

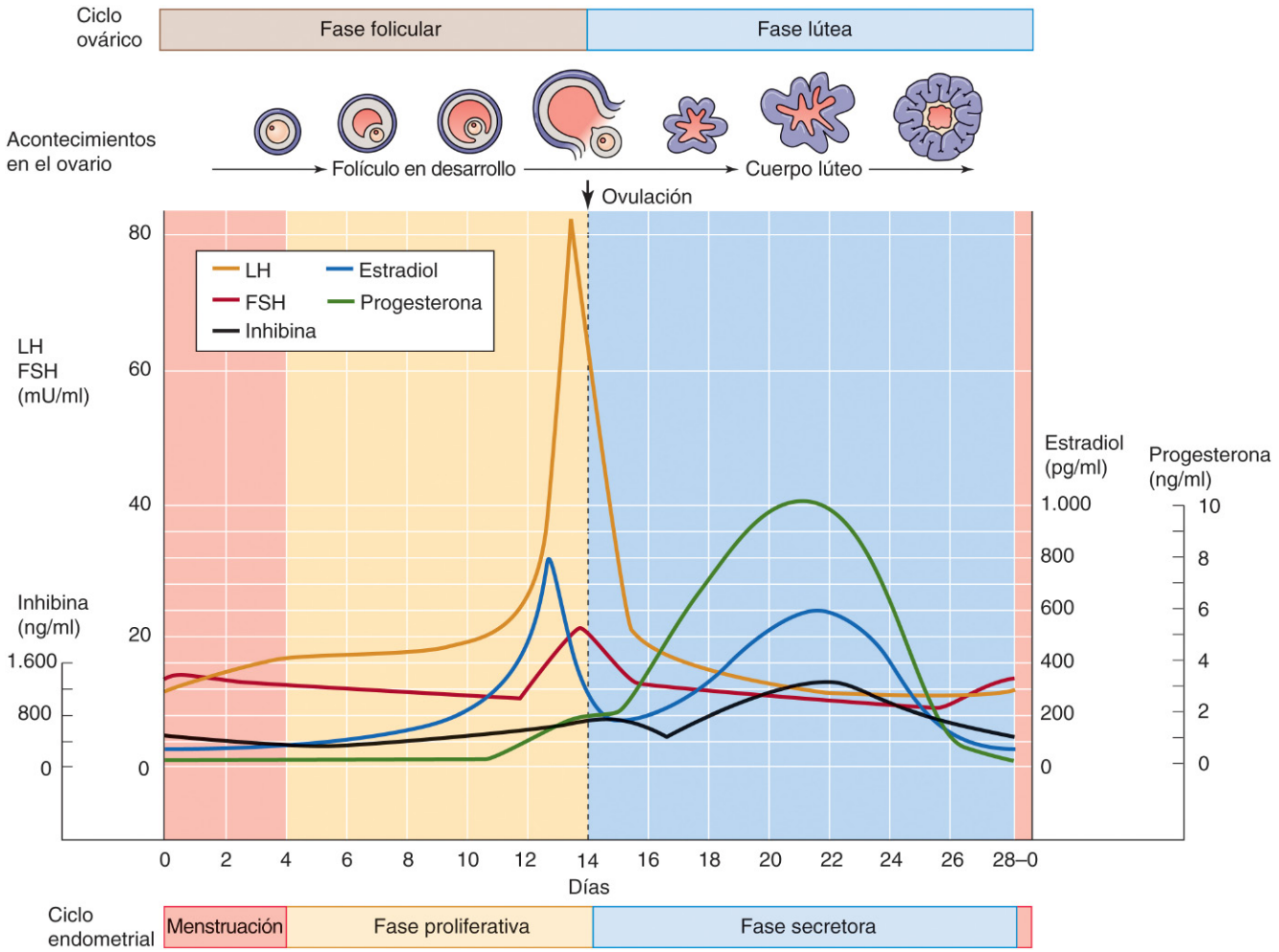


Figura 55-6 Cambios hormonales durante el ciclo menstrual. El ciclo menstrual es un ciclo del eje hipotalámico-hipofisario-ovárico así como un ciclo de la diana de las hormonas ováricas: el endometrio del útero. Por tanto, el ciclo menstrual consta del ciclo ovárico, que incluye la fase folicular, la ovulación y la fase lútea, y el ciclo endometrial, que consta de las fases menstrual, proliferativa y secretora.

hormonas esteroideas por parte del cuerpo lúteo. Cada uno de estos efectos es inhibido por la inhibina y la folistatina.

Las activinas se unen a dos tipos de receptores de la superficie celular (tipos I y II) que son serina/treonina-cinasas (v. págs. 67-68). Tras la activación del ligando, los receptores activan una cascada de fosforilación de las SMAD que influyen sobre la expresión de una amplia variedad de genes. Los receptores de la superficie celular que se unen a la inhibina con gran afinidad antagonizan la acción de la activina.

La modulación de la secreción de gonadotropina mediante una retroalimentación ovárica positiva y negativa produce el ritmo menstrual normal

La liberación pulsátil de GnRH desde el hipotálamo en las mujeres premenopáusicas ocurre por lo general cada 60 a 90 minutos (v. pág. 1111) y desencadena la liberación pulsátil correspondiente de LH y FSH desde las gonadotropas de la hipófisis anterior. Las gonadotropinas inducen la producción y liberación de esteroides ováricos, los cuales ejercen a su vez una retroalimentación sobre el eje hipotalámico-hipofisario. Este bucle de retroalimentación es inusual, ya que desencadena una retroalimentación *negativa* sobre el eje hipotalámico-hipofisario a lo largo de la mayor parte del ciclo menstrual, pero una retroalimentación *positiva* inmediatamente antes de la ovulación.

La figura 55-6 ilustra los cambios hormonales cíclicos durante el ciclo menstrual. Los registros de las concentraciones de LH y de FSH promediados en el tiempo enmascaran su pulsatilidad horaria. La **fase folicular** se caracteriza por una frecuencia relativamente alta de pulsos de GnRH y por tanto de LH. Al principio de la fase folicular, cuando las concentraciones de estradiol son bajas pero crecientes, la frecuencia de los pulsos de LH permanece invariable pero su amplitud *aumenta* gradualmente con el paso del tiempo. La figura 55-4 muestra este incremento de la amplitud entre las etapas inicial y tardía de la fase folicular. Más adelante en la fase folicular, las concentraciones de estradiol más elevadas condicionan un aumento gradual de la frecuencia y la amplitud de los pulsos de LH. Durante este tiempo de concentraciones de estradiol altas, los esteroides ováricos comienzan a ejercer una retroalimentación positiva sobre el eje hipotalámico-hipofisario. Más tarde, en la fase folicular, el efecto neto de este aumento de la frecuencia y la amplitud de los pulsos de LH y FSH es una elevación en las concentraciones circulantes promediadas en el tiempo (v. fig. 55-6).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

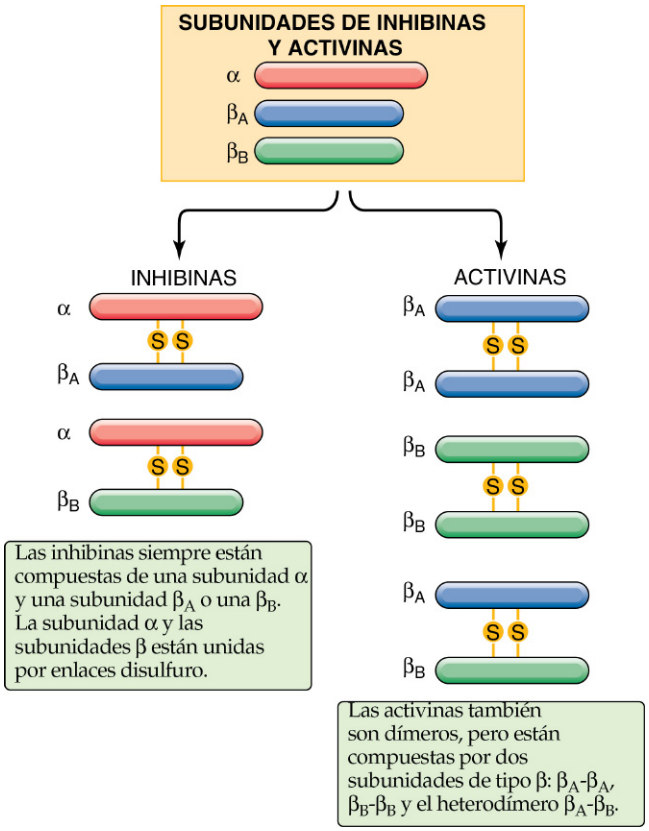


Figura 55-7 Inhibinas y activinas. Las inhibinas y las activinas son hormonas peptídicas constituidas por una serie común de bloques. Tanto en las inhibinas como en las activinas los enlaces disulfuro unen las dos subunidades.

El **pulso de LH** es un aumento brusco y espectacular de la concentración de LH que ocurre entre los días 13 y 14 de la fase folicular en una mujer normal. El pico de LH alcanza su máximo unas 12 horas después de su inicio y dura unas 48 horas. La concentración máxima de LH durante esta oleada es unas 3 veces mayor que la concentración antes de dicha explosión (v. fig. 55-6). El pico de LH se superpone sobre el pico de FSH más pequeña. Los estrógenos, la progesterona y las activinas en el eje hipotalámico-hipofisario ejercen una retroalimentación positiva sobre la inducción del pulso de LH. El desencadenante fundamental de los picos de las gonadotropinas es un aumento en la concentración de **estradiol** hasta valores umbrales sumamente elevados inmediatamente antes del pulso de LH. El incremento en los valores de estrógenos provoca dos efectos. En primer lugar, el ritmo de incremento acelerado en las concentraciones de estradiol en la fase preovulatoria sensibiliza a las gonadotropas de la hipófisis anterior a los pulsos de GnRH (v. fig. 55-4). En segundo lugar, las concentraciones crecientes de estrógenos también modulan la actividad neuronal hipotalámica e inducen una oleada de GnRH, presumiblemente a través de neuronas de GnRH en el área preóptica del hipotálamo. Así pues, la acción retroalimentadora *positiva* poderosa del estradiol induce un pico de LH en la mitad del ciclo, y en menor medida de FSH. Las concentraciones gradualmente crecientes de activinas secretadas por las células de la granulosa también actúan mediante una retroalimentación positiva para contribuir al pico de FSH. Además, las concentraciones gradualmente crecientes de LH activan al folículo preovulatorio para aumentar su secreción de progesterona. Estas concentraciones crecientes, pero aún «bajas» de **progesterona,** también ejercen una retroalimentación positiva sobre el eje hipotalámico-hipofisario que actúa sinérgicamente con el efecto retroalimentador positivo de los estrógenos. De este modo, aunque la progesterona no es el desencadenante primario del pulso de LH, aumenta los efectos del estradiol.

El pulso de gonadotropina provoca la ovulación y la luteinización. El folículo ovárico se rompe, probablemente por el debilitamiento de la pared folicular, y expulsa al ovocito y junto a él a células del cúmulo y la corona que lo rodean. Este proceso se conoce como **ovulación** y se comenta con más detalle en el capítulo 56. Como describimos más adelante, la **luteinización,** un cambio fisiológico en las células de la granulosa del folículo, provoca que estas células secreten progesterona en lugar de estradiol. Las células de la granulosa y las células de la teca sufren cambios estructurales que las transforman en células luteínicas en un proceso conocido como *luteinización.* El ritmo pulsátil de la liberación de GnRH y de la secreción de gonadotropinas se mantiene a lo largo de todo el pico de gonadotropinas.

Cuando comienza la **fase lútea** del ciclo menstrual disminuyen rápidamente las concentraciones circulantes de LH y FSH (v. fig. 55-6). Este descenso de las concentraciones de gonadotropinas refleja la retroalimentación *negativa* por parte de tres hormonas ováricas, estradiol, progesterona e inhibina. Aparte, a medida que disminuyen las concentraciones de gonadotropinas también lo hacen las de esteroides ováricos. De este modo, inmediatamente después de la ovulación observamos descensos más o menos simultáneos en las concentraciones de gonadotropinas y de hormonas ováricas.

Más tarde, durante la fase lútea, las células luteínicas del cuerpo lúteo aumentan gradualmente su síntesis de estradiol, progesterona e inhibina (v. fig. 55-6). Esta elevación en la concentración de estas hormonas es la responsable del descenso continuado de las concentraciones de gonadotropinas a través de una retroalimentación negativa hacia la mitad de la fase lútea. Uno de los mecanismos de esta retroalimentación negativa es el efecto de la progesterona sobre el eje hipotalámico-hipofisario. Recuérdese que en el nivel máximo del pico de LH la frecuencia y la amplitud de los pulsos de LH son altas. La concentración de progesterona aumenta y estos valores elevados estimulan a interneuronas opioidérgicas inhibidoras en el hipotálamo que inhiben a neuronas de GnRH. Dicha inhibición disminuye la frecuencia de los pulsos de LH, aunque la amplitud se mantiene bastante alta.

Unas 48 horas antes de la regla, el ritmo pulsátil de la secreción de LH ha disminuido a un pulso cada 3 a 4 horas. Como resultado las concentraciones circulantes de LH disminuyen lentamente durante la fase lútea. Al final de dicha fase la desaparición gradual del cuerpo lúteo da lugar a una disminución de las concentraciones de progesterona, estradiol e inhibina (v. fig. 55-6). Después de iniciada la menstruación el eje hipotalámico-hipofisario regresa al patrón de la fase folicular de secreción de LH (es decir, un incremento gradual en la frecuencia de los pulsos de GnRH).

ESTEROIDES OVÁRICOS

Partiendo del colesterol el ovario sintetiza estradiol, el estrógeno más importante, y progesterona, el progestágeno más importante

Los **estrógenos** en las mujeres proceden del ovario y de la glándula suprarrenal y también de la conversión de andrógenos en el tejido adiposo. En una mujer *no embarazada* el estradiol, que es el

booksmedicos.org

booksmedicos.org

estrógeno circulante más importante, es secretado principalmente por el ovario. El colesterol es el precursor para la biosíntesis de los esteroides ováricos, así como del resto de hormonas esteroideas producidas en cualquier lugar del cuerpo. El colesterol es un esterol de 27 carbonos que se ingiere en la dieta y se sintetiza en el hígado a partir de acetato (v. pág. 968). Las células ováricas pueden sintetizar *de novo* su propio colesterol. Por otra parte, el colesterol puede entrar en las células en forma de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y unirse a receptores de LDL.

Como se muestra en la figura 55-8, una **enzima P-450** **N54-4** (v. tabla 50-2) conocida como enzima de escisión de la cadena lateral (o 20,22-desmolasa) cataliza la conversión del colesterol a **pregnenolona.** Esta reacción es el paso limitante en la producción de estrógenos. Las células ováricas convierten a continuación la pregnenolona en progesterona y estrógenos. Los pasos iniciales de la biosíntesis de los estrógenos son los mismos que para la síntesis de los dos llamados andrógenos suprarrenales, la **dehidroepiandrosterona (DHEA)** y la **androstenediona,** las cuales tienen 19 carbonos. Comentaremos estos pasos en conexión con ambas sustancias (v. figs. 50-2 y 54-6). Las células de Leydig en los testículos pueden usar cualquiera de estas vías para convertir estos andrógenos débiles en **testosterona.** Las células en los ovarios son diferentes, ya que, como se muestra en la figura 55-9, tienen una **P-450 aromatasa (P-450$_{arom}$)** que convierte la androstenediona en estrona y la testosterona en estradiol. Esta aromatización también da lugar a la pérdida del grupo 19-metilo (así pues, los estrógenos solo tienen 18 carbonos) y a la conversión de la cetona en la posición 3 a un hidroxilo en el anillo A del precursor androgénico. Una vez formada, la **estrona** puede convertirse en un estrógeno potente, el **estradiol,** y viceversa, mediante la 17β-hidroxiesteroide deshidrogenasa (17β-HSD). Finalmente, el hígado puede convertir tanto el estradiol como la estrona en un estrógeno débil, el **estriol.**

Los dos **progestágenos** principales, **progesterona** y **17α-hidroxiprogesterona,** se forman incluso antes en la vía biosintética que los andrógenos suprarrenales. Desde un punto de vista funcional, la progesterona es el progestágeno más importante y sus concentraciones circulantes son más elevadas (cuadro 55-3).

Para la biosíntesis de los estrógenos se necesitan dos células ováricas y dos gonadotropinas, mientras que para la síntesis de progesterona solo se necesita una célula

Un aspecto peculiar de la síntesis de estradiol en el ovario es que se precisa la contribución de dos tipos celulares diferentes: células de la teca y células de la granulosa en el interior del folículo, y células tecaluteínicas y granulosaluteínicas dentro del cuerpo lúteo (v. fig. 55-9).

Las **células de la teca** superficiales y las células tecaluteínicas pueden captar colesterol y producir DHEA y androstenediona (v. fig. 55-8), pero carecen de la aromatasa necesaria para producir estrógenos. Las **células de la granulosa** más profundas y las células granulosaluteínicas poseen aromatasa, pero carecen de la 17α-hidroxilasa y de la 17,20-desmolasa (que son la misma proteína) necesaria para fabricar DHEA y androstenediona. Otra diferencia entre estos dos tipos de células es que en el folículo las células de la teca superficiales están cerca de los vasos sanguíneos que aportan el LDL-colesterol. Por el contrario, las células de la granulosa están alejadas de los vasos sanguíneos y en su lugar están rodeadas de líquido folicular deficiente en LDL. De este modo, en el estadio folicular, las células de la granulosa obtienen la mayor parte de su colesterol mediante una síntesis *de novo*. Sin embargo, tras la formación del cuerpo lúteo, la vascularización acompañante permite que las células granulosaluteínicas capten LDL-colesterol de la sangre y sinteticen de este modo grandes cantidades de progesterona. Una diferencia final entre estos dos tipos de células es que las células de la teca tienen receptores para la LH, mientras que las células de la granulosa tienen receptores para la LH y para la FSH.

Debido a sus propiedades fisiológicas peculiares, ni las células de la teca/tecaluteínicas ni las células de la granulosa/granulosaluteínicas pueden fabricar estrógenos por sí solas. Según la **hipótesis de dos células, dos gonadotropinas,** la síntesis de estrógenos ocurre según los pasos siguientes:

Paso 1: la LH estimula a la célula de la teca a través de la vía de la adenilato-ciclasa para incrementar su síntesis de receptores de LDL y la enzima de escisión de la cadena lateral.

Paso 2: una vez estimulada, la célula de la teca aumenta su síntesis de androstenediona.

Paso 3: la androstenediona sintetizada en las células de la teca difunde libremente a las células de la granulosa.

Paso 4: la FSH, actuando también a través de la vía de la adenilato-ciclasa, estimula a la célula de la granulosa para producir aromatasa.

Paso 5: la aromatasa convierte la androstenediona en estrona (v. fig. 55-8). A continuación, la 17β-HSD convierte la estrona en estradiol. Por otra parte, la 17β-HSD puede convertir en primer lugar la misma androstenediona en testosterona, y después la aromatasa convierte este producto en estradiol. A través de estas vías los andrógenos derivados de la teca son convertidos a estrógenos en la célula de la granulosa.

Paso 6: el estradiol difunde a los vasos sanguíneos.

A concentraciones bajas, los andrógenos débiles producidos por las células de la teca son sustratos para la síntesis de estrógenos por parte de las células de la granulosa, además de potenciar la actividad aromatasa de estas últimas. Sin embargo, a concentraciones altas, la conversión de los andrógenos disminuye y en su lugar los andrógenos débiles se convierten preferencialmente por la 5α-reductasa (v. fig. 54-6) en andrógenos más potentes, como la **dihidrotestosterona,** una sustancia que no puede convertirse en estrógenos. Asimismo, los andrógenos 5α-reducidos inhiben la actividad aromatasa. De este modo, el efecto neto del entorno rico en andrógenos del folículo es una disminución en la producción de estrógenos. Estos andrógenos también inhiben la formación del receptor para la LH en las células foliculares.

En la fase lútea del ciclo la luteinización del folículo modifica sustancialmente la bioquímica de las células de la teca y de la granulosa. Los vasos sanguíneos, como parte de la formación del cuerpo lúteo, invaden en profundidad hacia las células granulosaluteínicas. Recuérdese que en el folículo las células de la granulosa estaban rodeadas de líquido folicular pobre en LDL-colesterol. El aumento de la vascularización facilita el aporte de LDL-colesterol a las células granulosaluteínicas. Además, la LH estimula a las células granulosaluteínicas para captar y procesar el colesterol, al igual que las células de la teca. El efecto neto es un incremento de la biosíntesis de progesterona que caracteriza a la fase lútea intermedia. De hecho, los principales productos del cuerpo lúteo son la **progesterona** y la 17α-hidroxiprogesterona, aunque el cuerpo lúteo también produce estradiol. Como se indica en la figura 55-9, las células granulosaluteínicas no pueden sintetizar directamente 17α-hidroxiprogesterona ni estradiol porque carecen de la proteína que posee actividad dual para la 17α-hidroxilasa y

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

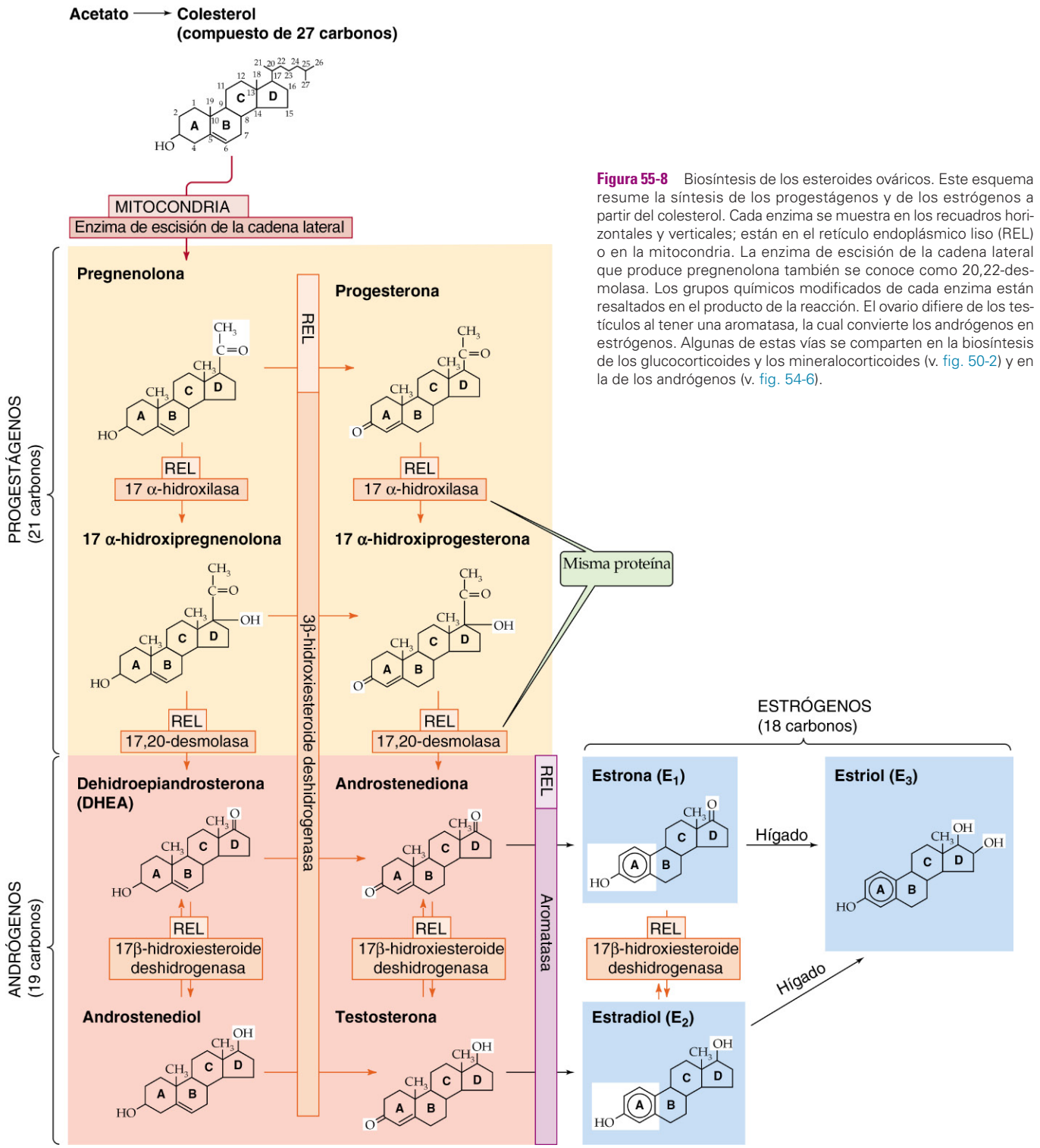


Figura 55-8 Biosíntesis de los esteroides ováricos. Este esquema resume la síntesis de los progestágenos y de los estrógenos a partir del colesterol. Cada enzima se muestra en los recuadros horizontales y verticales; están en el retículo endoplásmico liso (REL) o en la mitocondria. La enzima de escisión de la cadena lateral que produce pregnenolona también se conoce como 20,22-desmolasa. Los grupos químicos modificados de cada enzima están resaltados en el producto de la reacción. El ovario difiere de los testículos al tener una aromatasa, la cual convierte los andrógenos en estrógenos. Algunas de estas vías se comparten en la biosíntesis de los glucocorticoides y los mineralocorticoides (v. fig. 50-2) y en la de los andrógenos (v. fig. 54-6).

la 17,20-desmolasa (v. fig. 55-8). De este modo, la síntesis de 17α-hidroxiprogesterona obliga a que en primer lugar se mueva la progesterona a las células tecaluteínicas (v. fig. 55-9), las cuales convierten la progesterona en **17α-hidroxiprogesterona,** así como androstenediona. Además, para la síntesis de estradiol se necesita que la androstenediona se desplace desde las células tecaluteínicas a las células granulosaluteínicas para la aromatización y formación del **estradiol.**

Los estrógenos estimulan la proliferación celular y el crecimiento de los órganos sexuales y de otros tejidos relacionados con la reproducción

La mayor parte de los estrógenos en el plasma sanguíneo están unidos a proteínas transportadoras, como le ocurre a la testosterona y otras hormonas esteroideas. En el caso del estradiol, el 60% está unido a la **albumina** y el 38% a la **globulina ligadora**

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CUADRO 55-3 Píldoras anticonceptivas

La anticoncepción hormonal es el método anticonceptivo más frecuentemente utilizado en Estados Unidos; cerca del 30% de las mujeres sexualmente activas toma anticonceptivos orales (ACO).

Tipos de anticonceptivos orales

Existen numerosas combinaciones (es decir, estrógenos y progestágenos) de anticonceptivos orales y de píldoras a base únicamente de progestágenos. Los estrógenos y los progestágenos usados en los ACO tienen potencias variables. En Estados Unidos están aprobados dos compuestos de estrógenos para la anticoncepción oral: etinilestradiol y mestranol. Los progestágenos usados en los ACO son esteroides modificados en los cuales se elimina el metilo en la posición 19 (v. fig. 55-8); estos progestágenos son noretindrona, norgestrel, noretinodrel, acetato de noretindrona y diacetato de etinodiol. Una nueva generación de progestágenos, como gestodene y norgestimato, tienen efectos androgénicos reducidos.

La mujer toma los ACO a diario durante 21 días del ciclo de 28 días; durante los días 22 a 28 no toma ninguna píldora o bien toma un placebo o una pastilla de hierro. Durante esta cuarta semana no se le suele administrar ninguna medicación para dejar que se produzca la menstruación. Normalmente se usan tres regímenes de administración de esteroides anticonceptivos:

1. **ACO monofásicos o en una combinación fija.** Las píldoras que se toman los primeros 21 días del ciclo son idénticas.
2. **ACO multifásicos o de dosificación variable.** La píldora contiene tres cantidades diferentes del mismo estrógeno y progestágeno, pero las dosis varían a intervalos concretos durante el período de medicación de 21 días. Los ACO multifásicos mantienen por lo general una dosis de estrógenos baja durante todo el ciclo, combinada con cantidades variables de progestágenos. La base para este tipo de formulación es que la mujer toma una dosis total menor de esteroide pero no corre el riesgo de adelanto del sangrado endometrial.
3. **ACO a base exclusivamente de progestágenos** («minipíldoras»). Estas píldoras libres de estrógenos se toman a diario durante 3 semanas del ciclo de 4 semanas. Este régimen puede asociarse a un adelanto irregular y de escaso grado del sangrado endometrial. Además, este régimen exclusivamente a base de progestágenos es una buena opción para las madres que están criando y para las mujeres en las que están contraindicados los estrógenos (es decir, aquellas con enfermedad tromboembólica, un antecedente de incidentes cardiovasculares o con hipertensión).

Acción biológica de los anticonceptivos orales

La eficacia anticonceptiva de los ACO deriva de varias acciones. Al igual que los esteroides ováricos naturales, los esteroides anticonceptivos retroalimentan directamente a nivel del hipotálamo (disminuyendo la secreción de GnRH) y a nivel de las gonadotropas en la hipófisis anterior (v. fig. 55-3). El efecto neto es la inhibición de la secreción de las gonadotropinas FSH y LH. Las concentraciones bajas de FSH son insuficientes para estimular una foliculogénesis normal; las cifras bajas de LH impiden el pulso de LH y por tanto inhiben la ovulación. Sin embargo, a las dosis usadas habitualmente, los esteroides anticonceptivos no abolen por completo ni la secreción de gonadotropinas ni la función ovárica.

El componente de progesterona de los ACO hace que el moco cervical se vuelva más espeso, pegajoso y escaso. Estas acciones inhiben la penetración del espermatozoide en el interior del útero. Los progestágenos también alteran la motilidad del útero y de los oviductos y por tanto disminuyen el transporte de los óvulos y los espermatozoides por la trompa de Falopio (v. pág. 1129). Los progestágenos también producen cambios en el endometrio que no son favorables para la implantación del embrión. Entre estos cambios están una disminución de la producción glandular de glucógeno y por tanto una disminución de la energía para que el blastocisto sobreviva en el útero.

Los ACO a base exclusivamente de progestágenos no inhiben eficazmente la ovulación tal y como lo hacen las píldoras combinadas. Sin embargo, sí producen otras acciones como ya hemos señalado: espesan el moco, reducen la motilidad y alteran la implantación. Como son inhibidores inconstantes de la ovulación, este tipo de ACO tiene una tasa de fracasos sustancialmente más alta que los ACO combinados.

Los efectos secundarios de los compuestos de los ACO son aquellos que se asocian a los estrógenos y a los progestágenos y consisten en náuseas, edema, cefaleas y ganancia de peso. Los efectos secundarios concretos de los progestágenos son depresión, mastodinia, acné e hirsutismo. Muchos de los efectos secundarios asociados al componente de progesterona de la píldora, y en particular el acné y el hirsutismo, son resultado de las acciones androgénicas de los progestágenos usados. Los beneficios potenciales de los progestágenos modernos son una disminución de los efectos androgénicos, como una elevación de las globulinas ligadoras de hormonas sexuales, una mejoría de la tolerancia a la glucosa (v. pág. 1038) y un aumento de las lipoproteínas de alta densidad y una disminución de las lipoproteínas de baja densidad (v. tabla 46-4). El impacto clínico de estos cambios aún está por determinar. En la tabla 55-1 se enumeran los beneficios y los riesgos más importantes de los ACO.

TABLA 55-1 Beneficios y riesgos de los anticonceptivos orales

Los anticonceptivos orales disminuyen el riesgo de
Cáncer de ovario
Cáncer endometrial
Quistes de retención ováricos
Embarazo ectópico
Enfermedad pélvica inflamatoria
Mastopatía benigna
Los anticonceptivos orales aumentan el riesgo de
Tumores hepáticos benignos
Colelitiasis (cálculos biliares)
Hipertensión
Crisis cardíacas
Ictus
Trombosis venosa profunda
Embolia pulmonar

de hormonas sexuales (SHBG; v. pág. 1099), conocida también como globulina ligadora de testosterona (TeBG). La TeBG es una denominación doblemente inapropiada, ya que esta proteína se une al estradiol y además sus concentraciones son el doble en las mujeres que en los varones. Al menos un motivo para que los valores sean más altos en las mujeres es que los estrógenos (incluyendo a las píldoras anticonceptivas) estimulan la síntesis de SHBG. Solamente el 2% del estradiol en el plasma total circula como hormona libre, la cual cruza fácilmente las membranas celulares. Los **receptores de estrógenos ERα** y **ERβ** nucleares funcionan como dímeros (αα, αβ o ββ; v. tabla 3-6). Cuando se une al estrógeno, el dímero ER interacciona con elementos de respuesta a esteroides en la cromatina e induce la transcripción de genes específicos. En las siguientes horas aumenta la síntesis de ADN y se evidencia la acción mitógena de los estrógenos. Los estrógenos afectan casi exclusivamente a órganos sexuales diana concretos, como el útero y las mamas, que tienen ER.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

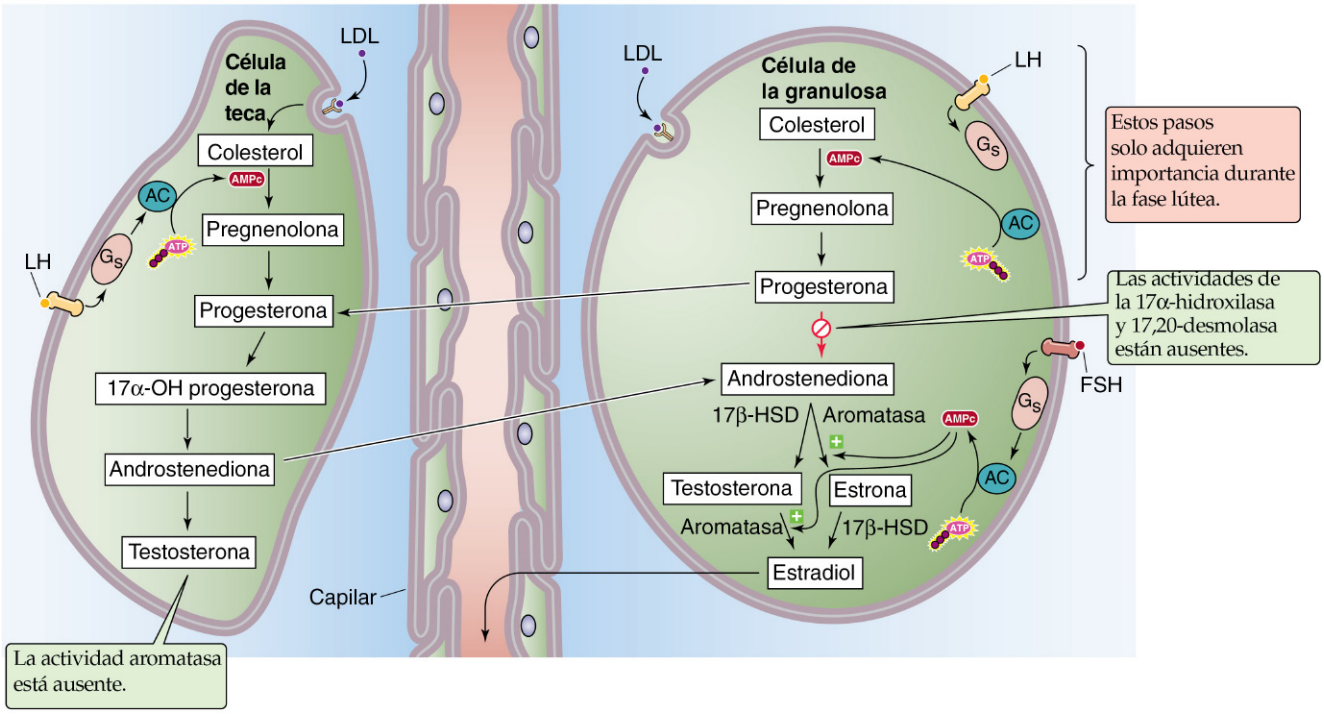


Figura 55-9 Modelo de dos células, dos gonadotropinas. El producto más importante durante la fase folicular es el estradiol, mientras que durante la fase lútea los productos principales del cuerpo lúteo son los progestágenos, aunque el estradiol todavía tiene una relevancia sustancial. La LH ceba a las células de la teca en la fase folicular para convertir el colesterol en androstenediona. Como la célula de la teca carece de aromatasa no puede generar estradiol a partir de esta androstenediona, de modo que esta última difunde a la célula de la granulosa cuya actividad aromatasa ha sido estimulada por la FSH. La aromatasa convierte la androstenediona en estradiol. En la fase lútea, la vascularización del cuerpo lúteo permite la disponibilidad de LDL para las células granulosaluteínicas. De este modo, tanto las células tecaluteínicas como las células granulosaluteínicas pueden producir progesterona, el producto principal del cuerpo lúteo. Para la producción de 17α-hidroxiprogesterona (17α-OH progesterona) parte de la progesterona difunde al interior de la célula tecaluteínica, la cual posee la actividad 17α-hidroxilasa necesaria para convertir la progesterona en 17α-hidroxiprogesterona. La célula tecaluteínica también puede generar androstenediona, que difunde en la célula granulosaluteínica para sintetizar estradiol. AC, adenilato-ciclasa.

Aparte de actuar a través de receptores nucleares, los estrógenos también pueden ejercer acciones no genómicas (v. pág. 989) mediante su unión el receptor GPR30 acoplado a la proteína G.

Los **progestágenos,** y en particular la progesterona, estimulan la secreción glandular en el tejido reproductor y promueven la maduración de ciertos tejidos estimulados por estrógenos. Una de las acciones más notorias de la progesterona, la cual se une al **receptor de progesterona** (**PR;** v. tabla 3-6) dimérico, es la inducción de cambios secretores en el endometrio. Al igual que sucede durante la fase lútea, los estrógenos deben acondicionar el endometrio para que la progesterona actúe eficazmente, en parte porque los estrógenos inducen la expresión de los PR. Durante la segunda mitad del ciclo menstrual la progesterona induce la maduración final del endometrio uterino para la recepción y la implantación del huevo fecundado.

EL CICLO OVÁRICO: FOLICULOGÉNESIS, OVULACIÓN Y FORMACIÓN DEL CUERPO LÚTEO

La duración de la vida fértil femenina está determinada por el número de folículos primordiales establecidos durante la vida fetal

A diferencia del varón, que produce una cifra importante de gametos maduros (espermatozoides) de forma continua desde la pubertad hasta el final de sus días, la mujer tiene un número limitado de gametos determinado por el número de ovocitos formados durante la vida fetal (v. pág. 1078). La maduración del ovocito, o producción de gametos femeninos haploides capaces de ser fecundados por un espermatozoide, comienza en el ovario fetal. Empezando alrededor de la cuarta semana de gestación, las **células germinales primordiales** migran desde el endodermo del saco vitelino hasta la cresta gonadal (v. fig. 53-4*B* y *C*) donde se desarrollan en **ovogonias**, o células germinales inmaduras que proliferan mediante mitosis.

Ovocitos primarios Hacia la 8.ª semana de la gestación existen unas 300.000 ovogonias en cada ovario. Alrededor de este momento, algunas ovogonias entran en la profase de la meiosis I y se convierten en ovocitos primarios (fig. 55-10*A*). Desde este punto y hacia delante, el número de células germinales viene determinado por tres procesos en marcha: mitosis, meiosis y muerte por apoptosis (v. pág. 1241). Hacia las 20 semanas se han completado todas las divisiones mitóticas de las células germinales femeninas y el número total de células germinales alcanza su máximo en torno a 6-7 millones. Todas las ovogonias que no han entrado en la profase de la meiosis I una vez alcanzada la 28.ª-30.ª semana de gestación mueren por apoptosis. A continuación, los ovocitos se detienen en el estadio de diploteno de la profase I. Esta etapa prolongada de parada meiótica se conoce como estadio de **dictioteno,** que

booksmedicos.org

booksmedicos.org

dura justo hasta antes de la ovulación muchos años más tarde, cuando se reanuda la meiosis y se expulsa el primer corpúsculo polar. La segunda división meiótica ocurre en la singamia (v. pág. 1072), en la cual ya está completada la etapa de maduración del ovocito haploide.

Folículos primordiales Los ovocitos en dictioteno están rodeados de una sola capa de células de pregranulosa fusiformes para formar un folículo primordial en el ovario fetal (v. fig. 55-10*B*). Cada folículo primordial tiene 30 a 60 µm de diámetro y está envuelto por una membrana basal. Hacia la 30.ª semana de gestación los ovarios contienen alrededor de 5 a 6 millones de folículos primordiales. A diferencia de los gametos *masculinos*, no se pueden formar ovocitos nuevos después de este momento, ya que todas las células madre gametogénicas, en este caso ovogonias, han muerto o han entrado en meiosis. Por tanto, hacia la mitad de la gestación ya se ha establecido la dotación de gametos femeninos. El número de folículos primordiales disminuye gradualmente durante el resto de la vida de la mujer. Uno de los motivos del declive es que los folículos primordiales sufren un proceso implacable de apoptosis que comienza hacia la mitad de la gestación y finaliza en la menopausia cuando se agota prácticamente la dotación de folículos primordiales. Este agotamiento progresivo es independiente de las hormonas gonadotrópicas y no se afecta por el embarazo ni por el consumo de anticonceptivos orales. Además, después de la pubertad se recluta cada mes una cohorte de 10 a 30 folículos primordiales para que entren en el proceso irreversible de foliculogénesis, el cual culmina en ovulación (rotura del folículo y expulsión del huevo) o en atresia (un proceso coordinado en el cual el ovocito y otras células del folículo sufren apoptosis, degeneración y resorción). Se desconoce cuál es el mecanismo por el cual algunos folículos primordiales inician la foliculogénesis mientras otros permanecen latentes. Así pues, aunque los ovarios están dotados de 7 millones de ovogonias hacia la mitad de la gestación, el depósito de folículos primordiales va agotándose continuamente, de manera que en el momento del nacimiento ya ha disminuido a 1 millón, en la pubertad permanecen unos 300.000 y en la menopausia ya no hay prácticamente ninguno. De los cerca de 300.000 folículos primordiales presentes en la pubertad, solamente 400 a 500 están destinados para la ovulación entre la pubertad y la menopausia (p. ej., 12 por año durante 40 años). Otros 5.000 a 15.000 forman parte de la cohorte mensual que sufre atresia. Sin embargo, la inmensa mayoría de los folículos ováricos primordiales y primarios se pierde como resultado de un proceso rápido y continuo de atresia durante la vida fértil de la mujer.

Los gametos femeninos se almacenan en los folículos ováricos, que son las unidades funcionales primarias del ovario. En el transcurso de la vida de la mujer, entre el 90 y el 95% de todos los folículos primordiales nunca progresa hacia la foliculogénesis. Los folículos primordiales se mantienen latentes la mayor parte de su vida. En un momento concreto, una pequeña proporción de folículos primordiales empieza una serie de cambios en el tamaño, la morfología y la función que se conocen como **foliculogénesis,** la cual representa el acontecimiento central del sistema reproductor femenino humano. La foliculogénesis, controlada por factores intrínsecos dentro del ovario y por gonadotropinas (FSH y LH), ocurre mediante tres procesos: 1) aumento de tamaño y maduración del ovocito; 2) diferenciación y proliferación de células de la granulosa y la teca, y 3) formación y acumulación de líquido.

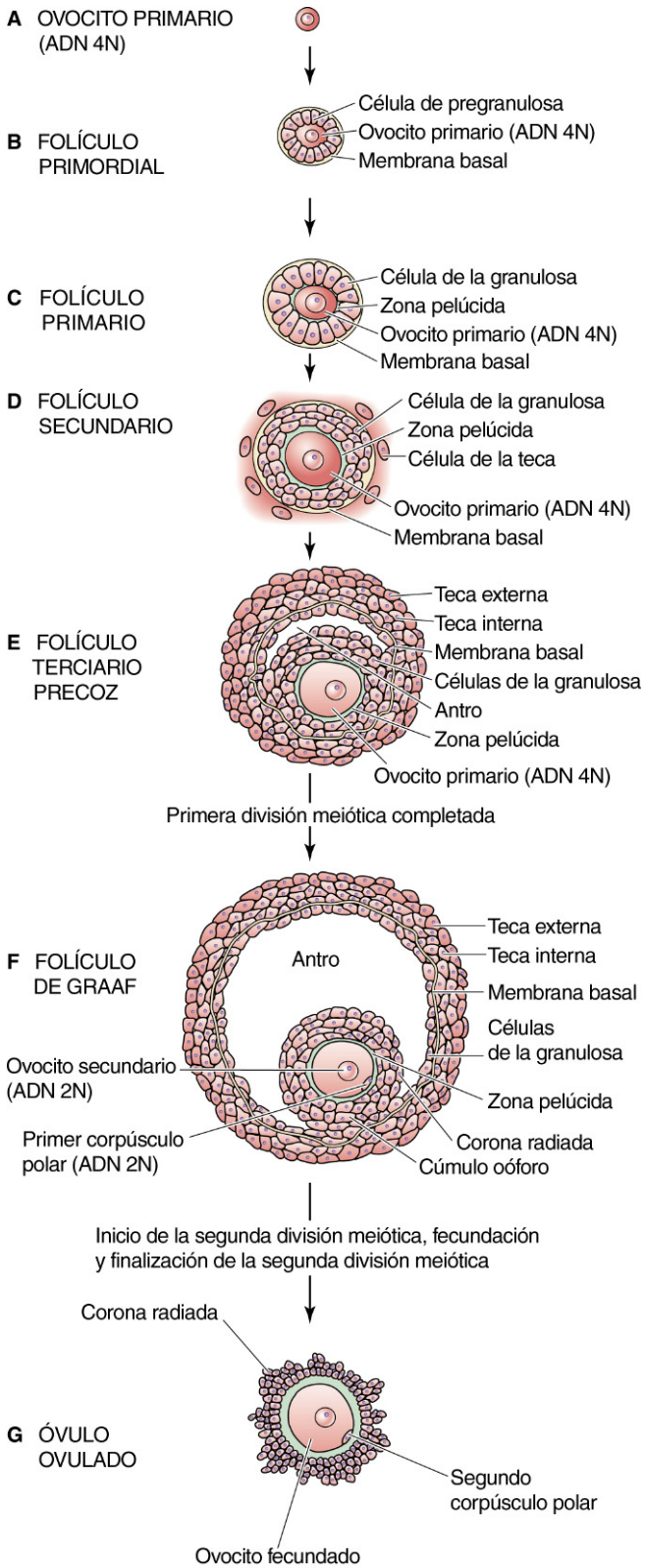


Figura 55-10 Maduración del folículo ovárico.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Folículos primarios El primer paso en la foliculogénesis es la transformación de un folículo primordial desde su estado de quiescencia para convertirse en un folículo primario (v. fig. 55-10*C*). Este proceso supone la proliferación de células de la granulosa y su diferenciación a partir de células de la pregranulosa aplanadas hacia células cuboides. Además, el ovocito aumenta de tamaño y forma la **zona pelúcida,** una cubierta glucoproteica que rodea a la membrana plasmática del ovocito.

Folículos secundarios La posterior proliferación de las células de la granulosa y la aparición de la capa de células de la teca convierten al folículo primario en un folículo secundario (v. fig. 55-10*D*). Los folículos secundarios contienen un ovocito primario rodeado de *varias* capas de células de la granulosa cuboides. Asimismo, se induce la diferenciación de células del estroma ovárico que rodea al folículo para que se diferencien a **células de la teca** que pueblan el exterior de la membrana basal del folículo. El ovocito aumenta de tamaño hasta un diámetro medio de unas 80 µm y el diámetro folicular crece hasta las 110 a 120 µm. Durante el crecimiento de tamaño del folículo y su conversión a un folículo secundario aumenta el número de células de la granulosa hasta unas 600 y las células de la teca muestran una diferenciación creciente para formar la capa de la **teca interna** más próxima a la granulosa y la capa de la **teca externa** que se compone del estroma ovárico circundante. La progresión hacia los folículos secundarios supone también la formación de una irrigación vascular a partir de arteriolas que finalizan en un entramado de capilares parecido a una corona funeraria colindante con la membrana basal rodeando a la capa de células de la granulosa, la cual permanece avascular. Las células de la teca proliferan y adquieren receptores para la LH, así como la capacidad para sintetizar esteroides. También se forman uniones en hendidura entre el ovocito y la capa adyacente de células de la granulosa. Las uniones entre ovocito y granulosa pueden actuar como canales para el transporte de nutrientes e información desde las células de la granulosa al ovocito y viceversa. Las células de la granulosa en este contexto son análogas a las células de Sertoli (v. págs. 1101-1102) en el hecho de que nutren al gameto y actúan como una barrera entre el ovocito y la irrigación vascular.

Folículos terciarios El estadio siguiente del crecimiento folicular es la maduración de los folículos secundarios a **folículos terciarios** (v. fig. 55-10*E*) a medida que el creciente número de células de la granulosa secreta líquido hacia el centro del folículo para formar un espacio lleno de líquido denominado **antro.** Los folículos terciarios representan el primero de dos estadios *antrales* (siendo el segundo el folículo de Graaf más adelante). La FSH induce la transición de los folículos secundarios *preantrales* a folículos terciarios *antrales*.

Folículos de Graaf A medida que el antro va aumentando de tamaño prácticamente rodea al ovocito, salvo por un pequeño montículo o cúmulo que une al ovocito con el resto del folículo. En este segundo estadio antral el diámetro del folículo aumenta hasta 20 a 33 mm y recibe el nombre de **folículo de Graaf** o **preovulatorio** (v. fig. 55-10*F*).

Las células de la granulosa de los folículos terciarios y de Graaf son de tres tipos: 1) **células de la granulosa murales,** que son las más alejadas del centro del folículo, las metabólicamente más activas y las que contienen grandes cantidades de receptores para la LH y enzimas necesarias para la síntesis de esteroides; 2) **células de la granulosa del cúmulo** que son vertidas con el ovocito en el momento de la ovulación, y 3) **células de la granulosa antrales,** enfrentadas al antro y que se quedan en el folículo para convertirse en las células luteínicas grandes del cuerpo lúteo. La capacidad de los tres tipos de células de la granulosa para generar esteroides es diferente. Las células del cúmulo no contienen enzima de escisión de la cadena lateral ($P\text{-}450_{SCC}$) ni aromatasa ($P\text{-}450_{arom}$) y por tanto no pueden generar estrógenos. Además, las células del cúmulo responden menos a la LH y su contenido total de receptores para la LH es bajo. Aún no se ha establecido definitivamente el papel exacto de la capa del cúmulo, aunque algunos investigadores han propuesto que puede funcionar como una capa nutricia y puede aportar células madre que se diferencian en otros tipos de células de la granulosa.

El líquido antral proporciona un medio único para el crecimiento y el desarrollo de los ovocitos. Facilita la liberación del ovocito-células del cúmulo en el momento de la ovulación y sirve de medio para el intercambio de nutrientes y la eliminación de desechos en el compartimento avascular. La acumulación de líquido antral es un factor fundamental en la formación del folículo dominante. Entre 5 y 6 días antes de la ovulación el folículo dominante sufre una expansión acelerada formando un abultamiento quístico en la superficie del ovario. Después de esta fase final de crecimiento el folículo, llamado ahora folículo de Graaf, está preparado para la ovulación (v. fig. 55-10*G*).

El ovocito crece y madura durante la foliculogénesis

El papel principal de la foliculogénesis es producir un ovocito maduro que sea capaz de fertilización y de formación de un embrión. El ovocito aporta la mayor parte de factores citoplásmicos y nucleares para el desarrollo del embrión y dichos factores no se establecen del todo hasta después del estadio del folículo secundario (v. fig. 55-10*D*). Además, el crecimiento y la maduración del ovocito se benefician de las uniones en hendidura que conectan las células de la granulosa con el ovocito, permitiendo un intercambio bidireccional de nutrientes, factores de crecimiento y otras moléculas. El crecimiento y la maduración del ovocito incluyen la formación de la zona pelúcida, la formación de un número creciente de mitocondrias y la adquisición de competencia para completar la meiosis I. El ovocito restablece las improntas genómicas durante la maduración. La **impronta genómica** (v. pág. 94) es el proceso mediante el cual ciertos genes, aproximadamente el 1% del genoma, se silencian; hay algunos genes concretos que solamente se silencian en los gametos femeninos mientras que otros se silencian solo en los masculinos. N55-6

La FSH y la LH estimulan el crecimiento de una cohorte de folículos

Como acabamos de describir, el desarrollo de los folículos primordiales a folículos secundarios ocurre continuamente desde la vida fetal hasta la menopausia. Sin embargo, casi todos los folículos sufren **atresia** (muerte del óvulo, seguida del colapso del folículo y cicatrización) en algún estadio de su desarrollo. Esta foliculogénesis y atresia independientes de las gonadotropinas parecen estar controladas por factores del ovario y en especial entre células somáticas y el ovocito, actuando de forma paracrina. Algunos factores clave en este proceso son la activina A, el factor de transcripción en horquilla FOXO3, el factor de crecimiento básico de los fibroblastos y el ligando kit.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N55-6 Impronta genómica

Colaboración de Emile Boulpaep, Walter Boron y Sam Mesiano

La **impronta genómica** es el proceso por el cual se silencian ciertos genes (aproximadamente el 1% del genoma); determinados genes se silencian solamente en los gametos femeninos y otros solamente en los gametos masculinos. Así pues, estos genes se expresan de una manera concreta en función del progenitor del que se originen.

Obsérvese que una ovogonia diploide femenina tiene algunos genes paternos improntados o silenciados (es decir, solamente es activo el gen materno) y algunos genes maternos silenciados (es decir, solamente es activo el gen paterno). Cuando el genoma 2N se desdobla en dos genomas 1N es importante que todos los genes en el ovocito tengan el patrón *femenino* de la impronta, el cual ocurre durante la maduración del ovocito.

El fallo en la impronta genómica ocasiona una expresión génica aberrante y se asocia a varias enfermedades humanas, como los síndromes de Beckwith-Wiedemann, Prader-Willi y Angelman. Por ejemplo, el gen *IGF2* normalmente tiene una impronta *materna* (es decir, silenciada). En el **síndrome de Beckwith-Wiedemann** el material del gen *IGF2* se reactiva (mediante la eliminación de grupos metilo) durante la formación del ovocito en la madre y en el desarrollo embrionario precoz. El resultado es que la descendencia tiene dos (más de una) copias activas del *IGF2* y por tanto un exceso de proteína IGF2. El signo más obvio es la macrosomía (aumento del tamaño corporal) del recién nacido.

BIBLIOGRAFÍA

Wikipedia. s.v. Genomic imprinting. http://en.wikipedia.org/wiki/Genomic_imprinting. Consultado el 20 de marzo de 2015.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

En la pubertad, el aumento de las concentraciones de FSH y LH estimula a una cohorte de folículos secundarios para que progresen hasta los estadios terciario y preovulatorio. Durante el transcurso de dicho desarrollo la mayoría de los folículos sufre atresia excepto uno que se mantiene como folículo de Graaf dominante en el momento de la ovulación. Existe cierta controversia sobre la duración de este proceso de desarrollo. Algunos creen que la totalidad de dicho proceso ocurre a lo largo de tres a cuatro ciclos mensuales, de manera que el folículo de Graaf del ciclo ovulatorio presente formaba parte de una cohorte de folículos secundarios reclutados tres o cuatro ciclos antes. Una visión alternativa es que la FSH y la LH inducen el reclutamiento de una cohorte de folículos durante el final de un ciclo, y uno de estos folículos se desarrolla hacia el folículo de Graaf dominante en el ciclo siguiente. En cualquier caso, la FSH es necesaria para el desarrollo continuado de los folículos más allá del estadio secundario, y solo una parte de la cohorte de folículos sigue desarrollándose en respuesta a la FSH y la LH, mientras que el resto sufre atresia.

Un folículo adquiere dominancia cada mes

Aunque no se conoce del todo el mecanismo por el cual se selecciona el folículo dominante, parece que se debe a acontecimientos inducidos por estrógenos en el interior de los folículos. La hipófisis disminuye gradualmente su secreción de FSH a medida que van aumentando las concentraciones de estrógenos durante la fase folicular del ciclo (v. fig. 55-6). El incremento de inhibina también ejerce una retroalimentación sobre la hipófisis anterior para reducir la secreción de FSH. Los picos en las concentraciones de inhibina guardan relación con el número de folículos presente y aumentan en paralelo con las concentraciones circulantes de estradiol.

La disminución de las concentraciones de FSH provoca un declive en la actividad aromatasa dependiente de la FSH en las células de la granulosa (v. pág. 1117), lo que da lugar a una disminución de la producción de estradiol en los folículos menos maduros (v. fig. 55-8). Por el contrario, los estrógenos *incrementan* la eficacia de la FSH en los folículos más maduros al aumentar el número de receptores para la FSH. Por tanto, el folículo dominante posee más receptores para la FSH, un ritmo más alto de proliferación de células de la granulosa, una mayor actividad aromatasa dependiente de la FSH y una mayor producción de estrógenos que los folículos menos dominantes. Como los folículos menos dominantes tienen menos actividad aromatasa convierten menos androstenediona a estradiol. Así pues, la androstenediona, un andrógeno débil, se acumula o se convierte en otros andrógenos. Como resultado, los folículos menos dominantes tienen una proporción de estrógenos/andrógenos menor que el folículo dominante y sufren atresia bajo la influencia de andrógenos en su entorno local. Por el contrario, la producción de estradiol y de inhibinas permite que el folículo dominante se convierta en prominente y que alcance un margen aún mayor sobre sus competidores. La vascularización de la teca del folículo dominante también aumenta rápidamente, lo que puede permitir un aporte mayor de FSH al folículo dominante y ayudar de este modo a mantener la dominancia del folículo seleccionado para la ovulación.

La secreción de estradiol por parte del folículo dominante desencadena un pulso de LH y por tanto la ovulación

La ovulación se produce en el punto intermedio de cada ciclo menstrual normal desencadenada por un pulso de LH, la cual es estimulada a su vez por las concentraciones rápidamente crecientes de estradiol. La secreción de estradiol por parte del folículo dominante aumenta rápidamente cerca del final de la fase folicular tardía (v. fig. 55-6). Este incremento espectacular del estradiol circulante modifica la respuesta retroalimentadora *negativa* del estradiol sobre el hipotálamo y la hipófisis anterior por una respuesta retroalimentadora *positiva,* y también sensibiliza la hipófisis anterior a la GnRH. El resultado es un pulso de LH que por lo general comienza 24 a 36 horas después del pico de secreción de estradiol. La ovulación suele ocurrir unas 36 horas después del inicio del pulso de LH y unas 12 horas después de que alcance su máximo. Así pues, parece que el folículo en desarrollo señala al sistema hipotalámico-hipofisario a través de su aumento en la secreción de estradiol de que la maduración folicular está completa y de que el eje hipotalámico-hipofisario puede liberar ahora una embolada de gonadotropinas para inducir la ovulación. La oleada de LH parece finalizar en parte como consecuencia de la elevación de las concentraciones de progesterona a través de una retroalimentación negativa y, en parte, como resultado de la pérdida de retroalimentación positiva derivada del estradiol. El agotamiento de los depósitos de gonadotropinas en la hipófisis anterior también puede contribuir a la finalización del pulso de LH.

En el momento del pulso de LH, el ovocito primario (ADN 4N) que estaba detenido en la profase de su primera división meiótica desde la vida fetal (v. fig. 53-2*C*) reanuda ahora la meiosis y completa su primera división meiótica varias horas antes de la ovulación. El resultado de esta primera división meiótica es el **primer corpúsculo polar** pequeño, que posteriormente degenera o se divide para formar células no funcionales y un **ovocito secundario** más grande. Tanto el primer corpúsculo polar como el ovocito secundario, al igual que los espermatocitos secundarios (v. pág. 1100) tienen un número haploide de cromosomas duplicados (ADN 2N): 22 cromosomas somáticos duplicados y 1 cromosoma X duplicado. Este ovocito secundario inicia su segunda división meiótica, pero se detiene en la metafase hasta el momento de la fecundación (v. págs. 1131-1132). El ovocito secundario está rodeado por la zona pelúcida y por una o más capas de células foliculares, la **corona radiada.** Antes de la ovulación el **cúmulo oóforo** se expande bajo la influencia de la LH y finalmente el ovocito y sus células circundantes se separan de la capa de células foliculares internas, y junto a su «tallo» flotan en el interior del antro rodeadas de líquido folicular. La rotura del complejo ovocito-cúmulo probablemente esté facilitada por un aumento en la síntesis de hialuronidasa estimulada por la FSH.

La **ovulación,** o liberación del ovocito desde el folículo, se produce tras el adelgazamiento y el debilitamiento de la pared folicular, probablemente bajo la influencia de la LH, la progesterona y prostaglandinas (en particular las de la serie E y F). Estas sustancias potencian la actividad de enzimas proteolíticas (p. ej., colagenasa) en el interior del folículo, lo que conduce a la digestión del tejido conjuntivo en la pared folicular. Finalmente se forma un **estigma** o mancha sobre la superficie del folículo dominante en una zona desprovista de vasos sanguíneos. Este estigma se hincha bajo la influencia del incremento de la presión folicular y forma una vesícula que se rompe y expulsa al ovocito.

El ovocito expulsado con su dotación de células foliculares es guiado hacia la trompa de Falopio por las fimbrias que recubren la superficie del ovario (v. fig. 55-1). A continuación el ovocito es transportado a través del infundíbulo hacia la ampolla gracias al movimiento ciliar del epitelio de la trompa y por las contracciones musculares de esta. La fecundación, en caso de que se produzca, tiene lugar en la porción ampular de la trompa de Falopio. El cigoto resultante se aloja en la ampolla unas 72 horas y a continuación es transportado a través del istmo hasta la cavidad uterina, donde flota durante otros 2 a 3 días antes de que se adhiera al endometrio.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Las células de la teca y de la granulosa del folículo se diferencian a células tecaluteínicas y granulosaluteínicas del cuerpo lúteo tras la ovulación

Después de la expulsión del ovocito las células restantes de la teca y de la granulosa foliculares se pliegan ocupando la cavidad folicular, y bajo la influencia de la LH sufren una transformación fenotípica para formar el **cuerpo lúteo,** un órgano endocrino transitorio cuyo producto principal es la progesterona. El cuerpo lúteo maduro está compuesto de dos tipos de células: **células granulosaluteínicas** (conocidas también como células luteínicas grandes) derivadas de células de la granulosa, y **células tecaluteínicas** (conocidas también como células luteínicas pequeñas) derivadas de células de la teca. El cuerpo lúteo posee una gran vascularización, lo que concuerda con su función principal como órgano endocrino. Durante la fase lútea inicial la progesterona y el estradiol producidos por el cuerpo lúteo ejercen una retroalimentación negativa sobre el eje hipotalámico-hipofisario para suprimir la secreción de gonadotropinas e inhibir de este modo la foliculogénesis. Si no se produce gestación, el cuerpo lúteo regresa unos 11 días después de la ovulación. Un mecanismo posible de esta regresión, o **luteólisis,** es la supresión del soporte trófico que provoca la muerte del cuerpo lúteo. Una segunda posibilidad es que determinados factores locales, como la prostaglandina $F_{2\alpha}$ producida por el endometrio, inhiban la función lútea y finalicen la vida del cuerpo lúteo.

El crecimiento y la involución del cuerpo lúteo dan lugar a un ascenso y un descenso del estradiol y la progesterona durante la fase lútea

Aunque el cuerpo lúteo produce tanto estradiol como progesterona, la fase lútea está dominada fundamentalmente por la secreción de progesterona. La producción de estradiol por parte del cuerpo lúteo es en gran medida una función de las células tecaluteínicas que también producen andrógenos. La producción de progesterona en el cuerpo lúteo es fundamentalmente una función de las células granulosaluteínicas (v. fig. 55-9) que también producen estradiol.

La producción de **progesterona** aumenta de forma modesta antes de la rotura folicular, pero aumenta bruscamente tras la ovulación, alcanzando un máximo al cabo de unos 7 días. La progesterona actúa localmente para inhibir el crecimiento folicular durante la fase lútea. Además, la progesterona puede actuar centralmente inhibiendo la secreción de gonadotropinas. La progesterona también es un antiestrógeno, ya que inhibe la expresión de los ER reduciendo de este modo la respuesta a los estrógenos. El efecto neto es que la producción creciente de progesterona suprime la foliculogénesis.

Las concentraciones de **estradiol** también aumentan durante la fase lútea (v. fig. 55-6), lo cual refleja la producción por parte del cuerpo lúteo. Como los estrógenos inducen la expresión de PR en células diana, el estradiol producido durante la fase lútea es imprescindible para los cambios en el endometrio inducidos por la progesterona.

La producción lútea de progesterona cesa hacia el final del ciclo menstrual, a no ser que sea rescatada por la hCG producida por los sincitiotrofoblastos del blastocisto (v. pág. 1136). La hCG producida por el embrión en desarrollo mantiene la función esteroidogénica del cuerpo lúteo hasta aproximadamente la novena semana de gestación, en cuyo momento se establece la función placentaria. En caso de no ser rescatadas por el embarazo, las células productoras de hormonas del cuerpo lúteo degeneran y dejan tras de sí un **corpus albicans (cuerpo blanco).**

EL CICLO ENDOMETRIAL

En el feto femenino humano la mucosa uterina es capaz de responder a las hormonas esteroideas hacia la semana 20 de gestación. De hecho, algunas glándulas uterinas empiezan a secretar material hacia la semana 22 de gestación. El desarrollo endometrial intrauterino ocurre aparentemente en respuesta a estrógenos derivados de la placenta materna. Hacia la semana 32 de la gestación hay depósitos de glucógeno y edema estromal en el endometrio. Este regresa una vez que cesa la estimulación estrogénica tras el alumbramiento, y aproximadamente 4 semanas después del parto las glándulas están atróficas y carecen de vascularización. El endometrio permanece en este estado hasta la pubertad.

Las hormonas ováricas impulsan los cambios morfológicos y funcionales del endometrio durante el ciclo menstrual

Los esteroides ováricos, sobre todo estradiol y progesterona, controlan el crecimiento y la degradación mensual cíclica del endometrio. El ciclo endometrial tiene tres fases: menstrual, proliferativa y secretora.

Fase menstrual Si el ovocito no se fecunda y no se produce el embarazo en el ciclo previo, una disminución brusca en la secreción de estradiol y progesterona señalará la muerte del cuerpo lúteo. Al cesar el soporte hormonal del endometrio degenera el componente vascular y glandular del endometrio, el tejido se degrada y aparece el sangrado menstrual; este momento se define como el inicio del día 1 del ciclo menstrual (fig. 55-11). Tras la menstruación, todo lo que queda en la superficie interna de la mayor parte del útero es una capa fina de células del estroma *no epiteliales* y algunos restos glandulares. Sin embargo, células epiteliales permanecen en los segmentos uterinos inferiores así como en regiones próximas a las trompas de Falopio.

Fase proliferativa El endometrio se restaura aproximadamente al quinto día del ciclo después de la menstruación (v. fig. 55-11) gracias a la proliferación de células del estroma basal en la superficie desnudada del útero (la *zona basal*) así como a la proliferación de células epiteliales desde otras partes del útero. El estroma da origen a componentes de tejido conjuntivo del endometrio. El aumento de la actividad mitótica del epitelio estromal y glandular se mantiene a lo largo de toda la fase folicular del ciclo y más allá, prolongándose hasta unos 3 días después de la ovulación. La hiperplasia celular y el aumento de la matriz extracelular dan lugar a un engrosamiento del endometrio durante la fase proliferativa tardía. El grosor del endometrio aumenta desde unos 0,5 mm hasta 5 mm durante la fase proliferativa.

La proliferación y la diferenciación del endometrio son estimuladas por estrógenos secretados por los folículos en desarrollo. Las concentraciones de estrógenos aumentan precozmente en la fase folicular y alcanzan su máximo justo antes de la ovulación (v. fig. 55-6). Los niveles de ER en el endometrio también aumentan durante la fase folicular del ciclo menstrual. Estos niveles de ER endometriales son máximos durante la fase proliferativa y declinan tras la ovulación en respuesta a los niveles cambiantes de progesterona.

Parece que el estradiol actúa sobre el endometrio, en parte a través de su efecto sobre la expresión de protooncogenes (v. pág. 70). El estradiol también estimula la síntesis de factores del crecimiento

booksmedicos.org

booksmedicos.org

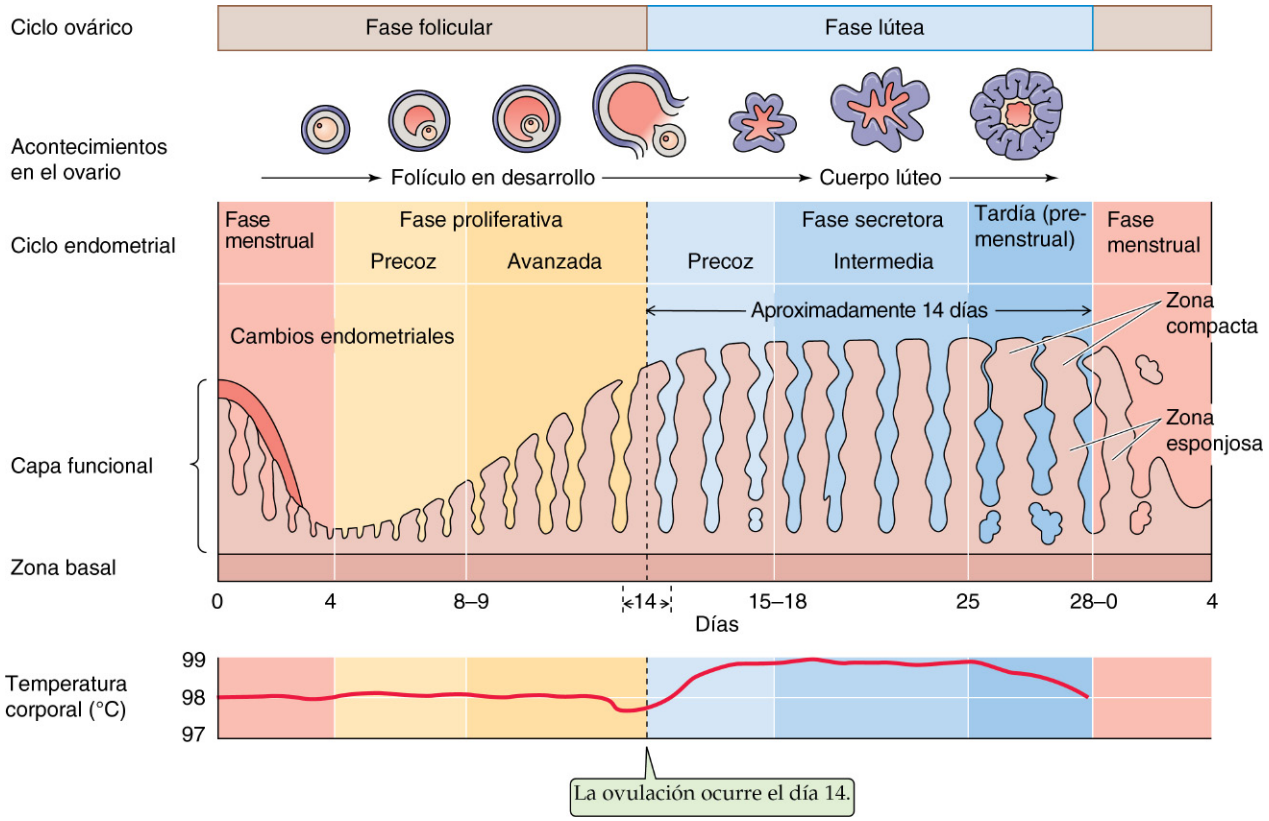


Figura 55-11 Ciclo endometrial. El ciclo ovárico consta de la fase folicular (en la cual se desarrolla el folículo) y la fase lútea (en la cual las células foliculares restantes se desarrollan hacia el cuerpo lúteo). El ciclo endometrial tiene tres fases: menstrual, proliferativa y secretora.

como factores de crecimiento similares a la insulina (IGF; v. pág. 996), transformante (TGF) y epidérmico (EGF) por parte de células endometriales que actúan de forma autocrina y paracrina para inducir la maduración y el crecimiento del endometrio. El estradiol también induce la síntesis de PR en el tejido endometrial. Las cifras de PR alcanzan su máximo en la ovulación, cuando las concentraciones de estradiol son máximas, para preparar a las células frente a las elevadas concentraciones de progesterona de la fase lútea del ciclo.

Por el contrario, la progesterona se opone a la acción del estradiol sobre las células epiteliales del endometrio al inhibir la expresión del ER y estimular la expresión de la 17β-HSD y de la sulfotransferasa. La 17β-HSD convierte el estradiol en estrona (v. fig. 55-8), que es un estrógeno más débil. La sulfotransferasa conjuga los estrógenos para formar sulfatos, volviéndolos biológicamente inactivos.

Fase secretora Al principio de la fase lútea del ciclo ovárico la progesterona estimula aún más la 17β-HSD y las reacciones de sulfatación (v. antes) y disminuye los niveles de ER en las células endometriales. Estos tres efectos antiestrogénicos detienen la fase proliferativa del ciclo endometrial. La progesterona también estimula los componentes glandulares del endometrio y de este modo induce cambios secretores en el endometrio. Las células epiteliales muestran un incremento notable de la actividad secretora, tal y como lo indican las cantidades crecientes de retículo endoplásmico y de mitocondrias. Estos incrementos en la actividad sintética ocurren antes de la llegada y la implantación del blastocisto. La **fase secretora precoz** del ciclo menstrual (v. fig. 55-11) se caracteriza por el desarrollo de un entramado de túbulos interdigitados en el interior del nucléolo que se denomina **sistema de canales nucleolares** de las células epiteliales endometriales.

La capacidad secretora de las glándulas endometriales aumenta entre la **fase secretora intermedia y tardía.** La vascularización del endometrio aumenta, al igual que el contenido de glucógeno y el grosor del endometrio hasta 5 o 6 mm. Las glándulas endometriales se llenan de secreciones. Dejan de ser rectas y se convierten en tortuosas, alcanzando su actividad secretora máxima aproximadamente el día 20 o 21 del ciclo menstrual.

Los cambios en el endometrio no se limitan a las glándulas; también ocurren en células del estroma intercaladas entre las glándulas. Empezando entre 9 y 10 días después de la ovulación, las células del estroma que rodean a las arterias espirales del útero aumentan de tamaño y desarrollan un citoplasma eosinófilo con un complejo de Golgi y un retículo endoplásmico notorios. Este proceso se denomina **predecidualización.** Bajo la influencia de la progesterona, las células del estroma fusiformes se redondean hacia **células deciduales** y forman una matriz extracelular que consta de laminina, fibronectina, heparina sulfato y colágeno de tipo IV. Numerosos focos de células deciduales se extienden por la capa superior del endometrio para formar una capa densa llamada **zona compacta** (v. fig. 55-11). Esta propagación es tan extensa que las estructuras glandulares de la zona compacta se vuelven sumamente discretas. Las células inflamatorias se acumulan alrededor de las glándulas y los vasos sanguíneos. El edema en la zona intermedia

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

del endometrio diferencia la zona compacta de la **zona esponjosa** subyacente, donde las glándulas endometriales adquieren más notoriedad.

En conjunto, la *zona compacta* y la *zona esponjosa* constituyen la denominada **capa funcional** del endometrio. Esta capa funcional es la región que prolifera antes en el ciclo endometrial mensual y que más tarde interaccionará con el embrión durante el embarazo, que se desprende tras el embarazo y también 011cada mes durante la regla. La capa más profunda del endometrio, llamada **zona basal,** es la capa que queda tras el parto o la menstruación. Las células de la zona basal dan lugar a la proliferación al principio del siguiente ciclo endometrial.

Durante la fase lútea tardía del ciclo menstrual, inmediatamente antes de la siguiente menstruación, las concentraciones de estrógenos y de progesterona disminuyen y este descenso de las concentraciones de esteroides ováricos conduce a una eventual muerte de los dos tercios superiores del endometrio. Durante este período las arterias espirales sufren espasmos y relajaciones rítmicas. Este período del ciclo suele denominarse a veces **fase isquémica.** Conforme las células van muriendo se van liberando hidrolasas de los lisosomas que condicionan una degradación adicional del endometrio. La producción de prostaglandinas aumenta como resultado de la acción de las fosfolipasas liberadas de los lisosomas. La necrosis de las células vasculares conduce a la aparición de microhemorragias. El promedio de sangre, tejido y líquido seroso que se pierde es de unos 30 ml. La sangre menstrual no coagula debido a la presencia de fibrinolisinas liberadas desde el tejido endometrial necrótico.

La ventana de implantación efectiva es de 3 a 4 días

Basándonos en estudios de transferencia de embriones a madres receptoras realizados en programas de donación de ovocitos (v. cuadro 56-1) y conociendo la edad del embrión donado y el momento del ciclo endometrial de la receptora, se puede calcular el período de receptividad endometrial para la implantación del embrión, el cual se extiende desde el día 16 hasta el día 19 del ciclo menstrual. Por supuesto, como la implantación debe seguir normalmente a la ovulación, la cual ocurre el día 14, y como la fecundación sucede normalmente en el día siguiente a la ovulación, la ventana efectiva se reduce a menos de 4 días, desde el día 16 al 19. Por el contrario, cuando los embriones se transfieren en los días 20 a 24 del ciclo no se consigue ningún embarazo. N55-7

Aunque aún no están claros los mecanismos que regulan la receptividad endometrial, la formación de microvellosidades y de pinópodos (es decir, protusiones de células endometriales cerca de las aberturas glandulares) durante la fase lútea intermedia y la secreción de una matriz extracelular compuesta de materiales como glucoproteínas, laminina y fibronectina pueden proporcionar una superficie que facilite el acoplamiento del embrión (v. págs. 1135-1136).

ACTO SEXUAL FEMENINO

La **libido,** o deseo sexual femenino, es un fenómeno complejo que consta de efectos físicos y psicológicos modulados por los esteroides sexuales circulantes. La libido varía durante el ciclo ovárico y la frecuencia de la actividad sexual aumenta alrededor del momento de la ovulación. También puede haber un incremento en el ritmo de inicio de la actividad sexual por parte de las mujeres alrededor del momento de la ovulación. Estos cambios pueden reflejar en parte una mayor secreción de esteroides androgénicos que sucede inmediatamente antes y durante la ovulación como consecuencia de la oleada de LH.

La respuesta sexual femenina ocurre en cuatro fases diferentes

Aunque la función sexual tiene una sólida base fisiológica, no es posible separar la respuesta sexual de otros factores emocionales implicados en las relaciones sexuales. N55-8 Las cuatro etapas de la respuesta sexual en las mujeres son: excitación o seducción, meseta, orgasmo y resolución.

Excitación La fase de excitación o de despertar sexual de la respuesta sexual femenina puede iniciarse por infinidad de estímulos internos y externos, como factores psicológicos del tipo de pensamientos o emociones, y factores físicos, como estímulos visuales o táctiles. En la tabla 55-2 se resumen las respuestas de la fase de excitación, muchas de las cuales reflejan la actividad de la división parasimpática del sistema nervioso autónomo (SNA). La intensidad sexual aumenta de forma gradual.

TABLA 55-2 Ciclo de la respuesta sexual femenina

Excitación
Calor y sensaciones eróticas
Aumento de la tensión sexual
Respiración profunda
Aumento de la frecuencia cardíaca
Aumento de la presión arterial
Vasocongestión generalizada
Rubefacción cutánea
Congestión de las mamas
Erección de los pezones (efecto miotónico)
Congestión de los labios y el clítoris
«Sudoración» vaginal (lubricación transudativa)
Secreciones desde las glándulas de Bartolino
Angulación uterina hacia la pelvis
Meseta
Vasocongestión notable
«Rubefacción sexual» (exantema maculopapular en mamas, tórax y epigastrio)
Erección de los pezones
Congestión de los labios
Congestión del tercio inferior de la vagina, con estrechamiento del diámetro
Dilatación de los dos tercios superiores de la vagina
Tumefacción y erección del clítoris
«Sudoración» vaginal
Angulación uterina
Orgasmo
Liberación de la tensión
Contracciones miotónicas rítmicas generalizadas
Contracciones de los músculos perivaginales y del esfínter anal
Contracciones uterinas
Resolución
Regreso al estado previo a la excitación
Satisfacción personal y bienestar
Pueden iniciarse nuevos ciclos de excitación

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N55-7 Ventana de implantación

Colaboración de Ervin Jones

Los valores numéricos presentados en la página 1126 para la ventana de implantación (días 16 a 19 del ciclo) proceden de estudios de transferencia de embriones en los que la mujer ha recibido gonadotropinas para sobreestimular al ovario y potenciar el desarrollo de muchos huevos, y posteriormente recibió hCG para imitar el pulso de LH (v. cuadro 56-1). Como se comentó en las páginas 1132-1133, en un ciclo menstrual *natural* con fecundación la implantación tiene lugar 6 a 7 días después de la ovulación, es decir, entre los días 20 y 21.

N55-8 Kinsey y Masters y Johnson

Colaboración de Ed Moczydlowski

Masters y Johnson, en su trabajo ya clásico *Respuesta sexual humana,* publicaron los datos obtenidos en ciclos sexuales de 700 mujeres. Nuestros conocimientos actuales acerca de la respuesta sexual femenina se basan en sus hallazgos. Masters y Johnson describieron cuatro etapas para la respuesta sexual en las mujeres: excitación o seducción, meseta, orgasmo y resolución. En el texto se resumen brevemente estas etapas. Masters y Johnson sugirieron que la estimulación prolongada durante la fase de excitación conduce a una actividad orgásmica más intensa.

Este trabajo de Masters y Johnson fue seguido del denominado Kinsey Reports de Alfred C. Kinsey y colaboradores, que escribieron el *Comportamiento sexual del varón* (1948) y *Comportamiento sexual de la mujer* (1953).

BIBLIOGRAFÍA

Kinsey AC, Pomeroy WB, Martin CE. Sexual Behavior in the Human Male. Philadelphia: WB Saunders; 1948.

Kinsey AC, Pomeroy WB, Martin CE, Gebhard P. Sexual Behavior in the Human Female. Philadelphia: WB Saunders; 1953.

Masters WH, Johnson VE. Human Sexual Response. New York, Bantam Books, 1966; paperback:. Bronx, NY: Ishi Press International; 2010.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Meseta La fase de meseta es la culminación de la fase de excitación hasta alcanzar el máximo. Se asocia a un grado notable de vasoconstricción en todo el cuerpo.

Orgasmo Durante el orgasmo se libera la tensión sexual que ha crecido en todo el cuerpo. El clímax, u orgasmo, es intenso y consta de una respuesta miotónica por todo el cuerpo. Las contracciones musculares comienzan 2 a 4 segundos después de que las mujeres comiencen a experimentar el orgasmo y se repiten a intervalos cada 0,8 segundos. El número real de contracciones, así como su intensidad, es variable de una mujer a otra. Algunas mujeres tienen contracciones orgásmicas pero no son conscientes de que están teniendo un orgasmo. Mientras que la fase de excitación está bajo la influencia de la división parasimpática del SNA, al igual que la fase de erección del pene en los varones, parece que el orgasmo guarda relación con la división simpática, al igual que la fase de emisión en los varones (v. págs. 1106-1107).

Resolución La última fase de la respuesta sexual femenina es el regreso al estado fisiológico de la mujer previo al estado de excitación. Durante la fase de resolución la mujer experimenta una sensación de satisfacción personal, de bienestar y de relajación del deseo sexual. En cualquier momento tras el orgasmo puede iniciarse un nuevo ciclo de excitación sexual sin que haya un período refractario, como sucede en los varones.

Las divisiones simpática y parasimpática controlan la respuesta sexual femenina

Gran parte de la respuesta en la fase de excitación se debe a la estimulación de **fibras parasimpáticas** del SNA. En algunos casos, fármacos colinérgicos pueden interferir con una respuesta completa durante esta fase. La dilatación de los vasos sanguíneos en los tejidos eréctiles condiciona su congestión con sangre y la erección del clítoris, así como la distensión de las tejidos periintroitales del tercio inferior de la vagina. Las fibras parasimpáticas que emanan del plexo sacro (v. pág. 339) inervan a estos tejidos eréctiles, tal y como sucede en los varones (v. págs. 1105-1106). Además, el sistema parasimpático inerva a las glándulas de Bartolino que desembocan en el introito, así como a las glándulas vaginales. Para minimizar la fricción del coito y maximizar de este modo la estimulación con el fin de alcanzar el orgasmo se necesita una lubricación adecuada.

Los estímulos físicos y psicológicos son importantes para que la mujer alcance el orgasmo. Como ya hemos comentado, los estímulos psicológicos están coordinados a través del cerebro provocando una tensión generalizada por todo el cuerpo, además de modular la respuesta autónoma. El orgasmo femenino también está coordinado a través de un reflejo medular que da lugar a contracciones rítmicas de los músculos perineales. Las vías aferentes para este reflejo medular siguen a los nervios pudendos que emanan de los segmentos sacros 2 a 4 y que constituyen la inervación primaria del periné y de los genitales externos femeninos. Este reflejo medular es similar al observado en los varones.

La respuesta sexual femenina facilita el transporte de los espermatozoides a través del aparato reproductor femenino

Los reflejos medulares comentados anteriormente también pueden aumentar la actividad uterina y cervical y promover de este modo el transporte de los gametos. El cuello uterino se dilata durante el orgasmo, lo que facilita el transporte de los espermatozoides hacia la porción superior del aparato reproductor. La liberación de oxitocina en el momento del orgasmo estimula la contractilidad uterina, lo que facilita el transporte de los gametos. Aunque normalmente se depositan entre 150 y 600 millones de espermatozoides (v. pág. 1103) en la vagina durante el coito, solamente unos 100.000 alcanzan la cavidad del útero y solo unos 50 a 100 espermatozoides viables llegan hasta la zona distal de la trompa de Falopio donde tiene lugar la fecundación. Aparte del espermatozoide o espermatozoides que fecundarán al óvulo, la mayoría degeneran y se eliminan por el aparato genital femenino. El transporte de los espermatozoides se logra mediante movimientos natatorios de la cola del espermatozoide a través del moco del canal cervical. Los espermatozoides alcanzan la ampolla de las trompas de Falopio en los 5 minutos siguientes a la eyaculación. Claramente, este rápido ritmo de transporte no podría lograrse únicamente con la actividad natatoria de los espermatozoides. Por tanto, la actividad uterina y tubárica debe realizar un trabajo importante en el transporte de los espermatozoides.

MENOPAUSIA

La menopausia, o climaterio, señala la finalización de la función reproductora en las mujeres. La función reproductora cíclica cesa, la regla desaparece y ya no es posible la maternidad. Además ocurren una serie de cambios fisiológicos significativos (tabla 55-3) que tienen un impacto notable sobre la salud.

En una mujer menopáusica solo perduran unos pocos folículos funcionantes en los ovarios

La pérdida progresiva de unidades foliculares tiene lugar a lo largo de toda la vida (v. págs. 1120-1121). La pubertad ocurre normalmente en Estados Unidos alrededor de los 12,5 años de edad (v. pág. 1088) y la menopausia a los 51,5 años. En la menopausia y durante los 5 años siguientes, el ovario contiene solamente un folículo secundario ocasional y unos pocos folículos primarios en un estroma notable. La pérdida masiva de ovocitos a lo largo de la vida fértil de una mujer, desde unos 300.000 en la pubertad (v. pág. 1121) hasta prácticamente ninguno en la menopausia, es el resultado del proceso de atresia durante la vida fértil.

TABLA 55-3 Síndrome premenopáusico y cambios físicos en la menopausia

SÍNDROME PREMENOPÁUSICO	CAMBIOS FÍSICOS EN LA MENOPAUSIA
Inestabilidad vasomotora	Atrofia del epitelio vaginal
Sofocos	Cambios en el pH vaginal
Sudores nocturnos	Disminución de secreciones vaginales
Cambios del estado de ánimo	Disminución de la vascularización de la vagina y el útero
Pérdida de memoria a corto plazo	Relajación pélvica
Trastornos del sueño	Pérdida del tono vaginal
Cefaleas	Enfermedad cardiovascular
Pérdida de la libido	Osteoporosis
	Enfermedad de Alzheimer

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CUADRO 55-4 Tratamiento hormonal sustitutivo durante la menopausia

Aunque el promedio de edad al que se produce la menopausia es de 51,5 años, los cambios en los patrones de secreción hormonal comienzan mucho antes. Hacia los 35 años de edad empiezan a aumentar las concentraciones de FSH. Aún están por dilucidarse los mecanismos responsables de este cambio. Sin embargo, está claro que la función ovárica disminuye bastante antes del último período menstrual de la mujer. El incremento en la secreción de gonadotropinas probablemente sea resultado de una disminución de la foliculogénesis que conduce a una menor secreción de esteroides sexuales y de inhibina y por tanto a una menor retroalimentación negativa sobre las gonadotropas durante el período perimenopáusico.

Los cambios característicos que se asocian a la menopausia son fundamentalmente el resultado de las bajas concentraciones circulantes de estrógenos. Los estrógenos son hormonas reguladoras sumamente importantes en las mujeres. Aparte de sus cometidos en los procesos de reproducción, ejercen efectos notables sobre otros sistemas fisiológicos (v. tabla 55-3).

El tratamiento hormonal sustitutivo (THS) está indicado durante la menopausia para mitigar el síndrome menopáusico y para evitar o disminuir los cambios físicos que ocurren como resultado del déficit de estrógenos. La THS menopáusica consiste en la administración de estrógenos y progesterona. El motivo de administrar progesterona es que el endometrio corre un riesgo significativo de desarrollar neoplasias por la acción sin oposición de los estrógenos. Así pues, no suele administrarse progesterona a las mujeres que se han sometido a histerectomías. La sustitución de estrógenos es sumamente eficaz contra el síndrome menopáusico y contra la osteoporosis. Sin embargo, dados sus efectos secundarios (p. ej., menstruación) y la posibilidad de cáncer endometrial y de mama, a veces el THS no se recomienda.

Los **moduladores selectivos del receptor de estrógenos (SERM)** son un grupo de compuestos que interaccionan con los ER. Actúan como agonistas estrogénicos o como antagonistas estrogénicos en función del tejido diana y de la situación hormonal de la mujer. Los mecanismos mediante los cuales los SERM ejercen sus efectos, en ocasiones opuestos, en tejidos concretos son complejos. Los SERM como tamoxifeno y raloxifeno ejercen efectos agonistas de los estrógenos sobre el sistema óseo y cardiovascular, pero ejercen efectos antagonistas estrogénicos en el tejido reproductor. Los efectos antagonistas estrogénicos de los SERM pueden reflejar un mecanismo de competencia por los ER. El SERM ideal para el THS debería tener todos los efectos beneficiosos de los estrógenos, como mitigar el síndrome menopáusico, proteger contra enfermedades cardiovasculares y la enfermedad de Alzheimer, y actuar como agonistas estrogénicos en ciertos tejidos de la reproducción, sin los efectos secundarios carcinogénicos.

Las concentraciones de esteroides ováricos disminuyen durante la menopausia, mientras que aumentan las de gonadotropinas

La pérdida de folículos ováricos funcionales es la principal responsable de la menopausia en los primates. Incluso antes del inicio de la menopausia se producen cambios significativos muy pronto durante la vida fértil. Debido al descenso gradual en el número de folículos, la disminución de la producción de estradiol reduce la retroalimentación negativa a la hipófisis anterior, lo que conduce a un aumento de las concentraciones de FSH. Hacia los 35 años de edad empieza a verse un aumento en las concentraciones de FSH, aunque la función reproductora cíclica se mantiene. Cuando se compara con mujeres más jóvenes, las mujeres mayores, pero premenopáusicas, tienen una menor producción de estradiol y una menor función lútea durante los ciclos naturales. La menor producción de inhibina en el ovario envejecido también puede contribuir al brusco ascenso en las concentraciones de FSH que se produce en el período perimenopáusico de la vida (v. fig. 53-11*A*).

Durante la menopausia las concentraciones de estradiol son en general <30 pg/ml y las de progesterona suelen ser de <1 ng/ml en el plasma. Ambos valores son algo menores que las concentraciones más bajas observadas durante el ciclo menstrual de una mujer más joven (v. fig. 55-6). La producción ovárica de androstenediona es mínima durante la menopausia, aunque la producción de androstenediona desde la corteza suprarrenal permanece normal.

Como la producción de estrógenos, progesterona e inhibina desde los ovarios disminuye a valores muy bajos durante la menopausia, la retroalimentación negativa sobre el eje hipotalámico-hipofisario-ovárico (v. fig. 55-3) se vuelve mínima. Como resultado, las cifras de FSH y de LH pueden ser mayores que las observadas en la oleada de mitad de ciclo en las mujeres premenopáusicas en un intento fútil del eje por estimular el desarrollo folicular y la producción de esteroides sexuales femeninos. La hipófisis anterior secreta FSH y LH en pulsos durante la menopausia, presumiblemente después de la liberación cíclica de GnRH desde el hipotálamo (v. fig. 53-11*A*). Aunque por lo general las gonadotropinas no pueden estimular al ovario posmenopáusico, parece que las gonadotropas en la hipófisis anterior pueden responder a la administración exógena de GnRH (cuadro 55-4).

BIBLIOGRAFÍA

La lista de referencias está disponible en www.StudentConsult.com.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

BIBLIOGRAFÍA

Libros y revisiones

Adashi EY, Rock JA, Rosenwaks Z, editors. Reproductive Endocrinology, Surgery and Technology. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996.

de Kretser DM, Robertson DM, Risbridger GP. Recent advances in the physiology of human inhibin. J Endocrinol Invest 1990;13:611-24.

Dufau ML. The luteinizing hormone receptor. Annu Rev Physiol 1998;60:461-96.

Gregory SJ, Kaiser UB. Regulation of gonadotropins by inhibin and activin. Semin Reprod Med 2004;22(3):253-67.

Hsueh AJ, Billig H, Tsafriri A. Ovarian follicle atresia: A hormonally controlled apoptotic process. Endocr Rev 1994;15:707-24.

Jones RE. Human Reproductive Biology. San Diego: Academic Press; 1997.

Marshall WA, Tanner JM. Puberty. In: Falkner F, Tanner JM, editors. Human Growth, vol 2. New York: Plenum; 1986. p. 171-209.

Masters WH, Johnson VE. Human Sexual Response. Boston: Little, Brown; 1966.

Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, editors. Williams Textbook of Endocrinology. 12th ed. Philadelphia: Saunders; 2011.

Muttukrishna S, Tannetta D, Groome N, Sargent I. Activin and follistatin in female reproduction. Mol Cell Endocrinol 2004;225(1–2):45-56.

Strauss JF, Barbieri RL, editors. Yen and Jaffe's Reproductive Endocrinology. Philadelphia: Saunders; 2009.

Woodruff TK, Mather JP. Inhibin, activin and the female reproductive axis. Annu Rev Physiol 1995;57:214-44.

Artículos de revista

Erickson GF, Wang C, Hsueh AJW. FSH induction of functional LH receptors in granulosa cells cultured in a chemically defined medium. Nature 1979;279:336-8.

Fiddes JC, Goodman HM. The gene encoding the common alpha subunit of the four human glycoprotein hormones. J Mol Appl Genet 1981;1:3-18.

Russell DL, Robker RL. Molecular mechanisms of ovulation: Coordination through the cumulus complex. Hum Reprod Update 2007;13:289-312.

Ryan KJ. Granulosa-thecal cell interaction in ovarian steroidogenesis. J Steroid Biochem 1979;11:799-800.

Schwanzel-Fukuda M, Pfaff DW. Origin of luteinizing hormone–releasing hormone neurons. Nature 1989;338:161-4.

Veldhuis JD, Dufau ML. Estradiol modulates the pulsatile secretion of bioactive luteinizing hormone in vivo. J Clin Invest 1987;80:631-8.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CAPÍTULO 56

FECUNDACIÓN, EMBARAZO Y LACTANCIA

Sam Mesiano y Ervin E. Jones

TRANSPORTE DE LOS GAMETOS Y FECUNDACIÓN

Los cilios y el músculo liso transportan el huevo y el espermatozoide en el interior del aparato genital femenino

Tras la ovulación las fimbrias de la trompa de Falopio barren la superficie del ovario y recogen al ovocito, rodeado de células de la granulosa, el cúmulo oóforo y la corona radiada (v. pág. 1122), y lo depositan en la trompa de Falopio. Poco después de la ovulación los movimientos de los cilios y del músculo liso de la trompa propulsan al complejo ovocito-cúmulo hacia el útero.

Normalmente, un varón deposita entre 150 y 600 millones de espermatozoides en la vagina durante la eyaculación. Solamente 50 a 100 de estas células alcanzan en realidad la porción ampular de la trompa de Falopio donde tiene lugar la fecundación. Sin embargo, los espermatozoides llegan allí muy rápido, en los 5 minutos siguientes a la eyaculación. El movimiento natatorio del espermatozoide no puede por sí solo ser el responsable de este transporte tan veloz. Las contracciones enérgicas del útero, el cuello uterino y las trompas de Falopio propulsan al espermatozoide hacia la porción superior del aparato reproductor femenino durante el orgasmo de la mujer. Las prostaglandinas del semen pueden inducir una actividad contráctil adicional.

La «capacitación» de los espermatozoides que ocurre en el aparato genital femenino potencia su capacidad para fecundar al óvulo

La maduración del espermatozoide continúa durante su almacenamiento en el epidídimo (v. págs. 1102-1103). En la mayoría de las especies ni los espermatozoides recién eyaculados ni los espermatozoides obtenidos del epidídimo son capaces de fecundar al huevo hasta que no sufren una maduración adicional, o capacitación, en el aparato reproductor femenino o en el laboratorio. La **capacitación** es un proceso fisiológico aún no comprendido del todo mediante el cual los espermatozoides adquieren la capacidad de atravesar la zona pelúcida del óvulo. La eliminación o la modificación de una cubierta proteica protectora de la membrana del espermatozoide parece ser uno de los hechos más importantes en el proceso de capacitación. N56-1

Los espermatozoides no necesitan pasar a través del cuello uterino y el útero para alcanzar su capacitación. Es posible lograr un embarazo mediante la transferencia intrafalopiana de los gametos (TIFG), en la cual los espermatozoides y los ovocitos se colocan directamente en la ampolla de la trompa de Falopio, y también mediante la inseminación intraluminal directa guiada por ecografía, en la cual los espermatozoides se depositan en la cavidad peritoneal cerca de las fimbrias. Así pues, la capacitación del espermatozoide en el aparato reproductor no tiene una especificidad de órgano estricta. Tal y como se demuestra por el éxito de la **fecundación *in vitro* (FIV)** y la **transferencia de embriones (TE)** comentadas en el cuadro 56-1, la capacitación es posible aunque el espermatozoide no establezca contacto con el aparato reproductor femenino.

La fecundación comienza cuando el espermatozoide se une a la zona pelúcida y sufre la reacción acrosomal y finaliza con la fusión de los pronúcleos masculino y femenino

Tras la ovulación el huevo en la trompa de Falopio está en un estado semidormido. Si no se fecunda, el huevo maduro permanecerá quiescente durante cierto tiempo y a la larga degenerará. Cuando ocurre la fecundación el espermatozoide normalmente entra en contacto con el ovocito en la porción ampular de la trompa, habitualmente en las horas siguientes a la ovulación. La fecundación provoca el despertar del huevo **(activación)** e inicia una serie de acontecimientos morfológicos y bioquímicos que conducen a la división y la diferenciación celular. La **fecundación** ocurre en ocho pasos:

Paso 1: la cabeza del espermatozoide se abre camino más allá de las células foliculares y se une a la zona pelúcida que rodea al ovocito (fig. 56-1). La zona pelúcida está compuesta de tres glucoproteínas; la ZP1 establece entrecruzamientos con las ZP2 y ZP3 filamentosas formando una especie de enrejado. Los receptores de la membrana plasmática del espermatozoide se unen a la ZP3 iniciando de este modo una cascada de transducción de señales.

Paso 2: como resultado de la interacción entre el espermatozoide y la ZP3, el espermatozoide sufre una reacción acrosomal que es el preludio de su migración a través de la zona pelúcida seudomucinosa. El acrosoma (v. pág. 1103) es un orgánulo peculiar del espermatozoide que contiene enzimas hidrolíticas imprescindibles para que el espermatozoide pueda atravesar la zona pelúcida. Durante la reacción acrosomal, el incremento en la concentración intracelular de Ca^{2+} libre ($[Ca^{2+}]_i$) provoca la fusión de la membrana acrosomal externa con la membrana plasmática del espermatozoide, dando lugar a la exocitosis de la mayor parte del contenido acrosomal.

Paso 3: el espermatozoide atraviesa la zona pelúcida. Uno de los mecanismos de dicha penetración es la acción de enzimas acrosomales. N56-2 Los inhibidores de la proteasa pueden bloquear la penetración de los espermatozoides a través de la zona pelúcida. El espermatozoide también puede atravesar esta zona

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N56-1 Papel de la adenilato-ciclasa activada por bicarbonato en la capacitación de los espermatozoides

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

Se sabe desde hace tiempo que para la capacitación de los espermatozoides de los mamíferos se necesita HCO_3^- y actividad de la adenilato-ciclasa, lo que condujo al descubrimiento de una adenilato-ciclasa soluble estimulada por HCO_3^- (sAC). Recuérdese que la adenilato-ciclasa activada por proteínas G heterotriméricas es una enzima ligada a la membrana (v. pág. 53). Por el contrario, la sAC está presente en el citoplasma.

BIBLIOGRAFÍA

Wuttke MS, Buck J, Levin LR. Bicarbonate-regulated soluble adenylyl cyclase. J Pancreas 2001;2:154-8.

N56-2 Enzimas acrosomales

Colaboración de Ervin Jones

Entre las numerosas enzimas del acrosoma están hidrolasas ácidas y la mejor caracterizada es la proacrosina, precursora de la acrosina. La **acrosina** es un miembro de una superfamilia de serina-proteasas; solamente se expresa en células espermatogénicas. Otras dos enzimas liberadas desde el acrosoma son la **neuraminidasa** y una forma especial de hialuronidasa. Esta **hialuronidasa** particular puede distinguirse de la forma lisosomal común de la enzima y parece que es una isoenzima específica de células espermatogénicas. La acrosina, la hialuronidasa y la neuraminidasa facilitan la penetración de la zona pelúcida por parte del espermatozoide al hidrolizar cadenas de azúcar y cadenas peptídicas de glucoproteínas de la zona pelúcida.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CUADRO 56-1 Fecundación *in vitro* (FIV) y transferencia de embriones (TE)

La **FIV** es un procedimiento en el cual se extraen uno o varios ovocitos de una mujer y a continuación se fecundan con espermatozoides en condiciones de laboratorio. El desarrollo precoz del embrión también se realiza en condiciones de laboratorio. Finalmente, el médico transfiere uno o más embriones a la cavidad uterina donde es de esperar que el embrión se implante y se desarrolle.

Indicaciones para la FIV y la TE

Entre las indicaciones para la FIV y la TE se encuentran trastornos del encuentro normal entre el espermatozoide y el huevo en la porción distal de la trompa de Falopio. Además de la disfunción ovulatoria estos trastornos incluyen también a la obstrucción tubárica, las adherencias tubáricas-peritoneales, la endometriosis y otros procesos patológicos de la cavidad peritoneal femenina. Asimismo, la FIV-TE estaría indicada en algunos casos de infertilidad masculina (anomalías en la función reproductora masculina) o de infertilidad idiopática.

Estimulación ovárica

Como la tasa de éxito es menor del 100% para cada una de las etapas de la FIV-TE, el médico necesita varios ovocitos, todos ellos obtenidos en un solo ciclo ovárico. Sin embargo, la mujer desarrolla normalmente un solo folículo dominante en cada ciclo (v. pág. 1123). De este modo, para obtener *múltiples* ovocitos para la FIV-TE el médico deberá estimular el desarrollo de varios folículos en la mujer mediante una hiperestimulación ovárica controlada. Aunque este procedimiento imita cualitativamente al control hormonal del ciclo normal, la elevada dosis de gonadotropinas desencadena el desarrollo de *numerosos* folículos. El médico administra una combinación de FSH y LH, o FSH pura, por vía intramuscular o subcutánea. Como las gonadotropinas exógenas estimulan directamente a los ovarios, suelen usarse análogos de la GnRH (v. cuadro 55-2) para inhibir el eje hipotalámico-hipofisario durante la estimulación ovárica controlada. Normalmente se administran estos análogos de la GnRH antes de iniciar el tratamiento con gonadotropinas, sobre todo para prevenir un pico prematuro de LH y la ovulación.

Monitorización del ciclo

Después de administrar las gonadotropinas el médico monitoriza el crecimiento folicular estimulado en los ovarios mediante imágenes ecográficas. Es posible valorar a diario o bien a otros intervalos programados el tamaño, el número y el crecimiento seriado de los folículos ováricos. Las concentraciones de estradiol proporcionan una medida adicional del crecimiento y la función de los folículos. Cuando las concentraciones de estradiol y el crecimiento folicular mediante los criterios establecidos señalan una foliculogénesis adecuada, el médico simula un pulso de LH natural mediante la inyección de hCG, la cual imita las acciones de la LH (v. pág. 1111). Sin embargo, en este caso el pico de LH simulado completa la maduración final de *múltiples* folículos y ovocitos. Como la ovulación suele ocurrir entre 36 y 39 horas después del inicio del pulso de la LH (v. pág. 1123), el médico planea la extracción del ovocito de modo que pueda ocurrir la maduración folicular máxima pero pueda obtenerse el ovocito *antes* de la ovulación. De este modo, las extracciones se programan 34 a 36 horas después de la administración de hCG.

Extracción del ovocito

El médico extrae los ovocitos aspirándolos desde los folículos individuales mediante una guía ecográfica. Con la paciente bajo sedación consciente o inconsciente y después de aplicar anestesia local a la pared vaginal posterior, el médico introduce una sonda equipada con una aguja en el interior de la vagina. Tras insertar una aguja del calibre 16-18 G a través de la pared vaginal, el médico aspira el líquido folicular desde cada folículo maduro y lo recoge en un tubo de ensayo que contiene una pequeña cantidad de medio de cultivo. Los huevos se identifican en el líquido folicular, se separan del líquido y de otras células foliculares y posteriormente se lavan y se preparan para su inseminación. Con este procedimiento suelen obtenerse entre 8 y 15 ovocitos.

Inseminación

La muestra de espermatozoides se somete a numerosos lavados, seguidos de una centrifugación por gradiente para separarlos de otras células y de restos del eyaculado. Cada huevo se insemina con 50.000 a 300.000 espermatozoides móviles en una gota de medio de cultivo y se incuba durante una noche. La fecundación suele detectarse por la presencia de dos pronúcleos en el citoplasma del huevo al cabo de 16 a 20 horas. Las tasas de fecundación oscilan por lo general entre el 60 y el 85%. El desarrollo del embrión se mantiene *in vitro* durante otras 48 a 120 horas y posteriormente se transfieren los embriones al útero.

En las parejas en las que el varón tiene un número escaso de espermatozoides móviles pueden lograrse tasas de fecundación altas mediante la **inyección intracitoplásmica de espermatozoides (ICSI).** Se utilizan técnicas de micromanipulación para inyectar espermatozoides en el citoplasma de cada huevo *in vitro*. Las tasas de fecundación tras la ICSI suelen ser del 60 al 70%, o equivalentes aproximadamente a las de la inseminación convencional *in vitro*.

Transferencia de embriones

Tras cultivar las células 48 a 120 horas, el médico transfiere tres o cuatro embriones al útero en el estadio de 4 a 8 células (después de 2 días) o menos embriones en el estadio de blastocisto (después de 5 días). Los embriones se seleccionan y se colocan en el interior de un catéter fino y flexible que se introduce en la cavidad uterina a la profundidad deseada bajo guía ecográfica. La mujer suele recibir suplementos de progesterona para apoyar la implantación y el embarazo. En ciertos casos, los embriones se transfieren a la trompa de Falopio durante una laparoscopia. Este procedimiento recibe el nombre de **transferencia tubárica de embriones (TET).** La base de este procedimiento es que la trompa de Falopio contribuye al desarrollo precoz del embrión en su descenso desde la trompa hasta el útero.

Tasas de éxito

Las tasas de éxito de la implantación suelen oscilar entre el 8 y el 15% por embrión transferido. En Estados Unidos la tasa media de nacimientos vivos mediante TE es del 33%. Las tasas de éxito para la FIV-TE dependen de numerosos factores, como la edad y el tipo y la gravedad de la enfermedad que haya causado la infertilidad.

mediante una acción mecánica. Su cabeza oscila con rapidez alrededor de un punto de apoyo situado en la región del cuello. Esta acción de balanceo rápida y enérgica tiene lugar con una frecuencia de 6 a 8 oscilaciones por segundo. El espermatozoide atraviesa la zona pelúcida en un ángulo concreto, lo que genera una hendidura tangencial que deja a la cabeza del espermatozoide apoyándose lateralmente contra la membrana del ovocito.

Paso 4: las membranas celulares del espermatozoide y del ovocito se fusionan. Las microvellosidades en la superficie del ovocito envuelven al espermatozoide, el cual probablemente se unirá a la membrana del ovocito mediante proteínas específicas en las superficies de ambas células. La membrana posterior del acrosoma, que sigue siendo parte del espermatozoide después de la reacción acrosomal, es la primera porción del espermatozoide en fusionarse con la membrana plasmática del huevo.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

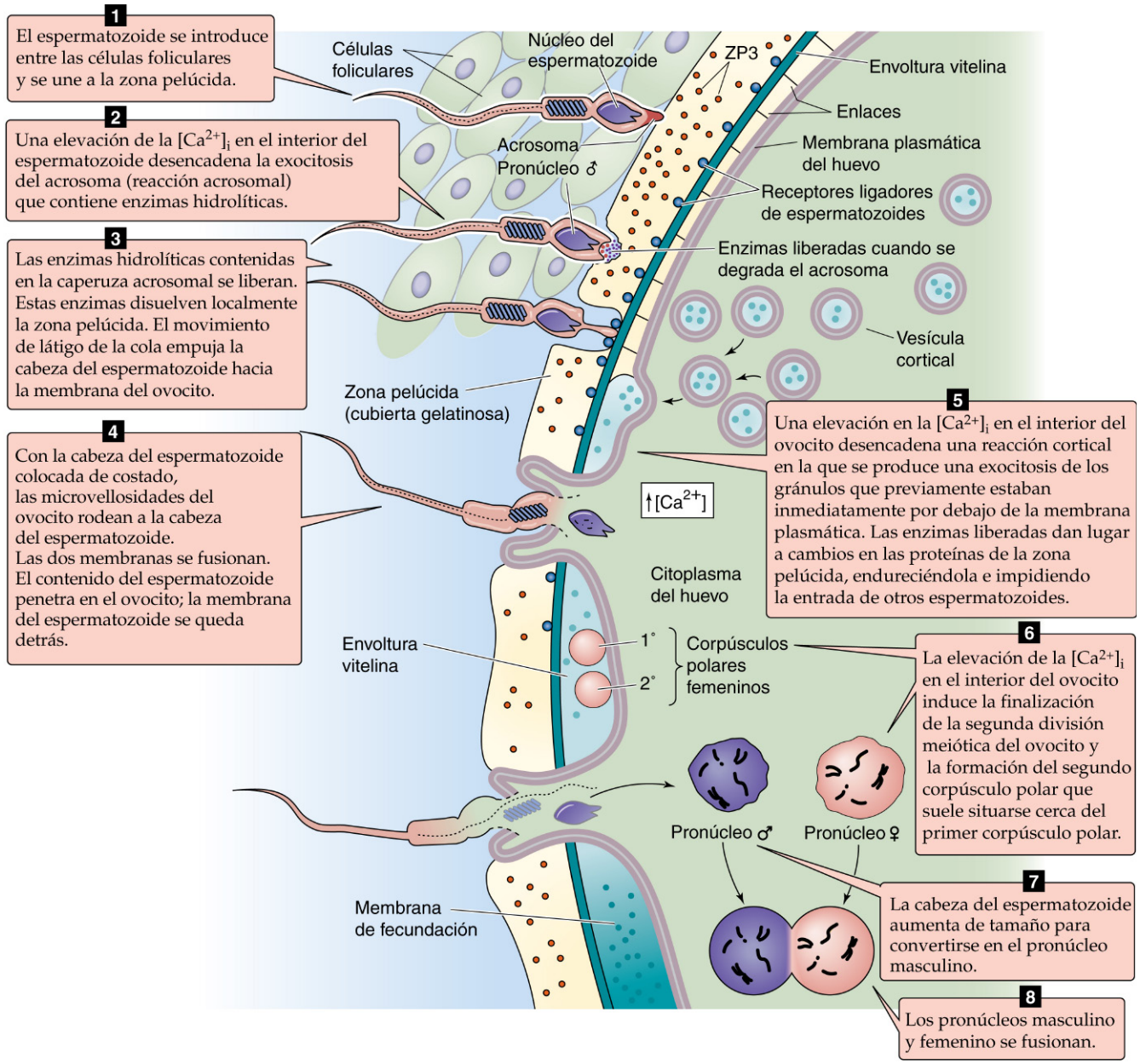


Figura 56-1 Fecundación. La ilustración resume las ocho etapas de la fecundación.

El espermatozoide propiamente dicho no penetra en el ovocito, sino que lo que entra son las porciones citoplásmicas de la cabeza y la cola, dejando detrás la membrana plasmática del espermatozoide en una acción similar a la muda de la piel de una serpiente.

Paso 5: el ovocito sufre la reacción cortical. Al penetrar el espermatozoide la membrana plasmática del ovocito se inicia la formación de inositol 1,4,5-trifosfato (IP_3); el IP_3 provoca la liberación de Ca^{2+} desde los depósitos internos (v. pág. 60), lo que da lugar a un aumento de la $[Ca^{2+}]_i$ y a ondas de $[Ca^{2+}]_i$. La elevación de la $[Ca^{2+}]_i$ desencadena a su vez la segunda división meiótica del ovocito, que se comenta más adelante (v. paso 6), y la reacción cortical. En la **reacción cortical,** gránulos electrodensos de pequeño tamaño dispuestos inmediatamente por debajo de la membrana plasmática se fusionan con la membrana plasmática del ovocito. La exocitosis de dichos gránulos libera enzimas que actúan sobre glucoproteínas de la zona pelúcida endureciéndola. Este endurecimiento implica la liberación de polisacáridos que impiden la progresión de los otros contendientes (es decir, espermatozoides anclados aún en la zona pelúcida). La reacción cortical también da lugar a la destrucción de receptores ZP, lo que impide la unión de más espermatozoides a la zona pelúcida. Desde un punto de vista teológico, la reacción cortical impide la **poliespermia.** N56-3 Los embriones poliespérmicos son anormales, ya que son poliploides. No evolucionan más allá de los primeros estadios de división.

Paso 6: el ovocito completa su segunda división meiótica. El ovocito, que estaba detenido en la profase de su primera división meiótica desde la edad fetal (v. pág. 1073), completó su primera división meiótica en el momento del pico de la hormona luteinizante (LH) que se produjo varias horas antes de la ovulación (v. pág. 1116). El resultado fue el primer corpúsculo polar y un ovocito secundario con un número haploide de cromosomas duplicados (v. fig. 53-2*C*). Antes de la fecundación este

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N56-3 Bloqueo de la poliespermia

Colaboración de Ervin Jones

A diferencia de la situación en muchos animales de laboratorio, el bloqueo de la poliespermia en el ser humano no implica a receptores de la zona pelúcida o de la membrana celular. Parece que el bloqueo de la poliespermia en los seres humanos se debe exclusivamente a alteraciones en la cara interna de la zona pelúcida. En experimentos en ovocitos monoespérmicos fecundados *in vitro*, otros espermatozoides añadidos más tarde pueden penetrar parcialmente la zona pelúcida pero no llegan a la mitad interna de dicha zona. Cuando se examinan *in vitro* ovocitos no fecundados, ovocitos monoespérmicos y ovocitos poliespérmicos se observan cifras similares de espermatozoides sobre y dentro de la zona pelúcida en cada tipo de ovocito. Pruebas adicionales que demuestran que la zona pelúcida es la barrera más importante a la poliespermia en el ser humano se han obtenido mediante experimentos en los que se elimina la zona pelúcida. En este caso el huevo suele ser penetrado por numerosos espermatozoides. En la fecundación *in vitro* de ovocitos humanos normales la tasa de poliespermia es bastante baja, en torno al 5-8%, aunque existan de 50.000 a 300.000 espermatozoides disponibles para el ovocito. De este modo, la zona pelúcida bloquea la poliespermia en los seres humanos con gran eficacia.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

ovocito secundario había empezado la segunda división meiótica que se detuvo en la metafase. El aumento de la $[Ca^{2+}]_i$ en el interior del ovocito, desencadenado por el espermatozoide como se señala en el paso 5, no solo provoca la reacción cortical, sino también la finalización de la segunda división meiótica del ovocito. El resultado es la formación del **segundo corpúsculo polar** que contiene un número haploide de cromosomas maternos no duplicados. N56-4 El ovocito empuja a los cromosomas del segundo corpúsculo polar junto con una pequeña cantidad de ovoplasma hacia el espacio que queda inmediatamente por debajo de la zona pelúcida; el segundo corpúsculo polar suele estar cerca del primer corpúsculo polar. El núcleo del ovocito también contiene un número haploide de cromosomas no duplicados. El núcleo de este óvulo maduro se convierte en el **pronúcleo femenino** a medida que se descondensan los cromosomas.

Paso 7: el núcleo del espermatozoide se descondensa y se transforma en el **pronúcleo masculino,** que al igual que el pronúcleo femenino contiene un número haploide de cromosomas no duplicados (v. fig. 54-7). La porción citoplásmica de la cola del espermatozoide degenera.

Paso 8: los pronúcleos masculino y femenino se fusionan formando una célula nueva, el **cigoto.** La unión de los cromosomas (singamia) puede considerarse como el final de la fecundación y el inicio del desarrollo embrionario. Así pues, la fecundación da lugar a un embrión que tiene 46 cromosomas, 23 procedentes del gameto materno y 23 del gameto paterno. La fecundación del óvulo por un espermatozoide que lleve un cromosoma X producirá un cigoto con cromosomas sexuales XX; este cigoto evolucionará hacia un embrión femenino (v. págs. 1073-1075). La fecundación con un espermatozoide portador de un cromosoma Y dará lugar a un cigoto XY que evolucionará a un embrión masculino. Por tanto, el sexo cromosómico se establece en el momento de la fecundación.

IMPLANTACIÓN DEL EMBRIÓN EN DESARROLLO

Como se comentó en la página 1129, el huevo se fecunda en la porción ampular de la trompa de Falopio varias horas después de la ovulación (fig. 56-2) y el producto de dicha fecundación permanece en la trompa unas 72 horas, tiempo durante el cual se desarrolla hacia el estadio de **mórula** (es decir, una masa sólida de 12 o más células parecida a una mora) que recibe su nutrición a partir de secreciones desde la trompa de Falopio. Durante estos 3 días las contracciones del músculo liso del istmo impiden el avance del producto de la concepción hacia el útero mientras el endometrio se prepara para la implantación. Entre los mecanismos que propulsan posteriormente al huevo a través del istmo de la trompa de Falopio hasta el útero probablemente estén el batido de los cilios del epitelio tubárico y la contracción de la propia trompa.

Una vez que la mórula avanza rápidamente a través del istmo hasta la cavidad uterina flota libremente en la luz del útero y se transforma en un blastocisto (v. fig. 56-2). Un **blastocisto** es una estructura en forma de balón con una cavidad interna llena de líquido. Esta cavidad está rodeada de una capa fina de células de **trofoectodermo** que forman el trofoblasto, el cual evoluciona hacia una amplia gama de estructuras de soporte, como el amnios, el saco vitelino y la porción fetal de la placenta. A un lado de la cavidad, unida al trofoblasto, se sitúa una **masa celular interna** que más tarde evolucionará hacia el embrión propiamente dicho. El huevo flota libremente en la cavidad uterina alrededor de 72 horas antes de unirse al endometrio. Así pues, la implantación del blastocisto humano ocurre normalmente entre 6 y 7 días después de la ovulación. Durante el trayecto del huevo hasta el útero van sucediéndose numerosos acontecimientos del proceso de la maduración. El embrión debe prepararse para extraer nutrientes desde el endometrio a su llegada a la cavidad uterina y el endometrio debe estar preparado para mantener la implantación del blastocisto.

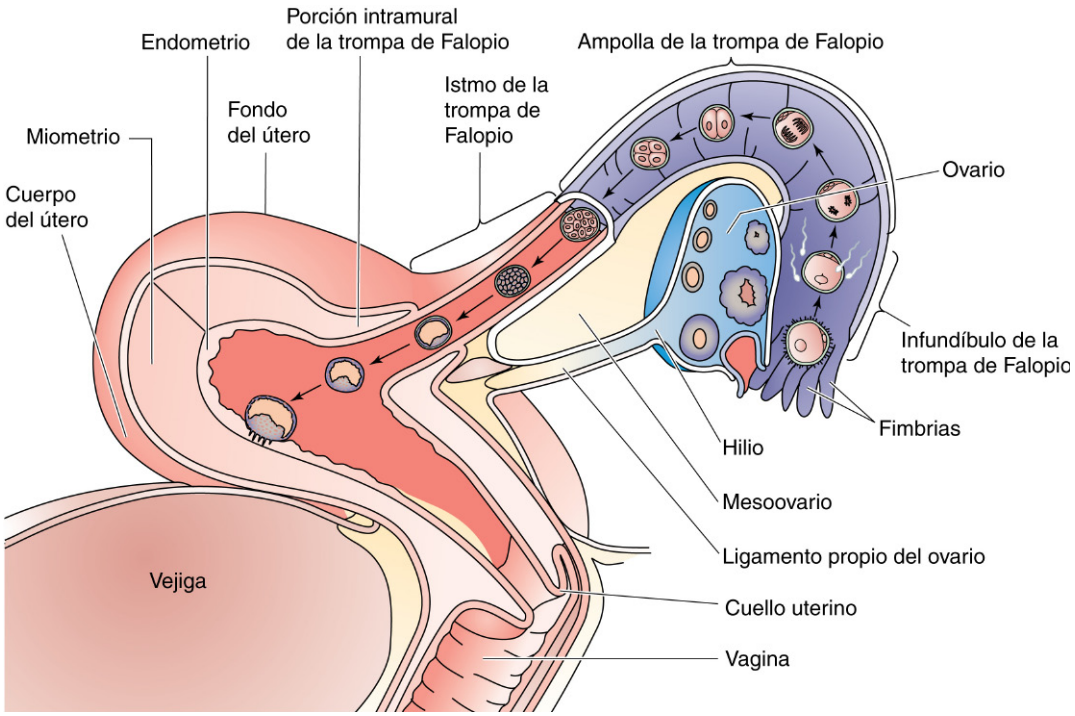


Figura 56-2 Transporte del producto de la concepción hasta el útero.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N56-4 Tres corpúsculos polares

Colaboración de Sam Mesiano

Es interesante señalar que, aunque los corpúsculos polares no son funcionales, contienen una serie completa de cromosomas y son sensibles a los mecanismos reguladores del ciclo celular. En consecuencia, el primer corpúsculo polar también se divide durante la segunda división meiótica para producir un total de tres corpúsculos polares y un ovocito maduro, con un número haploide de cromosomas cada uno. De este modo, al igual que en la espermatogénesis, una ovogonia diploide produce cuatro hijas haploides; sin embargo, en la ovogénesis solamente una célula hija se convierte en gameto funcional.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Como la ventana de tiempo durante la cual puede producirse la implantación es bastante concreta, las relaciones temporales entre la maduración embrionaria y la endometrial adquieren una gran relevancia.

La presencia de un embrión da lugar a la decidualización del endometrio

El endometrio aumenta su vascularización y su grosor entre la mitad y el final de la fase secretora del ciclo endometrial normal y las glándulas endometriales se vuelven tortuosas y se llenan de secreciones (v. págs. 1125-1126). Estos cambios, impulsados por la progesterona del cuerpo lúteo, alcanzan su máximo a los 7 días de la ovulación. Asimismo, a los 9 o 10 días después de la ovulación empieza el proceso conocido como **predecidualización** (v. págs. 1125-1126) cerca de las arterias espirales. Durante este proceso, las células del estroma se transforman en células deciduales redondas que van extendiéndose a través de la capa superficial del endometrio para hacerlo más compacto (zona compacta) y separarlo de la capa más esponjosa y profunda (zona esponjosa; v. fig. 55-11). La actividad secretora de las glándulas endometriales disminuye si no se produce la concepción y las glándulas regresan a los 8 o 9 días posteriores a la ovulación, tras lo cual se produce la menstruación.

Los cambios predeciduales en el endometrio se mantienen y se amplían en caso de que se produzca un embarazo, con lo cual se completa el proceso de **decidualización.** La **decidua** es el endometrio especializado del embarazo. Su denominación original fue *membrana decidual,* un término que hace referencia a las membranas del endometrio que se desprenden tras el embarazo, como las hojas de un árbol caducifolio. Como el grado de decidualización es considerablemente mayor en los ciclos de concepción que en los ciclos sin concepción, es probable que sea el propio blastocisto el que promueva la decidualización. De hecho, la presencia del embrión o un estímulo traumático que simule una invasión del endometrio por parte del embrión inducirá el desarrollo de cambios endometriales. N56-5

El área situada por debajo del embrión implantado se convierte en la **decidua basal** (fig. 56-3). Otras porciones de la decidua son la **decidua capsular,** que recubre al embrión, y la **decidua parietal,** que recubre al resto de la superficie uterina. La capa de zona compacta superior y la capa de zona esponjosa intermedia del endometrio no gestante aún son reconocibles en el endometrio decidualizado de la gestación. El epitelio glandular dentro de la zona esponjosa continúa su actividad secretora durante el primer trimestre. Algunas de las glándulas adquieren un aspecto hipersecretor en lo que se ha denominado fenómeno de *Arias-Stella* del inicio del embarazo, en honor al anatomopatólogo Javier Arias-Stella. Aunque el endometrio decidualizado es más notorio durante el primer trimestre antes del establecimiento de la placenta definitiva, los elementos de la decidualización persisten durante toda la gestación.

Las secreciones uterinas nutren al embrión antes de la implantación, promueven su crecimiento y lo preparan para la implantación

Antes de que el embrión se implante en el endometrio y de que se establezca un sustento indirecto entre la sangre de la madre y el propio embrión, este debe recibir su nutrición a partir de secreciones uterinas. Tras la concepción el endometrio está controlado principalmente por la progesterona que procede inicialmente del cuerpo lúteo (v. pág. 1124). El epitelio glandular uterino sintetiza y secreta proteínas dependientes de esteroides (tabla 56-1) que parecen realizar un cometido importante en la nutrición, el crecimiento y la implantación del embrión. El endometrio secreta colesterol, esteroides y diversos nutrientes como hierro y vitaminas liposolubles. También sintetiza sustancias de la matriz, moléculas de adhesión y receptores de superficie para proteínas de la matriz, y todo esto es importante para la implantación.

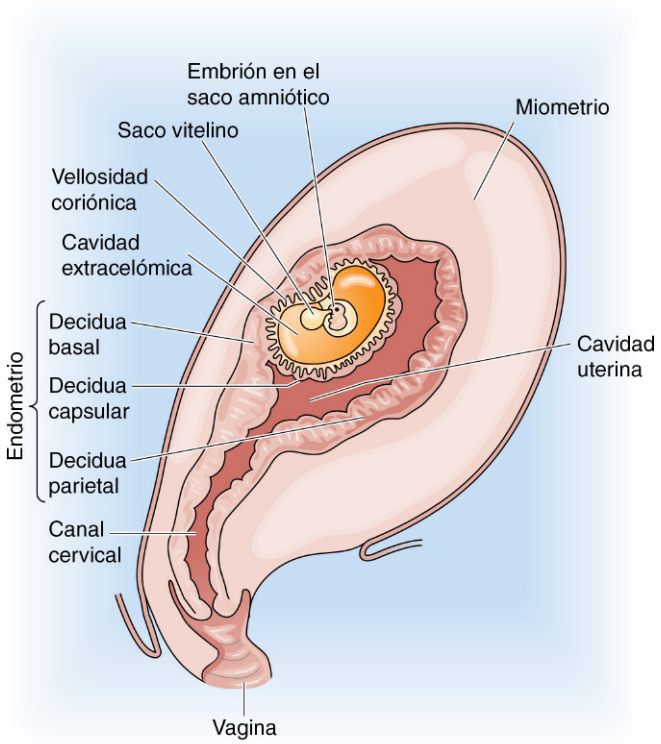


Figura 56-3 Tres zonas deciduales durante el desarrollo embrionario inicial (unos 13 a 14 días tras la fecundación). La figura muestra un corte sagital a través del útero gestante con el lado anterior a la derecha.

Los **pinópodos** son protrusiones digitiformes pequeñas que aparecen en las células endometriales entre el día 19 (alrededor del día que debería llegar el embrión al útero) y el día 21 (alrededor del día de la implantación) del ciclo menstrual; persisten solamente unos 2 a 3 días. Parece que la formación de los pinópodos depende de la progesterona y se inhibe por los estrógenos. Los pinópodos interiorizan macromoléculas y líquido uterino mediante endocitosis y absorben la mayor parte del líquido de la luz del útero durante las fases iniciales de la implantación del embrión. Antes de eliminar el líquido luminal uterino los pinópodos pueden lograr que el embrión y el epitelio uterino se aproximen entre sí. Como la aposición y la adhesión del embrión al útero son los primeros acontecimientos de la implantación, la presencia y la acción de los pinópodos puede determinar la magnitud de la ventana de implantación.

El blastocisto secreta sustancias que facilitan la implantación

Para que el blastocisto pueda sobrevivir es preciso que se evite su rechazo por parte del sistema inmunitario celular materno. Esto se logra mediante la liberación de sustancias inmunosupresoras (tabla 56-2). El embrión también sintetiza y secreta macromoléculas que promueven la implantación, el desarrollo de la placenta y el mantenimiento del embarazo.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N56-5 Inicio de la decidualización

Colaboración de Ervin Jones

Uno de los primeros signos de que el blastocisto ha transmitido una señal embrionaria al endometrio es un incremento notorio en la permeabilidad de los capilares endometriales. Es posible detectar dicho aumento de la permeabilidad inyectando a ratas de laboratorio un contraste por vía intravenosa como azul de Evans, el cual se une a la albúmina. La acumulación del contraste azul en la zona del blastocisto es un índice de la mayor permeabilidad capilar a la albúmina. El incremento de la permeabilidad capilar precede a la respuesta decidual y puede desencadenarse mediante sustancias vasoactivas liberadas desde el blastocisto inmediatamente antes de la implantación. Como los inhibidores de la histidina-descarboxilasa (que convierte la histidina en histamina) interrumpen la implantación, la histamina es un candidato como sustancia vasoactiva.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

TABLA 56-1 Proteínas, glucoproteínas y péptidos endometriales secretados por glándulas endometriales durante el embarazo

- Mucinas
- Prolactina
- Proteína ligadora de factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGFBP-1)
- Proteína placentaria 14 (PP14) o glucodelina
- α_2-globulina endometrial asociada al embarazo (α_2-PEG)
- Proteína endometrial 15 (EP15)
- Fibronectina
- Laminina
- Entactina
- Colágeno IV
- Heparán-sulfato
- Proteoglucano
- Integrinas
- Albúmina
- β-lipoproteína
- Relaxina
- Factor de crecimiento de fibroblastos ácido
- Factor de crecimiento de fibroblastos básico
- Proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A)
- Proteína de respuesta al estrés 27 (SRP-27)
- Antígeno canceroso 125 (CA-125)
- β endorfina
- Leuencefalina
- Diamina-oxidasa
- Activador del plasminógeno (PA)
- Inhibidor de activador del plasminógeno (PAI)
- Renina
- Anhidrasas carbónicas dependientes de la progesterona
- Lactoferrina

TABLA 56-2 Sustancias secretadas por el blastocisto

Sustancias inmunorreguladoras

Factor activador plaquetario (PAF)
Factor inmunosupresor
PGE_2
Interleucinas 1α, 6 y 8
Interferón-α
Factor inhibidor de la leucemia
Factor estimulador de colonias
HLA-6
Ligando Fas

Metaloproteasas (facilitan la invasión del trofoblasto en el endometrio)

Colagenasas: digieren a los tipos de colágeno I, II, III, VII y X
Gelatinasas: dos formas, digieren el colágeno tipo IV y la gelatina
Estromelisinas: digieren la fibronectina, la laminina y los tipos de colágeno IV, V y VII

Serina-proteasas (facilitan la invasión del trofoblasto en el endometrio)

Otros factores o acciones

hCG: factor de crecimiento autocrino
Factor del huevo
Factor gestacional precoz (EPF)
Factor liberador de histamina derivado del embrión
Activador del plasminógeno y sus inhibidores
Factor de crecimiento similar a la insulina 2 (IGF-2): promueve la invasividad del trofoblasto
Estradiol
β_1 integrina
Factor de crecimiento de fibroblastos (FGF)
Factor del crecimiento transformante α (TGF-α)
Inhibinas

Para la implantación pueden necesitarse señales embrionarias de corto y largo alcance, aunque la naturaleza de algunas de estas señales sigue siendo enigmática. Una señal de corto alcance desde el blastocisto puede estimular la aparición de cambios locales en el endometrio en el momento de su aposición al endometrio. Una señal de largo alcance que es secretada por el blastocisto inicial es la **gonadotropina coriónica humana (hCG),** íntimamente relacionada con la LH (v. pág. 1111), que mantiene el cuerpo lúteo en la fase de descenso de las concentraciones de LH materna.

La hCG es uno de los factores más importantes secretados por el trofoblasto del blastocisto antes y después de la implantación. Además de rescatar el cuerpo lúteo, la hCG actúa como factor de crecimiento autocrino y promueve el crecimiento del trofoblasto y el desarrollo placentario. Las concentraciones de hCG son elevadas en la zona en la que el trofoblasto se enfrenta al endometrio. La hCG puede desempeñar algún cometido en la adhesión del trofoblasto al endometrio y también posee actividad proteasa.

El blastocisto se yuxtapone al endometrio durante la implantación, se adhiere a las células epiteliales y finalmente invade el estroma

Como se señala en las páginas 1132-1133, el huevo fecundado se mantiene sin unirse al endometrio y flota libremente en la cavidad uterina durante unas 72 horas. Aproximadamente a la mitad de este intervalo de tiempo (es decir, 5 a 6 días después de la ovulación) la mórula se transforma en el blastocisto (fig. 56-4*A*). La zona pelúcida que rodea al blastocisto degenera antes de iniciarse la implantación. Este proceso, conocido como **eclosión** del embrión, ocurre 6 a 7 días después de la ovulación. Parece que una serie de factores líticos en la cavidad endometrial desempeñan un papel esencial para la disolución de la zona pelúcida. Es probable que el blastocisto participe también en el proceso de lisis de la zona y en la eclosión; cuando un huevo *sin* fecundar se coloca en el útero en las mismas condiciones su zona pelúcida se mantiene intacta. Un factor producido por el blastocisto podría activar a un factor lítico que procede de un precursor uterino. La plasmina, producida a partir del plasminógeno, es un candidato posible para este factor uterino, ya que muestra un efecto lítico sobre la zona pelúcida *in vitro* y además los inhibidores de la plasmina bloquean *in vitro* la eclosión de blastocistos de rata. La implantación ocurre en tres epatas: 1) aposición; 2) adhesión, y 3) invasión.

Aposición El primer contacto entre la pared del blastocisto, el trofoectodermo y el epitelio endometrial es una conexión laxa llamada *aposición* (v. fig. 56-4*B*). La aposición suele ocurrir en una cripta del endometrio. Desde el punto de vista del blastocisto, parece que la aposición ocurre en un punto donde la zona pelúcida está rota o lisada y donde es posible que las membranas celulares del trofoblasto establezcan contacto directo

booksmedicos.org

booksmedicos.org

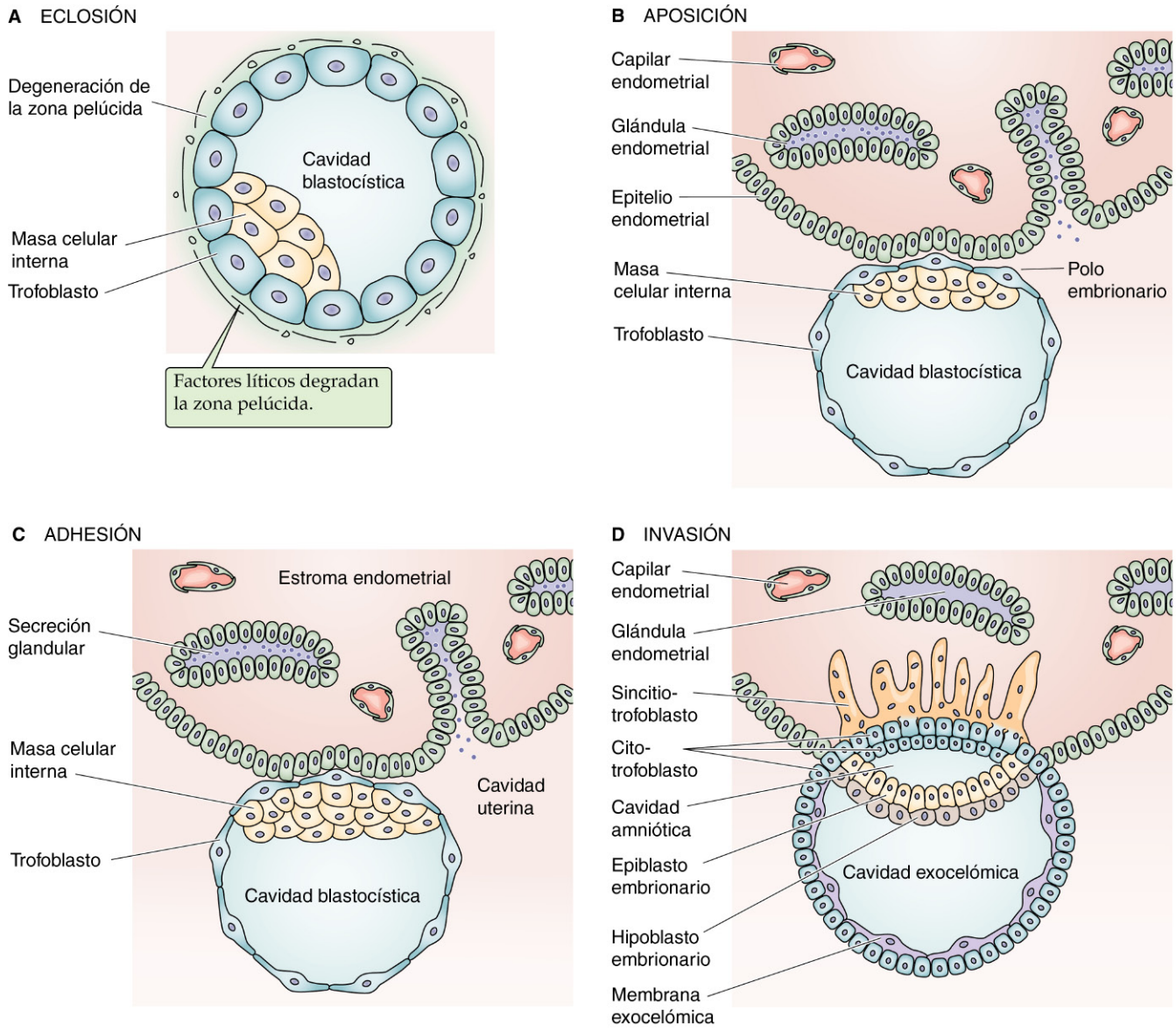


Figura 56-4 Eclosión, aposición, adhesión e invasión del embrión.

con las membranas celulares del endometrio. N56-6 Aunque el blastocisto previo a la implantación es asimétrico, parece que la totalidad del trofoectodermo posee el potencial de interaccionar con el endometrio, y la orientación correcta final, con la masa de células interna apuntando hacia el endometrio, ocurre gracias a la rotación libre de la masa de células interna dentro de la esfera de las células del trofoectodermo que las recubren.

Adhesión Parece que el trofoblasto se une al epitelio uterino a través de microvellosidades del trofoblasto; es probable que en la adhesión intervengan interacciones entre ligandos y receptores (v. fig. 56-4*C*). Los receptores para estas interacciones son con frecuencia miembros de la **familia integrina** (v. pág. 17) y pueden estar en el blastocisto o en el endometrio. Las integrinas son proteínas de membrana integrales bifuncionales; en su lado intracelular interaccionan con el citoesqueleto, mientras que en su lado extracelular tienen receptores para **proteínas de la matriz** como colágeno, laminina, fibronectina y vitronectina. Por tanto, las interacciones ligando-receptor poseen dos posibles orientaciones. Para la primera orientación, la superficie extracelular del *trofoblasto* tiene integrinas para unirse con fibronectinas, laminina y colágeno de tipo IV. De este modo, durante la implantación el trofoblasto se une a la laminina que está distribuida alrededor de células del estroma (deciduales) del endometrio. La fibronectina, un componente de la membrana basal, probablemente guíe al embrión en el proceso de la implantación (v. más adelante) y posteriormente es degradada por el trofoblasto.

Para la segunda orientación de las interacciones entre la matriz y la integrina, la superficie extracelular del *epitelio glandular* expresa también integrinas los días 20 a 24 del ciclo menstrual durante la ventana de implantación (v. pág. 1126). La expresión de receptores para fibronectina y vitronectina (es decir, integrinas) puede servir como marcadores de la capacidad endometrial para la implantación. Una serie de péptidos pequeños, que contienen secuencias que son homólogas de secuencias concretas de la fibronectina, bloquean el acoplamiento y la excrecencia en la fibronectina.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N56-6 Mecanismos de aposición

Colaboración de Ervin Jones

En el momento de la implantación se produce una reducción mutua en la repulsión electrostática entre el blastocisto y las membranas endometriales. La pérdida de proteínas de la zona pelúcida durante la lisis de la zona y la eclosión así como los cambios en las glucoproteínas y en sus azúcares terminales pueden disminuir las fuerzas de repulsión electrostáticas entre el producto de la concepción y el endometrio. Los inhibidores de la glucosilación proteica pueden disminuir la unión del blastocisto. Otras pruebas de que los cambios en la zona pelúcida son necesarios para completar la aposición es el hecho de que ni un huevo no fecundado ni el producto de la concepción en el estadio de preblastocisto muestran pruebas de adhesión, y cada uno de ellos está rodeado de zona pelúcida. Los cambios en la integridad del citocáliz que reviste la superficie del epitelio uterino también tienen importancia en la aposición.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Aparte de las interacciones entre la integrina y la matriz, otra clase importante de interacciones entre ligandos y receptores parece ser entre proteglucanos de heparina y proteglucanos de sulfato (v. pág. 39) unidos a la superficie del blastocisto y receptores de superficie en la célula epitelial uterina. Estos receptores de proteoglucanos endometriales aumentan en número cuando se acerca el momento de la implantación.

Cualquiera de las interacciones anteriores entre ligandos y receptores puede dar lugar a cambios citoesqueléticos. De este modo, la adhesión del trofoblasto a través de interacciones entre ligandos y receptores puede separar a las células epiteliales uterinas de su lámina basal y facilitar de este modo el acceso del trofoblasto a la lámina basal para que tenga lugar la penetración.

Invasión Las células trofoblásticas proliferan rápidamente a medida que el blastocisto se une al epitelio endometrial y el trofoblasto se diferencia en dos capas: una capa **citotrofoblástica** interna y una sincitiotrofoblástica externa (v. fig. 56-4*D*). El **sincitiotrofoblasto** se origina de la fusión de células del citotrofoblasto para formar una célula gigante multinucleada que constituye el componente principal de la interfase maternofetal. Durante la implantación, protrusiones largas procedentes del sincitiotrofoblasto se extienden entre las células epiteliales uterinas. Las protrusiones disocian estas células endometriales mediante la secreción del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α), el cual interfiere con la expresión de las cadherinas (moléculas de adhesión celular; v. pág. 17) y las β cateninas (una proteína intracelular que ayuda al anclaje de las cadherinas al citoesqueleto). N56-7 Las protrusiones del sincitiotrofoblasto penetran a continuación a través de la membrana basal de células epiteliales uterinas y finalmente alcanzan el estroma uterino.

El trofoblasto secreta varios factores autocrinos que parecen estimular la invasión del epitelio endometrial, así como proteasas (v. tabla 56-2). Las metaloproteasas y las serina-proteasas pueden controlar tanto la proliferación como la invasión del trofoblasto en el endometrio mediante la degradación de la matriz extracelular.

Las células del estroma uterino adoptan una forma poliédrica alrededor del punto de penetración del sincitiotrofoblasto y se cargan de lípidos y glucógeno. Estas son las **células deciduales** comentadas anteriormente. La degeneración de las células deciduales cerca del sincitiotrofoblasto invasor proporciona de este modo nutrientes para el embrión en desarrollo. El blastocisto se implanta superficialmente en la zona compacta del endometrio y a la larga se incrusta por completo en la decidua. A medida que las proyecciones digitiformes del sincitiotrofoblasto invaden el endometrio alcanzan la vascularización materna y representan el primordio de la vellosidad coriónica de la placenta madura, que comentaremos en el subcapítulo siguiente.

El blastocisto es diferente del tejido materno desde el punto de vista genético. Así pues, la implantación representa una brecha de las defensas inmunitarias maternas que podría conducir a una crisis inmunitaria y a la destrucción del embrión. El problema se complica por la presencia de linfocitos granulares grandes específicos del útero en el interior del compartimento decidual conocidos también como células citolíticas (NK) deciduales. Para evitar estos ataques los citotrofoblastos, que descansan en la interfase maternofetal, producen una molécula inmunogénica singular llamada HLA-G sobre su superficie celular. La HLA-G puede prevenir el reconocimiento inmunológico por parte de las células NK activadas. Además, las células del trofoblasto expresan el ligando Fas (v. págs. 1241-1242), que induce apoptosis en células inmunitarias portadoras del receptor para el Fas. Así pues, el embrión puede escapar del ataque del sistema inmunitario materno autocamuflándose con la HLA-G e induciendo apoptosis en los linfocitos maternos que pudieran montar un ataque.

FISIOLOGÍA DE LA PLACENTA

A la larga, la práctica totalidad de los materiales que son necesarios para el crecimiento y el desarrollo fetal pasan de la circulación materna a la circulación fetal a través de la placenta, bien por difusión pasiva o bien mediante transporte activo. Salvo en el caso del CO_2, los productos de desecho son excretados principalmente a través del líquido amniótico.

El espacio entre la vellosidad coriónica fetal y la pared endometrial materna en la placenta contiene una reserva de sangre materna extravasada que se renueva continuamente

A los 8-9 días desde la fecundación se forman en el interior del sincitio del sincitiotrofoblasto invasor una serie de orificios llenos de líquido llamados **lagunas** (fig. 56-5*A*). Entre 12 y 15 días después de la fecundación, las proyecciones digitiformes del sincitiotrofoblasto finalmente atraviesan la capa endotelial de venas pequeñas del endometrio. Más tarde, estas proyecciones también atraviesan las arterias espirales pequeñas. El resultado es una comunicación libre entre las lagunas del sincitiotrofoblasto y la luz de los vasos sanguíneos maternos (v. fig. 56-5*B*). En los 12 a 15 días posteriores a la fecundación proliferan algunos citotrofoblastos e invaden el sincitiotrofoblasto para formar proyecciones digitiformes que constituirán las **vellosidades coriónicas primarias.**

Siguiendo su desarrollo, las células mesenquimales procedentes del mesodermo extraembrionario invaden a las vellosidades coriónicas primarias, conocidas ahora como **vellosidades coriónicas secundarias.** A la larga, estas células mesenquimales formarán vasos sanguíneos fetales nuevos, momento en el cual las vellosidades pasan a denominarse **vellosidades coriónicas terciarias** (v. fig. 56-5*C*). La diferenciación y amplificación continuada del área de superficie del tejido fetal que está protruyendo hacia la sangre materna crea las vellosidades coriónicas maduras. La superficie externa de cada vellosidad está revestida de una capa muy fina de sincitiotrofoblasto que presenta microvellosidades notorias (borde en cepillo) orientadas hacia la sangre materna. Por debajo del sincitiotrofoblasto descansan citotrofoblastos, mesénquima y vasos sanguíneos fetales. Las lagunas, llenas de sangre materna, se unen entre sí para crear un **espacio intervelloso** masivo intercomunicado (fig. 56-6). Las vellosidades fetales que se proyectan hacia dicho espacio imitan un bosque de árboles que tienen su origen en la placa coriónica, que sería el equivalente al suelo desde el cual brotan los árboles. Así pues, la sangre fetal solamente está separada de la sangre materna en la placenta madura por el endotelio capilar fetal, algo de mesénquima y citotrofoblastos, y por el sincitiotrofoblasto.

Flujo sanguíneo materno El flujo sanguíneo materno procede de unas 120 arterias espirales que presentan numerosas aperturas, aunque no todas necesitan estar abiertas al tiempo. La sangre entra en oleadas pulsátiles a través de la pared del útero y se desplaza en corrientes discretas hacia el espacio intervelloso en dirección hacia la placa coriónica (v. fig. 56-6). Lagunas pequeñas de sangre cerca de la placa cariónica disipan la fuerza de la oleada arterial y reducen

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N56-7 La E-cadherina uterina y la β-catenina en el lugar de la implantación

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

El blastocisto solo se puede implantar en un endometrio receptivo. Por el contrario, el endometrio solo puede volverse receptivo cuando reciba las señales apropiadas desde el blastocisto cercano, lo que dará lugar a una regulación al alza de ciertos genes, como los que codifican la E-cadherina y la β-catenina.

En las células epiteliales endometriales del útero previo a la implantación, la **E-cadherina** (v. págs. 17 y 44-45), una proteína transmembrana que actúa de mediadora intercelular, se expresa con valores altos en la membrana apical en los lugares previstos para la implantación, y en menor medida en otras localizaciones. Además, la **β-catenina** (v. págs. 44-45 y 50), una proteína de anclaje citoesquelética que se une al dominio citoplásmico de la cadherina, también se expresa en la membrana apical de estas mismas células. Estos cambios forman parte del fenotipo adhesivo del endometrio durante la ventana de implantación.

BIBLIOGRAFÍA

Jha RK, Titus S, Saxena D, et al. Profiling of E-cadherin, beta-catenin and Ca^{2+} in embryo-uterine interactions at implantation. FEBS Lett 2006;580:5653-60.

Mohamed OA, Jonnaert M, Labelle-Dumasi C, et al. Uterine Wnt/β-catenin signaling is required for implantation. Proc Natl Acad Sci U S A 2005;102:8579-84.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

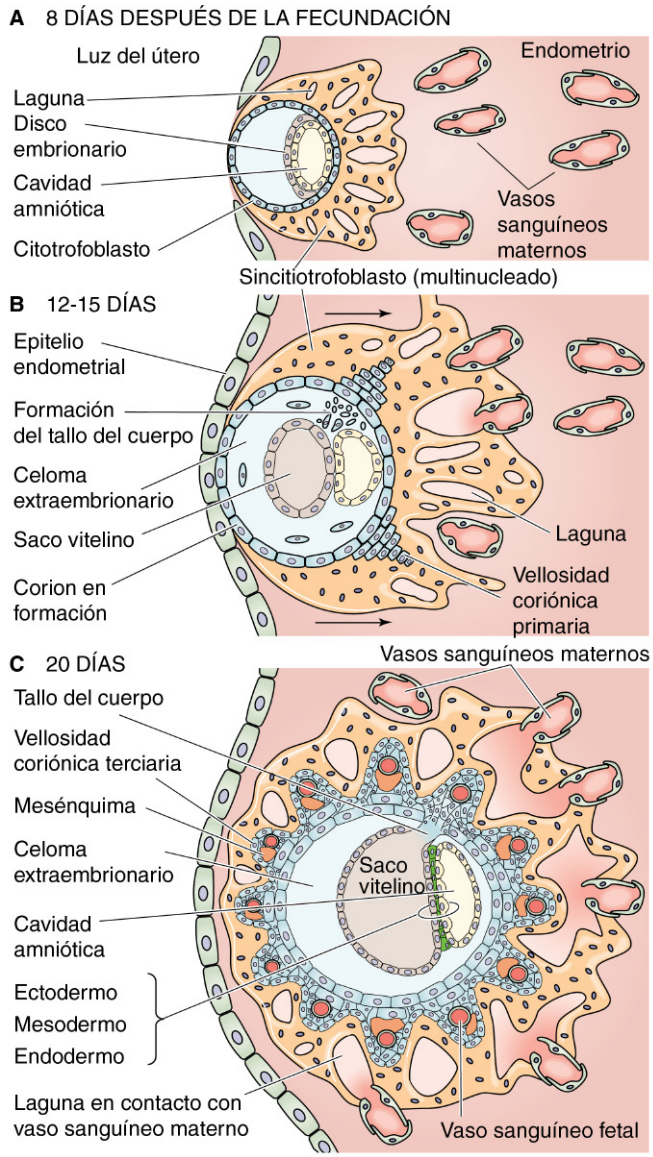


Figura 56-5 Desarrollo de la placenta. **A,** Poco tiempo después de la implantación del blastocisto (6 o 7 días después de la fecundación) el sincitiotrofoblasto invade el estroma uterino (es decir, la decidua). Dentro del sincitiotrofoblasto están las lagunas. **B,** El sincitiotrofoblasto invasor se abre paso en primer lugar por las venas endometriales y después hacia las arterias, creando una comunicación directa entre las lagunas y los vasos maternos. Además, la proliferación de citotrofoblastos crea pequeños montículos conocidos como *vellosidades coriónicas primarias*. **C,** Las vellosidades coriónicas primarias siguen creciendo con la proliferación de células del citotrofoblasto. Asimismo, el mesénquima del celoma extraembrionario invade la vellosidad formando la vellosidad coriónica secundaria. A la larga estas células mesenquimales forman los capilares fetales; en ese momento a la vellosidad se la conoce como vellosidad coriónica terciaria. Las lagunas también aumentan de tamaño fusionándose entre sí.

la velocidad de la sangre. La sangre materna se propaga lateralmente y a continuación invierte su dirección y cae en forma de cascada sobre vellosidades íntimamente agrupadas. La velocidad del flujo se reduce aún más, lo que le otorga el tiempo adecuado para que se produzcan intercambios. Tras bañar las vellosidades coriónicas, la sangre materna drena a través de orificios venosos en la placa basal, penetra en las venas placentarias maternas y finalmente fluye hacia venas uterinas y pélvicas. No existen capilares entre las arteriolas y las vénulas maternas; el espacio intervelloso es el capilar funcional. Como los espacios intervellosos son sumamente estrechos y los orificios arteriales y venosos están dispersos aleatoriamente por toda la base de la placenta, la sangre materna se desplaza eficientemente entre las vellosidades coriónicas y evita los cortocircuitos arteriovenosos.

Por lo general, las arterias espirales son perpendiculares y las venas discurren en paralelo a la pared uterina. Así pues, dada la geometría de los vasos sanguíneos maternos y la diferencia entre la presión arterial y venosa materna, las contracciones uterinas que ocurren periódicamente durante la gestación y el parto atenúan el flujo de entrada arterial e interrumpen por completo el drenaje venoso. Por tanto, en realidad el volumen de sangre aumenta en el espacio intervelloso, si bien disminuye el intercambio. Los factores principales que regulan el flujo sanguíneo materno en el espacio intervelloso son la presión arterial materna, la presión intrauterina y el patrón de contracción uterina.

Flujo sanguíneo fetal La sangre fetal se origina en las dos **arterias umbilicales.** A diferencia de las arterias *sistémicas* tras el parto, las arterias umbilicales transportan sangre *desoxigenada*. A medida que las arterias umbilicales se aproximan a la placenta, van ramificándose repetidamente por debajo del amnios, atraviesan la placa coriónica y posteriormente se ramifican de nuevo dentro de las vellosidades coriónicas formando un entramado de capilares. La sangre que ha obtenido un contenido de O_2 y de nutrientes notablemente mayores regresa al feto desde la placenta a través de una sola **vena umbilical.**

El **líquido amniótico** que llena la cavidad amniótica desempeña dos cometidos importantes. En primer lugar actúa como un amortiguador mecánico y de este modo protege al feto de agresiones físicas externas. En segundo lugar sirve como mecanismo para que el feto excrete productos de desecho. El agua del líquido amniótico se recambia al menos una vez al día. Tras la maduración de los riñones fetales (10 a 12 semanas), las excreciones renales del feto proporcionan cerca del 75% de la producción del líquido amniótico y el resto procede de las secreciones pulmonares. La eliminación de líquido se lleva a cabo gracias a acciones del aparato gastrointestinal fetal (aproximadamente un 55%), el amnios (aproximadamente un 30%) y los pulmones (aproximadamente un 15%).

Los gases y otros solutos se mueven a través de la placenta

La placenta es el sustento más importante entre la madre y el feto. Proporciona nutrientes y O_2 al feto y elimina CO_2 y ciertos productos de desecho desde el feto.

Transporte de O_2 y CO_2 La sangre materna que entra en el espacio intervelloso posee una composición de gases similar a la de la sangre arterial: una presión parcial de oxígeno (P_{O_2}) de unos 100 mmHg (tabla 56-3), una P_{CO_2} de unos 40 mmHg y un pH de 7,40. Sin embargo, la difusión del O_2 desde la sangre materna hacia la vellosidad coriónica del feto provoca un descenso de la P_{O_2} de la sangre en el espacio intervelloso, de modo que el promedio de la P_{O_2} es de 30 a 35 mmHg. Dada la curva de disociación del O_2 de la hemoglobina (Hb) materna (es decir, la del adulto), esta P_{O_2} se traduce en una saturación de O_2 cercana al 65% (v. fig. 29-3). La P_{O_2} de la sangre en la vena umbilical es incluso menor. A pesar de la P_{O_2} relativamente baja de la sangre materna en el espacio intervelloso, el feto no padece una carencia de O_2. Como la Hb fetal tienen una afinidad por el O_2 mucho mayor que la Hb materna (v. cuadro 29-1), la Hb fetal puede extraer O_2 de la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

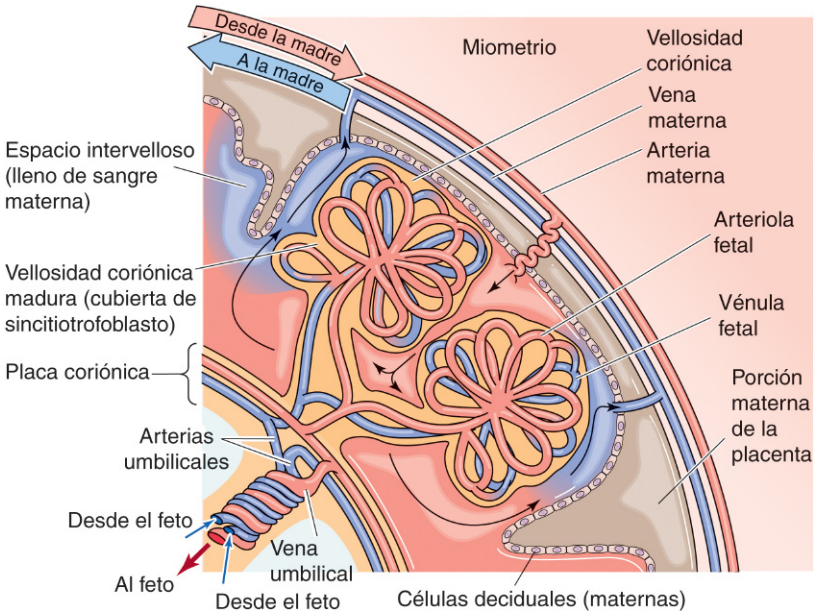


Figura 56-6 Placenta madura. Con un desarrollo adicional más allá del mostrado en la figura 56-5C, la superficie externa de la vellosidad coriónica madura se recubre con una capa fina de sincitiotrofoblasto. Debajo hay citotrofoblastos, mesénquima y vasos sanguíneos fetales. Las lagunas hacia las que se proyectan las vellosidades emergen gradualmente dentro de un gran espacio intervelloso. La sangre materna queda atrapada en este espacio intervelloso, entre el endometrio en el lado materno y las vellosidades en el lado fetal. En la placenta madura (mostrada aquí), las arterias espirales procedentes de la madre drenan directamente en el espacio intervelloso, el cual es drenado por venas maternas. Las vellosidades se parecen a un bosque tupido de árboles que se originan a partir de la placa coriónica, que es el equivalente al suelo desde el cual brotan los árboles.

TABLA 56-3 Valores de oxígeno maternos y fetales

LOCALIZACIÓN	P_{O_2}	SATURACIÓN DE LA Hb (%)
Valores maternos		
Arteria uterina	100	97,5
Espacio intervelloso	30-35	57-67
Vena uterina	30	57
Valores fetales		
Arterias umbilicales	23	60,5
Vena umbilical	30	85,5

Hb materna. Así pues, una P_{O_2} de 30 a 35 mmHg, que arrojaría una saturación de Hb cercana al 65% en el espacio intervelloso en la sangre de la madre, producirá una saturación de la Hb del 85% en la vena umbilical del feto (v. tabla 56-3), asumiendo que el O_2 se equilibra por completo entre la sangre intervellosa y fetal. Otros mecanismos que garantizan una oxigenación fetal adecuada son un gasto cardíaco relativamente alto por unidad de peso del feto y la capacidad creciente de transporte de O_2 de la sangre fetal al final del embarazo, ya que la concentración de Hb aumenta hasta un 50% más que en el adulto.

La transferencia de CO_2 desde el feto a la madre está impulsada por un gradiente de concentración entre la sangre en las arterias umbilicales y la del espacio intervelloso. Cerca del final de la gestación, la P_{CO_2} en las arterias umbilicales es de unos 48 mmHg y la P_{CO_2} en el espacio intervelloso es de 43 mmHg, lo que supone un gradiente de unos 5 mmHg. La sangre fetal tiene también en cierto sentido una menor afinidad por el CO_2 que la sangre materna, lo que favorece la transferencia de CO_2 desde el feto a la madre.

Otros solutos Otros solutos aparte del O_2 y el CO_2 se mueven entre la madre y el feto a través de la placenta beneficiándose de la existencia de numerosos mecanismos de transporte. Algunos de estos solutos, como productos de desecho como la urea y la creatinina, probablemente se muevan más pasivamente desde el feto a la madre. Una serie de hormonas esteroideas liposolubles se mueven de un lado a otro entre la madre, la placenta y el feto, quizás mediante difusión simple. La glucosa se desplaza desde la madre al feto mediante difusión facilitada (v. pág. 114) y los aminoácidos mediante un transporte activo secundario (v. pág. 115). La placenta también transporta otras sustancias esenciales, como vitaminas y minerales imprescindibles para el crecimiento y el desarrollo fetal. Muchas sustancias están presentes en la circulación fetal a concentraciones mayores que en la sangre materna y deben ser transportadas activamente en contra de gradientes de concentración o electroquímicos. La energía necesaria (es decir, ATP) procede de la glucólisis y del ciclo del ácido cítrico, para los cuales la placenta humana a término dispone de enzimas. También existen enzimas para la vía de las pentosas fosfato, una vía alternativa para la oxidación de la glucosa que proporciona el fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina reducido (NADPH) necesario para varias vías de síntesis que precisan equivalentes de reducción en la placenta humana a término. N58-5

La placenta capta moléculas grandes desde la madre a través de una endocitosis mediada por receptores (v. pág. 42). La captación de sustancias como lipoproteínas de baja densidad (LDL), transferrina, hormonas (p. ej., insulina) y anticuerpos (p. ej., inmunoglobulina G) aumenta a lo largo de toda la gestación hasta inmediatamente antes del parto.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

La placenta sintetiza una amplia variedad de hormonas peptídicas, como la hCG y la somatomamotropina coriónica humana

La placenta desempeña un papel crucial en la síntesis de esteroides, tal y como se comenta en el subcapítulo siguiente. Aparte, fabrica numerosas aminas, polipéptidos (como hormonas peptídicas y neuropéptidos), proteínas, glucoproteínas y esteroides (tabla 56-4). Entre estos péptidos están variantes placentarias de todas las hormonas liberadoras hipotalámicas conocidas (v. tabla 47-2). Estas hormonas liberadoras placentarias pueden actuar de forma paracrina controlando la liberación de hormonas placentarias locales, o bien pueden entrar en las circulaciones materna o fetal. Asimismo, en la placenta existen varias proteasas. Aunque la placenta sintetiza una amplia gama de sustancias, aún no está clara la relevancia de muchas de ellas.

La hormona peptídica placentaria más importante es la **hCG.** En el blastocisto en desarrollo, y más tarde en la placenta madura, las células del sincitiotrofoblasto sintetizan hCG, quizás bajo la dirección de la progesterona y los estrógenos. La placenta también produce dos **somatomamotropinas coriónicas humanas,** la hCS1 y la hCS2, denominadas también *lactógenos placentarios humanos* (hPL1, hPL2). La hCS1 y la hCS2 son hormonas polipeptídicas relacionadas estructuralmente con la hormona del crecimiento (GH) y la variante placentaria de hormona del crecimiento (pvGH), así como con la prolactina (PRL; v. tabla 48-1). Actúan en la conversión de la glucosa a ácidos grasos y cetonas y de este modo coordinan el metabolismo energético de la unidad fetoplacentaria. El feto y la placenta utilizan ácidos grasos y cetonas como fuentes energéticas que almacenan en preparación para el período neonatal precoz, momento en el que se necesita un reservorio considerable de energía para llevar a cabo la transición desde la vida intrauterina a la extrauterina. La hCS1 y la hCS2 también promueven el desarrollo de las glándulas mamarias maternas durante la gestación.

TABLA 56-4 Hormonas sintetizadas por la placenta

Hormonas peptídicas y neuropéptidos

Gonadotropina coriónica humana (hCG)
Tirotropina (hormona estimulante del tiroides [TSH])
Variante placentaria de la hormona del crecimiento (pvGH)
Somatomamotropinas coriónicas humanas 1 y 2 (hCS1 y hCS2), conocidas también como lactógenos placentarios humanos 1 y 2 (hPL1 y hPL2)
Proteínas placentarias PP12 y PP14
Tiroliberina (hormona liberadora de tirotropina [TRH])
Corticoliberina (hormona liberadora de corticotropina [CRH])
Somatoliberina (hormona liberadora de la hormona del crecimiento [GHRH])
Gonadoliberina (hormona liberadora de gonadotropina [GnRH])
Sustancia P
Neurotensina
Somatostatina
Neuropéptido Y
Péptido relacionado con la corticotropina (ACTH)
Inhibinas

Hormonas esteroideas

Progesterona
Estrona
Estradiol
Estriol

Además de secretar diversas sustancias, la placenta también almacena ingentes cantidades de proteínas, polipéptidos, glucógeno y hierro. Muchas de estas sustancias almacenadas pueden usarse en momentos de malnutrición materna y también durante la transición desde la vida intrauterina a la extrauterina.

UNIDAD MATERNO-PLACENTARIA-FETAL

La progesterona y los estrógenos aumentan sus concentraciones durante la gestación hasta valores más elevados que los máximos observados en un ciclo normal

Tras la ovulación durante un ciclo normal o sin concepción, las células del folículo ovárico se transforman funcionalmente en células luteínicas que producen fundamentalmente progesterona, pero también estrógenos (v. págs. 1116-1117). Sin embargo, el cuerpo lúteo vive solamente unos 12 días antes de empezar a degenerar en paralelo a una reducción de las concentraciones de LH. Como consecuencia de la muerte lútea, las concentraciones de progesterona y de estrógenos disminuyen.

Por el contrario, las concentraciones maternas de progesterona y de estrógenos (estradiol, estrona, estriol) aumentan durante la gestación llegando a valores sustancialmente mayores que los alcanzados durante un ciclo menstrual normal (fig. 56-7). Estos valores elevados son necesarios para que se mantenga el embarazo. Por ejemplo, la progesterona, la hormona progestacional, disminuye la motilidad uterina e inhibe la propagación de las contracciones. ¿Cómo se logran estos valores elevados de esteroides femeninos? Muy pronto, durante el primer trimestre de la gestación, la hCG

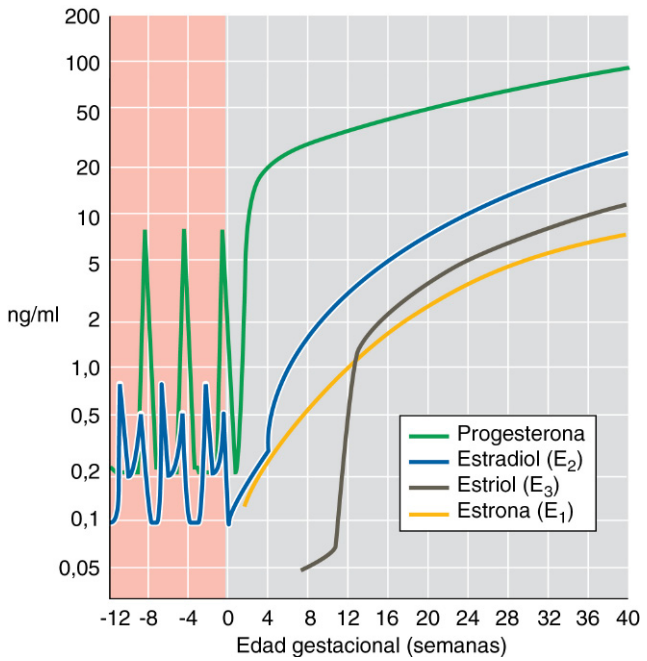


Figura 56-7 Concentraciones maternas de progesterona y estrógenos inmediatamente antes y durante el embarazo. La escala del eje *y* es logarítmica. El punto cero en el eje *x* es el momento de la fecundación. Los picos de progesterona cerca de −8 y −4 semanas hacen referencia a los dos ciclos menstruales antes del que da lugar al embarazo. El estriol, producido por andrógenos suprarrenales fetales, solo aumenta después de 8 a 10 semanas, cuando se eleva exponencialmente la producción de andrógenos suprarrenales fetales. (Datos de Wilson JD, Foster DW, Kronenberg M, Larsen PR: Williams Textbook of Endocrinology, 9.ª ed. Filadelfia, WB Saunders, 1998.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

sintetizada por el sincitiotrofoblasto rescata al cuerpo lúteo que supone la principal fuente de progesterona y de estrógenos. Esta función del cuerpo lúteo en el ovario continúa en las primeras fases del embarazo. Sin embargo, el cuerpo lúteo no es suficiente por sí solo para generar la gran cantidad de esteroides característica del final de la gestación. La placenta en desarrollo aumenta su producción de progesterona y estrógenos, de modo que a las 8 semanas de gestación se convierte en la fuente más importante de dichos esteroides, en lo que se denomina conmutación luteoplacentaria. La extirpación de los ovarios (junto con el cuerpo lúteo) antes de la conmutación luteoplacentaria conduce a un aborto, mientras que la gestación continúa con normalidad si los ovarios se extirpan una vez que se ha producido dicho cambio. La placenta continúa produciendo grandes cantidades de estrógenos, progestágenos y otras hormonas a lo largo de toda la gestación.

El **estriol,** que carece de importancia en las mujeres no embarazadas, es un estrógeno importante durante el embarazo basándonos en sus concentraciones circulantes (v. fig. 56-7). N56-1

Tras la octava semana de gestación la unidad materno-placentaria-fetal mantiene concentraciones altas de progesterona y estrógenos

Aunque constituye la fuente más importante de progesterona y estrógenos (tabla 56-5), la placenta humana es incapaz de sintetizar estas hormonas por sí misma; necesita la ayuda de la madre y el feto. Este trabajo conjunto en la biosíntesis de esteroides ha dado lugar al concepto de **unidad materno-placentaria-fetal.** En la figura 56-8, que se parece a los gráficos que describen la síntesis de glucocorticoides, mineralocorticoides (v. fig. 50-2), esteroides masculinos (v. fig. 54-6) y esteroides femeninos (v. fig. 55-8), se muestran las vías que utiliza la unidad materno-placentaria-fetal para sintetizar progesterona y estrógenos. En la figura 56-9 se resume el intercambio de intermediarios sintéticos entre los tres miembros de la unidad materno-placentaria-fetal.

A diferencia del cuerpo lúteo que fabrica progesterona, estrona y estradiol en las primeras etapas de la gestación (v. pág. 1116), la placenta es un órgano endocrino imperfecto. En primer lugar, la placenta no puede fabricar el colesterol adecuado, que es el precursor para la síntesis de esteroides. En segundo lugar, la placenta carece de dos enzimas cruciales imprescindibles para la síntesis de estrona y estradiol. En tercer lugar, la placenta carece de una tercera enzima que es necesaria para sintetizar estriol. En la tabla 56-5 se enumeran las enzimas que no existen en la placenta y también se indican con un fondo marrón en las figuras 56-8 y 56-9.

La unidad materno-placentaria-fetal supera estos obstáculos placentarios de dos formas. En primer lugar, la madre suministra la mayor parte del colesterol en forma de partículas de LDL (v. pág. 968). Gracias a este suministro de colesterol materno la placenta puede generar grandes cantidades de progesterona y exportarla a la madre, lo que soluciona el problema que supone mantener las concentraciones maternas de progesterona una vez que el cuerpo lúteo pierde la capacidad de hacerlo. En segundo lugar, la glándula suprarrenal y el hígado fetal aportan tres enzimas de las que carece la placenta. Las glándulas suprarrenales fetales cumplen esta tarea metabólica; a término, estas glándulas son tan grandes como las del adulto.

El feto no sintetiza estrógenos sin ayuda por dos motivos. En primer lugar, *no puede* porque carece de las enzimas necesarias que catalizan los dos últimos pasos en la producción de estrona, el precursor del estradiol. Estas dos enzimas también son necesarias para sintetizar estriol. Las enzimas de las que carece el feto se enumeran en la tabla 56-5 y también se indican con un fondo azul en las figuras 56-8 y 56-9. En segundo lugar, el feto *no debería* sintetizar estrógenos sin ayuda. Si el feto realizase la biosíntesis clásica completa de la progesterona y los estrógenos se expondría a concentraciones peligrosamente altas de hormonas que no son necesarias para él pero sí para la madre.

El feto y su placenta utilizan tres estrategias para abordar este problema. En primer lugar, como el feto carece de las dos enzimas que acabamos de señalar, nunca sintetiza más allá de la dehidroepiandrosterona (DHEA) y la 16α-hidroxi-DHEA (v. fig. 56-8). Más concretamente, el feto no puede fabricar progesterona o cualquiera de los tres estrógenos clave. En segundo lugar, la placenta actúa como un sumidero masivo para los andrógenos débiles que sintetiza el feto, lo cual impide la masculinización de los fetos femeninos. En tercer lugar, el feto conjuga los intermediarios esteroideos necesarios a sulfato, lo cual reduce enormemente su actividad biológica (v. fig. 56-9). Así pues, la pregnenolona se sulfata a medida que se desplaza desde la placenta al feto. Los productos del metabolismo de la pregnenolona fetal también están sulfatados (DHEAS y 16α-hidroxi-DHEAS) siempre y cuando residan en el interior del

TABLA 56-5 Papeles de la madre, la placenta y el feto en la biosíntesis de esteroides

	NECESIDADES	CONTRIBUCIONES	CARENCIAS
Madre	Progesterona Estrona Estradiol Estriol	Colesterol LDL	Capacidad de síntesis adecuada para progesterona y estrógenos
Placenta		3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa Aromatasa ($P\text{-}450_{arom}$) Sulfatasa	Capacidad adecuada de síntesis de colesterol 17α-hidroxilasa ($P\text{-}450_{c17}$; necesaria para sintetizar estrona y estradiol) 17,20-desmolasa ($P\text{-}450_{c17}$; necesaria para sintetizar estrona y estradiol) 16α-hidroxilasa (necesaria para sintetizar estriol)
Feto		17α-hidroxilasa ($P\text{-}450_{c17}$; necesaria para sintetizar estrona y estradiol) en la corteza suprarrenal 17,20-desmolasa ($P\text{-}450_{c17}$; necesaria para sintetizar estrona y estradiol) en la corteza suprarrenal 16α-hidroxilasa (necesaria para sintetizar estriol) en el hígado	3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa Aromatasa ($P\text{-}450_{arom}$)

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N56-1 Papel del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal en la síntesis de estriol

Colaboración de Sam Mesiano

Como la 16α-hidroxilasa solo es expresada por el hígado fetal, la concentración de estriol en la circulación materna durante el embarazo refleja la actividad del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal. En la figura 56-9 pueden verse las vías enzimáticas en el feto y la placenta. En la tabla 50-2 puede verse un listado de las enzimas P-450 necesarias.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

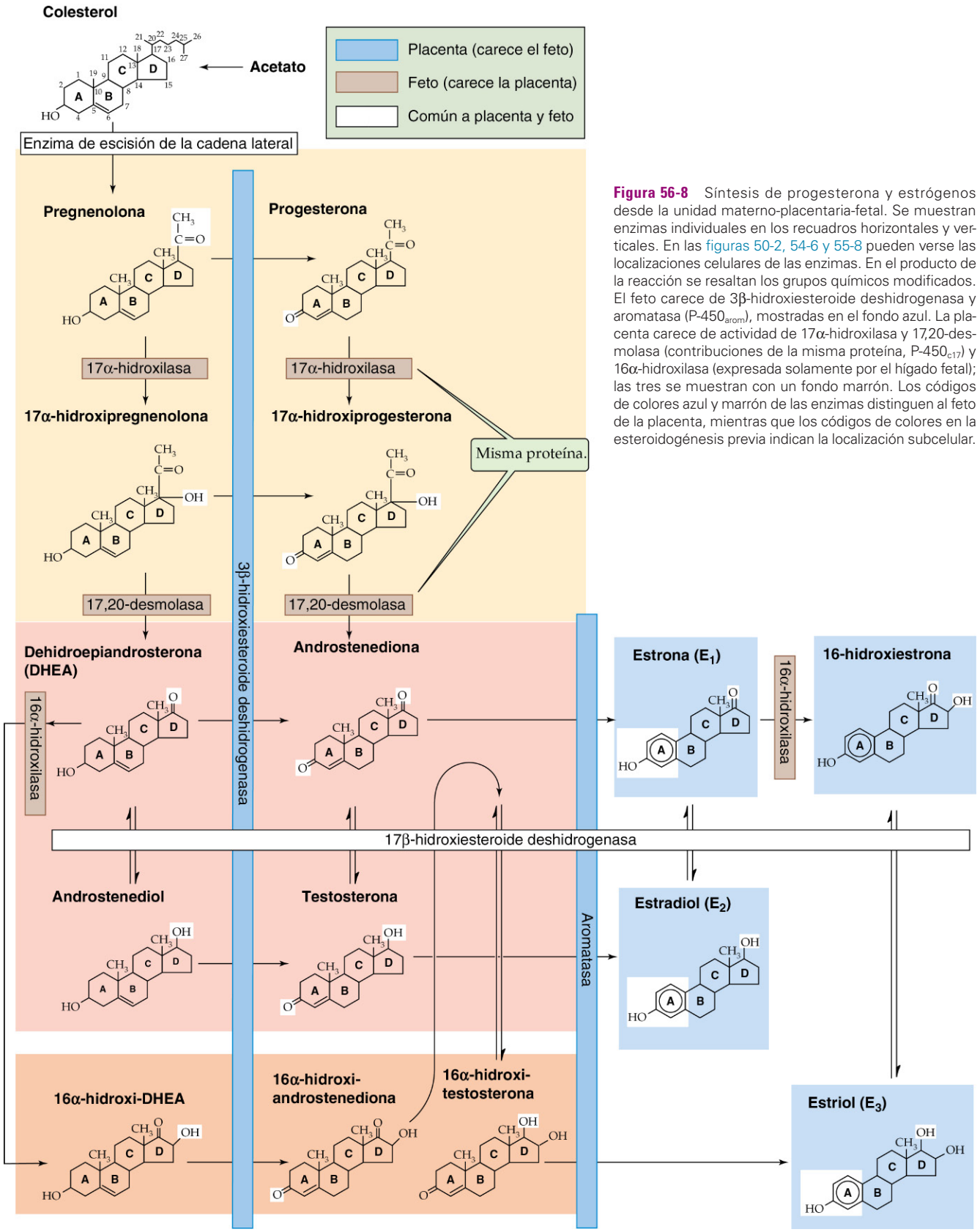


Figura 56-8 Síntesis de progesterona y estrógenos desde la unidad materno-placentaria-fetal. Se muestran enzimas individuales en los recuadros horizontales y verticales. En las figuras 50-2, 54-6 y 55-8 pueden verse las localizaciones celulares de las enzimas. En el producto de la reacción se resaltan los grupos químicos modificados. El feto carece de 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa y aromatasa (P-450$_{arom}$), mostradas en el fondo azul. La placenta carece de actividad de 17α-hidroxilasa y 17,20-desmolasa (contribuciones de la misma proteína, P-450$_{c17}$) y 16α-hidroxilasa (expresada solamente por el hígado fetal); las tres se muestran con un fondo marrón. Los códigos de colores azul y marrón de las enzimas distinguen al feto de la placenta, mientras que los códigos de colores en la esteroidogénesis previa indican la localización subcelular.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

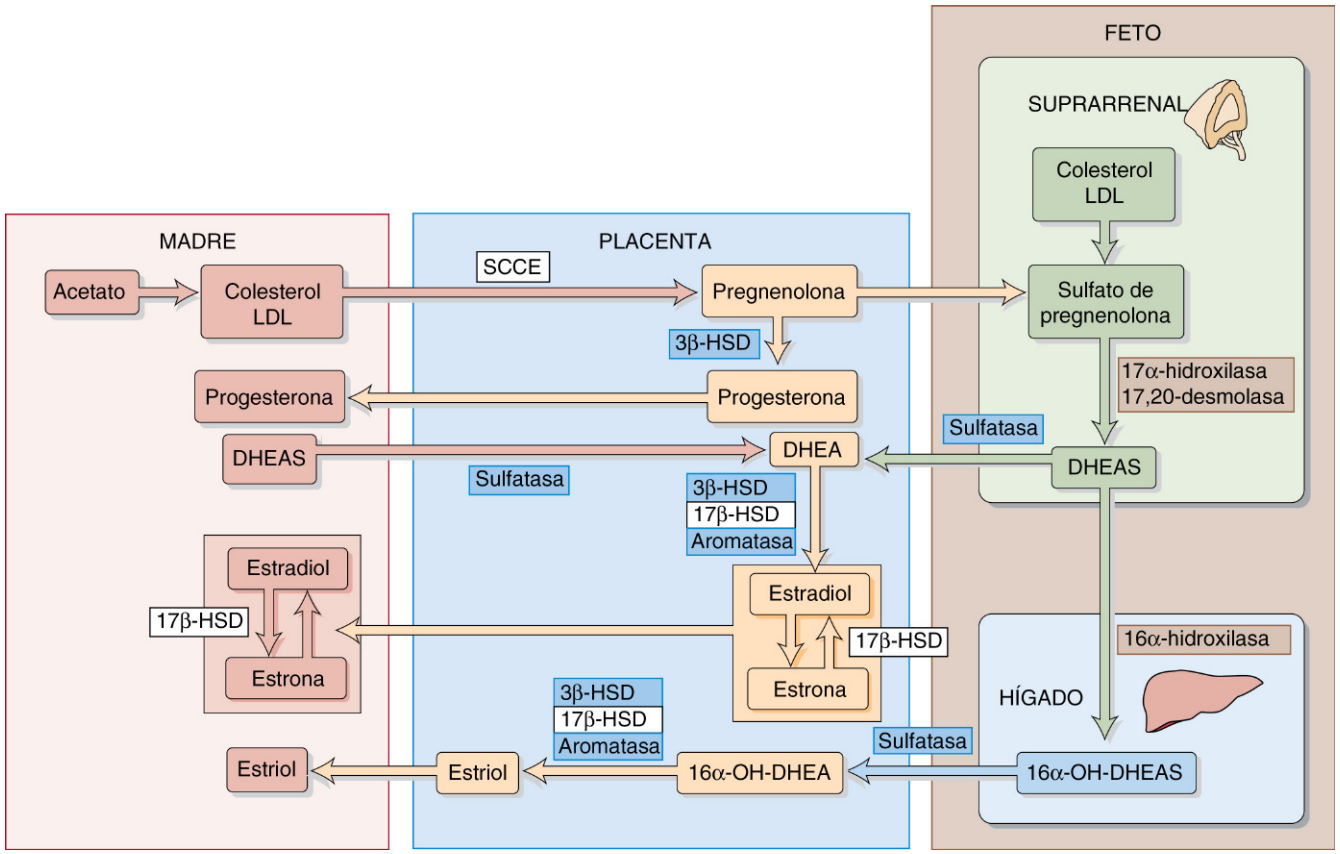


Figura 56-9 Interacciones de la unidad materno-placentaria-fetal. Los detalles de las reacciones enzimáticas se muestran en la figura 56-8. **N56-1**; HSD, hidroxiesteroide deshidrogenasa; SCCE, enzima de escisión de la cadena lateral.

feto. Solo cuando la DHEAS y la 16α-hidroxi-DHEAS se muevan finalmente a la placenta, una sulfatasa eliminará los grupos sulfato y de este modo la placenta podrá completar el proceso de esteroidogénesis y exportar las hormonas a la madre.

RESPUESTA DE LA MADRE AL EMBARAZO

La **media de duración de un embarazo humano** es de unos 266 días (38 semanas) desde el momento de la ovulación o 280 días (40 semanas) desde el primer día de la última regla. Durante este tiempo la madre experimenta numerosos e intensos cambios adaptativos en su sistema cardiovascular, en el volumen de líquidos, en la respiración, en el metabolismo energético y en la nutrición. Estos cambios sistemáticos reflejan los efectos de diversas hormonas, así como el aumento de tamaño del útero gestante.

Durante el embarazo aumentan el gasto cardíaco y el volumen sanguíneo

El **volumen sanguíneo** materno empieza a aumentar durante el primer trimestre, se expande rápidamente durante el segundo trimestre, aumenta a menor ritmo durante el tercer trimestre y finalmente alcanza un valor de meseta durante las últimas semanas del embarazo. El volumen sanguíneo materno puede aumentar hasta un 45% casi a término en embarazos únicos y hasta un 75-100% en embarazos de gemelos o trillizos. El incremento en el volumen sanguíneo se debe a una elevación en el volumen de plasma y de eritrocitos. Sin embargo, el incremento en el volumen plasmático comienza antes y a la larga es mayor (cerca del 50%) que el aumento en el volumen de eritrocitos (cerca del 33%). Uno de los mecanismos que se han propuesto para el incremento en el volumen plasmático es que la elevación de la progesterona y de los estrógenos provoca una vasodilatación que reduce la resistencia vascular periférica y por tanto la perfusión renal. Un mecanismo para la vasodilatación es la refractariedad a los efectos presores de la angiotensina II. El eje renina-angiotensina-aldosterona responde mediante el aumento de aldosterona (v. págs. 841-842), la cual incrementa la reabsorción renal de sal y agua. Aparte, el embarazo provoca un desplazamiento hacia la izquierda de la relación entre la liberación de arginina-vasopresina (AVP) y la osmolalidad del plasma (v. fig. 40-7). Inmediatamente después de la expulsión de la placenta, con el consiguiente descenso en las cifras de progesterona y estrógenos, la madre comienza con una diuresis intensa.

El aumento del volumen sanguíneo es imprescindible para satisfacer las necesidades del útero gestante aumentado de tamaño con su sistema vascular notablemente hipertrofiado. También protege a la madre y al feto contra los efectos nocivos de un retorno venoso deteriorado en las posiciones de decúbito y de bipedestación, y es una salvaguarda para la madre frente a los efectos adversos de las pérdidas sanguíneas que acompañan al alumbramiento.

El **gasto cardíaco** aumenta apreciablemente durante el primer trimestre del embarazo (en torno al 35-40%), pero dicha elevación es modesta durante el segundo y el tercer trimestre (aproximadamente un 45% a término). El aumento del gasto cardíaco, que

booksmedicos.org

booksmedicos.org

refleja fundamentalmente un incremento del volumen sistólico pero también de la frecuencia cardíaca, está sumamente dirigido. El flujo sanguíneo renal aumenta un 40%. El flujo sanguíneo uterino aumenta desde el 1 al 15% del gasto cardíaco. También aumentan el flujo sanguíneo al corazón (para apoyar el incremento del gasto cardíaco), a la piel (para aumentar la radiación térmica) y las mamas (para apoyar el desarrollo mamario). Sin embargo, no se producen cambios en el flujo sanguíneo cerebral, intestinal o hacia el esqueleto. El incremento del gasto cardíaco con la actividad física es mayor en las mujeres gestantes (en la mayor parte del embarazo) que en las no gestantes.

A pesar del gran incremento en el volumen plasmático, la **presión arterial media (PAM)** suele disminuir hacia la mitad de la gestación y a continuación sube durante el tercer trimestre, si bien se mantiene a un nivel normal o algo inferior. El motivo de este descenso inicial de la PAM es una disminución de la resistencia vascular periférica, que posiblemente refleja, al menos en parte, los efectos vasodilatadores de la progesterona y el estradiol mencionados anteriormente.

La **postura** ejerce un efecto importante sobre el gasto cardíaco (v. págs. 575-576). Al final del embarazo lo normal es que el gasto cardíaco sea mayor cuando la madre se coloca en decúbito lateral que cuando lo hace en decúbito supino. En esta última postura el fondo del útero aumentado de tamaño se apoya sobre la vena cava inferior cerca de L5, impidiendo de este modo el retorno venoso al corazón.

La elevación de la progesterona durante el embarazo incrementa la ventilación alveolar

Una serie de factores mecánicos y hormonales dan lugar a cambios anatómicos durante el embarazo que ejercen un efecto neto aumentando la ventilación alveolar. La altura del diafragma se eleva unos 4 cm, lo cual refleja probablemente los efectos relajadores de la progesterona sobre el diafragma y la fascia. Al mismo tiempo se ensancha apreciablemente el ángulo costo-vertebral, ya que el diámetro transversal de la caja torácica aumenta unos 2 cm. Aunque estos dos cambios ejercen efectos opuestos sobre el volumen residual (VR) de aire en los pulmones (v. pág. 602) predomina la elevación del diafragma, condicionando un descenso neto del VR y de la capacidad residual funcional (CRF). La capacidad vital (CV), la ventilación pulmonar máxima y la distensibilidad pulmonar no se modifican de forma apreciable. La resistencia pulmonar total disminuye, lo cual facilita el flujo de aire. Los músculos abdominales son menos eficaces como ayuda de la espiración forzada debido al aumento de tamaño del contenido abdominal durante el embarazo.

Aunque la gestación tiene pocas consecuencias sobre la frecuencia respiratoria, sí aumenta notablemente el volumen corriente (V_T) en cerca de un 40% y por tanto también aumenta la **ventilación alveolar** ($\dot{V}_A$; v. págs. 675-676). Estos incrementos en el V_T y la $\dot{V}_A$ son algunos de los cambios fisiológicos más precoces durante el embarazo y empiezan a apreciarse a partir de la 6.ª semana de la fecundación. Podrían reflejar, al menos en parte, un efecto estimulador directo de la progesterona, y en menor medida de los estrógenos sobre los centros respiratorios bulbares. El efecto fisiológico del incremento del $\dot{V}_A$ durante el embarazo es un descenso de la P_{CO_2} arterial materna, la cual disminuye normalmente desde los 40 mmHg antes del embarazo hasta los 32 mmHg, a pesar del incremento neto en la producción de CO_2 que refleja el metabolismo fetal. Un efecto secundario es una alcalosis respiratoria leve que compensan los riñones disminuyendo modestamente la [HCO_3^-] plasmática (v. pág. 641).

El embarazo aumenta la demanda de proteínas de la dieta, hierro y ácido fólico

Durante el embarazo se necesitarán unos 30 g adicionales de proteínas cada día para satisfacer las demandas del feto, la placenta, el útero y las mamas en desarrollo, así como del aumento del volumen sanguíneo materno. La mayor parte de estas proteínas procede de fuentes animales, como carne, leche, huevos, quesos, aves de corral y pescados, ya que estos alimentos abastecen de aminoácidos en combinaciones óptimas.

Casi cualquier dieta que incluya sal yodada y una ingesta calórica adecuada para apoyar el embarazo constará también de una cantidad suficiente de minerales, salvo **hierro** (v. tabla 45-4). Durante el embarazo se necesita una ganancia neta de unos 800 mg de hierro circulante para sustentar a la masa creciente de Hb materna, a la placenta y al feto. La mayor parte de este hierro se usa durante la segunda mitad del embarazo. Una *mujer no gestante* en edad fértil necesita *absorber* aproximadamente 1,5 mg/día de hierro en una dieta que contenga 15 a 20 mg/día (v. pág. 939). Por el contrario, el promedio de hierro necesario durante el embarazo se eleva hasta unos 7 mg/día. Muy pocas mujeres disponen de depósitos adecuados para aportar esta cantidad de hierro y las dietas normales rara vez contienen la suficiente cantidad de este mineral. De este modo, se recomienda complementar la dieta con unos 60 mg/día de hierro elemental en forma de una sal ferrosa simple.

Las necesidades maternas de **folato** aumentan de forma notoria durante el embarazo, reflejando en parte la creciente demanda para producir células sanguíneas. Esta demanda creciente puede condicionar una disminución de las concentraciones plasmáticas de folato, o en los casos extremos, el desarrollo de una anemia megaloblástica materna (v. págs. 932-934). El déficit de folato puede provocar defectos del tubo neural en el feto en desarrollo. Ya que la suplementación oral con 400 a 800 µg/día de ácido fólico produce una respuesta hematológica intensa en las mujeres gestantes con anemia megaloblástica grave, esta dosis debería aportar ciertamente una profilaxis eficaz.

Menos de un tercio de la ganancia de peso materna total durante el embarazo se debe al feto

La ganancia de peso recomendada durante un embarazo único en una mujer con un peso y una talla proporcionadas (es decir, índice de masa corporal normal) es de 11,5 a 16 kg. Esta cifra es mayor en las mujeres con un índice de masa corporal bajo. Una ganancia de 14 kg incluiría los 5 kg del contenido intrauterino distribuidos en el feto (3,3 kg), la placenta y las membranas (0,7 kg) y el líquido amniótico (1 kg). La contribución materna de 9 kg incluiría incrementos en el peso del útero (0,7 kg), N56-8 la sangre (1,3 kg) y las mamas (2,0 kg), así como tejido adiposo y líquido intersticial (5,0 kg). La expansión del líquido intersticial puede deberse en parte al aumento de la presión venosa generado por el útero gestante grande y, como ya hemos señalado, en parte a la retención de Na^+ dependiente de la aldosterona (v. pág. 1142).

La ganancia de peso recomendada en una mujer con un peso normal previo al embarazo guarda una buena correlación con un resultado favorable de la gestación. La mayor parte de las mujeres embarazadas pueden lograr una ganancia de peso adecuada ingiriendo, según su apetito, una dieta adecuada en calorías, proteínas, minerales y vitaminas. En contadas ocasiones, si es que hay alguna, la ganancia de peso materna puede restringirse deliberadamente a niveles más bajos. La falta de ganancia de peso es un signo inquietante; el peso del recién nacido mantiene una relación paralela con el peso materno y la mortalidad neonatal

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N56-8 Crecimiento uterino durante el embarazo

Colaboración de Sam Mesiano

La mayor parte del crecimiento uterino durante las primeras semanas del embarazo se debe a hiperplasia, mientras que en la última parte de la gestación se debe principalmente a hipertrofia inducida por estiramiento.

BIBLIOGRAFÍA

Ramsey EM. Anatomy of the human uterus. In: Chard T, Grudzinskas JG, editors. The Uterus. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 1994. p. 18-40.

Rehman KD, Yin S, Mayhew BA, et al. Human myometrial adaptation to pregnancy: cDNA microarray gene expression profiling of myometrium from non-pregnant and pregnant women. Mol Hum Reprod 2003;9:681-700.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

aumenta en los recién nacidos de bajo peso, y en particular en los que pesan menos de 2.500 g.

PARTO

El parto humano suele producirse alrededor de la semana 40 de gestación

Como veremos en el capítulo 57, el feto, ahora recién nacido, debe mantener la homeostasia fisiológica aunque haya perdido su placenta y se haya visto empujado hacia un medio notablemente alterado. Por tanto, el parto solo debe producirse una vez que los sistemas orgánicos hayan madurado lo suficiente como para permitirle sobrevivir fuera del útero. A las 40 semanas de gestación los sistemas orgánicos críticos, y en especial aquellos que interaccionan con el medio (p. ej., pulmones, intestino y sistema inmunitario) y los que mantienen la homeostasia (p. ej., eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal, riñones, hígado y páncreas), son funcionalmente competentes y gracias a la alimentación proporcionada por la madre tienen altas probabilidades de sobrevivir. Sin embargo, el parto antes de las 40 semanas se asocia a una mayor morbimortalidad neonatal, cuya gravedad aumenta cuanto más prematuro sea el alumbramiento.

El **parto,** o proceso de nacer, es un acontecimiento integral y esencial del ciclo reproductor de todas las especies vivíparas. El proceso consta de: 1) la transformación del miometrio (componente de músculo liso de la pared uterina) desde un estado quiescente a un estado sumamente contráctil para convertirse en la maquinaria del parto; 2) la remodelación del cuello uterino para que se ablande (borramiento) y se dilate con el fin de abrir la vía de salida para el alumbramiento; 3) la ruptura de las membranas fetales; 4) la expulsión del contenido uterino, y 5) el regreso del útero a su estado previo a la gestación.

El parto consta de varias etapas, numeradas de 0 a 3

Etapa 0: quiescencia Durante la mayor parte del embarazo el útero está relajado, quiescente y relativamente insensible a las uterotoninas, u hormonas que estimulan las contracciones, como las prostaglandinas (PG) y la oxitocina (OT), y el cuello uterino se mantiene cerrado y rígido. El útero quiescente crece y se distiende para acomodar al producto de la concepción en desarrollo (feto, placenta y líquido amniótico) y las células miometriales sufren una hipertrofia significativa. Hacia el final del embarazo van apareciendo una serie de contracciones débiles e irregulares, conocidas como **contracciones de Braxton Hicks,** que pueden ir aumentando de intensidad y frecuencia a medida que se va acercando el momento del parto. Dichas contracciones no son lo suficientemente potentes como para inducir el trabajo de parto, si bien parece que preparan al útero para el parto.

Etapa 1: transformación/activación El miometrio se transforma hacia un estado más contráctil antes del trabajo de parto. Este despertar de las células miometriales supone un aumento de la expresión de genes que codifican una serie de factores que en conjunto reciben el nombre de **proteínas asociadas a la contracción (CAP).** Algunas CAP importantes son receptores para hormonas uterotónicas (p. ej., el receptor de la prostaglandina F_2 [$PGF_{2\alpha}$] y el receptor de la OT), enzimas implicadas en la síntesis de PG (p. ej., ciclooxigenasa 2) y componentes de los complejos de uniones en hendidura (p. ej., conexina-43). Las uniones en hendidura son especialmente importantes, ya que forman conexiones electroquímicas entre las células miometriales para sincronizar las contracciones por todo el útero (v. págs. 243-244). El cuello uterino también empieza a expresar genes que codifican enzimas que degradan la matriz de colágeno con la finalidad de facilitar el borramiento y la dilatación.

Etapa 2: trabajo de parto activo Tres factores importantes inducen las contracciones enérgicas y rítmicas que junto con el borramiento y la dilatación del cuello uterino constituyen la definición obstétrica del trabajo de parto: 1) aumento de las concentraciones de PG (en especial de la $PGF_{2\alpha}$) producidas por el miometrio y las membranas fetales; 2) aumento de la interconectividad de la célula miometrial, y 3) aumento de la respuesta miometrial a las PG y la OT. Cada contracción fuerza a la cabeza fetal contra el cuello uterino, el cual va dilatándose progresivamente a medida que se va remodelando su matriz extracelular. A la larga el cuello se dilata lo suficiente como para permitir que las contracciones del trabajo de parto empujen al feto y a la placenta a través del canal del parto. El trabajo de parto puede durar varias horas, un día o incluso más, y finaliza con la expulsión del feto, la placenta y las membranas a través del canal vaginal.

Etapa 3: involución Inmediatamente después de la expulsión del contenido uterino la OT es la principal responsable de la contracción miometrial enérgica y mantenida que ayuda a constreñir las arteriolas espirales y facilitar de este modo la hemostasia uterina posparto. Esta contracción resulta crucial para evitar una hemorragia posparto potencialmente mortal a través de las lagunas vasculares que ocupaban las vellosidades placentarias. El medio endocrino materno cambia de manera espectacular tras el parto. Los estrógenos producidos por la placenta durante el embarazo son uterotróficos, es decir, estimulan el crecimiento del útero, N56-8 principalmente mediante una hipertrofia del miometrio. Los estrógenos también aumentan la vascularización del útero. El descenso de las concentraciones de estrógenos tras el parto provoca que el miometrio se atrofie. La vasculatura uterina va regresando a medida que el órgano va recobrando su tamaño previo a la gestación durante las 3 a 6 semanas posteriores al parto, de modo que se restringe el flujo sanguíneo para potenciar la involución. Al mismo tiempo, el cuello uterino se remodela y vuelve a cerrarse y a recobrar su estado rígido. Al cabo de 3 a 5 meses el endometrio recobra su actividad cíclica y se reanudan las menstruaciones.

Los descensos recíprocos en los receptores de la progesterona y los incrementos en los receptores de los estrógenos son cruciales para el inicio del trabajo de parto

Aunque no se conocen todos los factores que dan lugar al inicio del trabajo de parto, parece que desempeñan papeles importantes determinadas interacciones endocrinas y paracrinas, señales disparadas en respuesta a la inflamación (p. ej., en respuesta a una infección intrauterina) y el estiramiento mecánico. Una vez iniciado el trabajo de parto, este se mantiene mediante una serie de mecanismos de retroalimentación positiva con inflamación en el interior de los tejidos gestacionales, como miometrio, cuello uterino, decidua, placenta, corion no placentario y amnios, hasta que se expulsa el contenido uterino.

Las hormonas principales que afectan al parto son la progesterona y los estrógenos (una mezcla de estradiol, estrona y estriol).

La **progesterona** favorece el embarazo, sobre todo a través de la inducción de la relajación miometrial y el bloqueo de las

booksmedicos.org

booksmedicos.org

contracciones del trabajo del parto. El tratamiento de las mujeres con antagonistas del receptor nuclear de la progesterona, como mifepristona (RU486), aumenta la contractilidad y la excitabilidad miometrial y en la mayoría de los casos induce el trabajo de parto en cualquier etapa de la gestación.

Los **estrógenos** aumentan la contractilidad miometrial y de este modo la dilatación cervical. Parece que se oponen a las acciones de la progesterona al incrementar la respuesta de las células miometriales a la OT y las PG y al estimular la formación de uniones en hendidura entre las células miometriales. Los estrógenos también aumentan la producción y la liberación de PG desde las membranas fetales, y en el cuello uterino estimulan la expresión de enzimas proteolíticas (p. ej., colagenasa) que degradan la matriz extracelular con el fin de facilitar el borramiento y la dilatación.

El inicio del trabajo de parto viene desencadenado en la mayoría de las especies vivíparas por un descenso coordinado en las concentraciones de progesterona circulantes (caída de la progesterona) y por un aumento en las concentraciones circulantes de estrógenos (activación estrogénica). Sin embargo, en las mujeres las células uterinas están expuestas a concentraciones elevadas de progesterona y estrógenos durante la mayor parte del embarazo, y las de progesterona se mantienen elevadas durante el trabajo de parto y el expulsivo, disminuyendo únicamente cuando se expulsa la placenta. De este modo, el parto humano no se asocia a una caída *sistémica* de la progesterona, sino que el trabajo de parto en la mujer parece iniciarse por la *desensibilización* de las células uterinas a las acciones progestacionales de la progesterona (es decir, caída funcional de progesterona). Como la progesterona inhibe la expresión del receptor de los estrógenos, la desensibilización funcional a la progesterona da lugar a una mayor expresión de los receptores de estrógenos. El resultado es una mayor sensibilidad a los estrógenos circulantes, lo que induce a genes que codifican CAP para que aumenten la contractilidad del miometrio y lo transformen desde un fenotipo quiescente a otro de trabajo de parto. Este cambio de dominancia desde la progesterona a los estrógenos parece ser el desencadenante clave para el parto humano y está mediado por cambios recíprocos en las concentraciones de los receptores de progesterona y de estrógenos en las células miometriales y cervicales.

El trabajo de parto puede iniciarse por señales procedentes del feto

Estudios en ovejas demuestran la importancia del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal fetal en la preparación del parto o en su inicio. En corderos fetales la sección transversal de vasos portales hipotalámicos o la extirpación de la hipófisis fetal prolonga la gestación. La infusión de corticotropina (ACTH; ver págs. 1023-1025) a corderos fetales con glándulas suprarrenales intactas o la infusión directa de cortisol en los fetos da lugar a una maduración prematura de sistemas orgánicos fetales (en especial los pulmones) y a un parto prematuro. De hecho, un aumento de la producción de cortisol de las suprarrenales fetales desencadena un parto normal en las ovejas. A su vez, el cortisol induce la expresión de enzimas placentarias que convierten la progesterona en estrógenos (v. fig. 56-9) desencadenando un cambio desde la dominancia de progesterona a una dominancia de estrógenos e induciendo por tanto el trabajo de parto y el alumbramiento. **N56-9** En los seres humanos el eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal no desempeña un papel tan crucial sobre el control de la cronología del parto. De hecho, no se conocen con detalle las señales maternas y fetales/placentarias que inician el trabajo del parto en las mujeres.

Las PG inician las contracciones uterinas y tanto las PG como la OT mantienen el trabajo de parto

Mientras que la OT producida por la neurohipófisis materna y las PG producidas localmente en el interior de tejidos locales desempeñan un papel crucial en la estimulación de las contracciones que *mantienen* el trabajo de parto, parece que solo las PG tienen un cometido clave en el *inicio* del trabajo de parto.

Prostaglandinas El útero, la placenta y las membranas fetales sintetizan y liberan PG (v. pág. 64). El ácido araquidónico, precursor en la producción de las PG, está presente a concentraciones muy altas en las membranas fetales casi a término. La $PGF_{2\alpha}$ y la PGE_2 procedentes de las células deciduales uterinas actúan a través de un mecanismo paracrino sobre las células miometriales adyacentes. La OT estimula a las células deciduales con el fin de incrementar la síntesis de $PGF_{2\alpha}$. De este modo, las PG y la OT actúan sinérgicamente para aumentar la contractilidad uterina.

Las PG ejercen tres efectos importantes. En primer lugar estimulan firmemente la contracción miometrial. En segundo lugar, la $PGF_{2\alpha}$ potencia las contracciones inducidas por la OT al promover la formación de **uniones en hendidura** (v. págs. 158-159) entre las células del músculo liso uterino. En tercer lugar, las PG también dan lugar al borramiento del cuello uterino, el cual ocurre pronto durante el trabajo de parto. Este reblandecimiento es comparable a una reacción inflamatoria por el hecho de que se asocia a una invasión de leucocitos polimorfonucleares (v. pág. 435). Debido a estos efectos las PG se usan para inducir el trabajo de parto y el alumbramiento en ciertas situaciones clínicas.

Las PG pueden iniciar el trabajo de parto fisiológicamente. Tanto la $PGF_{2\alpha}$ como la PGE_2 suscitan contracciones miometriales en *cualquiera* de las etapas de la gestación con independencia de su vía de administración. Las concentraciones de PG o sus productos metabólicos aumentan de forma natural en la sangre y el líquido amniótico inmediatamente antes o durante el trabajo de parto. La administración de ácido araquidónico en la cavidad amniótica provoca que el útero se contraiga y que expulse su contenido. El ácido acetilsalicílico, que inhibe a las ciclooxigenasas (v. págs. 62-64), reduce la formación de $PGF_{2\alpha}$ y PGE_2, inhibiendo de este modo el trabajo de parto y prolongando la gestación.

Oxitocina El nonapéptido OT está íntimamente relacionado con la AVP (fig. 56-10) **N56-10** y ambas se sintetizan en los cuerpos celulares de neuronas en los núcleos supraóptico y

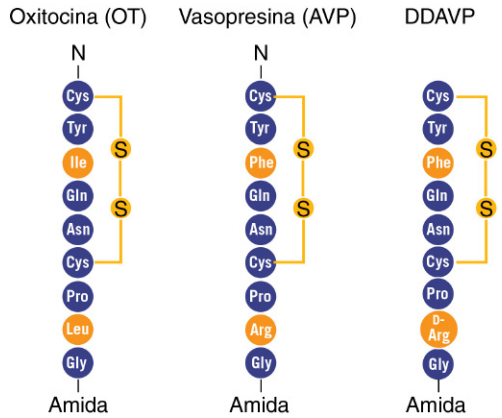


Figura 56-10 Comparación de las estructuras de la OT y la AVP. La DDAVP (acetato de desmopresina) es una AVP sintética en la que la cisteína del grupo aminoterminal está desaminada y la L-arginina en la posición 8 es sustituida por D-arginina (v. cuadro 38-1).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N56-9 Eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal fetal cerca del final de la gestación en las ovejas

Colaboración de Sam Mesiano

La cronología del parto en las ovejas está determinada por la actividad del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal fetal, que no solo desencadena el trabajo de parto sino que también estimula la maduración funcional de sistemas orgánicos fetales clave para que el feto esté preparado para sobrevivir en el medio extrauterino. Estos estudios en ovejas condujeron directamente al desarrollo de terapias con glucocorticoides sintéticos para promover la maduración pulmonar fetal en las mujeres que experimentan trabajos de parto pretérmino y amenazas de parto prematuro.

N56-10 Vasotocina, oxitocina y arginina vasopresina

Colaboración de Ervin Jones

La OT y la AVP evolucionaron aparentemente de la vasotocina, la única hormona neurohipofisaria en los vertebrados no mamíferos. Tanto la OT como la AVP difieren de la vasotocina en un solo aminoácido y se sintetizan en los cuerpos celulares de neuronas en los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

paraventricular del hipotálamo del feto y la madre. Tanto la OT como la AVP se desplazan a continuación mediante un transporte axonal rápido hasta la neurohipófisis, donde se almacenan en los terminales nerviosos hasta su liberación junto con neurofisinas (v. págs. 845 y 981) en respuesta a estímulos adecuados.

La OT circulante se une a **receptores de OT (OTR)** acoplados a $G\alpha_q$ en la membrana plasmática de las células miometriales desencadenando la cascada de la fosfolipasa C (v. pág. 58). Presumiblemente, la formación de IP_3 da lugar a la liberación de Ca^{2+} desde los depósitos internos y a un aumento en la $[Ca^{2+}]_i$. La elevación de la $[Ca^{2+}]_i$ activa a la calmodulina, la cual estimula a una cinasa de la cadena ligera de miosina para fosforilar a la cadena ligera reguladora; el resultado es la contracción del músculo liso uterino (v. págs. 247-248) y un aumento de la presión intrauterina. La OT se une a un receptor en las células deciduales estimulando de este modo la producción de $PGF_{2\alpha}$, tal y como se comentó anteriormente.

Los estrógenos aumentan el *número de* OTR en el miometrio y la decidua durante el embarazo. El útero en realidad permanece *insensible* a la OT hasta la 20.ª semana de gestación, en cuyo momento aumenta progresivamente el número de OTR hasta un valor 80 veces mayor que los niveles basales a las 36 semanas, alcanzando un valor de meseta inmediatamente antes del trabajo de parto, y aumentando de nuevo a continuación hasta una cifra 200 veces mayor que los valores basales durante las fases iniciales del trabajo de parto. La cronología de la expresión de los OTR puede ser la responsable del aumento en las contracciones miometriales espontáneas, incluso en ausencia de un aumento en los valores plasmáticos de OT. Mientras que el útero solamente es sensible a la OT al final del embarazo, se muestra susceptible a las PG durante toda la gestación.

Las concentraciones plasmáticas maternas de OT aumentan gradualmente durante las 40 semanas de gestación y luego se incrementan algo más con el trabajo de parto activo (etapa 2), de modo que la **OT materna** se libera en forma de pulsos cuya frecuencia aumenta a medida que progresa el trabajo de parto. El estímulo primario para la liberación de OT materna parece ser la distensión del cuello uterino; este efecto se conoce como **reflejo de Ferguson.** La OT es un estimulador importante de la contracción miometrial tardía en el trabajo de parto. La liberación de OT durante la segunda etapa del trabajo de parto puede desempeñar un papel sinérgico en la expulsión del feto en virtud de su capacidad para estimular la liberación de PG.

Las contracciones uterinas inducidas por la OT durante la tercera etapa del trabajo de parto también son importantes para contraer los vasos sanguíneos uterinos en el lugar donde había estado la placenta, ya que esto promueve la hemostasia (es decir, coagulación sanguínea). Aproximadamente a los 60 minutos del parto las cifras plasmáticas maternas de OT regresan a los valores previos al parto.

Relaxina La relaxina es una hormona polipeptídica de 48 aminoácidos relacionada estructuralmente con la insulina que se produce en el cuerpo lúteo, la placenta y la decidua. La relaxina puede desempeñar un papel manteniendo al útero en un estado de tranquilidad durante el embarazo. La producción y la liberación de relaxina aumentan durante el trabajo de parto, cuando la relaxina reblandece el cuello uterino y ayuda a dilatarlo.

Factores mecánicos El estiramiento mecánico al que se ve expuesto el músculo uterino puede conducir a que aparezcan las contracciones rítmicas del trabajo de parto. De este modo, el aumento en el tamaño del contenido uterino hasta un valor crítico puede estimular las contracciones uterinas y por tanto conducir al inicio del trabajo de parto.

Retroalimentación positiva Varios bucles de retroalimentación positiva en los que se implican PG y OT ayudan a mantener el trabajo de parto una vez iniciado. En primer lugar, las contracciones uterinas estimulan la liberación de PG, que incrementan por sí mismas la intensidad de las propias contracciones uterinas. En segundo lugar, la actividad uterina estira el cuello uterino, con lo cual se estimula la vía del reflejo de Ferguson. Como la OT estimula aún más a las contracciones uterinas, dichas contracciones se autoperpetúan.

LACTANCIA

La unidad secretora fundamental de la mama (fig. 56-11*A*) es el alvéolo (v. fig. 56-11*B, C*), el cual está rodeado de células mioepiteliales contráctiles y células adiposas. Estos alvéolos están organizados en lóbulos secretores, cada uno de los cuales drena en un conductillo. Un grupo de 15 a 20 conductillos drena en un conducto galactóforo que se ensancha en la ampolla, que es un reservorio pequeño. Los conductos galactóforos transportan las secreciones al exterior.

El desarrollo de las mamas en la pubertad depende de varias hormonas, pero fundamentalmente de los estrógenos y la progesterona. Durante el embarazo se producen incrementos graduales en las concentraciones de PRL y hCS, y junto con las concentraciones muy altas de estrógenos y progesterona dan lugar al desarrollo completo de las mamas.

Como se indica en la tabla 56-6, las hormonas que afectan a las mamas son **mamogénicas** (promotoras de la proliferación de células alveolares y ductales), **lactogénicas** (promotoras del inicio de la producción de leche desde las células alveolares), **galactocinéticas** (promotoras de la contracción de las células mioepiteliales y por tanto de la expulsión de la leche) o **galactopoyéticas** (que mantienen la producción de leche una vez establecida dicha producción).

Las células epiteliales alveolares de la glándula mamaria secretan una mezcla compleja de azúcares, proteínas, lípidos y otras sustancias que constituyen la leche

La *leche* es una emulsión de grasas en una solución acuosa que contiene azúcar (lactosa), proteínas (lactoalbúmina y caseína) y varios cationes (K^+, Ca^{2+} y Na^+) y aniones (Cl^- y fósforo). La composición de la leche humana difiere de la del **calostro** humano (una sustancia seudolechosa fina y amarillenta secretada en los primeros días tras el parto) y de la leche de vaca (tabla 56-7). La leche de vaca tiene tres veces más proteínas que la leche humana, casi exclusivamente como resultado de su mayor concentración de caseína. Su contenido de electrolitos también es más alto. La diferencia de composición entre la leche humana y la leche de vaca es importante, ya que el recién nacido, con su delicado aparato gastrointestinal, puede que no tolere la leche de vaca más concentrada.

Las células epiteliales en los alvéolos de la glándula mamaria secretan una mezcla compleja de elementos que constituyen la leche a través de cinco rutas principales (v. fig. 56-11*D*).

1. **Vía secretora.** Las proteínas de la leche, **lactoalbúmina** y **caseína,** se sintetizan en el retículo endoplásmico y pasan al aparato de Golgi (v. pág. 21). Aquí las células alveolares añaden **Ca^{2+}** y **fosfato** a la luz. La lactosa sintetasa en la luz del aparato de

booksmedicos.org

booksmedicos.org

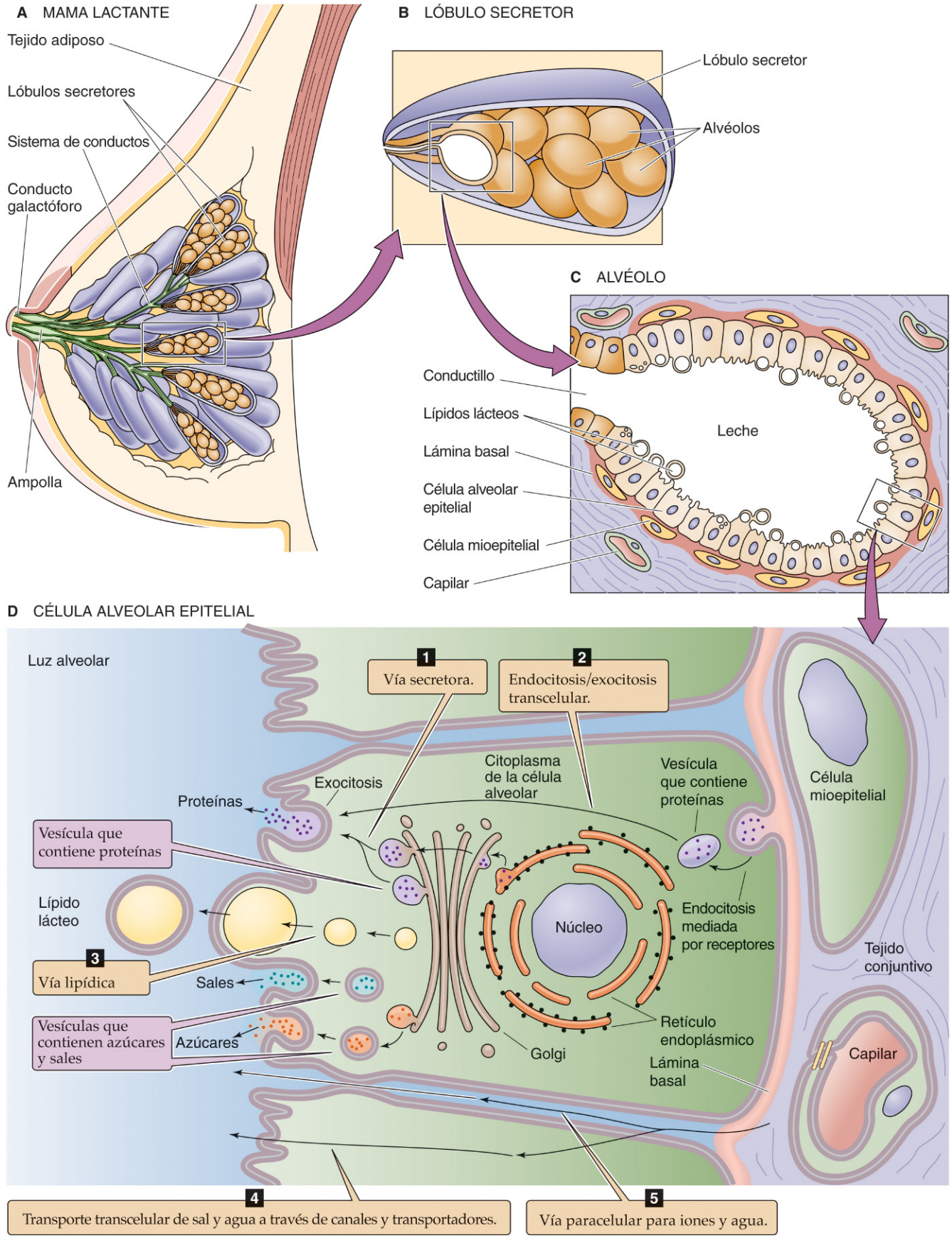


Figura 56-11 Corte transversal de la mama y la producción de leche. **A,** La mama consta de una serie de lóbulos secretores que drenan en los conductillos. Los conductillos de 15 a 20 lóbulos se combinan dentro de un conducto que se amplía en la ampolla, que actúa a modo de un reservorio pequeño. El conducto galactóforo transporta las secreciones hacia el exterior. **B,** El lóbulo consta de numerosos alvéolos, que son las unidades secretoras fundamentales. **C,** Cada alvéolo consta de células epiteliales secretoras (células alveolares) que en realidad secretan leche y células mioepiteliales contráctiles que a su vez están rodeadas de células adiposas. **D,** Las células alveolares epiteliales secretan componentes de la leche por cinco vías.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Golgi cataliza la síntesis de la **lactosa,** el hidrato de carbono más importante. La lactosa sintetasa tiene dos componentes, una galactosiltransferasa y la lactoalbúmina, ambas sintetizadas en el retículo endoplásmico. El agua penetra en la vesícula secretora mediante osmosis. Finalmente, mediante exocitosis se descarga el contenido de la vesícula a la luz de los alvéolos.

TABLA 56-6 Hormonas que afectan a la glándula mamaria durante el embarazo y la lactancia materna

Hormonas mamogénicas (promueven la proliferación celular)
Crecimiento lobuloalveolar
Estrógenos
GH (IGF-1)
Cortisol
Prolactina
¿Relaxina?
Crecimiento ductal
Estrógenos
GH
Cortisol
Relaxina
Hormonas lactogénicas (promueven el inicio de producción de leche desde las células alveolares)
Prolactina
hCS (o hPL)
Cortisol
Insulina (IGF-1)
Hormonas tiroideas
¿GH?
Disminución de estrógenos y progesterona
Hormonas galactocinéticas (promueven la contracción de células mioepiteliales y por tanto la expulsión de la leche)
OT
AVP (1-20% de la potencia de la OT)
Hormonas galactopoyéticas (mantienen la producción de leche una vez establecida)
PRL (primaria)
Cortisol y otras hormonas metabólicas (permisiva)

IGF-1, factor de crecimiento similar a la insulina 1.

2. **Endocitosis y exocitosis transcelular.** La membrana basolateral capta inmunoglobulinas maternas mediante una endocitosis mediada por receptores (v. pág. 42). Después del transporte transcelular de estas vesículas a la membrana apical, la célula secreta estas inmunoglobulinas (fundamentalmente inmunoglobulina A) mediante exocitosis. El aparato gastrointestinal del lactante capta estas inmunoglobulinas (v. pág. 922), que son importantes para conferir inmunidad antes de que madure el sistema inmunitario del lactante.
3. **Vía lipídica.** Las células epiteliales sintetizan ácidos grasos de cadena corta. Sin embargo, los ácidos grasos de cadena larga (>16 carbonos) que predominan en la leche proceden principalmente de la dieta o de los depósitos de grasas. Los ácidos grasos se agrupan en gotículas lipídicas que se desplazan hasta la membrana apical. Los **lípidos lácteos** son secretados hacia la luz en un saco rodeado de membrana.
4. Transporte transcelular de sal y agua. Varios procesos de transporte en las membranas apical y basolateral desplazan a los electrolitos pequeños desde el líquido intersticial a la luz del alvéolo. El agua sigue un gradiente osmótico generado fundamentalmente por la lactosa (presente en una concentración final de 200 mM) y en menor medida por los electrolitos.
5. Vía paracelular. La sal y el agua también pueden desplazarse hacia la luz del alvéolo a través de uniones herméticas (v. pág. 137). Asimismo, determinadas células, sobre todo leucocitos, también se escurren entre las células y entran en la leche.

La PRL es esencial para la producción de leche y la succión es un estímulo potente para la secreción de PRL

La PRL es una hormona polipeptídica relacionada estructuralmente con la GH, la pvGH y la hCS1 y la hCS2 (v. tabla 48-1). Al igual que la GH, la PRL se sintetiza y se libera en la hipófisis anterior; sin embargo, los responsables de la síntesis de PRL son las células lactotropas. Otra diferencia es que, mientras que la hormona liberadora de GH *estimula* a las somatotropas para que secreten GH, la **dopamina (DA)** *inhibe* la liberación de PRL desde las lactotropas. De este modo, la eliminación de la inhibición promueve la liberación de PRL.

Entre las acciones de la PRL sobre las glándulas mamarias (v. tabla 56-6) están la promoción del crecimiento mamario (efecto mamogénico), el inicio de la secreción láctea (efecto lactogénico) y el mantenimiento de la producción de leche una vez que se

TABLA 56-7 Composición del calostro humano, la leche humana y la leche de vaca (por decilitro de líquido)

COMPONENTE	CALOSTRO HUMANO	LECHE HUMANA	LECHE DE VACA
Proteínas totales (g)	2,7	0,9	3,3
Caseína (% de proteínas totales)	44	44	82
Grasas totales (g)	2,9	4,5	3,7
Lactosa (g)	5,7	7,1	4,8
Contenido calórico (kcal)	54	70	69
Calcio (mg)	31	33	125
Hierro (μg)	10	50	50
Fósforo (mg)	14	15	96
Células (macrófagos, neutrófilos y linfocitos)	7-8 × 10^6	1-2 × 10^6	—

booksmedicos.org

booksmedicos.org

establece este (efecto galactopoyético). Aunque para el inicio de la lactancia se necesita la acción coordinada de varias hormonas, la PRL es la hormona lactogénica clásica. El inicio de la producción de leche necesita además del descenso brusco de las concentraciones de estrógenos y de progesterona que acompaña al parto. La PRL también es una hormona fundamental para el mantenimiento de la producción de leche una vez que se ha iniciado esta.

La PRL se une a un receptor asociado a tirosina-cinasa (v. pág. 70), de la misma familia de receptores que el receptor de la GH. Los receptores de PRL están presentes en tejidos como las mamas, los ovarios y el hígado. Presumiblemente a través de vías iniciadas por la fosforilación proteica en los residuos de tirosina, la PRL estimula la transcripción de genes que codifican a varias proteínas lácteas, como la lactoalbúmina y la caseína.

La succión por parte del lactante es el estímulo fisiológico más potente para estimular la liberación de PRL. La estimulación del pezón activa la secreción de PRL a través de una vía nerviosa aferente a través de la médula espinal, inhibiendo de este modo la secreción de dopamina en la eminencia media del hipotálamo (fig. 56-12). Como la **DA** inhibe normalmente la liberación de PRL de las células lactotropas recibe el nombre de **factor inhibidor de PRL (PIF).** Así pues, como la succión disminuye el aporte de DA a través de los vasos portales, impide la inhibición de las lactotropas en la hipófisis anterior y estimula los pulsos de secreción de PRL. El tratamiento con agonistas del receptor DA a las mujeres inhibe rápidamente la secreción de PRL y la producción de leche.

Varios factores actúan como **factores liberadores de PRL (PRF):** la tiroliberina u hormona liberadora de tirotropina (TRH),

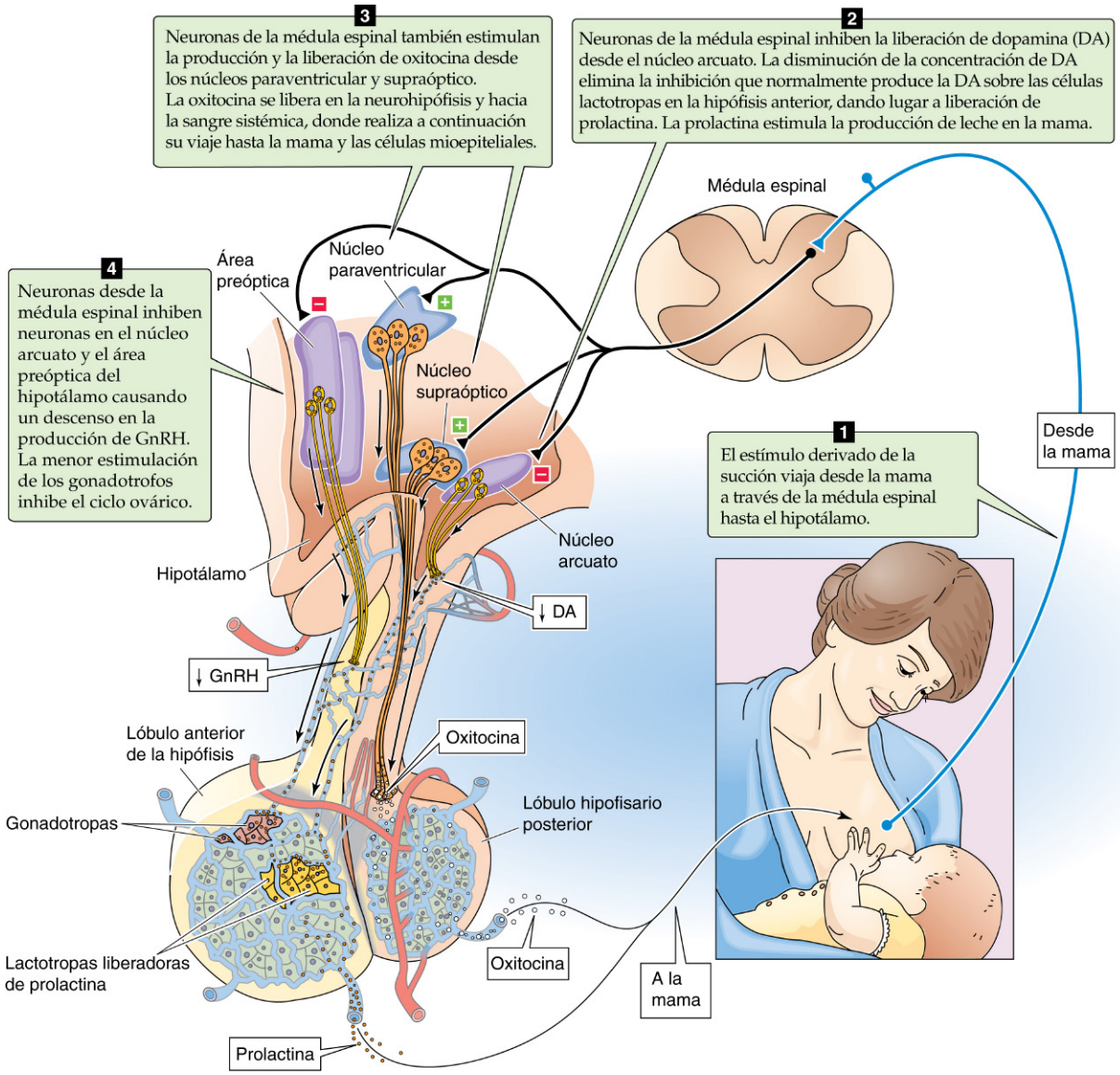


Figura 56-12 Efecto de la succión sobre la liberación de PRL, OT y GnRH. La succión ejerce cuatro efectos. En primer lugar estimula a nervios sensoriales que transportan señales desde la mama hasta la médula espinal, donde estas neuronas establecen sinapsis con neuronas que transportan la señal al cerebro. En segundo lugar, en el núcleo arcuato del hipotálamo las aferencias procedentes del pezón inhiben a neuronas que liberan DA. La DA normalmente viaja a través del sistema hipotalámico-portal hasta la hipófisis anterior, donde inhibe la liberación de la PRL de las lactotropas. Así pues, la inhibición de la liberación de la DA conduce a un aumento de la liberación de PRL. En tercer lugar, las aferencias procedentes del pezón desencadenan la producción de OT en los núcleos supraóptico y paraventricular de la neurohipófisis. En cuarto lugar, las aferencias procedentes del pezón inhiben la liberación de GnRH desde el área preóptica y el núcleo arcuato. La GnRH viaja normalmente a través del sistema hipotalámico-portal hasta la hipófisis anterior, donde estimula la síntesis y la liberación de FSH y LH. De este modo, al inhibir la liberación de GnRH se inhibe la liberación de FSH y LH, y por tanto se inhibe el ciclo ovárico.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

la angiotensina II, la sustancia P, la β endorfina y la AVP. La succión estimula en las ratas la liberación de **TRH** desde el hipotálamo. La TRH aumenta la producción láctea en las mujeres lactantes. El **estradiol** modula la liberación de PRL de dos formas. En primer lugar, aumenta la sensibilidad de la célula lactotropa a la estimulación por la TRH. En segundo lugar, el estradiol disminuye la sensibilidad de la lactotropa a la inhibición por la DA.

Las concentraciones de PRL materna se mantienen tónicamente elevadas durante las 3 primeras semanas del período neonatal. A continuación, sus valores descienden hasta una cifra basal constante que es mayor que la observada en las mujeres que no están embarazadas. Si la madre no amamanta a su hijo, las cifras de PRL normalmente descienden hasta los valores no gestacionales al cabo de 1 a 2 semanas. Si la madre da de mamar, el aumento de la secreción de PRL se mantiene mientras el bebé siga succionando. La succión provoca incrementos episódicos de la secreción de PRL con cada toma, generando de este modo picos de PRL superpuestos a las cifras basales elevadas de PRL. Cuando el lactante termina de mamar los valores de PRL regresan a sus valores basales elevados y se mantienen así hasta que hace la siguiente toma.

La OT y determinados estímulos psíquicos promueven la expulsión de leche («bajada de la leche»)

La OT, que puede promover la contracción uterina, también favorece la expulsión de la leche al estimular la contracción de un entramado de células mioepiteliales que rodean a los alvéolos y los conductos de la mama (efecto galactocinético). El amamantamiento puede ocasionar a veces calambres uterinos. La succión estimula a una serie de terminaciones nerviosas en el pezón durante el amamantamiento y provoca una serie de pulsos rápidos de liberación de OT (v. fig. 56-12). Este reflejo neurogénico se transmite a través de la médula espinal, el mesencéfalo y el hipotálamo, donde estimula a neuronas en los núcleos paraventricular y supraóptico que liberan OT desde sus terminaciones nerviosas en la *neurohipófisis*. Desde allí la OT accede a la circulación sistémica y al final alcanza a las células mioepiteliales que están dispuestas longitudinalmente en los conductos galactóforos y alrededor de los alvéolos en la mama (v. fig. 56-11*C, D*). La activación de OTR provoca que dichas células se contraigan por mecanismos similares a los de la contracción del músculo liso uterino (v. pág. 1146). El resultado es promover la liberación de la leche existente al cabo de 40 a 60 segundos en un proceso conocido como **reflejo de bajada de la leche.**

Aparte del estímulo de la succión, numerosos estímulos psíquicos diferentes que emanan del lactante, además de determinados factores neuroendocrinos, promueven la liberación de OT. El emplazamiento o el sonido de un lactante puede desencadenar la bajada de la leche, un fenómeno que se observa en numerosos mamíferos. Así pues, la neurohipófisis libera OT episódicamente, incluso antes de la succión. El miedo, la ira u otros fenómenos estresantes suprimen este reflejo psicógeno, inhibiendo de este modo la liberación de OT y suprimiendo el flujo de salida de la leche.

La succión inhibe el ciclo ovárico

Normalmente la lactancia inhibe la función ovulatoria cíclica. La succión probablemente reduce la liberación de gonadoliberina (hormona liberadora de gonadotropina o GnRH) desde neuronas en el núcleo arcuato y el área preóptica del hipotálamo (v. fig. 56-12). Normalmente la GnRH viaja a través de los vasos portales hasta las células gonadotropas en la hipófisis anterior. De este modo, la disminución de la liberación de GnRH inducida por la succión reduce la secreción de la foliculotropina (u hormona foliculoestimulante, FSH) y de LH y ejerce un efecto negativo sobre la función ovárica. Como resultado la lactancia retrasa la ovulación y los ciclos menstruales normales. Sin embargo, si la madre continúa criando al lactante durante un tiempo prolongado, a la larga se reanudarán los ciclos ovulatorios. La intensidad y la frecuencia de la succión, que disminuyen con la introducción de alimentos suplementarios en el lactante, determinan la duración de la anovulación y de la amenorrea en mujeres bien nutridas. En mujeres lactantes en Bangladesh, el período de anovulación es por término medio de 18 a 24 meses. Si la madre no amamanta a su hijo tras el parto, los ciclos ovulatorios se reanudan tras una media de 8 a 10 semanas tras el parto, con un rango de hasta 18 semanas.

BIBLIOGRAFÍA

La lista de referencias está disponible en www.StudentConsult.com.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

BIBLIOGRAFÍA

Libros y revisiones

Capuco AV, Akers RM. The origin and evolution of lactation. J Biol. 2009;8(4):37.

Elder K, Dale B. In Vitro Fertilization. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2000.

Fuchs A-R. Physiology and endocrinology of lactation. In: Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL, editors. Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone; 1996. p. 137-57.

Lamberts SWJ, Macleod RM. Regulation of prolactin secretion at the level of the lactotroph. Physiol Rev 1990;70:279-318.

Mesiano S. The endocrinology of human pregnancy and fetal-placental neuroendocrine development. In: Strauss JF III, Barbieri RB, editors. Yen and Jaffe's Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management. Philadelphia: Saunders; 2009.

Moore TR, Reiter RC, Rebar RW, Baker VV, editors. Gynecology and Obstetrics: A Longitudinal Approach. New York: Churchill Livingstone; 1993.

Petraglia F, Imperatore A, Challis JRG. Neuroendocrine mechanisms in pregnancy and parturition. Endocr Rev 2010;31:783-816.

Ramsey EM, Eonner MW. Placental Vasculature and Circulation. Philadelphia: WB Saunders; 1980.

Stulc J. Placental transfer of inorganic ions and water. Physiol Rev 1997;77:805-36.

Vonderhaar BK, Ziska SE. Hormonal regulation of milk protein gene expression. Annu Rev Physiol 1989;51:641-52.

Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR, editors. Williams Textbook of Endocrinology. 9th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1998.

Yen SSC, Jaffe RB, editors. Reproductive Endocrinology. Philadelphia: WB Saunders; 1986.

Young IR, Renfree MB, Mesiano S, et al. The Comparative Physiology of Parturition in Mammals. In: Norris C, Lopez A, editors. Hormones and Reproduction of Vertebrates. San Diego: Academic Press; 2010.

Artículos de revista

Fuch AR, Fuchs F, Husslein P, et al. Oxytocin receptors and human parturition: A dual role for oxytocin in the initiation of labor. Science 1982;215:1396-8.

Goebelsmann U, Jaffe RB. Oestriol metabolism in pregnant women. Acta Endocrinol 1971;66:679-93.

Kao LC, Tulac S, Lobo S, et al. Global gene profiling in human endometrium during the window of implantation. Endocrinology 2002;143(6):2119-2138.

Kuwabara Y, Takeda S, Mizuno M, Sakamoto S. Oxytocin levels in maternal and fetal plasma, amniotic fluid, and neonatal plasma and urine. Arch Gynecol Obstet 1987;241:13-23.

Liggins GC. Initiation of parturition. Br Med Bull 1979;35:145-50.

McMaster MT, Librach CL, Zhou Y, et al. Human placental HLA-G expression is restricted to differentiated cytotrophoblasts. J Immunol. 1995;154(8):3771-3778.

Merlino AA, Welsh TN, Tan H, et al. Nuclear progesterone receptors in the human pregnancy myometrium: Evidence that parturition involves functional progesterone withdrawal mediated by increased expression of PR-A. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92(5):1927-33.

Perez A, Vela P, Masnick GS, Potter RG. First ovulation after childbirth: The effect of breast feeding. Am J Obstet Gynecol 1972;114:1041-7.

Rehman KS, Yin S, Mayhew BA, et al. Human myometrial adaptation to pregnancy: cDNA microarray gene expression profiling of myometrium from non-pregnant and pregnant women. Mol Hum Reprod 2003;9:681-700.

Tabibzadeh S, Babaknia A. The signals and molecular pathways involved in implantation, a symbiotic interaction between blastocyst and endometrium involving adhesion and tissue invasion. Hum Reprod 1995;10:1579-602.

Wigglesworth JS. Vascular organization of the human placenta. Nature 1967;216:1120-1.

Wilkening RB, Meschia G. Fetal oxygen uptake, oxygenation, and acid-base balance as a function of uterine blood flow. Am J Physiol 1983;244:H749-55.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CAPÍTULO 57

FISIOLOGÍA FETAL Y NEONATAL

George Lister y Ervin E. Jones

El desarrollo fetal es un proceso sumamente organizado. La fase de crecimiento más rápida sucede en un grado de hipoxemia que simula la ascensión al Monte Everest, mientras que los nutrientes llegan al feto indirectamente desde la circulación materna. La transición al medio extrauterino sucede bruscamente pero de una forma bien orquestada. De hecho, en cuestión de segundos, el lactante que comienza a respirar puede suministrar una cantidad de oxígeno suficiente a sus tejidos gracias al intercambio gaseoso que tiene lugar en el pulmón del recién nacido previamente lleno de líquido y a la rápida redirección del flujo sanguíneo desde la vía fetal a la adulta. Finalmente, el recién nacido debe aclimatarse a su nuevo entorno, donde sus órganos de reciente autonomía se enfrentarán a numerosos retos homeostáticos. Como consecuencia, en estos apartados valoraremos el crecimiento del feto, el desarrollo del sistema cardiopulmonar, la transición al medio extrauterino y las primeras funciones neonatales.

BIOLOGÍA DEL CRECIMIENTO FETAL

El crecimiento del feto comienza poco después de la fecundación, cuando se produce la primera división celular. La división, hipertrofia y diferenciación celulares son acontecimientos bien coordinados que dan lugar al crecimiento y desarrollo de sistemas orgánicos especializados. El feto, las membranas fetales y la placenta se desarrollan y funcionan como una unidad durante todo el embarazo y su desarrollo es interdependiente. La trayectoria del crecimiento de la masa fetal es relativamente plana durante el primer trimestre, aumenta linealmente al inicio del segundo trimestre y se incrementa rápidamente durante el tercer trimestre. Antes de entrar a valorar los detalles del crecimiento, comentaremos los factores fisiológicos que gobiernan el transporte de los nutrientes y de los productos de desecho entre el feto y la placenta.

Dos circulaciones distintas, la fetoplacentaria y la uteroplacentaria, involucradas en la transferencia de gases y nutrientes

La diferencia fundamental entre el sistema circulatorio del feto y el del lactante/adulto es la presencia de la placenta, que produce hormonas esenciales (p. ej., progestágenos, estrógenos, gonadotropinas coriónicas) y realiza una serie de funciones vitales (p. ej., intercambio gaseoso, transporte de nutrientes, equilibrio hídrico y eliminación de productos de desecho) que realizarán otros sistemas en la vida extrauterina. El feto lleva a cabo dichas tareas dirigiendo una fracción importante del flujo sanguíneo fetal desde la aorta a través de dos arterias umbilicales hacia la *circulación feto-placentaria* en el interior de las vellosidades coriónicas (v. pág. 1137). Las arterias umbilicales se ramifican en pequeños troncos vasculares (capilares vellosos) que se yuxtaponen con la *circulación uteroplacentaria* materna, la cual posee un flujo sanguíneo elevado (v. págs. 1136-1137). Las membranas placentarias (el sincitiotrofoblasto) que separa estas dos circulaciones diferentes permiten un intercambio eficiente de gases respiratorios, líquidos y moléculas grandes que son esenciales para el crecimiento y el mantenimiento de la homeostasia. Como consecuencia, los trastornos en la circulación placentaria o en el aporte de sustratos nutrientes pueden tener consecuencias graves para el crecimiento y el desarrollo del feto.

La transferencia de gases respiratorios se produce mediante una difusión impulsada por las diferencias de presión parciales de estos gases en los diversos compartimentos, como sucede en los pulmones tras el parto (v. págs. 660-661). La sangre arterial uterina entra en la placenta con una Po_2 de 80 a 100 mmHg, mientras que la sangre arterial umbilical entra con una Po_2 de unos 20 mmHg, de modo que el O_2 difunde desde la circulación uterina a la umbilical. El resultado es que la sangre venosa saliente tiene una Po_2 cercana a 35-50 mmHg, mientras que la Po_2 venosa uterina es consistentemente mayor, en torno a unos 4 a 15 mmHg. Esta diferencia es análoga al gradiente de Po_2 alveoloarterial (v. pág. 698). Sin embargo, con ciertas sustancias como la creatinina, la concentración es la misma en la sangre fetal y en la materna. Los aminoácidos se transportan a través del sincitiotrofoblasto y a continuación difunden hacia la circulación fetal. La transferencia de inmunoglobina G, una proteína que proporciona inmunidad pasiva desde la madre, se realiza a través de una endocitosis mediada por receptores (v. pág. 42). El movimiento de los líquidos obedece los principios de las fuerzas de Starling (v. págs. 467-468).

El crecimiento se produce por hiperplasia e hipertrofia

El crecimiento de un órgano se produce como resultado de un incremento en el número de células **(hiperplasia),** un incremento en el tamaño de las células **(hipertrofia),** o por ambas. El crecimiento sigue tres fases secuenciales que son específicas de cada órgano: 1) hiperplasia pura; 2) hiperplasia e hipertrofia simultánea, y 3) hipertrofia pura. Por ejemplo, la **placenta** pasa por estas tres fases del crecimiento, pero estas fases están comprimidas porque la vida de la placenta es relativamente breve. Además, la hipertrofia simple es la forma principal del crecimiento de la placenta. Así pues, el peso, el contenido de ARN y el contenido de proteínas de la placenta humana aumenta linealmente hasta llegar a término, pero el número de células no aumenta durante el tercer trimestre de la gestación. Los trastornos del crecimiento placentario tienen consecuencias secundarias para el feto. Quizás el factor más importante que pueda modificarse en

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

booksmedicos.org

booksmedicos.org

la actualidad sea el tabaquismo materno, el cual contribuye a una reducción del peso al nacer y eleva el riesgo de enfermedades crónicas en la descendencia, tanto en la infancia como en la vida adulta.

A diferencia del crecimiento y el desarrollo placentario, el crecimiento del **feto** ocurre casi por completo mediante hiperplasia. Así pues, el contenido de ADN aumenta linealmente en todos los órganos fetales ya desde el principio del segundo trimestre. Los estímulos que aumentan o que disminuyen el número de células, el tamaño de las células, o ambos, pueden acelerar o retardar el crecimiento de la totalidad del feto o bien de órganos concretos. La fase de crecimiento durante la cual actúe el estímulo determinará la respuesta del órgano. Por ejemplo, la aneuploidía cromosómica probablemente tenga algún efecto sobre el crecimiento durante toda la gestación, mientras que la malnutrición o el abuso de determinadas sustancias deteriorarán el crecimiento solamente cuando haya una exposición a ellas. Aunque algunos efectos, como los de la malnutrición sobre el crecimiento, son reversibles, pueden tener consecuencias sobre la salud a largo plazo.

El crecimiento depende fundamentalmente de factores genéticos durante la primera mitad de la gestación y posteriormente de factores epigenéticos

El huevo fecundado contiene material genético que dirige la multiplicación y la diferenciación celular y guía el desarrollo del fenotipo humano. Para que ocurran acontecimientos del desarrollo específicos en momentos precisos se necesita una secuencia programada de activación y supresión génica. **N57-1** Ignorando la apoptosis, el huevo fecundado debe sufrir una media de 42 divisiones antes de alcanzar el tamaño del recién nacido. Un huevo fecundado que pesa menos de 1 ng dará lugar a un recién nacido que pesará algo más de 3 kg (lo que supone que se multiplica más de 10^{12} veces). No solo el número de células total en un feto a término está controlado dentro de límites muy estrechos, sino que el programa de desarrollo debe desencadenar la diferenciación celular después de un número concreto de divisiones celulares. Tras el parto solamente se necesitan aproximadamente otras cinco divisiones adicionales para alcanzar el incremento neto de la masa necesaria para llegar al tamaño del adulto. Sin embargo, muchos tejidos (p. ej., aparato digestivo, piel, células sanguíneas) deben sufrir continuamente una división celular para reabastecer las células que se pierden mediante apoptosis.

Aunque es la constitución genética del feto la que determina principalmente su crecimiento y desarrollo, otras influencias, tanto estimuladoras como inhibidoras, se superponen en el programa genético. El programa genético propio del feto es el determinante más importante del crecimiento durante la primera mitad del embarazo y por tanto limita los patrones de crecimiento. Sin embargo, los patrones de crecimiento y desarrollo durante la segunda mitad del embarazo son más variables. Los cuatro factores epigenéticos principales en funcionamiento durante la segunda mitad de la gestación son placentarios, hormonales, ambientales (p. ej., nutrición materna) y metabólicos (p. ej., diabetes). En los dos apartados siguientes comentaremos los dos primeros factores (placentarios y hormonales).

Los estudios realizados en lactantes sanos con retraso del crecimiento han identificado los determinantes más importantes de la masa corporal del recién nacido (fig. 57-1). El uso de la ecografía fetal nos permite ahora realizar determinaciones repetitivas de parámetros del crecimiento fetal, como la longitud del fémur, la distancia entre las dos eminencias parietales de la cabeza (diámetro biparietal), el perímetro craneal y el perímetro abdominal. Por ejemplo, un lactante varón sano gana unos 25 a 30 g/día durante el último trimestre de la gestación. Las determinaciones ecográficas proporcionan una información valiosa acerca del crecimiento durante la gestación, mientras que antiguamente se establecían suposiciones exclusivamente en función del peso al nacer.

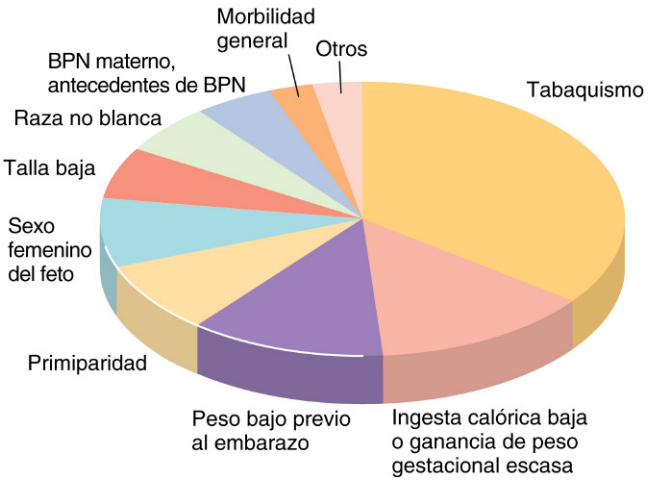


Figura 57-1 Importancia relativa de los factores establecidos que generan impactos etiológicos directos sobre el retraso del crecimiento intrauterino en los países desarrollados. Los tamaños de los sectores no reflejan las posibles variaciones dentro de cada país en relación a factores sociodemográficos. En el cuadro 57-1 puede consultarse la descripción del retraso del crecimiento. BPN, bajo peso al nacer. (Kramer MS: Determinants of low birth weight: Methodological assessment and meta-analysis. Bull World Health Organ 65[5]:663-737, 1987.)

La contribución de la madre al entorno fetal incluye su estado de salud y nutricional, su edad (p. ej., las adolescentes y las mujeres de edad avanzada tienen recién nacidos con pesos al nacer más bajos), la paridad, el peso previo al embarazo y la ganancia de peso durante el embarazo, la talla y el tabaquismo, aunque la importancia de cada factor varía en función del entorno (p. ej., la infección materna con paludismo es un factor significativo en áreas epidémicas). El padre solo contribuye en el peso al nacer a través de los genes que le transmite a su hijo, siendo la correlación entre el padre y el niño de aproximadamente un 12%. La correlación con el peso materno es de un 22%. A partir de observaciones en casos de donación de ovocitos, queda claro que el peso del recién nacido guarda más relación con parámetros antropométricos de la madre que del padre. El tamaño corporal del padre tiene una influencia escasa sobre la masa magra fetal y el sexo del feto ejerce un efecto escaso (los varones tienen algo más de masa magra corporal). La multiparidad y los partos prematuros se correlacionan con un peso bajo al nacer, y ambas situaciones son más frecuentes con las técnicas de fecundación artificiales.

Los incrementos en la masa placentaria discurren en paralelo a los períodos de crecimiento fetal rápido

La placenta desempeña varios cometidos importantes en el crecimiento y el desarrollo fetal. Aparte de actuar como medio de transporte y de almacenamiento, la placenta está implicada en numerosas actividades biosintéticas. Entre ellas están la síntesis de esteroides, como estrógenos y progesterona, y de hormonas proteicas, como la gonadotropina coriónica humana (hCG) y la somatomamotropina coriónica humana (hCS; v. pág. 1139).

El crecimiento fetal guarda una íntima relación con el peso de la placenta y el área de superficie del trofoblasto. El peso de la placenta aumenta durante los períodos de crecimiento fetal rápido. A medida que aumenta la masa de la placenta también lo hace el área de superficie total de las vellosidades placentarias (v. pág. 1136)

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N57-1 Desarrollo cronológico de los órganos, los sistemas y la forma del cuerpo

Colaboración de Ervin Jones

En la eTabla 57-1 se resumen los hitos principales del desarrollo durante las 7 primeras semanas de vida intrauterina.

eTABLA 57-1 Desarrollo cronológico de órganos, sistemas y la forma corporal

ÓRGANO	CRONOLOGÍA DEL DESARROLLO
Aparato bronquial y bolsas faríngeas	4.ª semana, aparecen crestas y fositas sobre la futura región cervical
Glándula tiroides	4.ª semana, aparece endodermo sobre el suelo de la faringe
Lengua	4.ª semana, aparecen primordios en el suelo de la faringe
Cara	Final de la 4.ª semana, aparecen primordios
Paladar	Comienza en la 5.ª semana
Sistema respiratorio superior	4.ª semana, aparece la fosita laringotraqueal
Aparato digestivo	4.ª semana, se forma el intestino primitivo
Derivados del intestino anterior	4.ª semana, comienza la formación de derivados del intestino medio
Faringe y sus derivados	
Vías respiratorias inferiores	
Esófago, estómago, duodeno proximal (desde el estómago hasta la entrada del colédoco)	
Hígado, aparato biliar, vesícula biliar, páncreas	
Derivados del intestino medio	6.ª semana, aparecen primordios, el intestino medio se alarga
Intestino delgado, salvo la porción proximal del duodeno	
Ciego, apéndice	
Colon ascendente y mitad proximal del colon transverso	
Derivados del intestino posterior	Final de la 7.ª semana, se ha formado el canal anal
Mitad distal del colon transverso	
Colon descendente y sigmoide	
Recto y porción superior del canal anal	
Parte del sistema urogenital	
Riñones, vejiga urinaria y uretra	5.ª semana, empiezan a desarrollarse los riñones del adulto permanentes
Glándulas suprarrenales	5.ª semana, aparecen primordios de las glándulas suprarrenales
Gónadas, conductos genitales, genitales externos	5.ª semana, se forman las crestas gonadales
Corazón	3.ª semana, empieza el desarrollo del corazón
Aurículas	5.ª semana, las aurículas están formadas
Ventrículos	5.ª semana, se forman los ventrículos
Circulación fetal	3.ª semana, se desarrollan los vasos sanguíneos embrionarios
Cerebro y médula espinal	Final de la 4.ª semana, se forman las vesículas primarias y las paredes del tubo neural se engruesan para formar la médula espinal
Hipófisis	6.ª semana, desaparece la conexión de la bolsa de Rathke con la cavidad bucal
Extremidades	Final de la 4.ª semana, aparecen las yemas de las extremidades
Cráneo	7.ª semana, empiezan a fusionarse parejas de cartílagos para formar el cráneo

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CUADRO 57-1 Restricción del crecimiento

La restricción del crecimiento es una vía común importante para muchas afecciones que aumentan notablemente la morbimortalidad de los lactantes y también se asocia a numerosas consecuencias a corto y a largo plazo. Algunas de las morbilidades más importantes asociadas a la restricción del crecimiento son la asfixia del parto, la hipoglucemia neonatal, la enterocolitis necrosante, la hipocalcemia, la aspiración de meconio, la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido, la hemorragia pulmonar, la trombocitopenia, la policitemia, los retrasos del desarrollo neurológico y la hipotermia.

Hay dos términos generales que describen una anomalía del desarrollo fetal: 1) **pequeño para la edad gestacional,** que se basa en el peso al nacer, y 2) **crecimiento intrauterino retrasado (CIUR),** que se basa en el ritmo del crecimiento fetal mediante determinaciones ecográficas. Ambos términos describen al lactante que, por diversos motivos, pesa menos de lo normal basándose en estudios de población (en curvas de crecimiento fetal); a partir de ahora utilizaremos el término CIUR.

El CIUR se ha definido de varias maneras como un peso al nacer menor de los percentiles 3, 5 o 10 para la edad gestacional, o un peso al nacer que se sitúa más allá de dos desviaciones estándar por debajo de la media para la edad gestacional. Normas similares para la longitud del cuerpo y para el perímetro craneal nos permiten caracterizar la restricción del crecimiento y determinar si es simétrico (es decir, los factores antropométricos muestran una disminución uniforme) o asimétricos (es decir, el peso se ve más afectado que la longitud, la cual se afecta más que el crecimiento de la cabeza). Estas distinciones se realizan obteniendo determinaciones meticulosas al nacer y representándolas posteriormente en una gráfica de longitud, peso y perímetro craneal en curvas estandarizadas adecuadas para el sexo, la edad gestacional y una población comparable.

Las tres categorías de CIUR están relacionadas con el momento de inicio del proceso patológico del modo siguiente.

El **CIUR simétrico** se aplica a lactantes cuya longitud, peso y perímetros abdominal y craneal son menores del percentil 10 para la edad gestacional. Este tipo se debe normalmente a una limitación del crecimiento de larga duración que se origina en los primeros estadios del desarrollo fetal (4 a 20 semanas de la gestación). El resultado es que hay menos células en el feto. Entre sus causas están infecciones intrauterinas (p. ej., rubéola, infección por citomegalovirus), trastornos cromosómicos y malformaciones congénitas. La ingesta de fármacos, un consumo excesivo de alcohol o el tabaquismo de la madre también pueden producir este patrón en función de la duración de la exposición. De los fetos con un inicio precoz y grave de restricción del crecimiento, el 25% presenta aneuploidía (es decir, un número anormal de cromosomas). La disminución simétrica del crecimiento de estos fetos puede deberse a una inhibición de la mitosis durante los primeros estadios del desarrollo.

El **CIUR asimétrico,** que supone el 70-80% de la restricción del crecimiento en los fetos, se debe sobre todo a insuficiencia uteroplacentaria. Si se compara con el CIUR simétrico, este tipo de restricción del crecimiento se debe a una agresión que ocurre bien en los estadios finales de la gestación (normalmente a partir de la semana 28) o de forma más breve. Al final del segundo trimestre domina la hipertrofia como medio para el crecimiento y hay un aumento rápido en el tamaño de las células e incrementos en la formación de grasa, músculo, hueso y otros tejidos. En los fetos con una restricción asimétrica del crecimiento, el crecimiento de la cabeza se altera menos que el de otros tejidos. Esta forma de CIUR suele asociarse sobre todo a placentas pequeñas y a afecciones maternas como nefropatías, hipertensión crónica, diabetes mellitus grave o gestaciones múltiples.

Los **CIUR intermedios** son una combinación de CIUR simétrico y asimétrico, y son responsables del 5% al 10% de todos los casos de restricción del crecimiento fetal. Probablemente ocurra durante la fase intermedia del crecimiento fetal (20 a 28 semanas) entre las fases hiperplásica e hipertrófica. Durante este período intermedio disminuye el índice mitótico y aumenta progresivamente el tamaño celular. La hipertensión crónica, la nefritis lúpica u otras enfermedades vasculares en la madre que sean graves y comiencen pronto en el segundo trimestre pueden dar lugar a un CIUR intermedio en el feto, con un crecimiento simétrico y sin un efecto significativo sobre el cerebro.

para mantener el transporte de gases y la nutrición fetal. Además, el flujo sanguíneo materno al útero y el flujo sanguíneo fetal a la placenta aumentan en paralelo con el incremento de la masa placentaria. El crecimiento de la placenta aumenta linealmente hasta las 4 semanas antes del parto y durante el tercer trimestre es particularmente importante que la reserva placentaria sea la adecuada, ya que es el momento en el cual el crecimiento fetal es muy rápido. La **restricción del crecimiento fetal** (cuadro 57-1) puede deberse a una disminución de la *reserva placentaria* causada por cualquier agresión. Por ejemplo, las madres que fuman durante el embarazo suelen tener placentas más pequeñas y corren el riesgo de tener recién nacidos con bajo peso.

La insulina, los factores de crecimiento similares a la insulina y la tiroxina estimulan el crecimiento fetal

En el capítulo 48 comentamos varias hormonas de importancia para alcanzar la masa final del adulto, como los glucocorticoides, la insulina, la hormona del crecimiento (GH), factores de crecimiento similares a la insulina (IGF) y las hormonas tiroideas.

Glucocorticoides e insulina El feto utiliza la glucosa como su fuente principal de energía y se desplaza a través de la placenta mediante difusión facilitada gracias al transportador de glucosa GLUT1 (v. pág. 114). A diferencia del adulto, que utiliza sistemas hormonales sofisticados para controlar las concentraciones de glucosa en sangre (v. págs. 1035-1050, 1050-1053, 1018-1026 y 1033), en el feto es un sistema pasivo: el intercambio de glucosa a través de la placenta controla las concentraciones fetales de glucosa en sangre. El feto tiene muy poca necesidad de gluconeogénesis en condiciones normales y las cifras de enzimas gluconeogénicas en el hígado fetal son bajas. Los **glucocorticoides** en el feto promueven el almacenamiento de glucosa en forma de glucógeno en el hígado fetal, un proceso que aumenta notablemente durante el último mes de la gestación, anticipándose a la mayor actividad glucolítica que se necesita durante e inmediatamente después del alumbramiento. Cerca del momento del parto, cuando el metabolismo fetal se vuelve sensible a la **insulina,** esta hormona contribuye al almacenamiento de glucosa en forma de glucógeno, así como a la captación y utilización de aminoácidos y a la lipogénesis (v. págs. 1035-1050). La deleción del receptor de la insulina en ratones provoca una leve restricción del crecimiento en el feto, mientras que la deleción adicional del gen de la insulina reduce gravemente el peso al nacer. Los incrementos transitorios de las cifras de glucosa en sangre materna después de las comidas guardan una íntima relación con los incrementos en las cifras de glucosa sanguíneas en el feto. Sin embargo, la insulina materna no puede atravesar la placenta y esta hiperglucemia fetal transitoria da lugar a un aumento en la producción fetal de insulina.

La hiperglucemia mantenida en las madres con una diabetes mal controlada (v. cuadro 51-5) da lugar a una hiperglucemia fetal mantenida y por tanto a hiperinsulinemia fetal. De este modo, aumentan las cifras de insulina fetal, que al ser un factor

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

de crecimiento (v. págs. 999-1000) aumentará tanto el tamaño de los órganos fetales (organomegalia) como la masa corporal fetal (macrosomía; v. pág. 999). Durante la segunda mitad del tercer trimestre de la gestación, el peso del feto en las mujeres gestantes con una diabetes mal controlada supera por lo general al de las mujeres gestantes normales. En algunos casos, el gran tamaño fetal conduce a problemas durante el alumbramiento, favoreciendo el índice de cesáreas. Sin embargo, en las madres con una diabetes grave la placenta muestra signos de insuficiencia vascular y puede que los lactantes padezcan una restricción del crecimiento.

Factores de crecimiento similares a la insulina La **GH** actúa durante el período posnatal uniéndose al receptor de la GH (GHR; v. pág. 994), principalmente en el hígado, y desencadenando la producción de somatomedina o IGF-1. La IGF-2 no está sometida a un control férreo por parte de la GH. El receptor de la IGF-1 es parecido al receptor para la insulina, pero no idéntico, y puede unirse tanto a la IGF-1 como a la IGF-2, así como a la insulina (v. pág. 996). La IGF-1 y la IGF-2, que son péptidos mitógenos, tienen una importancia notoria para el crecimiento del feto. Ambas están presentes en la circulación fetal desde el final del primer trimestre y sus concentraciones aumentan después tanto en la madre como en el feto. El peso al nacer guarda una relación positiva con las cifras de IGF. Sin embargo, los valores relativos de ambas IGF y su control varían mucho en el estadio fetal en relación al período posnatal. En primer lugar, los valores de IGF-2 fetales son mucho mayores que los de IGF-1; poco después del parto los valores de IGF-1 e IGF-2 son casi los mismos que los del adulto. En segundo lugar, los valores de IGF-1 e IGF-2 en el feto no guardan una buena relación con las cifras de GH. Las concentraciones de GH, que son mucho más elevadas que posnatalmente, puede que tengan una influencia limitada sobre el crecimiento fetal, ya que los GHR no son tan abundantes (p. ej., en el hígado) como lo son tras el parto. Esta observación podría explicar por qué los fetos anencefálicos (v. cuadro 10-2), cuyas concentraciones de GH son bajas, generalmente crecen con normalidad en el útero. Por otra parte, los lactantes con déficit de GH suelen ser de una talla más baja que los lactantes normales.

Factor de crecimiento epidérmico El feto posee una gran cantidad de receptores para el factor de crecimiento epidérmico (EGF) (v. pág. 68), con propiedades mitógenas sobradamente conocidas, y en especial en lo referente al desarrollo de estructuras ectodérmicas y mesodérmicas. Sin embargo, el feto carece de ARNm detectable para la codificación del EGF. Por otra parte, el factor de crecimiento transformante α (TGF-α), otro mitógeno potente que se une a los receptores del EGF en las células diana, puede actuar como ligando para el receptor del EGF; su ARNm está presente ampliamente en tejidos fetales humanos.

Hormonas tiroideas Las hormonas tiroideas son imprescindibles para el crecimiento y el desarrollo normal (v. págs.1013-1014). La mayor parte de la tiroxina (T_4) en el feto antes del segundo trimestre es de origen materno. La producción fetal de tirotropina (u hormona estimulante de la tiroides [TSH]) y de T_4 comienza a aumentar en el segundo trimestre, simultáneamente con el desarrollo del sistema hipotalámico-hipofisario portal. El hipotiroidismo tiene efectos adversos sobre el crecimiento fetal y por lo general se refleja como una reducción en el tamaño de órganos como el corazón, los riñones, el hígado, el músculo y el bazo.

Hormonas peptídicas Las hormonas peptídicas secretadas por la placenta (v. tabla 56-4) pueden actuar a través de mecanismos endocrinos, paracrinos y autocrinos para estimular el crecimiento y la diferenciación en varios sistemas orgánicos.

Numerosos tejidos fetales producen eritrocitos precozmente en la gestación

Al principio de la gestación se forman islotes de células en el interior del saco vitelino y parte de ellas se convierten en células sanguíneas primitivas o hemocitoblastos. Esta fase de la hematopoyesis finaliza hacia la semana 6 de la gestación. Más tarde, la producción de glóbulos rojos (GR) (eritropoyesis; v. págs. 431-433) ocurre en muchos tejidos que normalmente no se consideran eritropoyéticos en el adulto. Aproximadamente hacia la cuarta semana de la gestación, el endotelio de los vasos sanguíneos y el mesénquima también comienzan a contribuir a la reserva de GR, y poco tiempo después también lo hace el hígado. La médula ósea, el bazo y otros tejidos linfoides empiezan a producir GR cerca del final del primer trimestre. Todos estos sistemas orgánicos, salvo la médula ósea, pierden gradualmente su capacidad para fabricar células sanguíneas, y hacia el tercer trimestre es la médula ósea la que se convierte en la fuente dominante de células sanguíneas.

Los GR formados pronto durante la gestación poseen núcleos, pero a medida que progresa el desarrollo fetal cada vez es mayor el número de GR circulatorios no nucleados. El volumen sanguíneo en la circulación común de la unidad fetoplacentaria aumenta a medida que va creciendo el feto. La fracción de GR que son reticulocitos N57-2 (eritrocitos inmaduros no nucleados con polirribosomas residuales) es alta en el feto joven, pero disminuye hasta solamente un 5% a término. En el adulto, el recuento normal de reticulocitos es inferior al 1%. La duración de la vida de los GR depende de la edad del feto; en un feto a término es de unos 80 días o dos tercios que la del adulto (v. págs. 431-433); es más breve en el feto menos maduro.

La **hemoglobina (Hb)** embrionaria con diferentes combinaciones de cadenas de tipo α (α y ζ) y β (ε y γ; v. tabla 29-1) está presente muy pronto durante la gestación. La producción de las cadenas ζ y ε cesa hacia las 8 semanas y durante el desarrollo N4-5 se aumentará la síntesis de la Hb fetal (HbF, $\alpha_2\gamma_2$), que será la que predomine al nacer. La Hb del adulto (HbA, $\alpha_2\beta_2$) y una pequeña cantidad de HbA_2 ($\alpha_2\delta_2$) van sustituyendo gradualmente a la HbF durante los 12 primeros meses de vida hasta que finalmente se establece el patrón de expresión de la Hb del adulto (v. tabla 29-2). Una excepción la representan ciertas anomalías genéticas de la producción de las cadenas α o β (p. ej., talasemia), en las cuales persiste la HbF.

El contenido de Hb ([Hb]) de la sangre fetal aumenta hasta los 15 g/dl hacia la mitad de la gestación y se equipara a la cifra que se observa en los varones normales (v. pág. 434) y es mayor que la [Hb] en la sangre materna, que puede ser de solamente 12 g/dl. La [Hb] fetal aumenta cerca del final del embarazo y es de unos 17 g/dl en los lactantes completamente a término y algo menor en los lactantes prematuros. En el período posnatal se produce un descenso sustancial de la [Hb], con un mínimo de 11 g/dl cerca de los 2 meses de edad que se denomina *anemia fisiológica de la lactancia,* ya que no responde a la administración de hierro ni de otras sustancias hematínicas. Este grado de anemia no afecta al bienestar de un lactante por lo demás sano. Sin embargo, los lactantes que nacen prematuramente (y por tanto con un valor mínimo más bajo) o los que padecen otros trastornos del transporte de O_2 (p. ej., hipoxia, deterioro del gasto cardíaco) pueden mostrar irritabilidad, incapacidad para crecer con normalidad o hipoxia tisular.

Los sistemas gastrointestinal y urinario fetales excretan productos hacia el líquido amniótico hacia la mitad de la gestación

El feto absorbe cantidades considerables de líquido amniótico hacia la 20.ª semana de gestación. Sin embargo, hasta las 12 semanas el

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N57-2 Reticulocitos

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

Como se comentó en las páginas 431-433, los **reticulocitos** son eritrocitos inmaduros. Estas células se denominan reticulocitos, o «retic» en lenguaje coloquial, porque ciertas tinciones (p. ej., azul de metileno nuevo) revelan un entramado «reticular» parecido a una malla por la presencia de ARN ribosómico.

Los reticulocitos suponen en el adulto aproximadamente el 1% del total de GR.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

feto no alcanza una función de su sistema gastrointestinal equiparable a la del lactante normal a término. El aparato gastrointestinal excreta continuamente pequeñas cantidades de meconio hacia el líquido amniótico. El **meconio** consta de productos excretores procedentes de la mucosa y las glándulas gastrointestinales, junto con residuos no absorbidos del líquido amniótico.

El feto empieza también a orinar al principio del segundo trimestre. La orina fetal constituye cerca del 75% de la producción de líquido amniótico (v. pág. 1137). El sistema renal fetal no adquiere la capacidad de regular el equilibrio hídrico, electrolítico y acidobásico hasta el comienzo del tercer trimestre. Aunque el feto alcanza su cifra final de nefronas hacia las 34-36 semanas de gestación, el desarrollo completo de la función renal no ocurre hasta varios meses después del parto, debido fundamentalmente al desarrollo continuado de los túbulos renales y al aumento del flujo sanguíneo renal.

Uno de los factores más importantes de la ganancia rápida de peso fetal durante el tercer trimestre es un incremento de la síntesis de proteínas junto con un aumento de la masa muscular

Los tejidos fetales sintetizan y degradan proteínas constantemente. La síntesis proteica predomina a lo largo de toda la gestación, y en especial durante el tercer trimestre, cuando la síntesis proteica fetal se multiplica por tres o por cuatro, sobre todo en el músculo y en el hígado. El número de ribosomas por célula aumenta a lo largo de toda la gestación y en la vida posnatal temprana. La eficiencia de los ribosomas al traducir el ARNm también puede mejorar durante la gestación. La disponibilidad de sustratos (es decir, aminoácidos) y la modulación del aparato de síntesis por parte de factores endocrinos y de otra índole desempeña papeles importantes en la regulación de la síntesis proteica durante la gestación.

Para formar cada enlace peptídico se necesitan cuatro moléculas de ATP, de modo que el coste energético de la síntesis proteica es de 0,86 kcal/g. La síntesis de proteínas supone el 15-20% del gasto metabólico fetal en el tercer trimestre. En fases del desarrollo equivalentes, los fetos de diferentes especies invierten fracciones similares del total de la energía en la síntesis proteica. Como la glucosa es el principal combustible metabólico, un déficit de estos sustratos (p. ej., glucosa y lactato) limitará directamente la síntesis proteica.

Los incrementos en la masa muscular pueden llegar a suponer el 25-50% de la ganancia del peso fetal durante la segunda mitad de la gestación, cuando el número de células musculares aumenta entre 8 y 10 veces y el volumen celular aumenta unas 2,6 veces. Aunque las fibras musculares esqueléticas no están diferenciadas en la primera mitad de la gestación, las cantidades de fibras musculares de tipo I y de tipo II son iguales entre las semanas 20 y 26 de la gestación (v. págs. 249-250).

Las reservas lipídicas fetales aumentan rápidamente durante el tercer trimestre de la gestación

Las reservas de grasas fetales suponen solamente el 1% del peso corporal fetal durante el primer trimestre, mientras que en el tercer trimestre pueden llegar a alcanzar el 15% del peso corporal. Al nacer, los seres humanos tienen más grasa que otros animales de sangre caliente (p. ej., un gato recién nacido tiene un 2%; la cobaya tiene un 9,5% y la rata un 11%), con la excepción de los mamíferos que hibernan y las aves migratorias.

Aproximadamente la mitad del incremento de la grasa corporal refleja un aumento del transporte de lípidos a través de la placenta, y la otra mitad refleja un aumento de la síntesis de ácidos grasos (AG) en el hígado fetal. Las concentraciones sanguíneas de lípidos fetales (es decir, triacilgliceroles, AG y cuerpos cetónicos) permanecen bajas antes de la 32.ª semana de gestación. El feto aumenta sus depósitos de lípidos en forma de triacilgliceroles en la grasa blanca y parda, así como en el hígado, en los 2 últimos meses del embarazo. Durante este período aumenta exponencialmente la grasa subcutánea (es decir, grasa blanca) y la grasa profunda (es decir grasa blanca y grasa parda). La grasa almacenada garantiza unos depósitos de combustible adecuados para la supervivencia posnatal y proporciona también aislamiento térmico al recién nacido. Además, la grasa parda desempeña un cometido importante en la termogénesis durante el período posnatal.

Varios factores son responsables del aumento de los depósitos de lípidos en el feto casi a término. Los incrementos en la albúmina fetal facilitan la transferencia de AG a través de la placenta. La insulina actúa sobre los hepatocitos fetales para estimular la lipogénesis y también favorece la disponibilidad de sustratos como glucosa y lactato, lo cual aumenta a su vez la síntesis de grasas (v. págs. 1047-1050).

DESARROLLO Y MADURACIÓN DEL APARATO CARDIORRESPIRATORIO

Los pulmones fetales se desarrollan gracias a ramificaciones de los árboles bronquiales y arteriales pulmonares

Hay dos factores cruciales que posibilitan que el intercambio gaseoso del pulmón del lactante sea tan eficaz como el del pulmón del adulto: 1) el crecimiento estructural y la ramificación simultánea de segmentos pulmonares y vasos sanguíneos crea una interfase capilar de difusión eficiente de los gases, y 2) la producción de surfactante (sustancia tensioactiva) (v. págs. 613-615), que permite la expansión pulmonar sin un esfuerzo respiratorio excesivo. El pulmón fetal se origina como una excrecencia del intestino anterior a los 24 días de la gestación. Varios días más tarde, esta yema pulmonar se ramifica en dos estructuras tubulares que constituirán los precursores de los bronquios principales. A las 4-6 semanas de la gestación comienza una ramificación repetitiva del árbol bronquial. La maduración posterior de los pulmones ocurre en cuatro fases que se solapan:

1. **Período seudoglandular (5 a 17 semanas).** Las «vías respiratorias» pulmonares se parecen a glándulas exocrinas ramificadas con yemas acinares formándose en el pulmón periférico.
2. **Período canalicular (16 a 26 semanas).** La creación de canales (canalización) en el interior de las vías respiratorias se completa cuando se forman 17 generaciones de vías respiratorias, incluyendo a los bronquiolos respiratorios. Cada bronquiolo respiratorio da lugar a un total de seis conductos alveolares, de los cuales se originan los alvéolos primitivos durante el segundo trimestre. La ramificación del árbol *arterial* pulmonar, que comienza durante el período seudoglandular, discurre en paralelo, temporal y espacialmente, con la ramificación del árbol *bronquial*. Sin embargo, una cantidad considerable de tejido intersticial separa los capilares del epitelio respiratorio a las 24 semanas de gestación. N57-3
3. **Período sacular (24 a 38 semanas).** El epitelio respiratorio se adelgaza notablemente, se pierde tejido conjuntivo y los capilares se abren paso hacia los sacos alveolares. El potencial para el intercambio gaseoso mejora tras la 24.ª semana de gestación, cuando proliferan los capilares y se aproximan a los neumocitos alveolares de tipo I (v. pág. 599). Durante este período empieza la síntesis y el almacenamiento del surfactante (si bien no de una manera excesiva) en las células diferenciadas de tipo II.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N57-3 Distancias alveolocapilares en el feto de 24 semanas

Colaboración de Henry Binder

Si el feto nace a las 24 semanas del desarrollo, el lactante prematuro tendría una capacidad de difusión (v. págs. 663-664) sumamente baja debido a la enorme distancia entre el borde de la luz alveolar y el borde de la luz del capilar.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

4. **Período alveolar (desde el final de la vida fetal hasta la primera infancia).** Hacia las 32 semanas de gestación ya se observan estructuras seudoalveolares y hacia las semanas 34 a 36 ya están presentes el 10-15% del número de alvéolos del adulto. La cifra de alvéolos sigue aumentando hasta casi los 8 años de edad.

La producción de surfactante en el tercer trimestre está desencadenada por un aumento en la concentración de cortisol y de otras hormonas

Las hormonas desempeñan un papel esencial en el control y el desarrollo del pulmón fetal como preparación para la vida extrauterina. Una diana crucial es el surfactante (v. págs. 613-615), que aumenta la distensibilidad pulmonar (v. págs. 615-616) y por tanto reduce el esfuerzo de la inspiración. Numerosas hormonas estimulan la biosíntesis de surfactante, como glucocorticoides, hormonas tiroideas, hormona liberadora de la tirotropina (TRH) y prolactina, así como factores del crecimiento como el EGF. En concreto, los glucocorticoides desempeñan un cometido fundamental en la estimulación pulmonar fetal al incrementar el número de neumocitos de tipo II y de cuerpos laminares (v. págs. 614-615) en el interior de estas células. Es probable que en el tejido pulmonar haya receptores para los glucocorticoides hacia la mitad de la gestación. Las concentraciones fetales de cortisol aumentan de forma mantenida durante el tercer trimestre y tienen un pico justo antes del parto. Dos tercios de este cortisol son de origen fetal y el resto atraviesa la placenta procedente de la madre.

El fosfolípido predominante en el surfactante es la **dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC;** v. págs. 613-614). A las 32 semanas de gestación los incrementos en las concentraciones de cortisol y de otras hormonas mencionadas previamente estimulan a varias enzimas reguladoras. N57-4 De este modo, el efecto neto es una ingente producción de surfactante hacia el final de la gestación. Coincidiendo con el incremento en la síntesis de surfactante hay un aumento importante de la distensibilidad y la estabilidad pulmonar con la insuflación. Sin embargo, los lactantes nacidos prematuramente con una cantidad insuficiente de surfactante y con pulmones que aún no están estructuralmente maduros pueden desarrollar una dificultad respiratoria grave (cuadro 57-2). Debido al déficit de surfactante, el lactante debe invertir una gran cantidad

CUADRO 57-2 Síndrome de dificultad respiratoria del lactante

El síndrome de dificultad respiratoria del lactante (SDRL), que afecta a casi 30.000 recién nacidos al año en Estados Unidos, se caracteriza por un aumento del trabajo respiratorio (aleteo nasal, necesidad de usar la musculatura accesoria, retracciones intercostales y subcostales, taquipnea y quejido) y deterioro del intercambio gaseoso (cianosis). Las **retracciones** ocurren porque los pulmones, con alvéolos colapsados, llenos de líquido y poco expandidos, son menos distensibles que la pared torácica, con costillas aún sin osificar. El aumento del esfuerzo respiratorio para expandir a los pulmones no distensibles genera una presión intrapleural muy negativa. Como resultado, la pared torácica se distorsiona con excavaciones entre las costillas o por debajo o por encima de la parrilla costal, de manera que el aumento del trabajo respiratorio no mejora mucho el volumen corriente. Cuanto más inmaduro sea el lactante, más grave y potencialmente mortal será la neumopatía y más probable será que se manifiesten los signos de dificultad respiratoria inmediatamente después del parto o a los pocos minutos de nacer. N57-10

Los signos de SDRL en los lactantes pretérmino más maduros pueden evolucionar en cuestión de horas. Una radiografía de tórax muestra atelectasias con **broncogramas aéreos** (es decir, bronquios llenos de aire sobresaliendo contra el fondo blanquecino del tejido pulmonar colapsado) y edema pulmonar. El edema y la consolidación o el colapso de los alvéolos pueden producir una enfermedad pulmonar restrictiva grave (v. pág. 611), con fatiga consiguiente secundaria al aumento del esfuerzo necesario para respirar, lo que contribuye al desarrollo de una insuficiencia respiratoria que obliga a instaurar ventilación mecánica. Los casos más leves suelen resolverse espontáneamente. El SDRL ocurre sobre todo en lactantes prematuros y su evolución se complica por la coexistencia de un conducto arterioso permeable (v. pág. 1158), una nutrición deficiente y por el riesgo de infección. Esta combinación de problemas eleva también el riesgo de complicaciones a corto y a largo plazo, como la alteración del desarrollo pulmonar (displasia broncopulmonar), la enterocolitis necrosante y la hemorragia intraventricular.

El SDRL suele deberse a un déficit de surfactante pulmonar como consecuencia de la prematuridad. Esta es, con mucho, el factor de riesgo aislado más importante para el desarrollo de SDRL; otros factores importantes son el sexo masculino, el parto por cesárea, la asfixia perinatal, un segundo embarazo de gemelos, la diabetes materna y el déficit de proteína B del surfactante o de la proteína ABCA3 de las proteínas del casete de unión al ATP (ABC) (v. pág. 119). La insuficiencia de surfactante puede deberse a anomalías en la síntesis, la secreción o el reciclado del surfactante. La disminución del surfactante reduce directamente la distensibilidad (v. págs. 615-616) y disminuye aún más la distensibilidad indirectamente, ya que los alvéolos, con su tendencia a colapsarse, suelen estar en la parte plana más baja de la curva de presión y volumen (estadio 1 en la fig. 27-4*B*). Debido a la tendencia de los alvéolos a colapsarse, la sangre perfunde alvéolos mal ventilados o sin ventilación en absoluto, lo que da lugar a hipoxia (v. págs. 692-693). En el extremo, cuando los alvéolos no se ventilan, el resultado es una mezcla o un cortocircuito venoso (v. pág. 693). Además, las lesiones capilares permiten que haya fugas de proteínas plasmáticas hacia el espacio alveolar que pueden inactivar al surfactante y por tanto exacerbar la enfermedad subyacente.

El descubrimiento de que un déficit de surfactante es el problema de base en los lactantes con SDRL impulsó a los investigadores a: 1) desarrollar medios para valorar la madurez fetal y la idoneidad del surfactante antes del alumbramiento; 2) estimular la producción de surfactante en el feto (mediante la administración de corticoides a la madre antes del alumbramiento), y 3) administrar surfactante exógeno a los pulmones hasta que se produjese una síntesis autóctona. Como se señala en los tres párrafos siguientes, cada una de estas estrategias ha sido un avance satisfactorio en la reducción espectacular de la incidencia y la gravedad del SDRL.

El conocimiento de la madurez pulmonar reduce las complicaciones en lactantes que han nacido prematuramente o que necesitan ser alumbrados prematuramente por indicaciones médicas concretas relacionadas con la madre o con el niño. Las pruebas clínicas para valorar la madurez pulmonar utilizan el conocimiento de que los lípidos más importantes del surfactante son fosfatidilcolinas (es decir, lecitinas) y que el fosfatidilglicerol (v. págs. 613-614) también está representado en exceso. Una proporción de lecitina con esfingomielina (cociente L/S) >2,0 en el líquido amniótico es compatible con unos pulmones maduros, como también lo es un resultado positivo en el análisis de fosfatidilglicerol.

Con respecto a la producción de surfactante, la 2000 National Institutes of Health Consensus Development Conference *Antenatal Corticosteroids Revisited* recomendó un tratamiento antenatal con corticoides en las mujeres embarazadas con fetos de 24 a 34 semanas de edad gestacional con riesgo de parto pretérmino en los 7 días siguientes. Este tratamiento acelera la maduración pulmonar y la producción de surfactante y disminuye la incidencia de SDRL.

Finalmente, la administración posnatal de surfactante ha disminuido de manera espectacular la mortalidad y ha mejorado la evolución clínica del SDRL, como se muestra en el animal de experimentación de la figura 57-2.

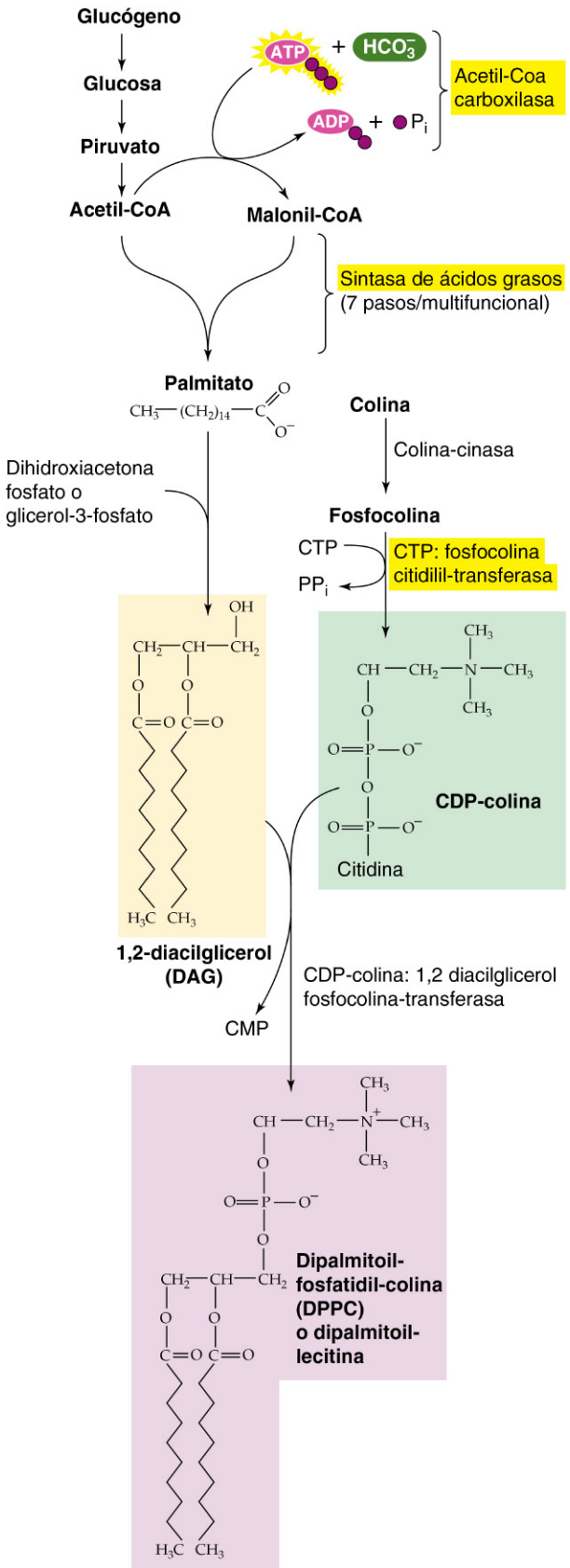
booksmedicos.org

booksmedicos.org

N57-4 Síntesis fetal de dipalmitoil-fosfatidil-colina

Colaboración de Ervin Jones

El fosfolípido predominante en el surfactante es la **DPPC** (v. págs. 613-614), que se sintetiza tal y como se muestra en la eFigura 57-1. La abundancia de depósitos de glucógeno en los neumocitos fetales de tipo II sirve como fuente de energía primaria y de carbono para los AG implicados en la síntesis de los fosfolípidos. La condensación del diacilglicerol con citosina difosfato colina da lugar a la producción de DPPC. A las 32 semanas de gestación el aumento de las de cifras cortisol y otras hormonas estimula a diversas enzimas reguladoras como **acetil-coenzima A carboxilasa, FA sintasa** y **CTP: fosfocolina citidilil-transferasa.** El efecto neto es un aumento en la producción de surfactante pulmonar al final de la gestación. Coincidiendo con el aumento en la síntesis de surfactante se incrementa enormemente la distensibilidad pulmonar y la estabilidad con la insuflación.



eFigura 57-1 Síntesis de DPPC. Antes del parto el cortisol regula al alza varias enzimas (resaltadas en amarillo) que son importantes para la síntesis de surfactante. CoA, coenzima A; CDP, citidina-difosfato; CMP, citidina-monofosfato; CTP, citidina-trifosfato; P_i, fósforo inorgánico; PP_i, pirofosfato inorgánico.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N57-10 Síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

Dos de los signos de la dificultad respiratoria del lactante descritos en el cuadro 57-2, cianosis y taquipnea, reflejan una hipoxemia central, es decir, una disminución del contenido de oxígeno en la sangre arterial. En este caso la hipoxemia es el resultado de una ventilación alveolar deficiente. Como se describe en la página 652, la **cianosis** es la coloración violácea de la Hb escasamente saturada. Como se describe en el cuadro 32-2, la **taquipnea** es el aumento de la frecuencia respiratoria, en este caso secundaria probablemente a la estimulación de quimiorreceptores centrales y periféricos por la acidosis respiratoria y la hipoxia.

Otros signos descritos en el cuadro 57-2, como el aleteo nasal, las retracciones intercostales y subcostales, el uso de musculatura accesoria o el quejido, indican una distensibilidad pulmonar baja. El **aleteo nasal** (producido por el VII par craneal; v. fig. 32-4) refleja un aumento del impulso respiratorio y se debe a uno de los músculos secundarios de la inspiración (v. punto **4,** músculos de las vías respiratorias altas, en la página 607). También entran en juego otros **músculos accesorios o secundarios de la inspiración.** Las **retracciones intercostales y subcostales** son el resultado de la presión intrapleural (P_{IP}) sumamente negativa generada por el paciente joven que intenta insuflar sus alvéolos poco distensibles. El **quejido** es el sonido que se escucha con el cierre de la glotis mientras el lactante contiene la espiración a un volumen pulmonar (V_L) que es considerablemente mayor que la capacidad residual funcional (CRF) verdadera a la cual se desinflarían los pulmones sin quejido. Esta CRF verdadera sería bastante baja, dada el retroceso elástico extremadamente elevado de estos pulmones pobres en surfactante. Podría pensarse en este V_L relativamente alto del punto de quejido como una «seudo-CRF» a partir de la cual el lactante puede empezar la siguiente inspiración con menos esfuerzo que si se hubiera dejado caer el V_L hasta la CRF verdadera. El motivo de que este esfuerzo sea mucho menor al V_L del quejido es que la relación P_{TP}-V_L (v. fig. 27-4*B*) es muy poco lineal, de modo que la distensibilidad (es decir, la pendiente de la curva de P_{TP}-V_L) es mucho mayor al V_L del quejido que al V_L de la CRF verdadera.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

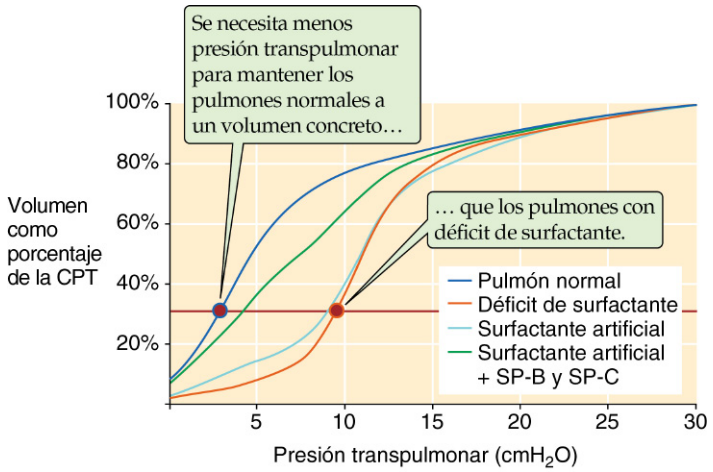


Figura 57-2 Efectos del surfactante sobre la rama de deflación del diagrama de presión pulmonar-volumen estático. Estos resultados proceden de experimentos en pulmones de ratas normales, pulmones con déficit de surfactante logrado mediante lavados de suero salino y pulmones lavados y tratados posteriormente con DPPC o un extracto de lavado de pulmón de ternero (que también contiene las apoproteínas del surfactante SP-B y SP-C). CPT, capacidad pulmonar total. (Datos de Hall SB, Venkitaraman AR, Whitsett JA, et al: Importance of hydrophobic apoproteins as constituents of clinical exogenous surfactants. Am Rev Resp Dis 145:24-30, 1995.)

de trabajo para generar un volumen corriente adecuado con cada respiración y para mantener una capacidad residual funcional normal después de la espiración.

Los movimientos respiratorios fetales comienzan cerca del final del primer trimestre, pero se desvanecen justo antes del parto

Los movimientos respiratorios fetales comienzan cerca del final del primer trimestre, tal y como lo confirman estudios en seres humanos con ecografía Doppler y tocodinamometría (un dispositivo externo que registra los movimientos uterinos). Parece que la hipoxia y la estimulación táctil del feto promueven estos movimientos respiratorios que ocupan menos de la mitad de cualquier período de 24 horas. Al final de la gestación los movimientos respiratorios son regulares, similares a los que se observan después del nacimiento. Sin embargo, inmediatamente antes del trabajo de parto los movimientos respiratorios fetales disminuyen. En animales de laboratorio la reducción de la respiración limita el crecimiento y la expansión de los pulmones.

El pulmón fetal sufre numerosos cambios preparándose para el parto. En el útero, los alvéolos y las vías respiratorias del pulmón fetal están llenos de un volumen de líquido que se aproxima a la capacidad residual funcional (v. pág. 602) del pulmón neonatal. El inicio del trabajo de parto se acompaña de incrementos en las concentraciones de catecolaminas y arginina vasopresina, las cuales disminuyen la producción de líquido por parte de pulmón fetal e inician una reabsorción activa de líquido a través de canales de Na^+ en las células epiteliales (ENaC). El líquido reabsorbido sale de los pulmones principalmente a través de la circulación pulmonar y en menor medida a través de los linfáticos pulmonares. La pequeña porción de líquido pulmonar restante es forzada hacia fuera de la tráquea a medida que el feto va bajando por el canal del parto (cuadro 57-3).

La circulación fetal dispone de cuatro vías singulares (placenta, conducto venoso, agujero oval y conducto arterioso) para facilitar el intercambio de gases y nutrientes

El sistema circulatorio se diferencia a partir del mesodermo embrionario y el corazón fetal comienza a latir y a hacer circular la sangre hacia la cuarta semana de la gestación. La diferencia fundamental entre las circulaciones fetal y posnatal es que la placenta realiza para el feto las funciones que, al menos en parte, llevan a cabo cuatro sistemas orgánicos en la vida extrauterina: 1) los pulmones (intercambio gaseoso); 2) el aparato gastrointestinal (nutrición); 3) el hígado (nutrición y eliminación de desechos) y 4) los riñones (equilibrio hidroelectrolítico, eliminación de desechos).

Al igual que en la circulación madura, el ventrículo derecho fetal bombea la mayor parte de su gasto cardíaco hacia el órgano de intercambio gaseoso (es decir, la placenta). El ventrículo izquierdo fetal bombea la mayor parte de su gasto cardíaco hacia los tejidos sistémicos. El principio clave que gobierna el patrón singular del

CUADRO 57-3 Asfixia fetal

Cualquier trastorno que interfiera bruscamente con la capacidad de la placenta para intercambiar O_2 y CO_2 entre la circulación materna y la fetal puede conducir a *asfixia fetal,* con una P_{O_2} baja, una P_{CO_2} alta y acidosis. Entre las causas comunes están la **hipotensión materna,** el **desprendimiento prematuro de placenta** (es decir, la separación de una parte de la placenta de la pared uterina), el **prolapso del cordón umbilical** (es decir, el descenso del cordón umbilical hacia el canal del parto por delante de la cabeza o de otra parte del feto de modo que queda comprimido) y la **anemia** grave o la **policitemia** (que pueden aparecer con la transfusión de un gemelo a otro). Una consecuencia importante de la asfixia es la depresión de la función miocárdica y la disminución del gasto cardíaco, que exacerban la reducción del aporte de O_2 a los tejidos.

La asfixia produce en el cerebro alteraciones sustanciales del metabolismo intracelular cerebral. A medida que el cerebro se ve forzado a pasar del metabolismo aerobio al anaerobio la concentración de los compuestos de fosfato de alta energía (p. ej., ATP) disminuye y sus productos de degradación (p. ej., ADP y fósforo inorgánico) aumentan. Los cambios metabólicos alteran la integridad de las neuronas y las células gliales. Los daños endoteliales pueden causar hemorragias en el parénquima cerebral, los ventrículos o los plexos coroideos.

Los fetos que experimentan un déficit crónico de O_2 intraútero durante un período prolongado corren más riesgo de desarrollar trastornos metabólicos y hemorragias cerebrales e intraventriculares.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

flujo sanguíneo fetal es la presencia de tres **cortocircuitos** que permiten que la sangre sortee lo que constituirán futuras rutas posnatales y dirija en su lugar una fracción importante de la sangre desoxigenada hacia la placenta. Al igual que en la circulación posnatal, la resistencia vascular relativa de un órgano determinará la fracción del gasto cardíaco que se distribuirá a dicho órgano. De este modo, el corazón fetal bombea una fracción importante de su gasto cardíaco hacia la placenta de resistencia baja y fracciones menores hacia otros órganos que, dentro del útero, tienen una resistencia vascular relativamente elevada.

En la figura 57-3 se muestra la placenta y los tres cortocircuitos. Como las cavidades cardíacas derechas e izquierdas bombean en *paralelo* más que en *serie,* y como las entradas y salidas de estos dos lados se entremezclan, definimos el **gasto cardíaco combinado (GCC)** como la suma de las salidas desde los ventrículos derecho e izquierdo. En la figura 57-3*A* se muestra la fracción del GCC que fluye a través del sistema circulatorio fetal en puntos de control relevantes. En la figura 57-3*B* se muestran valores representativos para la saturación de O_2 (So_2) de la HbF y para la Po_2 en los mismos puntos de control.

Placenta El 69% del GCC alcanza la aorta torácica al final de la gestación (v. fig. 57-3*A*). Cerca del 50% del GCC entra en la placenta como sangre desoxigenada a través de un *par* de arterias umbilicales que se originan en las dos arterias ilíacas comunes. Este flujo masivo de sangre hacia la placenta no solo desvía la sangre alejándola del tronco inferior, sino que también disminuye el flujo sanguíneo efectivo hacia el resto de las vísceras abdominales, incluyendo a los riñones. Las arterias umbilicales se ramifican repetidamente para formar entramados capilares en el interior de las vellosidades (v. pág. 1136). La sangre fetal tiene una Po_2 menor que la sangre materna a su paso por la placenta, de manera que el O_2 difunde pasivamente desde la sangre materna a la fetal. Una vez que se alcanza el equilibrio del O_2 a través de las membranas placentarias, la sangre fetal tiene un contenido de O_2 mayor (v. pág. 650) que la sangre materna porque: 1) la HbF tiene una mayor afinidad por el O_2 que la HbA, y 2) porque la sangre fetal tiene un contenido de Hb mayor que la sangre materna. Por la *única* vena umbilical regresa sangre bien oxigenada (So_2 del 85%) desde la placenta al feto.

Conducto venoso El volumen relativamente grande de sangre venosa umbilical bien oxigenada (cerca del 50% del GCC) regresa a la parte inferior del cuerpo desde la placenta pero sortea al hígado, en gran medida no funcionante, a través del conducto venoso, que representa el primer cortocircuito fetal. Además, parte de la sangre procedente de la circulación portal entra en el conducto venoso. La sangre procedente del conducto venoso se mezcla además con sangre procedente de la vena cava inferior (aproximadamente el 19% del GCC) que drena las extremidades inferiores, los riñones y los órganos esplácnicos. De este modo, cerca del 69% del GCC (So_2 del 70%) entra en la aurícula derecha.

Agujero oval El segundo cortocircuito importante es la sangre que entra en la aurícula derecha y a continuación atraviesa el agujero oval, un orificio situado en el tabique que divide a las aurículas, N57-5 para entrar en la aurícula *izquierda.* Del 69% del GCC que entra en la aurícula derecha a través de la vena cava inferior, cerca del 27% pasa directamente a la aurícula izquierda a través del agujero oval. Este movimiento representa un **cortocircuito de derecha a izquierda.** Por tanto, el corazón izquierdo recibe sangre relativamente bien oxigenada ($So_2 \cong 70\%$) que procede de la mezcla de sangre que le llega desde la placenta y de la porción caudal de la vena cava inferior. Además, la aurícula izquierda recibe un 7% del GCC en forma de sangre poco oxigenada ($So_2 \cong 46\%$) procedente de pulmones no funcionantes. De este modo, el ventrículo izquierdo bombea un total del 27% + 7% = 34% del GCC ($So_2 \cong 65\%$). Como esta sangre entra en la aorta por encima del conducto arterioso fluye principalmente hacia la circulación coronaria, la cabeza y las extremidades anteriores.

En la aurícula *derecha* el 69% − 27% = 42% del GCC que entra en la aurícula derecha desde la vena cava inferior no pasa a través del agujero oval. Esta sangre relativamente bien oxigenada ($So_2 \cong 70\%$) se une a la sangre relativamente mal oxigenada, el 21% del GCC ($So_2 \cong 29\%$), que entra en la aurícula derecha a través de la vena cava superior y otro 3% del GCC que viene desde los vasos coronarios, un total del 24% del GCC. La sangre que procede de la vena cava superior o de los vasos coronarios no pasa a través del agujero oval, gracias a la naturaleza seudovalvular del tabique que rodea dicho orificio. En su lugar, pasa a través de la válvula tricúspide hacia el ventrículo derecho. De este modo, el ventrículo derecho recibe un 42% + 21% + 3% = 66% del GCC ($So_2 \cong 55\%$). La Po_2 en el ventrículo derecho fetal es un poco menor que la del ventrículo izquierdo. La sangre desde el ventrículo derecho entra entonces por el tronco de la arteria pulmonar.

El ventrículo derecho tiene un volumen sistólico mucho mayor y bombea bastante más sangre (66% del GCC) que el izquierdo (34% del GCC). Así pues, el ventrículo derecho tiene una pared relativamente gruesa comparada con su estado posnatal y un volumen de la cámara mayor que el ventrículo izquierdo intraútero. Esta diferencia se pone de relieve en el electrocardiograma (ECG) del recién nacido, que muestra vectores del ventrículo derecho grandes y una desviación del eje hacia la derecha comparado con el del lactante de más edad o con el ECG del adulto. A pesar de esta variedad en el volumen sistólico, los dos ventrículos bombean intraútero a las mismas presiones, ya que el conducto arterioso, con una resistencia baja, acepta casi al 90% del gasto cardíaco del ventrículo derecho.

Conducto arterioso El tercer cortocircuito importante, también de derecha a izquierda, dirige la sangre desde la arteria pulmonar a la aorta a través del **conducto arterioso.** Se trata de un vaso grande con una cantidad sustancial de músculo liso en su pared. La permeabilidad de este vaso se debe a la *relajación activa* de este músculo liso mediada por la Po_2 baja de la sangre que discurre a su través y por las prostaglandinas, y en concreto por la **prostaglandina E_2 (PGE_2).** Obsérvese que el conducto arterioso muestra vasodilatación hipóxica, al igual que la mayoría de los vasos sistémicos (v. pág. 478). Las cifras de PGE_2 fetales son mucho mayores que las del adulto. La administración de inhibidores de prostaglandinas a un feto de un animal de laboratorio provoca la constricción del conducto arterioso.

Aunque el 66% del GCC entra en la arteria pulmonar, solamente el 7% perfunde a los pulmones fetales no ventilados. Esta dicotomía refleja la elevada resistencia de los pulmones fetales como resultado de la vasoconstricción hipóxica (v. pág. 687) y la acidosis, el estado colapsado de las vías respiratorias y quizás de los leucotrienos (en particular del leucotrieno D_4 [LTD_4]). El resto de la sangre que entra en la arteria pulmonar, el 66% − 7% = 59% del GCC ($So_2 \cong 55\%$), pasa a la aorta descendente a través del conducto arterioso y se mezcla con la sangre procedente del arco aórtico, el 10% del GCC que no perfundió a la cabeza y a la parte superior del cuerpo ($So_2 \cong 65\%$). Así pues, la aorta descendente recibe un 59% + 10% = 69% del GCC ($So_2 \cong 60\%$), y la abrumadora mayoría (50% del GCC) perfunde la placenta. Mientras la sangre está en la placenta la So_2 aumenta desde el 60% al 85%.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N57-5 Embriología del tabique auricular

Colaboración de George Lister

Nuestros conocimientos acerca de la embriología auricular nos informan de la fisiología cardíaca fetal. El **septum primum auricular** crece desde la parte superior a la inferior para dividir a las aurículas en aurícula derecha y aurícula izquierda. Antes de completarse esta tabicación van apareciendo pequeños agujeros (forámenes) en la porción intermedia del septum primum que empiezan a unirse creando un orificio oval conocido como **agujero oval.** Mientras ocurre esto empieza a crecer el **septum secundum auricular** desde la parte superior a la inferior y a la derecha del septum primum. Crece hacia abajo como la persiana de una ventana intentando tapar el agujero oval, pero no crece completamente hasta la cruz central del corazón. Como la presión en la aurícula derecha supera mínimamente a la de la aurícula izquierda intraútero, el septum primum (la porción inferior del tabique auricular) es empujado hacia la aurícula izquierda alejándose del septum secundum, creando un «defecto» en el tejido auricular que permite que la sangre de la aurícula derecha se mueva hacia la aurícula izquierda a través del agujero oval.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

AJUSTES CARDIOPULMONARES AL NACER

El recién nacido realiza su primera respiración al salir del canal del parto, la cual no solo expande los pulmones, sino que también desencadena una serie de cambios en el sistema circulatorio. Al mismo tiempo, el recién nacido pierde su conexión nutricional con la madre y se enfrenta a un mundo nuevo y frío. Los tres retos metabólicos que supone el parto son: *hipoxia, hipoglucemia* e *hipotermia*. En este apartado comentaremos las adaptaciones de los sistemas respiratorio y cardiovascular, y en el siguiente los ajustes de otros sistemas orgánicos.

La pérdida de la circulación placentaria obliga al recién nacido a respirar por sus propios medios

Aunque la separación de la placenta no ocurre hasta que han pasado algunos minutos desde el alumbramiento, la vasoconstricción en las *arterias* umbilicales culmina la capacidad de la placenta para suministrar sangre oxigenada al recién nacido inmediatamente tras el parto. De este modo, aunque el recién nacido puede seguir unido a su placenta durante los primeros minutos de vida, es esencial que el bebé empiece a respirar inmediatamente. La vasoconstricción umbilical tiene dos orígenes. En primer lugar, el estiramiento de las arterias umbilicales durante el alumbramiento las estimula a contraerse. En segundo lugar, la brusca elevación en la Po_2 arterial sistémica en el recién nacido también estimula y mantiene la vasoconstricción en las arterias umbilicales. El parto también puede asociarse a una «autotransfusión», ya que la sangre en la circulación placentaria se desplaza preferencialmente hacia el cuerpo del bebé recién nacido. Como las *venas* umbilicales no se contraen como lo hacen las arterias, la sangre fluye desde la placenta al recién nacido si este se sostiene por debajo de la altura de la placenta y si no se pinza el cordón umbilical. Esta autotransfusión puede suponer entre 75 y 100 ml de sangre, lo cual representa una fracción sustancial del volumen total de sangre del recién nacido de unos 300 ml (90 ml/kg).

El recién nacido debe transformar su sistema circulatorio al nacer desde uno que propicia el intercambio gaseoso en la placenta a otro que propicia el intercambio de O_2 y CO_2 en los pulmones. Aparte, deben producirse otros ajustes circulatorios a medida que el aparato gastrointestinal, el hígado y los riñones vayan ejerciendo sus funciones normales. Como los pulmones adquieren funcionalidad al nacer, las circulaciones pulmonar y sistémica también se modifican desde sistemas interconectados y *paralelos* hasta entidades separadas que funcionan en *serie*.

La primera respiración se desencadena por una hipoxia y una hipercapnia leves, además de por estímulos táctiles y la frialdad de la piel

La primera respiración es el acontecimiento determinante para el recién nacido. No solo insufla los pulmones, sino que, como comentaremos más adelante, desencadena cambios circulatorios que transforman el patrón fetal del flujo sanguíneo a un patrón de adulto. Las capacidades funcionales de los pulmones dependen del área de superficie disponible para el intercambio gaseoso, de la capacidad del surfactante para maximizar la distensibilidad pulmonar, de mecanismos nerviosos que controlan la respiración y de los cambios circulatorios mencionados anteriormente.

La primera respiración normalmente es también la inspiración más difícil de toda la vida. Se necesita una presión negativa considerable en el interior del espacio intrapleural para vencer los efectos de la tensión de superficie (estadio 1 en la fig. 27-4*B*). El primer esfuerzo inspiratorio del lactante exige la presencia de una presión transpulmonar (P_{TP}), que es la diferencia de presión entre el espacio intrapleural y los espacios aéreos alveolares (v. pág. 608), de 60 cmH_2O para aumentar el volumen pulmonar en unos 40 ml. Por el contrario, un adulto normal solamente necesita un cambio de P_{TP} de unos 2,5 cmH_2O durante un volumen corriente típico de unos 500 ml (v. fig. 27-5). El primer esfuerzo ventilatorio del recién nacido genera una interfase hidroaérea por primera vez, abriendo los alvéolos. La respiración va volviéndose cada vez más sencilla una vez que se abren los alvéolos y los neumocitos alveolares de tipo II suministran surfactante a la interfase hidroaérea. De este modo, la segunda inspiración puede que solo necesite una P_{TP} de 40 cmH_2O. Es posible que el recién nacido no alcance el nivel de distensibilidad pulmonar del adulto hasta que haya transcurrido 1 hora tras el nacimiento. Los neonatos muy inmaduros, que carecen de surfactante (v. cuadro 57-2), pueden tener una dificultad persistente para expandir los pulmones.

El rápido inicio de la respiración inmediatamente después del alumbramiento parece inducirse por un estado transitorio de **hipoxia** e **hipercapnia.** Estos cambios en la Po_2 y la Pco_2 se deben a la oclusión parcial del cordón umbilical en la mayoría de los partos normales. La estimulación táctil y la disminución de la temperatura cutánea también promueven el inicio de la respiración. Cuando los recién nacidos no empiezan a respirar inmediatamente, la hipercapnia y la hipoxia aumentan y generan nuevos estímulos para hacer que el lactante empiece a respirar.

Los quimiorreceptores periféricos y centrales (v. págs. 709-717) son responsables de percibir los parámetros de los gases sanguíneos (es decir, Po_2 baja, Pco_2 alta y pH bajo), de detectar la asfixia y de estimular la respiración. Además, el aumento del tono simpático puede estimular la respiración en el momento del parto al constreñir los vasos hacia los quimiorreceptores periféricos (v. págs. 711-712), disminuyendo por tanto la Po_2 local en el microentorno de las células del glomus e imitando incluso una hipoxia más grave. Finalmente, con independencia de los estímulos que desencadenen la respiración, otros mecanismos del sistema nervioso central pueden ayudar a mantener la respiración en el recién nacido. Sin embargo, cuando la asfixia es grave, los cambios en las concentraciones de los gases sanguíneos pueden amortiguar la respiración en lugar de estimularla, de modo que será imprescindible instaurar una ventilación asistida y medidas de reanimación.

La capacidad del recién nacido para controlar los parámetros de los gases sanguíneos depende de la sensibilidad de los reflejos mecánicos pulmonares (es decir, estiramiento), de la sensibilidad de los quimiorreceptores centrales y periféricos, de la edad gestacional y posnatal, de la capacidad de los músculos respiratorios para resistir la fatiga y de los efectos del sueño. En los lactantes sanos es frecuente que haya una variabilidad en el volumen corriente (v. pág. 601) y en la cronología de la respiración, además de episodios de disminución de la So_2 (<90%), y todo ello es incluso más notorio en los lactantes prematuros. Sin embargo, la variabilidad disminuye a lo largo de las primeras semanas, de manera que al cabo de aproximadamente 1 mes tras una gestación a término normal (es decir, edad posfecundación de 44 semanas), los períodos de desaturación son infrecuentes, sin diferencias discernibles entre los lactantes pretérmino y a término.

Los recién nacidos, y en especial los prematuros, suelen mostrar mientras duermen una mayor variabilidad respiratoria de una respiración a otra. Por ejemplo, muestran una **respiración periódica** que consiste en respiraciones con pausas intermitentes (generalmente de unos pocos segundos de duración) y volúmenes corrientes variables. La respiración periódica y el incremento de la variabilidad respiratoria es más frecuente durante la fase de movimientos oculares rápidos (REM) del sueño que durante el sueño tranquilo, que es un estado que se caracteriza por una respiración regular, si bien aún no están claros los mecanismos que condicionan la respiración periódica en el recién nacido. N57-6

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N57-6 Apnea en el recién nacido

Colaboración de Gabriel Haddad

La **apnea** de la prematuridad o la apnea del lactante a término se define de dos formas:

1. **Estadísticamente:** basándose en la distribución de las pausas respiratorias en una población de lactantes. Usando esta definición, las pausas respiratorias >20 segundos en los lactantes prematuros y >30 segundos en los lactantes a término durante los primeros meses de vida son demasiado largas para ser normales y por tanto se llaman apneas.
2. **Fisiológicamente:** basándose en las consecuencias fisiológicas de las pausas respiratorias. Por ejemplo, si una pausa respiratoria induce efectos cardiovasculares nocivos (p. ej., bradicardia o cianosis) también puede denominarse apnea, incluso aunque su duración sea menor de los 20 o 30 segundos mencionados antes. Por tanto, esta última definición se basa en las consecuencias funcionales y tiene mayor relevancia clínica.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

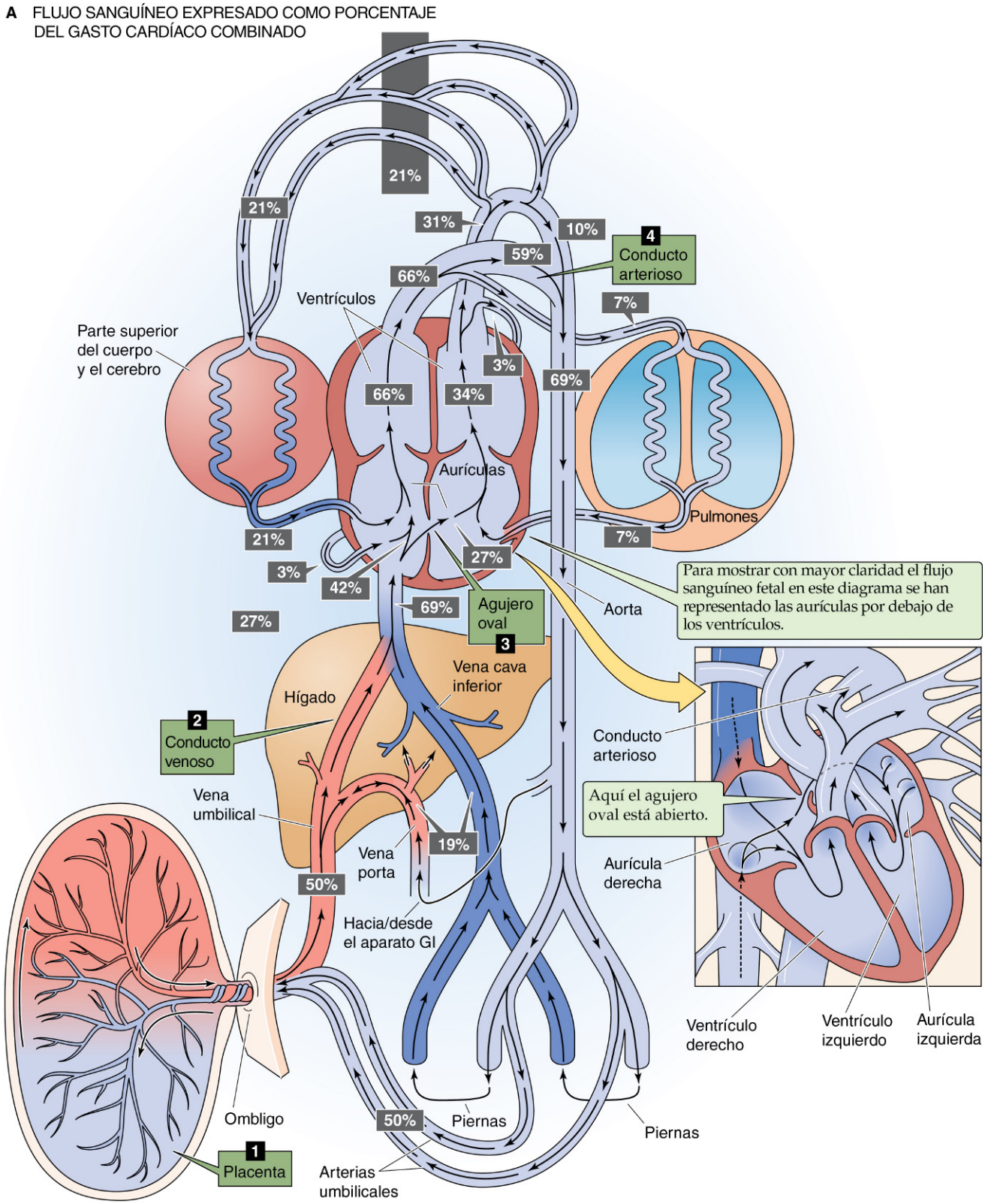


Figura 57-3 Circulación fetal. **A,** Este dibujo esquemático está basado en datos que demuestran los elementos principales de la circulación fetal obtenidos a partir de estudios en corderos fetales intactos con catéteres insertados para medir el flujo sanguíneo, la presión arterial y el contenido de O_2. Los datos sirven como aproximaciones a los fetos humanos casi a término, para los cuales no se puede disponer de datos comparables. Obsérvese que en el dibujo principal el corazón está al revés con la finalidad de presentar al flujo sanguíneo lo más simplemente posible. El corazón en el recuadro está en su posición normal. Como las entradas y las salidas de las cavidades cardíacas derecha e izquierda se mezclan, definimos el GCC como la suma de los gastos cardíacos de los ventrículos derecho e izquierdo. El porcentaje del GCC que pasa a través de varios puntos de control está representado como un número en el interior de un cuadro gris oscuro. Obsérvese que la suma de los GCC del ventrículo derecho (66%) y del ventrículo izquierdo (34%) es del 100%. La circulación fetal posee cuatro vías singulares: placenta, conducto venoso, agujero oval y conducto arterioso. GI, gastrointestinal.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

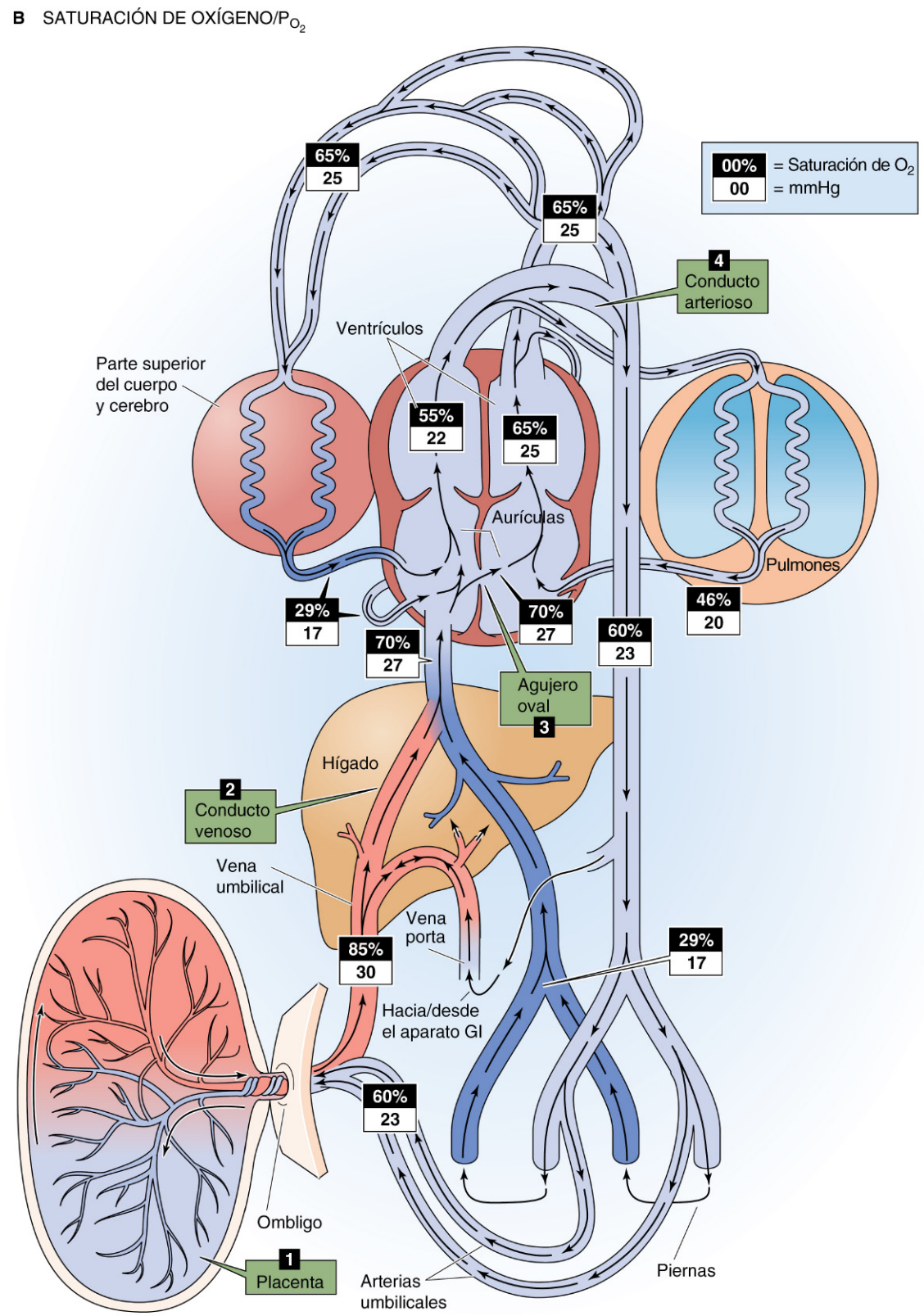


Figura 57-3 *(cont.)* **B,** Este dibujo esquemático es el mismo que en **A,** salvo que en cada punto de control mostramos la saturación de O_2 (So_2) de la HbF contra un fondo oscuro y la Po_2 (en mmHg) contra un fondo blanco. La relación entre los valores de So_2 y Po_2 está basada en la curva de saturación del O_2 para la HbF (similar a la curva etiquetada como «Hb + CO_2» en la fig. 29-7). La So_2 de la sangre en cada punto donde se mezclan dos corrientes de sangre deriva de la mezcla del oxígeno sopesada con el flujo del modo siguiente: $(So_2)_{mezclada} = [(flujo \times So_2)_{corriente\text{-}A} + (flujo \times So_2)_{corriente\text{-}B}]/[flujo_{corriente\text{-}A} + flujo_{corriente\text{-}B}]$. La Po_2 resultante de dicha mezcla viene dictada por la curva de disociación de la HbF-O_2, que muestra la Po_2 para cualquier So_2. Los valores numéricos de esta figura son *estimaciones* razonables para un feto sano casi a término.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

La extracción de la placenta en el parto aumenta la resistencia vascular sistémica mientras que la expansión pulmonar disminuye la resistencia vascular pulmonar

Como se señaló en las páginas 1157-1158, la circulación fetal posee cuatro vías singulares para el flujo sanguíneo que no presentan los adultos: la circulación placentaria, el conducto venoso, el agujero oval y el conducto arterioso. En este apartado y en los tres siguientes comentaremos el cierre de cada una de estas cuatro vías.

El flujo sanguíneo hacia la placenta cesa al nacer cuando se ligan los vasos umbilicales y van desapareciendo progresivamente los cortocircuitos en las horas o días siguientes. Aparte, la circulación pulmonar, que solamente recibía el 7% del GCC en el feto, acepta ahora la totalidad del gasto cardíaco.

Cese de la circulación placentaria La circulación placentaria, que recibe aproximadamente el 50% del GCC (v. fig. 57-3*A*), representa una vía paralela importante en la circulación sistémica y es responsable de la resistencia vascular baja de la circulación sistémica fetal. Cuando desaparece la circulación placentaria en el momento del parto se duplica la resistencia periférica total. Como el flujo sanguíneo a través de la aorta descendente permanece prácticamente invariable deben aumentar la presión sistólica aórtica y la del ventrículo izquierdo.

Aumento del flujo sanguíneo pulmonar La vasoconstricción hipóxica durante la vida fetal (v. pág. 687) limita notablemente el flujo sanguíneo y por tanto desvía el flujo sanguíneo del ventrículo derecho a través del conducto arterioso. La resistencia vascular pulmonar disminuye bruscamente al nacer, más de 5 veces, con la respiración (fig. 57-4) debido a la expansión pulmonar, al aumento en la P_{O_2} alveolar, al descenso en la P_{CO_2} alveolar, cada uno con efectos independientes, y quizás por la liberación de PGI_2 (o prostaciclina). Como resultado, el flujo sanguíneo a través de la vasculatura pulmonar casi se cuatriplica al nacer, mientras que la presión arterial pulmonar y la presión del ventrículo derecho disminuyen bruscamente. Estas presiones siguen disminuyendo a lo largo de los meses siguientes debido a la regresión de la musculatura arterial pulmonar, al crecimiento de vasos pulmonares nuevos y, en cierto sentido, al declive de la viscosidad de la sangre a medida que disminuye el hematocrito.

El cierre del conducto venoso en los primeros días de vida fuerza a la sangre portal a perfundir al hígado

Aunque el flujo sanguíneo a través de la vena umbilical cesa pronto después del parto, la mayor parte de la sangre portal sigue fluyendo a través del conducto venoso. De este modo, el flujo portal a través del hígado se mantiene bajo inmediatamente después del parto. Sin embargo, a los pocos días de un parto a término (y más tarde en los partos pretérmino) la contracción del músculo liso vascular en el interior del conducto venoso provoca el cierre funcional de este cortocircuito. Como resultado, la presión en la vena portal aumenta notablemente desviando de este modo la sangre hacia el hígado. Aún están por dilucidar los mecanismos que condicionan la contracción de las paredes musculares del conducto venoso.

El cierre del agujero oval se produce a medida que la presión en la aurícula izquierda supera a la presión de la aurícula derecha

El descenso de la resistencia vascular pulmonar tras el parto permite que aumente el flujo sanguíneo a través de los pulmones, lo

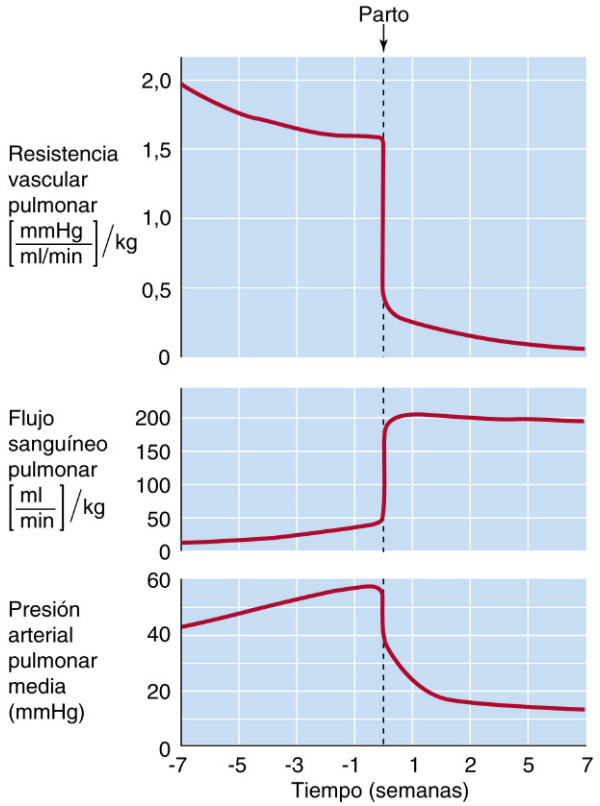


Figura 57-4 Efecto del parto sobre la resistencia vascular pulmonar, el flujo sanguíneo pulmonar y la presión arterial media pulmonar. La resistencia vascular pulmonar en el feto es alta, el flujo sanguíneo pulmonar es bajo y la presión arterial pulmonar media es alta. Cada una de estas situaciones se invierte rápidamente al nacer. El primer acontecimiento es la disminución de la resistencia, que ocurre debido a que: 1) los vasos sanguíneos pulmonares dejan de estar aplastados; 2) la respiración da lugar a un aumento de la P_{O_2}, lo que causa a su vez vasodilatación, y 3) a que las prostaglandinas locales causan vasodilatación. El motivo de este descenso de presión tras el parto es que la caída de la resistencia vascular pulmonar es mayor que el aumento en el flujo sanguíneo. (Datos de Rudolph AM: Congenital Diseases of the Heart: Clinical-Physiological Considerations. Armonk NY, Futura, 2001.)

que incrementa el retorno venoso a la aurícula izquierda y eleva la **presión de la aurícula izquierda.** Al mismo tiempo, el aumento en el flujo sanguíneo pulmonar, el cierre del conducto arterioso y el aumento en la resistencia sistémica (debido a la separación de la placenta) colaboran para disminuir el flujo sanguíneo hacia la aorta descendente y por tanto el retorno venoso a la aurícula derecha. Como resultado, la **presión en la aurícula derecha** disminuye. El efecto neto de la elevación en la presión de la aurícula izquierda y del descenso en la presión de la aurícula derecha es una inversión del gradiente de presión a través del tabique auricular que empuja a una lengüeta de tejido, que previamente sobresalía hacia la aurícula izquierda, de vuelta contra el tabique cerrando funcionalmente el agujero oval (fig. 57-5*A*). El cierre del agujero normalmente evita el flujo de sangre desde la aurícula izquierda hacia la aurícula derecha del recién nacido.

La separación entre las aurículas suele convertirse en permanente a medida que va creciendo más tejido sobre el agujero oval en los primeros meses. Sin embargo, en algunos lactantes no se pegan del todo las dos lengüetas del tejido septal auricular que recubren al agujero, N57-5 de modo que se mantiene un resto de vía potencial entre ambas aurículas. Cerca del 15 al 25% de los adultos aún presenta un agujero oval permeable que permite que la sangre fluya desde la aurícula derecha a la aurícula izquierda si la presión de la aurícula derecha supera a la de la izquierda.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

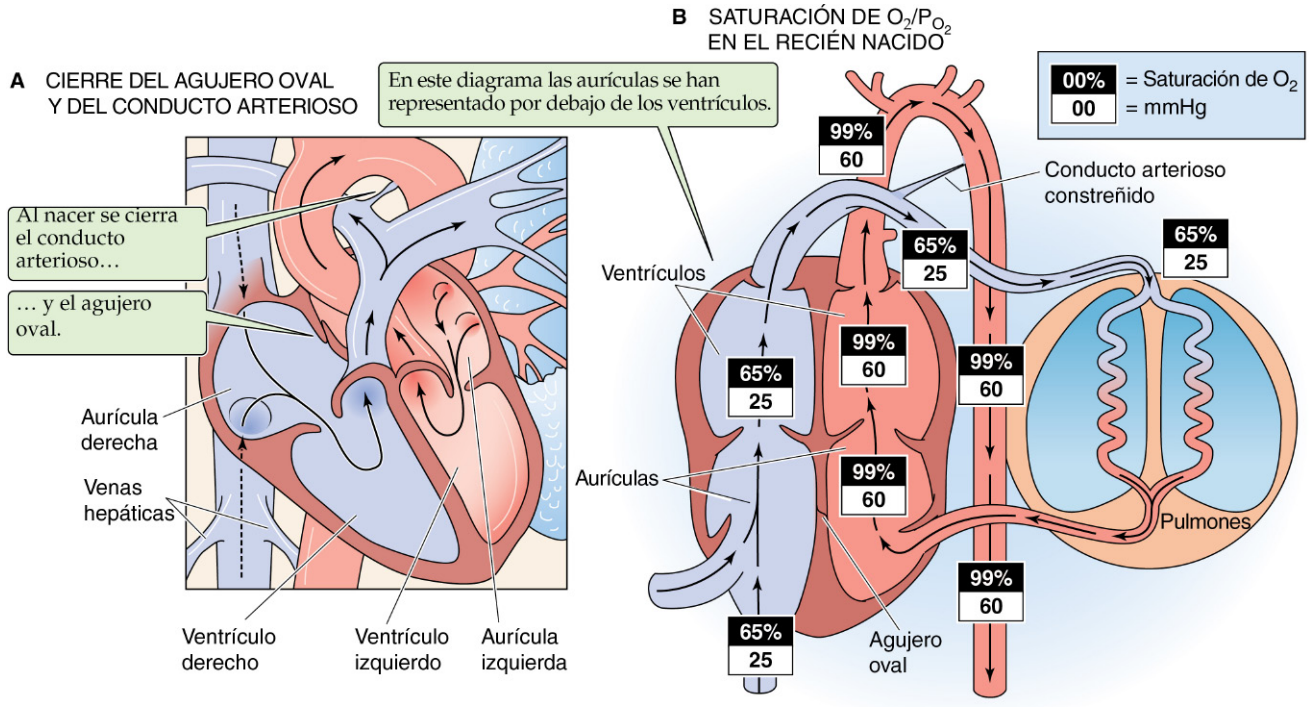


Figura 57-5 Cambios en la circulación en el momento del parto y periparto. **A,** El cierre del agujero oval y del conducto arterioso establece sistemas circulatorios derecho e izquierdo separados. A medida que aumenta la presión en la aurícula izquierda por encima de la presión en la aurícula derecha y debido a un descenso importante de la resistencia vascular pulmonar, la lengüeta del agujero oval empuja contra el tabique evitando el flujo sanguíneo desde la aurícula izquierda a la aurícula derecha. A la larga, esta lengüeta sella el cortocircuito. El flujo sanguíneo a través del conducto arterioso se invierte a medida que la presión aórtica supera a la presión en la arteria pulmonar. La sangre aórtica bien oxigenada fluye ahora a través del conducto arterioso. Esta P_{O_2} alta provoca vasoconstricción, la cual cierra funcionalmente el conducto arterioso en cuestión de horas. El descenso de la concentración de prostaglandinas también contribuye a este cierre rápido. A la larga, la luz del conducto se oblitera anatómicamente. **B,** La eliminación de los cortocircuitos fetales y la oxigenación de la sangre en los pulmones dan lugar a aumentos importantes en la saturación de O_2 y de la P_{O_2} en la circulación.

Este cortocircuito de derecha a izquierda puede ocurrir de un modo patológico en la hipertensión pulmonar o bien fisiológicamente después de levantar objetos sumamente pesados. El cortocircuito puede crear también una vía a través de la cual un trombo que se haya formado en la circulación venosa sistémica sortee los pulmones y se desplace de derecha a izquierda hacia la circulación sistémica, lo que supone uno de los mecanismos mejor conocidos de ictus en los adultos susceptibles.

El cierre del conducto arterioso completa la separación de las circulaciones pulmonar y sistémica

El conducto arterioso permanece abierto inmediatamente después del parto, pero el flujo sanguíneo, que sigue la vía de menor resistencia, empieza en dicho momento a cortocircuitar (de izquierda a derecha) desde la aorta descendente a la circulación pulmonar debido a dos acontecimientos que modifican la relación entre la resistencia vascular pulmonar y la sistémica: 1) la elevación de la resistencia sistémica por la separación de la placenta, y 2) la disminución de la resistencia pulmonar por la expansión de los pulmones.

El conducto arterioso se cierra *funcionalmente* a las pocas horas de un parto a término por la contracción de su pared muscular (v. fig. 57-5*A*). Normalmente todo el flujo sanguíneo a través del conducto arterioso cesa en la semana posterior al parto. Al mes más o menos, la luz se oblitera *anatómicamente* por trombosis (es decir, la sangre coagula en el interior de la luz), por el engrosamiento de la íntima y por la pérdida de células del músculo liso.

El cierre *funcional* relativamente rápido del conducto arterioso tras el parto se debe sobre todo al aumento de la P_{O_2} de la sangre arterial (causado por la respiración) que perfunde el vaso, a un descenso en la cifra de PGE_2 circulante (causado por la separación de la placenta y el aumento de la captación de PGE_2 pulmonar) y a la disminución en los receptores de PGE_2 en la pared del conducto. El músculo liso de la pared del conducto arterioso se contrae a medida que se eleva la P_{O_2} de la sangre que fluye a través del conducto desde 18 a 22 mmHg intraútero hasta unos 60 mmHg a las pocas horas de nacer, con lo cual se reduce o se elimina el flujo a través del conducto. Esta contracción también contrae los vasa vasorum del conducto contribuyendo a la apoptosis del músculo liso en la pared del vaso. Sin embargo, es bastante frecuente que el conducto arterioso se mantenga permeable en los lactantes pretérmino, especialmente en aquellos que son más prematuros, y en ocasiones en los que nacen a término. Un conducto arterioso permeable permite un cortocircuito de sangre de izquierda a derecha desde la aorta hasta la arteria pulmonar, ya que la aorta tiene una presión más alta. En el lactante prematuro la menor sensibilidad al O_2 y la menor cantidad de músculo liso contribuyen a que se prolongue la permeabilidad. Si el cortocircuito es grande tiene consecuencias hemodinámicas importantes debido al exceso de flujo hacia los pulmones y a la reducción del flujo hacia los órganos sistémicos. En tales casos, la administración de un inhibidor de la ciclooxigenasa (COX) (v. cuadro 3-3) como la indometacina (que disminuye las concentraciones de la PGE_2 vasodilatadora; v. pág. 1158) o la ligadura quirúrgica puede cerrar el conducto. En algunos recién nacidos con defectos cardíacos congénitos que bloqueen o que

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

deterioren gravemente el flujo sanguíneo pulmonar, el conducto arterioso puede ser la única ruta para conseguir que llegue la sangre a los pulmones con la finalidad de que se lleve a cabo el intercambio gaseoso (cuadro 57-4).

El cierre del conducto arterioso completa la separación de las circulaciones derecha e izquierda iniciada con el cierre del agujero oval. Mientras que los ventrículos funcionaban en *paralelo* en el feto, en el recién nacido funcionan en *serie*. Como resultado, la saturación de O_2 de la Hb del recién nacido es similar a la del adulto (v. fig. 57-5*B*). Aunque los cortocircuitos intrapulmonares y los desequilibrios de $\dot{V}_A/\dot{Q}$ condicionan que la P_{O_2} arterial del lactante sea menor que la del adulto, la desviación hacia la izquierda de la curva de saturación de O_2 de la *HbF* (v. pág. 654) le permite al recién nacido alcanzar la misma saturación de O_2 que en el adulto. La suma de los gastos cardíacos de ambos ventrículos en el recién nacido (es decir, el doble del gasto cardíaco) es mayor que el GCC en el feto, debido sobre todo a una elevación notable en el gasto cardíaco del ventrículo izquierdo, el cual duplica su volumen sistólico. Si se compara con el adulto, el recién nacido tienen una resistencia vascular sistémica notablemente menor y de este modo puede lograr un flujo sanguíneo relativamente elevado con una presión de perfusión relativamente baja (v. cuadro 57-4).

CUADRO 57-4 Cardiopatías congénitas

Las malformaciones cardíacas son los defectos congénitos significativos más comunes (cerca de 7 por cada 1.000 nacidos vivos). Muchos de los defectos más graves siguen permitiendo un crecimiento intrauterino normal pero suponen un riesgo vital cuando nace el niño. A pesar de los adelantos en el conocimiento de las bases genéticas de estas malformaciones, el tratamiento de los lactantes sigue basándose en un diagnóstico precoz junto con tratamiento farmacológico y quirúrgico. La aplicación de los resultados de los estudios de laboratorio básicos ha contribuido a revertir de forma espectacular el pronóstico de las malformaciones que hace apenas 50 años eran casi siempre mortales. De los defectos cardíacos graves, algunos producen una obstrucción completa o casi completa del flujo sanguíneo desde el ventrículo derecho hacia los pulmones (p. ej., atresia o estenosis grave de la válvula pulmonar) y otros causan obstrucción del flujo sanguíneo desde el ventrículo izquierdo hacia los tejidos sistémicos (p. ej., atresia de la válvula aórtica, estenosis grave de la válvula aórtica o estrechamiento grave del arco aórtico).

Los lactantes con obstrucción al flujo sanguíneo pulmonar experimentan una hipoxemia extrema a menos que el conducto arterioso se mantenga lo suficientemente permeable como para permitir que la sangre procedente de la aorta fluya hacia los pulmones y por tanto permita que se produzca el intercambio de oxígeno. En este tipo de pacientes la infusión de PGE_2 (para dilatar el conducto) se ha convertido en una terapia que salva la vida del niño al permitir un flujo sanguíneo adecuado hacia los pulmones y que se mantenga una circulación estable durante varios días hasta que se abra la válvula o se sortee mediante un procedimiento quirúrgico. De hecho, la primera cirugía cardíaca importante en un lactante se llevó a cabo en un «bebé azul» para crear en 1944 una conexión (cortocircuito) desde la arteria subclavia a la arteria pulmonar en un procedimiento que se denominó cortocircuito de Blalock-Taussig.

Los lactantes con obstrucción al flujo sanguíneo sistémico manifiestan a menudo shock circulatorio con acidosis metabólica grave. El flujo sanguíneo puede discurrir desde la arteria pulmonar a la aorta cuando el conducto arterioso está permeable y perfundir de este modo la porción superior del cuerpo (con flujo retrógrado) y la parte inferior del cuerpo. Sin embargo, cuando el conducto se estrecha o se cierra, como suele suceder poco después del parto, la situación adquiere un riesgo vital. De nuevo, la infusión de PGE_2 puede mejorar prácticamente de forma instantánea la perfusión sistémica y mitigar el estado de seudoshock, a menos que ya se hayan producido daños mantenidos en los órganos debidos a la inadecuada circulación. El tratamiento quirúrgico de dichas lesiones, como la coartación (estrechamiento) de la aorta, puede lograr que el niño lleve una vida normal o casi normal.

Otras lesiones, como el síndrome del corazón izquierdo hipoplásico, que incluye a la atresia de la válvula aórtica y la mitral y un solo ventrículo derecho funcional, plantea un problema quirúrgico más complejo que exige una estrategia terapéutica escalonada o incluso un trasplante cardíaco.

FISIOLOGÍA NEONATAL

El **período neonatal** en el ser humano se define como las primeras 4 semanas de vida. La capacidad del recién nacido para sobrevivir durante este período depende del desarrollo y la maduración de varios sistemas orgánicos fetales, de adaptaciones de estos sistemas orgánicos a la vida extrauterina y de la capacidad de crianza por parte de la madre o de otros cuidadores debido a la extrema dependencia del recién nacido. Como el recién nacido pierde su vínculo nutricional con la placenta, el lactante debe depender por completo de su propio aparato gastrointestinal. Además, otras funciones que normalmente llevaba a cabo la placenta pasan a ser responsabilidad del hígado y los riñones. Finalmente, al abandonar su «incubadora» uterina, el recién nacido debe estabilizar su temperatura corporal.

Aunque el recién nacido es propenso a desarrollar hipotermia, la termogénesis sin escalofríos en la grasa parda ayuda a que el neonato se mantenga caliente

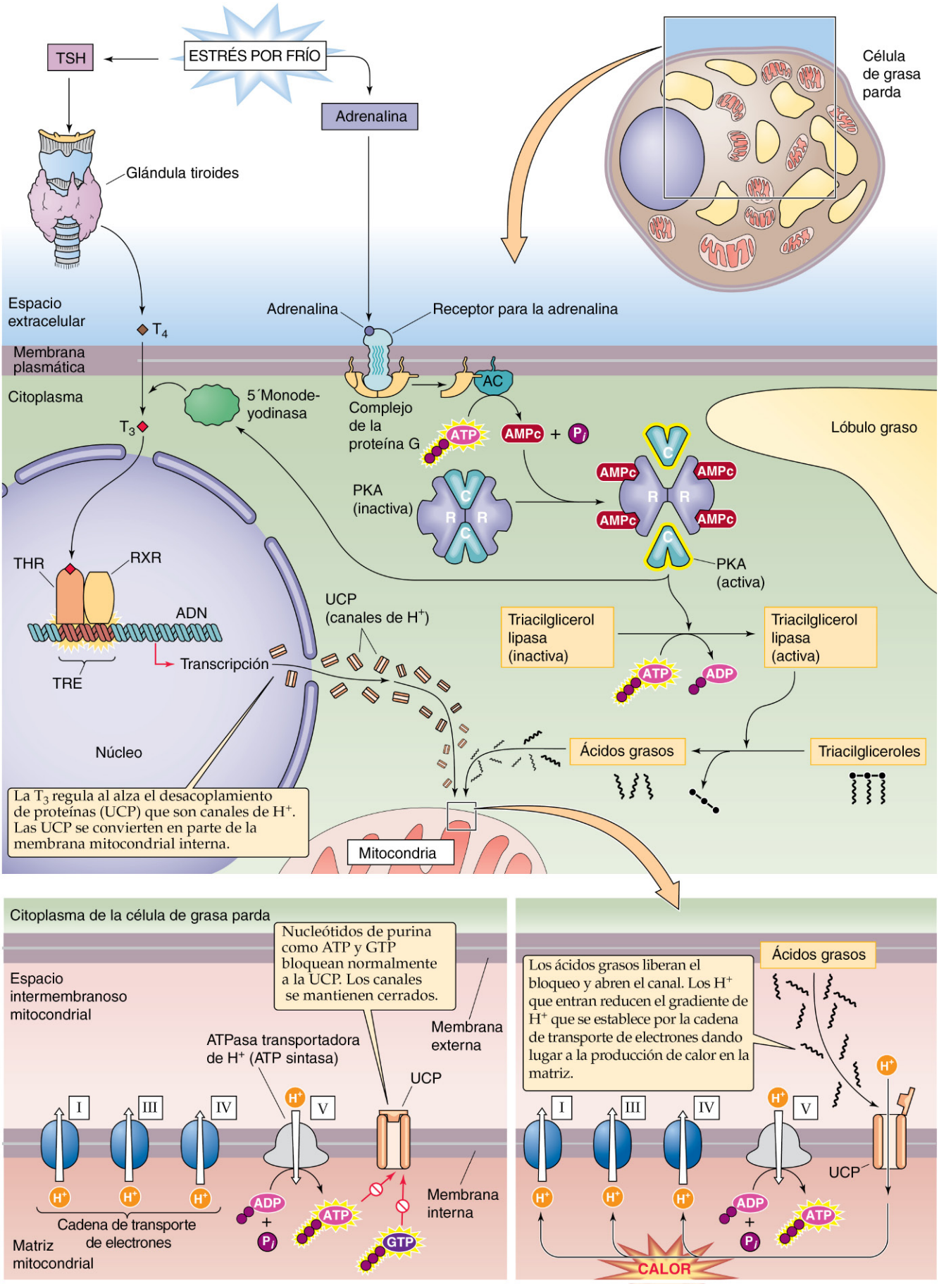
El cuerpo pierde calor hacia el exterior mediante radiación, conducción, convección y evaporación (v. págs. 1196-1197). La importancia relativa de estos procesos depende de las circunstancias. Por ejemplo, el lactante pasa al nacer desde un medio cálido y líquido a otro frío y seco. Así pues, la evaporación es la fuente más importante de pérdida de calor en el parto, y más tarde, cuando se seca la piel del recién nacido, el calor corporal se pierde principalmente por otros medios. El recién nacido es particularmente propenso al estrés térmico debido a algunos factores predisponentes de importancia: 1) un área de superficie cutánea grande en relación con la masa (o volumen), y en particular la gran área de superficie y el elevado flujo sanguíneo de la cabeza; 2) la limitada capacidad para generar calor mediante termogénesis por escalofríos; 3) el deficiente aislamiento térmico frente al medio externo proporcionado por el tejido adiposo, y 4) la carencia de ajustes conductuales, como cambiarse de ropa o desplazarse a entornos más favorables (v. págs. 1223-1225).

A pesar de estos factores, el recién nacido posee una serie de mecanismos para resistir la hipotermia, como las respuestas vasomotoras que desvían la sangre calentada hacia o desde la superficie cutánea y la **termogénesis sin escalofríos,** un proceso que ocurre principalmente en la grasa parda (fig. 57-6). El estrés por frío desencadena una elevación de las concentraciones de TSH y adrenalina.

Figura 57-6 Termogénesis sin escalofríos en la grasa parda. AC, adenilato-ciclasa; P_i, fósforo inorgánico; PKA, proteína-cinasa A; RXR, receptor de retinoide X; THR, receptor de hormona tiroidea; TRE, elemento de respuesta tiroideo.

booksmedicos.org

booksmedicos.org



© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

La **TSH** estimula la liberación de hormonas tiroideas, sobre todo de T_4 (v. pág. 1006). La **adrenalina,** actuando en paralelo en la grasa parda, activa a la 5′/3′-monodeyodinasa responsable de la conversión periférica de la T_4 circulante en la triyodotironina más activa (T_3; v. págs. 1009-1010). La T_3 actúa localmente en la grasa parda para desacoplar la oxidación mitocondrial de la fosforilación y por tanto aumenta la producción de calor.

La **grasa parda** difiere de la blanca porque tiene una densidad alta de mitocondrias; los citocromos en estas mitocondrias le dan a la grasa su tonalidad parda. Los recién nacidos tienen cifras relativamente elevadas de grasa parda en el cuello y en la línea media de la parte superior de la espalda. En la grasa parda la T_3 generada localmente regula al alza a una proteína denominada proteína 1 de desacoplamiento (**UCP1;** conocida inicialmente con termogenina). Esta proteína es un canal de H^+ situado en la membrana mitocondrial interna. Normalmente los nucleótidos de purina intracelulares (p. ej., ATP, GDP) inhiben a la UCP1. Sin embargo, la adrenalina, actuando a través de la vía del AMPc, activa a la lipasa que libera AG de los triacilgliceroles. Estos AG mitigan la inhibición del canal de H^+ y aumentan su conducción de protones. En consecuencia, los protones generados por el transporte electrónico entran en la mitocondria a través de la UCP1, con lo cual se disipa el gradiente de H^+ necesario para la sintasa de ATP translocadora de H^+ (v. pág. 118). De este modo, la mitocondria en la grasa parda puede generar calor sin producir energía útil en forma de ATP. La oxidación de los AG en la grasa parda genera unas 27 kcal/kg de peso al día, contribuyendo a una fracción importante de la elevada tasa metabólica por masa del recién nacido.

El recién nacido moviliza glucosa y ácidos grasos poco después del parto

Metabolismo de los hidratos de carbono La eliminación de la circulación placentaria en el momento del parto significa que el recién nacido tiene ahora la necesidad de ingerir y digerir sus propios alimentos. Sin embargo, puede que no empiece a mamar hasta pasadas unas 6 horas. Durante la última parte de la vida fetal los glucocorticoides favorecen una rápida acumulación de glucógeno a través de su acción sobre la sintetasa de glucógeno. El recién nacido utiliza la glucogenólisis en sus primeras horas de vida para movilizar los depósitos hepáticos de glucógeno y liberar de este modo glucosa hacia el torrente sanguíneo. Las dos enzimas necesarias para degradar el glucógeno hepático, la fosforilasa y la glucosa-6-fosfatasa (v. pág. 1182), están presentes en el feto pero no adquieren actividad hasta poco después del parto.

El recién nacido agota las reservas hepáticas de glucógeno en las primeras 12 horas de vida y por tanto es propenso a desarrollar hipoglucemia si se demoran las tomas. Los depósitos de glucógeno en el músculo cardíaco son 10 veces mayores que en el adulto, y los del músculo esquelético unas 3 a 5 veces los del adulto, pero el feto utiliza principalmente el glucógeno almacenado en estos tejidos para conseguir glucosa para su uso local. El efecto neto es que durante el primer día de vida fetal pueden disminuir las concentraciones sanguíneas de glucosa hasta 40 a 50 mg/dl, si bien aumentan hasta alcanzar prácticamente los valores del adulto una vez que la nutrición se vuelve la adecuada.

Los lactantes nacidos de **madres diabéticas** corren un riesgo muy alto de desarrollar hipoglucemias graves (es decir, <40 mg/dl). Una glucemia materna elevada se traduce en cifras de glucemia fetales altas, condicionando una hiperplasia de células β en los islotes pancreáticos fetales e hiperinsulinismo en el feto. Las cifras de insulina permanecen altas después del parto, lo que conlleva una hipoglucemia sintomática extrema. Las cifras de glucemia suelen alcanzar su punto más bajo a las pocas horas tras el parto y empiezan a recuperarse espontáneamente en las 6 horas siguientes.

Incluso en un recién nacido normal, las cifras de glucemia bajas en el período posnatal inmediato conducen a un descenso en las concentraciones sanguíneas de **insulina** (v. págs. 1035-1050) y a un aumento recíproco de las de **glucagón** (v. págs. 1050-1053). Este medio hormonal promueve una liberación neta de glucosa desde el hígado. El glucagón actúa en el hígado a través del AMPc para estimular la glucogenólisis, para inhibir la síntesis de glucógeno, para estimular la gluconeogénesis y para iniciar la síntesis de algunas enzimas gluconeogénicas. Todas estas acciones promueven la formación de glucosa para liberarla al torrente sanguíneo (v. fig. 51-12). A diferencia de lo que ocurre en el adulto, donde la fosforilación es el principal mecanismo para la regulación de enzimas implicadas en el metabolismo del glucógeno, en el feto la *concentración* relativa de las enzimas puede ser más importante.

La **adrenalina** también favorece la movilización de glucosa (v. fig. 58-9) en el período posnatal inmediato y utiliza la misma vía del AMPc que el glucagón. La hipoxia, la hipoglucemia y la hipotermia estimulan la liberación de adrenalina desde la médula suprarrenal.

Metabolismo de las grasas El feto almacena unos 500 g de grasa (es decir, cerca del 15% del peso corporal) durante los 2 últimos meses de la gestación, lo cual constituye una fuente importante de energía para el recién nacido. La disminución de la glucemia justo después del parto eleva las concentraciones de glucagón y de adrenalina, lo cual estimula a la lipasa sensible a hormonas en el tejido adiposo a través del AMPc (v. pág. 1182). Esta lipasa rompe los triacilgliceroles en glicerol y AG, que entrarán en el torrente sanguíneo. El hígado puede captar glicerol y a la larga sintetizar glucosa (es decir, gluconeogénesis). N57-7 El hígado también puede captar AG y generar cuerpos cetónicos, que son importantes para que el recién nacido pueda enfrentarse al agotamiento de las reservas de glucógeno.

Tasa metabólica La tasa metabólica del recién nacido, expresada por kilogramo de peso, es mucho mayor que la del adulto. Durante el primer año de vida el lactante en crecimiento tiene una tasa metabólica en reposo diaria de unas 55 kcal/kg, la cual es prácticamente el doble que el valor de 30 kcal/kg para un adulto joven sano. El lactante presenta al nacer unas necesidades calóricas diarias de 100 a 120 kcal/kg, que disminuirán hasta 90 a 100 kcal/kg hacia el final del primer año de vida. La diferencia entre las necesidades calóricas y la tasa metabólica en reposo representa las calorías gastadas en la actividad física y el crecimiento.

La leche materna de una madre con una dieta equilibrada satisface todas las necesidades nutricionales del lactante durante los primeros meses de vida

El recién nacido está en un equilibrio nutricional completo al nacer, siempre y cuando la dieta de la madre sea la correcta durante la gestación. La nutrición natural del recién nacido durante los primeros días de vida es el **calostro** (una sustancia seudoláctea secretada por las glándulas mamarias) y más tarde la **leche materna** (v. la composición de dichas sustancias en la tabla 56-7), y el aparato gastrointestinal del recién nacido es capaz de digerir ambas con suma facilidad. La American Academy of Pediatrics recomienda una lactancia materna exclusiva durante los 6 primeros meses de vida, complementándola a continuación con el consumo de otros alimentos al menos hasta que el niño cumpla 1 año de vida. El calostro y la leche materna satisfacen todas las necesidades

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N57-7 Gluconeogénesis con glicerol como material de partida

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

Como se señalaba en el texto, los hepatocitos pueden captar glicerol y usarlo en la gluconeogénesis. Como se señala en la figura 58-6*B,* tras captar el glicerol los hepatocitos pueden usar un proceso dividido en tres pasos para convertir el glicerol (destacado por un fondo de color rosa en la rama izquierda de la figura) a gliceraldehído-3-fosfato. El primer paso es utilizar la glicerol-cinasa para convertir el glicerol y la ATP en **L-glicerol-3-fosfato** y ADP. El segundo paso es usar la glicerol-3-fosfato deshidrogenasa (más dinucleótido de nicotinamida y adenina oxidado [NAD^+]) para oxidar el L-glicerol-3-fosfato a **dihidroxiacetona-fosfato** (más NAD reducido [NADH] + H^+). El tercer paso es usar la triosa fosfato isomerasa para isomerizar la dihidroxiacetona fosfato a **gliceraldehído-3-fosfato.**

Los hepatocitos pueden usar el gliceraldehído-3-fosfato para generar glucosa. El primer paso es usar la aldolasa para combinar el gliceraldehído-3-fosfato y la dihidroxiacetona-fosfato (generado en el segundo paso del gliceraldehído-3-fosfato) con el fin de generar **fructosa-1,6-bifosfato.** El segundo paso es sortear la reacción de la fosfofructocinasa de la glucólisis usando la fructosa-1,6-bifosfatasa para generar **fructosa-6-fosfato.** El tercer paso es usar la fosfoglucoisomerasa para isomerizar la fructosa-6-fosfato a **glucosa-6-fosfato.** Finalmente, la glucosa-6-fosfatasa en el retículo endoplásmico sortea la reacción de la glucocinasa de la glucólisis para convertir la glucosa-6-fosfato en **glucosa.** El glucagón estimula la producción de fructosa-1,6-bifosfatasa y glucosa-6-fosfatasa.

BIBLIOGRAFÍA

Nelson DL, Cox MM. Lehninger Principles of Biochemistry. 3rd ed. New York: Worth Publishers; 2000.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

nutricionales del recién nacido si el lactante está alimentándose con leche materna, y si el estado de salud de la madre es el adecuado. Además, tanto el calostro como la leche materna aportan contribuciones importantes al estado inmunitario del recién nacido. Ambas contienen concentraciones elevadas de inmunoglobulina A (o secretora) dirigida contra bacterias y virus, y también contienen macrófagos. La leche materna contiene factores que favorecen el crecimiento de los lactobacilos, los cuales colonizan el colon y pueden proteger al lactante frente a ciertas cepas virulentas de *Escherichia coli*.

Si la ingesta de hierro en la dieta de madre es adecuada durante la gestación los depósitos hepáticos de **hierro** del lactante serán adecuados para la hematopoyesis durante los 6 a 9 meses siguientes al alumbramiento.

El **calcio** de la leche materna puede satisfacer las necesidades del lactante para una osificación rápida de los huesos y los dientes. Aunque el aporte de calcio no suele representar un problema por sí mismo, se necesita **vitamina D** para que el intestino pueda absorber adecuadamente el calcio (v. págs. 1065-1067). Los suplementos de vitamina D pueden ser necesarios si el recién nacido o la madre no se exponen lo suficiente a la luz del sol como para generar vitamina D en la piel (v. pág. 1064). La suplementación también puede ser necesaria en lactantes alimentados con leche artificial y en aquellos que hayan nacido prematuramente. Los lactantes con déficit de vitamina D pueden desarrollar **raquitismo** (v. cuadro 52-2) con rapidez. N57-8

El recién nacido corre un riesgo especial de desarrollar desequilibrios hídricos y acidobásicos

El recién nacido normalmente pierde el 6-10% de su peso corporal durante la primera semana de vida, lo cual refleja un descenso del volumen intersticial y del intravascular. Al cabo de aproximadamente una semana la tasa de ingesta de líquido comienza a superar a la tasa de pérdidas y los lactantes a término casi recuperan el peso con el que nacieron a la semana y media.

El agua corporal total del recién nacido supone cerca del 75% del peso corporal comparado con el 60% en los varones y el 50% en las mujeres (v. tabla 5-1). Una vez alcanzado el estado de equilibrio, el recambio diario de agua corporal supone unos 100 a 120 ml/kg (es decir, 3 a 4 veces mayor que en el adulto). Cerca de un tercio de esta pérdida de líquido ocurre a través de la piel y la respiración, mientras que los otros dos tercios se pierden por la orina y las heces. Es posible que pasen desapercibidas variaciones importantes en las pérdidas de líquidos que sufren los recién nacidos por el ambiente, por la gran proporción entre el área de superficie y la masa del recién nacido y por su incapacidad para acceder al agua por sus propios medios. De este modo, cambios pequeños en el equilibrio entre la ingesta y la pérdida de líquidos pueden conducir a trastornos rápidos e intensos de los compartimentos de líquidos corporales, lo cual precisará de una gestión cuidadosa.

La inmadurez de los **riñones** del recién nacido complica la cosa aún más. Por ejemplo, la tasa de filtración glomerular (FG; v. pág. 739) extremadamente baja al nacer aumenta rápidamente durante las 2 primeras semanas de vida. Sin embargo, incluso cuando se normaliza para el área de superficie corporal, la FG no alcanza los valores del adulto hasta aproximadamente el año de edad, en parte porque el flujo sanguíneo renal durante dicho tiempo aumenta desde el 5% al 20% del gasto cardíaco. Además, el recién nacido deshidratado muestra una capacidad limitada para conservar el líquido porque la capacidad de concentración de los riñones (es decir, la osmolaridad máxima de la orina de unos 450 mOsm) es sustancialmente menor que la del adulto (de unos 1.200 mOsm). Esta diferencia refleja la presencia de asas de Henle más cortas y concentraciones de urea bajas en el intersticio medular hasta que los recién nacidos ingieren proteínas.

Los recién nacidos generan una carga mayor de ácidos no volátiles (v. pág. 821) que el adulto debido a que su tasa metabólica es relativamente alta. Además, la inmadurez de los riñones neonatales con respecto a la excreción de ácidos los colocan en riesgo de desarrollar acidosis metabólica (v. pág. 635).

Las respuestas inmunitarias y humorales comienzan en las fases iniciales del desarrollo del feto

Los **anticuerpos** maternos desempeñan un cometido crucial en la protección del lactante, tanto intraútero como varios meses después del parto.

Feto La placenta transporta activamente anticuerpos pequeños de inmunoglobulina G (IgG) desde la madre al niño, de manera que las cifras de IgG fetales son incluso mayores que las de la madre. Estos anticuerpos de IgG maternos evitan infecciones por virus y algunas bacterias. Sin embargo, los anticuerpos de IgA (presente principalmente en las secreciones), IgE e IgM no atraviesan la placenta en cantidades apreciables y por lo general el bebé presenta cifras muy bajas de estas otras inmunoglobulinas.

El feto empieza a desarrollar sus propias capacidades inmunitarias en etapas muy precoces del desarrollo. Sin embargo, como está aislado de los antígenos, el sistema inmunitario fetal no fabrica grandes cantidades de anticuerpos. No obstante, puede responder ante infecciones intrauterinas generando anticuerpos IgM. Además, el feto también empieza a producir otras proteínas que le ayudan a protegerse frente a otras infecciones bacterianas y virales. Entre ellas están: 1) componentes de la vía del **complemento**; 2) la **lisozima,** una enzima que se encuentra en secreciones como las lágrimas y el moco y que digiere las paredes de bacterias y hongos, y el 3) **interferón-γ,** producido por los linfocitos T y que activa a los linfocitos B, los macrófagos y las células endoteliales.

Neonato El feto no solo presenta cifras prenatales elevadas de IgG materna, sino que el recién nacido recibe cantidades copiosas de anticuerpos de IgA en el calostro y la leche materna. Sin embargo, las concentraciones sanguíneas de IgG *materna* disminuyen progresivamente y las cifras de esta inmunoglobulina en la sangre del lactante alcanzan un valor mínimo hacia los 3 meses de edad. Tras este tiempo, la producción de anticuerpos de IgG por parte del propio lactante condiciona un aumento gradual de esta inmunoglobulina. Sin embargo, incluso al año de vida, los valores de IgG, así como los de IgA, IgM e IgE, solamente son la mitad de los valores en el adulto.

Los anticuerpos obtenidos de la madre intraútero protegen al feto frente a la mayoría de las enfermedades infantiles, como **difteria, sarampión** y **poliomielitis.** La persistencia de anticuerpos en valores suficientes como para conferir protección varía considerablemente de una enfermedad a otra. Por ejemplo, los anticuerpos antisarampión maternos son tan persistentes que las vacunaciones contra esta enfermedad fallan a menudo si se llevan a cabo antes de que el lactante tenga 15 meses de vida. Por el contrario, los anticuerpos maternos frente a la **tos ferina** generalmente son inadecuados para proteger al lactante más allá de 1 a 2 meses. El lactante recibe normalmente su primara vacuna DTaP (difteria, tétanos y tos ferina activada) y su primera vacunación para la poliomielitis a los 2 meses de vida.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N57-8 Escorbuto en los lactantes

Colaboración de Ervin Jones

La **vitamina C** (**ácido ascórbico;** v. tabla 45-3) es necesaria para la síntesis de hidroxiprolina en colágeno y condroitina sulfato en el cartílago, el hueso y otros tejidos conjuntivos. El recién nacido nace habitualmente con reservas suficientes de vitamina C y recibe cantidades adecuadas de esta vitamina con la leche materna. El lactante puede desarrollar escorbuto cuando la leche materna o la leche artificial es deficiente en vitamina C, lo cual podría prevenirse administrando a la madre o al lactante suplementos de vitamina C. El **escorbuto** es una enfermedad que se manifiesta por lesiones en la piel y en las mucosas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

La inmadurez de los sistemas orgánicos y la fragilidad de los mecanismos homeostáticos en los recién nacidos prematuros exacerban los riesgos posnatales

La Organización Mundial de la Salud define al **lactante prematuro** como aquel que nace antes de las 37 semanas desde la última regla de la madre, comparado con la normalidad que supone las 40 semanas (v. pág. 1142). Prácticamente todos los retos de salud a los que se enfrentan los recién nacidos son mucho más graves en situaciones de prematuridad o de restricción del crecimiento intrauterino (v. cuadro 57-1), situaciones por tanto que se asocian a menores probabilidades de supervivencia. Estos problemas reflejan en general una inmadurez de ciertos órganos (p. ej., pulmones, intestinos, hígado, riñones) o de los mecanismos homeostáticos (p. ej., termorregulación). N57-9

BIBLIOGRAFÍA

La lista de referencias está disponible en www.StudentConsult.com.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N57-9 Problemas de la prematuridad

Colaboración de Ervin Jones

Parámetros del plasma sanguíneo

Como los sistemas respiratorio y renal regulan el **pH sanguíneo** (v. ecuación 28-27), las variaciones en cualquiera de los dos sistemas pueden conducir a fluctuaciones sustanciales del pH sanguíneo en el lactante prematuro. Además, la prematuridad suele asociarse a hipoglucemia, hipocalcemia, hiperbilirrubinemia e hipoproteinemia (reflejando la inmadurez del hígado).

Respiración

Un gran número de alvéolos maduros comienza a aparecer relativamente tarde en la gestación (v. pág. 1156). De modo similar, los neumocitos alveolares de tipo II empiezan a producir cantidades sustanciales de surfactante inmediatamente antes del término normal de la gestación. Como resultado, los lactantes prematuros tienen una capacidad vital y una capacidad residual funcional disminuidas. Cuanto mayor sea el grado de prematuridad, mayor será la incidencia y la mortalidad del **síndrome de dificultad respiratoria del lactante** (v. cuadro 57-2). Aparte de tener estos problemas con la mecánica pulmonar, los recién nacidos prematuros también son propensos a padecer dificultades con el control ventilatorio. Por ejemplo, los lactantes con un peso al nacer <1.500 g tienen una incidencia alta de **apnea recurrente** (es decir, cese de la respiración durante >20 segundos o lo suficientemente largas como para producir cianosis o bradicardia; v. en la fig. 23-6*A* el mecanismo mediante el cual la hipoxia puede producir bradicardia).

Función gastrointestinal

La prematuridad predispone al recién nacido a desarrollar **enterocolitis necrosante,** en la cual la isquemia intestinal da lugar a inflamación y muerte de la mucosa o incluso de la totalidad de la pared intestinal. Determinados factores de estrés, como la asfixia o la hipotermia, pueden desencadenar este cuadro. Además, los sistemas digestivo y de absorción, especialmente de los lípidos, pueden ser inadecuados en el lactante prematuro. Como la vitamina D es una vitamina liposoluble imprescindible para la absorción del Ca^{2+} (v. la descripción que empieza en la pág. 1065), los lactantes prematuros corren un riesgo especial de desarrollar **raquitismo.**

Hígado

El lactante inmaduro nace con unas reservas inadecuadas de glucógeno hepático esenciales para mantener unas cifras plasmáticas adecuadas de glucosa en las primeras horas de vida extrauterina. La síntesis hepática inadecuada de factores de la coagulación (v. tabla 18-4) puede aumentar el riesgo de hemorragia.

Riñones

La inmadurez conduce a un deterioro de la totalidad de la función renal. Afecta al flujo sanguíneo renal, la FG y la función tubular. La alteración de la capacidad de concentración da lugar a pérdidas altas de agua por la orina. Además, una edad gestacional baja se asocia a niveles elevados de pérdidas de agua insensibles porque la piel es fina, el tejido subcutáneo es inadecuado y la proporción entre superficie y volumen es muy grande. De este modo, el equilibrio hídrico supone un problema importante en el lactante prematuro. Los prematuros también corren más riesgo que los lactantes a término de desarrollar acidosis.

Hematopoyesis

El lactante prematuro corre más riesgo de desarrollar **anemia.** El recién nacido a término tiene una concentración de Hb relativamente alta (14 a 20 g/dl) y también del hematocrito (43 al 63%). La cifra de Hb disminuye normalmente de forma lenta durante los primeros meses de vida debido a una disminución de la hematopoyesis y posteriormente aumenta de manera gradual durante la infancia. El valor mínimo de la concentración de Hb es más notorio en los lactantes prematuros por dos motivos. En primer lugar, el lactante prematuro nace con aproximadamente 2 g/dl de Hb menos que su homólogo a término. En segundo lugar, tiene una capacidad hematopoyética reducida debido, al menos en parte, a una disminución de las reservas de hierro.

Temperatura corporal

Los recién nacidos prematuros tienen dificultades para mantener una temperatura adecuada, de manera que la temperatura corporal tiende a acercarse a la temperatura ambiente. En una habitación relativamente fría la temperatura corporal de un recién nacido puede descender hasta los 30 °C. Por dicho motivo, el pediatra que trata a un lactante prematuro lo colocará en una **incubadora** que le proporcionará un medio térmico neutro (v. pág. 1196) y que mantendrá la temperatura corporal interna del lactante (v. págs. 1193-1194) cercana a los 37 °C. Cuanto más inmaduro sea el recién nacido (es decir, cuanto menor sea el tamaño del cuerpo y mayor el cociente entre superficie y volumen) mayor deberá ser la temperatura de la incubadora para mantener la temperatura central correcta del lactante.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

BIBLIOGRAFÍA

Libros y revisiones

Ballard PL. Hormonal regulation of pulmonary surfactant. Endocrine Rev 1989;10:165-81.

Benirschke K. Normal embryologic development. In: Moore TR, Reiter RC, Rebar RW, Baker VV, editors. Gynecology and Obstetrics: A Longitudinal Approach. New York: Churchill Livingstone; 1993. p. 37-53.

Fouron J-C, Skoll A. Fetal cardiovascular physiology and response to stress conditions. In: Reece A, Hobbins J, editors. Medicine of the Fetus and Mother. Philadelphia: WB Saunders; 1998. p. 115-30.

Polin RA, Fox WW, Abman SH, editors. Fetal and Neonatal Physiology. 3rd ed. Philadelphia: Saunders; 2004.

Rudolph AM: Congenital Diseases of the Heart: Clinical-Physiological Considerations, Armonk, NY, 2, 2001.

Strang LB. Fetal lung liquid: Secretion and reabsorption. Physiol Rev 1991;71:991-1016.

Artículos de revista

Avery ME, Mead J. Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease. Am J Dis Child 1959;97:517.

Fahed AC, Gelb BD, Seidman JG, Seidman CE. Genetics of congenital heart disease: The glass half empty. Circ Res 2013;112:707-20.

Gluck K, Kulovich M. Lecithin-sphingomyelin ratios in amniotic fluid in normal and abnormal pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1973;115:539-46.

Goldenberg RL, Cutter GR, Hoffman HJ, et al. Intrauterine growth retardation: Standards for diagnosis. Am J Obstet Gynecol 1989;161:271-7.

Gross I. Regulation of fetal lung maturation. Am J Physiol 1990;259:L337-44.

Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. Pediatrics 1972;50:515-25.

Teitel DF, Iwamoto HS, Rudolph AM. Changes in the pulmonary circulation during birth-related events. Pediatr Res 1990;27:372-8.

Wilkening RB, Meschia G. Fetal oxygen uptake, oxygenation, and acid-base balance as a function of uterine blood flow. Am J Physiol 1983;244:H749-55.

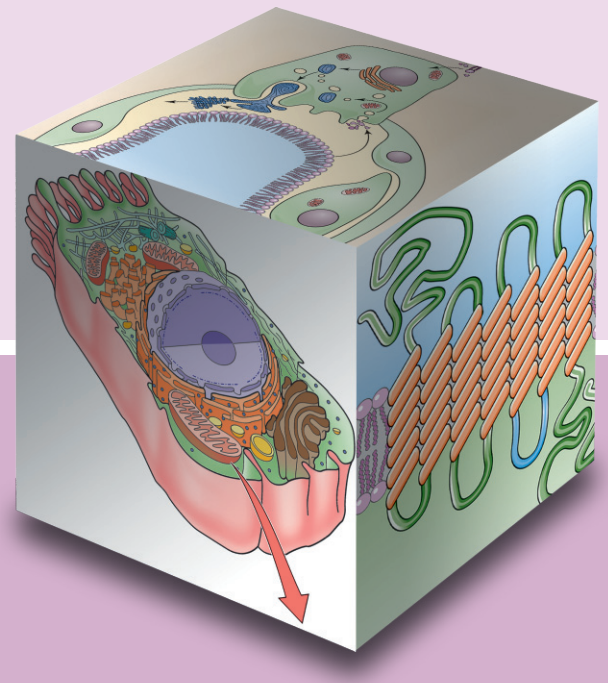
booksmedicos.org

booksmedicos.org

SECCIÓN X

FISIOLOGÍA DE LA VIDA COTIDIANA

Capítulo 58 Metabolismo, pág. 1170
Capítulo 59 Regulación de la temperatura corporal, pág. 1193
Capítulo 60 Fisiología del ejercicio y ciencias del deporte, pág. 1204
Capítulo 61 Fisiología ambiental, pág. 1223
Capítulo 62 Fisiología del envejecimiento, pág. 1235



booksmedicos.org

booksmedicos.org

CAPÍTULO 58

METABOLISMO

Gerald I. Shulman y Kitt Falk Petersen

El metabolismo abarca todas las reacciones químicas de las células del cuerpo, necesarias para mantener la vida. Estos procesos químicos permiten al cuerpo crecer, reproducirse, mantener su estructura y responder a los cambios que se produzcan en su entorno. Estos procesos pueden ser **anabólicos,** en los cuales la energía se utiliza para formar sustancias como proteínas o ácidos nucleicos, o **catabólicos,** en los que se degradan sustancias orgánicas mediante la respiración celular para extraer energía con la que mantener procesos celulares como la biosíntesis, el transporte de moléculas o iones a través de las membranas celulares, o la locomoción. Un joven sedentario sano de 70 kg necesita 2.100 kcal (~30 kcal/kg de peso corporal) N58-1 para mantener el metabolismo en reposo durante un día; esta cantidad se conoce como **tasa metabólica en reposo (TMR).** El número de calorías aumenta al incrementar la actividad, en presencia de enfermedades o de otros factores estresantes. Por ejemplo, la tasa metabólica puede duplicarse o triplicarse al exponerse a un ambiente frío, o aumentar hasta 10 veces durante un ejercicio intenso. La **tasa metabólica basal (TMB)** es un término clínico para el metabolismo medido en condiciones estandarizadas, en las que el sujeto: 1) ha dormido bien durante toda una noche; 2) ha estado en ayunas durante 12 horas; 3) se encuentra en un entorno de temperatura neutra (v. pág. 1196); 4) ha descansado físicamente durante 1 hora, y 5) está libre de estímulos psíquicos y físicos. En los adultos la TMB (*unidades:* kilocalorías por hora y por metro cuadrado de superficie corporal) es aproximadamente un 5% superior en los hombres que en las mujeres y se reduce con la edad. La TMB es inferior a la TMR.

La regulación del metabolismo energético en los humanos requiere una compleja interacción entre los nutrientes ingeridos, las hormonas y los intercambios de sustratos entre los distintos órganos para mantener un aporte continuo y adecuado de combustible en todos los órganos del cuerpo. Dado que la adquisición de energía por parte del cuerpo es intermitente, mientras que el gasto de energía es constante, el cuerpo necesita almacenar y posteriormente repartir la energía de un modo cuidadosamente coordinado. La insulina (v. págs. 1035-1050) es la principal hormona que organiza este intercambio y distribución de sustratos entre los tejidos, tanto en presencia de alimentos como en ayunas. El glucagón (v. págs. 1050-1053), las catecolaminas (v. págs. 1030-1031), el cortisol (v. págs. 1018-1026) y la hormona del crecimiento (v. págs. 990-995) participan de forma esencial en la regulación energética en situaciones de necesidad inmediata de energía, como sucede durante el ejercicio, en condiciones de estrés o como respuesta a la hipoglucemia. Los principales órganos implicados en la homeostasis energética son: 1) el hígado, que normalmente es el principal productor de glucosa, N58-2 2) el cerebro, que en situaciones de ayuno es el principal consumidor de glucosa, y 3) el músculo y el tejido adiposo, que como respuesta a la insulina acumulan energía en forma de glucógeno y grasa, respectivamente.

El objetivo de este capítulo es revisar la forma en que los humanos utilizan la energía y las formas en las que el cuerpo gestiona sus depósitos de energía cuando dispone de alimento, en ayunas y durante el ejercicio.

FORMAS DE ENERGÍA

Prácticamente toda la energía que mantiene a los humanos procede, de forma directa o indirecta, de la degradación y liberación de la energía almacenada en los enlaces carbono-carbono creados en las plantas durante la fotosíntesis. La celulosa, que es la principal forma de esta energía almacenada en la biosfera, consta de polímeros de glucosa unidos por enlaces β-1,4 que los humanos no pueden digerir (v. págs. 914-915). Sin embargo, los rumiantes pueden degradar la celulosa a glucosa porque poseen bacterias productoras de celulasa en su tubo digestivo. Los humanos obtienen la energía a partir del alimento en tres formas: 1) hidratos de carbono; 2) proteínas, y 3) lípidos. Además, cada forma consta de unidades básicas: monosacáridos (glucosa, fructosa y galactosa) en el caso de los hidratos de carbono, aminoácidos en el de las proteínas y ácidos grasos en el de los lípidos.

Los **hidratos de carbono,** que en el cuerpo existen principalmente en forma de glucosa, contienen 4,1 kcal/g de energía. Su principal forma de almacenamiento es el **glucógeno,** un polímero de glucosa (10^6 a 10^8 Da) que consta de moléculas de glucosa unidas mediante enlaces α-1,4 en las porciones rectas del polímero (fig. 58-1) y enlaces α-1,6 en los puntos de ramificación comunes (v. fig. 45-3). Prácticamente todas las células del cuerpo almacenan glucógeno; las mayores concentraciones se observan en el hígado y el músculo. Las células almacenan el glucógeno en gránulos citoplasmáticos, que también contienen las enzimas necesarias para sintetizarlo y degradarlo. El glucógeno es sumamente hidrofílico, ya que contiene entre 1 y 2 g de agua por gramo de glucógeno, y por ello actúa como un depósito de glucosa fácilmente accesible que no afecta a la presión osmótica del espacio intracelular. Sin embargo, esta envoltura acuosa del glucógeno lo convierte en una forma relativamente ineficaz de almacenar energía, ya que solo aporta entre 1 y 2 kcal por cada gramo de glucógeno *hidratado,* en lugar de los 4,1 g teóricos de hidrato de carbono *seco.* A diferencia de las otras posibles formas de almacenar energía (lípidos y proteínas), el hígado puede degradar rápidamente el glucógeno mediante la glucogenólisis para aportar glucosa al cerebro durante una hipoglucemia. De forma parecida, el músculo puede degradar rápidamente el glucógeno a glucosa-6-fosfato (G6P) para aportar

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N58-1 La ley de Kleiber

Colaboración de Edward Masoro, Emile Boulpaep y Walter Boron

Un gramo de tejido de un pequeño mamífero tiene una mayor tasa metabólica en reposo (TMR; v. pág. 1170) que la misma masa de tejido de un mamífero mayor (p. ej., un humano). Al representar gráficamente la producción de calor frente al peso corporal para cinco órdenes de magnitud, Max Kleiber demostró que la tasa metabólica (en kcal/día) no es proporcional al peso corporal (en kg), sino al peso corporal elevado a la potencia ¾.

La **alometría** es el estudio de la forma en que el cuerpo se relaciona con distintos parámetros biológicos (p. ej., tasa metabólica, parámetros anatómicos).

BIBLIOGRAFÍA

Kleiber M. Body size and metabolic rate. Physiol Rev 1947;27(4):511-41.

N58-2 La función de los riñones en la homeostasis energética

Colaboración de Kitt Petersen y Gerald Shulman

Aunque los riñones también pueden producir glucosa mediante la gluconeogénesis, su contribución neta a la producción total de glucosa en todo el cuerpo suele ser inferior al 10%, salvo en situaciones de ayuno prolongado, en las que puede contribuir hasta en un 30-40%.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

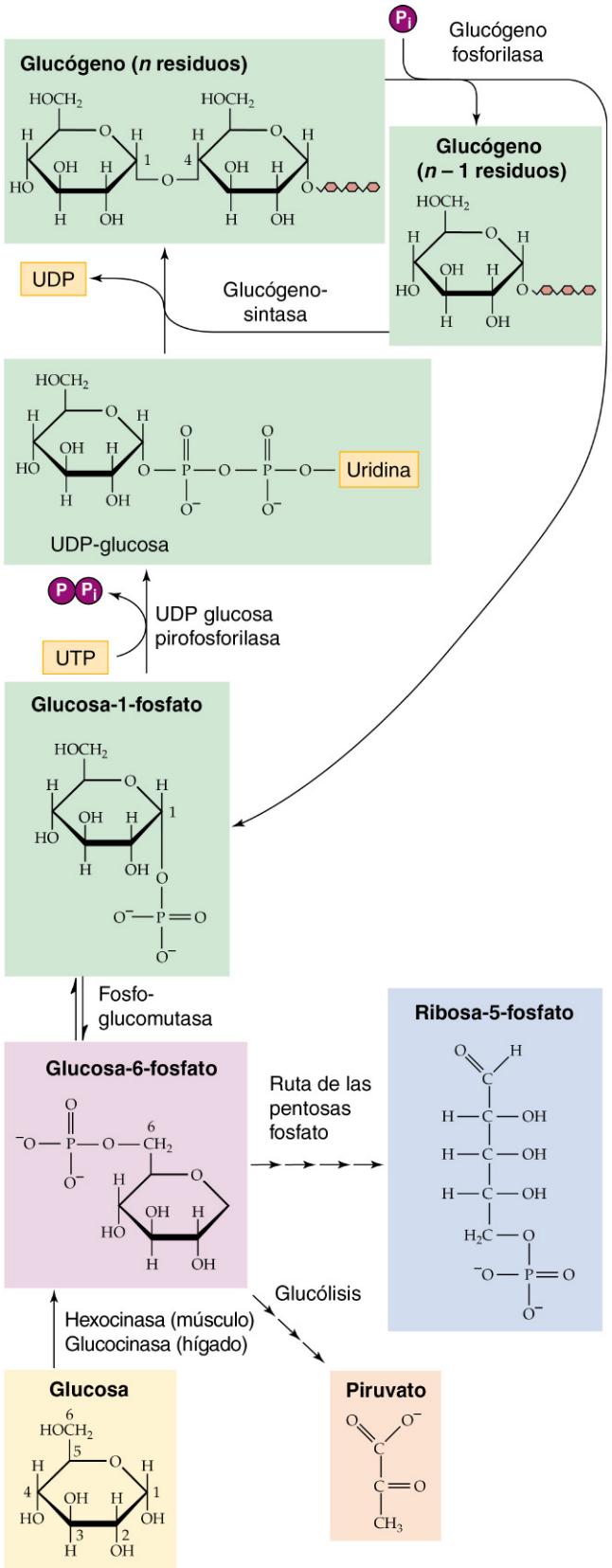


Figura 58-1 Síntesis de glucógeno y glucogenólisis. Tras entrar en la célula hepática o de músculo esquelético, la glucosa es inmediatamente fosforilada a G6P, que puede tener tres destinos: glucólisis, degradación mediante la ruta de las pentosas fosfato **N58-16** o síntesis de glucógeno. La glucogenólisis produce directamente G1P, y por tanto no es simplemente la inversa de la síntesis de glucógeno. UDP, uridina-difosfato; UTP, uridina-trifosfato.

TABLA 58-1 Energía de los depósitos del cuerpo

COMPUESTO	PESO (kg)	DENSIDAD ENERGÉTICA (kcal/g)	ENERGÍA (kcal)
Glucógeno	0,7	1,5*	1.050
Proteínas	9,8/2 = 4,9†	4,3	21.000
Lípidos	14	9,4	131.600

*Densidad de energía aproximada del glucógeno hidratado.
†Dado que solo la mitad de esa proteína puede movilizarse como fuente de combustible, el rendimiento total se reduce a unas 21.000 kcal.

la energía necesaria para efectuar un esprint de gran intensidad en condiciones anaeróbicas.

El hígado normalmente contiene entre 75 y 100 g de glucógeno, pero puede almacenar hasta 120 g (8% de su peso) en forma de glucógeno. El músculo almacena glucógeno en concentraciones mucho menores (1-2% de su peso). Sin embargo, debido a su mayor masa, el músculo esquelético posee el mayor almacén de glucógeno del cuerpo (300-400 g). **N58-3** Un humano normal que pese 70 kg tiene hasta 700 g de glucógeno (~1% de su peso corporal). De este modo, la energía total almacenada en el cuerpo en forma de glucógeno puede ser casi 3.000 kcal (tabla 58-1); esto es solo una pequeña parte de la que se almacena en forma de lípidos, y bastaría para mantener el metabolismo en reposo durante algo menos de un día y medio, asumiendo una eficacia del 100%. Aun así, los depósitos de hidratos de carbono son esenciales, ya que ciertos tejidos, sobre todo el cerebro, dependen en gran medida de los hidratos de carbono como combustible. A pesar de que el músculo contiene el mayor almacén de glucógeno del cuerpo, esta reserva de glucógeno no puede contribuir directamente a la glucosa plasmática como respuesta a una hipoglucemia, dado que el músculo carece de glucosa-6-fosfatasa (G6Pasa), que es necesaria para convertir la G6P procedente de la glucogenólisis en glucosa. En su lugar, la principal función del glucógeno muscular es aportar energía a nivel local para la contracción muscular durante un ejercicio intenso.

Las **proteínas** son polímeros lineales de L-aminoácidos (fig. 58-2) que tienen una estructura molecular general de $^{+}H_3N$–HC(R)–COO^{-}. Los 20 aminoácidos que se incorporan a las proteínas emergentes durante la traducción de ARNm se diferencian entre sí por sus distintos grupos funcionales R. En las proteínas maduras hay muchos otros aminoácidos presentes, entre ellos el ácido γ-carboxiglutámico, la hidroxilisina, la 4-hidroxiprolina y la 3-hidroxiprolina. Sin embargo, estos aminoácidos proceden de la modificación postraduccional de aminoácidos que ya estaban en la cadena polipeptídica. En los α-aminoácidos el grupo amino ($-NH_3^{+}$), el grupo carboxilo ($-COO^{-}$) y el grupo R se unen al átomo de carbono central o α. En las proteínas los aminoácidos están enlazados entre sí mediante enlaces peptídicos que unen el grupo α-amino de un aminoácido con el grupo α-carboxilo de otro. Nueve de los aminoácidos se denominan **aminoácidos esenciales** (tabla 58-2) porque el cuerpo no puede sintetizarlos en cantidades suficientes para mantener el crecimiento y las funciones a un ritmo normal. Por ello debemos obtener estos aminoácidos a partir de la dieta.

Las proteínas contienen 4,3 kcal/g, aproximadamente lo mismo que los hidratos de carbono. Un humano normal que pese 70 kg, con un 14% de proteínas (9,8 kg) —de las cuales solo alrededor de la mitad se encuentran disponibles como fuente de energía—, podría almacenar unas 21.000 kcal (v. tabla 58-1) en forma de proteína disponible, que podrían aportar energía para unos 10 días.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N58-16 La ruta de las pentosas-fosfato (o derivación de la hexosa-monofosfato)

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

En la figura 58-1 se menciona que la glucosa-6-fosfato (G6P) tiene tres posibles destinos principales. La serie de reacciones *anabólicas* resumida en esta figura convierte la G6P en glucógeno. La ruta glucolítica resumida en la figura 58-6*A* es una ruta *catabólica* que convierte la G6P en piruvato. El tercer destino **(la ruta de la pentosa-fosfato)** es otra serie de reacciones catabólicas que convierten la G6P en ribosa-5-fosfato.

La ruta de la pentosa-fosfato origina dos productos principales, NADPH y ribosa-5-fosfato. La célula puede utilizar los equivalentes de reducción del **NADPH** (es decir, «moneda» energética) para reducir los dobles enlaces en la síntesis de ácidos grasos y esteroides, procesos que consumen energía. Estas reacciones son especialmente importantes en tejidos como el hígado, el tejido adiposo, la glándula mamaria y la corteza suprarrenal. Es importante apreciar que la célula no puede utilizar NADH para crear NADPH; por ello, la ruta de la pentosa-fosfato es fundamental. El segundo producto de la vía, la **ribosa-5-fosfato,** es importante para sintetizar ribonucleótidos, que son especialmente relevantes para el crecimiento y la regeneración tisular. La ruta de la pentosa-fosfato consta de cuatro reacciones, de las cuales la primera y la tercera consisten en convertir $NADP^+$ en NADPH y H^+.

Si la célula no utiliza la ribosa-5-fosfato para producir ribonucleótidos la convierte en **fructosa-6-fosfato** mediante una compleja serie de reacciones. Esta secuencia de reacciones (es decir, de glucosa-6-fosfato a ribosa-5-fosfato y de esta a fructosa-6-fosfato) sortea o constituye una «derivación» con respecto a la conversión de G6P en fructosa-6-fosfato, que en condiciones normales sería catalizada por la fosfoglucosa isomerasa (v. fig. 58-6*A*). Por esta razón, a la ruta de la pentosa-fosfato también se la llama **derivación de la hexosa-monofosfato.**

No obstante, hay que tener en cuenta que la derivación no permite a la célula generar dos moléculas de NADPH sin coste alguno. Es necesario que tres moléculas de G6P ($3 \times 6 = 18$ carbonos) pasen por la derivación de la hexosa-monofosfato para generar seis moléculas de NADPH ($3 \times 2 = 6$), además de dos moléculas de fructosa-6-fosfato ($2 \times 6 = 12$ carbonos), un único gliceraldehído-3-fosfato ($1 \times 3 = 3$ carbonos) y tres moléculas de CO_2 que proceden de una reacción de descarboxilación en la ruta de la pentosa fosfato ($3 \times 1 = 3$ carbonos). Si esas tres moléculas de glucosa hubieran seguido la ruta clásica de la glucólisis, habrían generado $3 \times 2 = 6$ ATP y 6 NADH netos (v. tabla 58-3). Sin embargo, si esas mismas tres moléculas de glucosa siguen la ruta de la pentosa fosfato el resultado neto serían solo cinco ATP, solo cinco NADH, pero seis NADPH. De este modo, la célula cede tan solo un ATP y un NADH a cambio de generar seis NADPH; no parece un mal trato para la célula.

BIBLIOGRAFÍA

Nelson DL, Cox MM. Lehninger Principles of Biochemistry. 3rd ed. New York: Worth Publishers; 2000.

Voet D, Voet JG. Biochemistry. 2nd ed. New York: Wiley; 1995.

N58-3 Supercompensación de glucógeno

Colaboración de Kitt Petersen y Gerald Shulman

El ejercicio induce un aumento en la expresión de GLUT4 en el músculo esquelético, lo cual conduce a una mayor captación de glucosa y acumulación de glucógeno, estimuladas por la insulina. El efecto desaparece a las 40 horas después del ejercicio. De esta forma, cuando se agota el glucógeno a consecuencia del ejercicio, la ingesta de hidratos de carbono incrementa la acumulación de glucógeno, fenómeno conocido como **supercompensación.** En situaciones de supercompensación (p. ej., una comida rica en hidratos de carbono después de un ejercicio intenso), los atletas pueden aumentar el contenido en glucógeno del músculo hasta alcanzar un 3% del peso corporal (en vez del 1% habitual mencionado en el texto).

Al impedir la supercompensación en ratas tras un ejercicio intenso administrándoles una comida pobre en hidratos de carbono, el aumento en la expresión de GLUT4 se prolonga considerablemente (66 horas frente a 40 horas tras el ejercicio).

BIBLIOGRAFÍA

Garcia-Roves PM, Han D-H, Song Z, et al. Prevention of glycogen supercompensation prolongs the increase in muscle GLUT4 after exercise. Am J Physiol Endocrinol Metab 2003;285:E729-36.

Ren J-M, Semenkovich CF, Gulve EA, et al. Exercise induces rapid increases in GLUT4 expression, glucose transport capacity, and insulin-stimulated glycogen storage in muscle. J Biol Chem 1994;269:14396-401.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

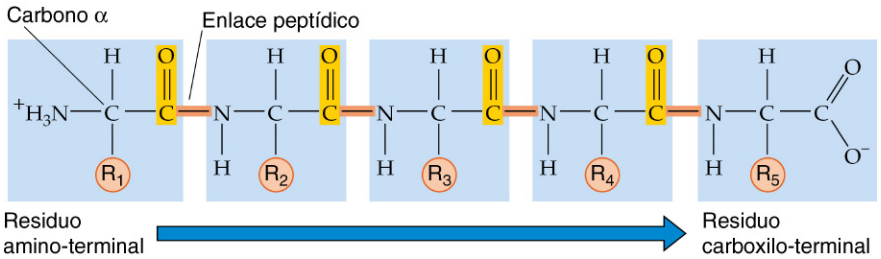


Figura 58-2 Estructura de las proteínas. La composición química de R determina la identidad del aminoácido.

TABLA 58-2 α-Aminoácidos esenciales y no esenciales

ESENCIALES	NO ESENCIALES
Fenilalanina	Alanina
Histidina	Arginina
Isoleucina	Asparagina
Leucina	Aspartato
Lisina	Cisteína
Metionina	Glicina
Treonina	Glutamato
Triptófano	Glutamina
Valina	Prolina
	Serina
	Tirosina

A diferencia de los hidratos de carbono, las proteínas no actúan principalmente como reserva de energía en los humanos, sino que cumplen otras importantes funciones estructurales y funcionales. Las proteínas estructurales forman la piel, el colágeno, los ligamentos y los tendones. Entre las proteínas funcionales se encuentran enzimas que catalizan reacciones, filamentos musculares como la miosina y la actina y varias hormonas. El cuerpo está constantemente degradando las proteínas a aminoácidos y viceversa, lo que permite a las células variar su conformación proteica según cambian las necesidades. De este modo, no sorprende saber que el catabolismo de las proteínas solo haga un pequeño aporte (mucho menos del 5%) a los requisitos energéticos normales en reposo. Por el contrario, en situaciones de inanición, cuando se han agotado las reservas de hidratos de carbono, el catabolismo proteico puede aportar hasta el 15% de la energía necesaria para mantener las demandas metabólicas en reposo, al actuar como el principal sustrato de la gluconeogénesis (v. pág. 1176).

En un humano adulto con una dieta que le permita mantener su peso, los aminoácidos procedentes de las proteínas ingeridas reponen aquellas proteínas que han sido oxidadas durante el recambio proteico diario normal. Una vez se han cumplido estas necesidades, el cuerpo primero oxida el exceso de aminoácidos a CO_2 y luego convierte el resto en glucógeno o **triglicéridos (TG).**

Los **lípidos** constituyen la forma más concentrada de almacenar energía, ya que contienen de media 9,4 kcal/g. Los lípidos son sustancias procedentes de la dieta, solubles en disolventes orgánicos pero no en agua, que suelen adoptar la forma de TG (fig. 58-3*A*). El tubo digestivo degrada los TG ingeridos (v. págs. 925-927) dando lugar a **ácidos grasos (AG)** y *sn*2-monoglicéridos (v. fig. 58-3*B*). Los AG están compuestos por cadenas de carbono largas (14-24 átomos de carbono) con un terminal carboxilo y pueden estar *saturados* con átomos de hidrógeno o *insaturados* (es decir, los dobles enlaces pueden conectar uno o varios pares de átomos de carbono). Cuando están completamente saturados los AG suelen adoptar la forma general $CH_3–(CH_2)_n–COOH$ (v. fig. 58-3*C*).

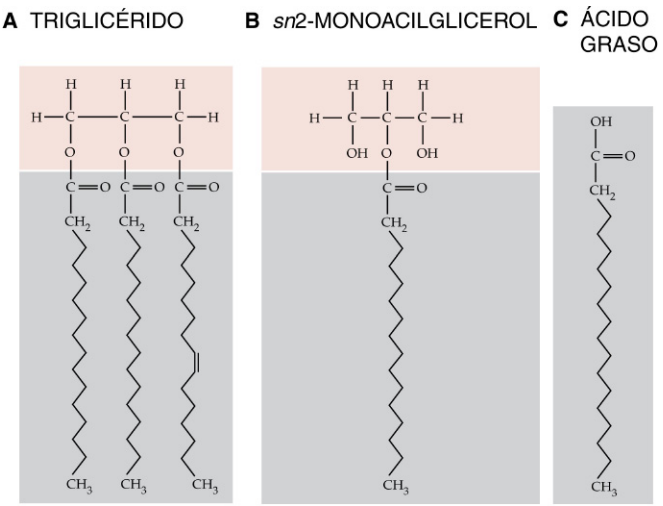


Figura 58-3 Estructura de los TG y los AG.

A diferencia del glucógeno y las proteínas, la grasa se almacena en un ambiente no acuoso, por lo que su rendimiento energético se acerca mucho a las teóricas 9,4 kcal/g de TG. Esta mayor eficacia de almacenamiento energético que ofrece la grasa es crucial para la existencia humana, ya que permite una mayor movilidad y favorece la supervivencia durante las hambrunas. Por tanto, aunque los humanos disponen de dos grandes reservorios de posible energía (proteína y grasa), la grasa actúa como la principal fuente de combustible disponible. La mayoría de los depósitos de grasa del cuerpo se encuentran en las capas de tejido adiposo subcutáneo, aunque también hay grasa en menor medida en los depósitos musculares y viscerales (más profundos) en los sujetos obesos. Así, un humano normal de 70 kg de peso con un 20% de grasa (14 kg) tiene 131.600 kcal de energía almacenada en su tejido adiposo (v. tabla 58-1). Suponiendo una TMR de 2.100 kcal/día y un 100% de eficacia en la conversión de grasa a energía, la movilización y consiguiente oxidación de toda esta reserva teóricamente podría satisfacer los requisitos metabólicos en reposo de todo el cuerpo durante varias semanas.

BALANCE ENERGÉTICO

El aporte energético del cuerpo es la suma de la energía gastada y la almacenada

La **primera ley de la termodinámica** afirma que la energía no se crea ni se destruye; en un sistema cerrado la energía total es constante. Este concepto se ilustra en la figura 58-4. Los humanos obtienen toda su energía a partir de la comida que ingieren, la almacenan de distintas formas y la gastan de diferentes maneras. En

booksmedicos.org

booksmedicos.org

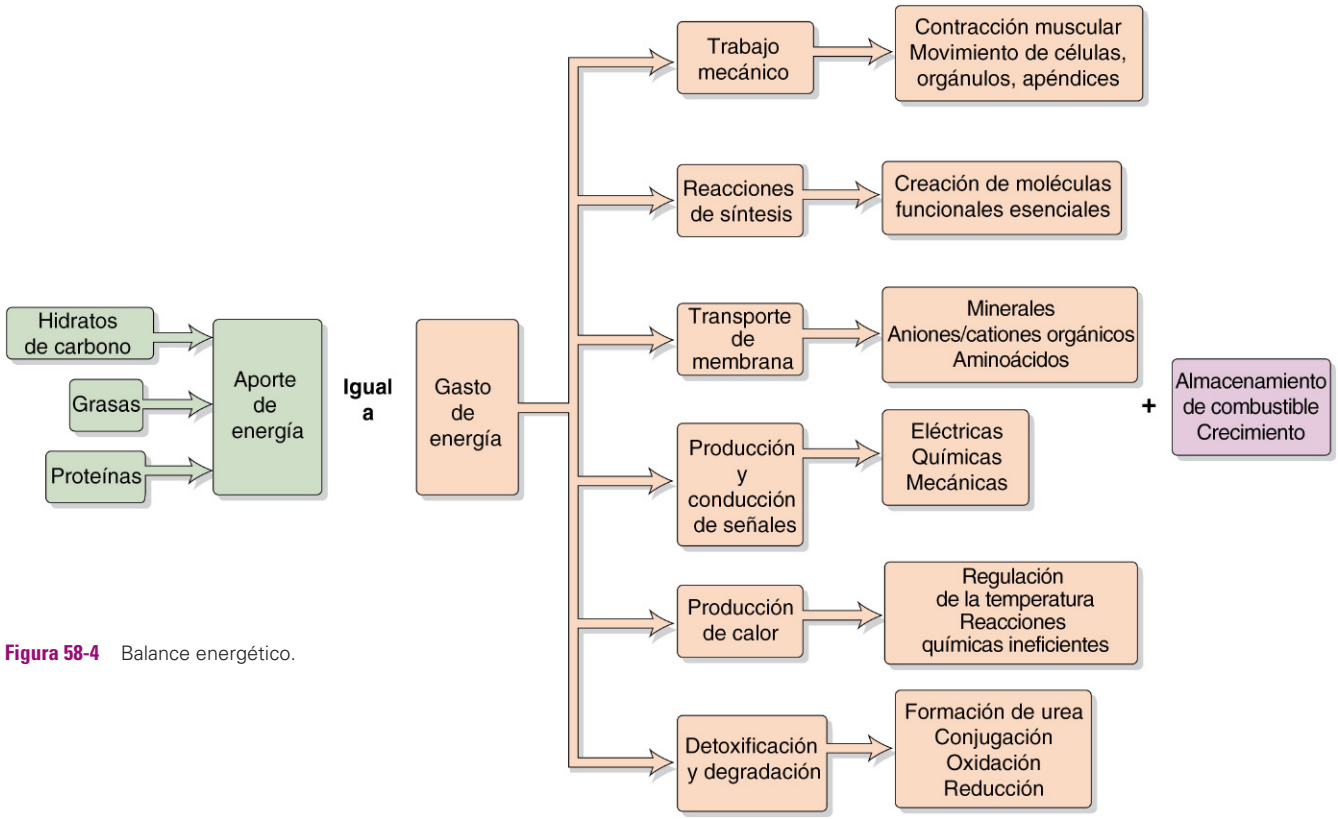


Figura 58-4 Balance energético.

estado estable la ingesta energética debe ser idéntica a la producción energética.

El tubo digestivo degrada los hidratos de carbono (v. págs. 914-915), las proteínas (v. págs. 920-921) y los lípidos (v. pág. 925) ingeridos en elementos más pequeños, y posteriormente los absorbe al torrente sanguíneo para transportarlos a los puntos donde tiene lugar el metabolismo. Por ejemplo, el tubo digestivo reduce los hidratos de carbono ingeridos a azúcares simples (p. ej., glucosa, fructosa), que se transportan a las células hepáticas y musculares, donde se oxidan para liberar energía o se convierten en glucógeno y grasa para almacenarse. La oxidación de combustibles no solo genera energía libre, sino también productos de desecho y calor (energía térmica).

El *aporte* de energía que recibe el cuerpo debe estar equilibrado con la suma de su *gasto* de energía y la energía *almacenada*. Cuando el cuerpo consume más energía de la que gasta, esa persona se encuentra en **balance energético positivo** y engorda. En niños sanos en período de crecimiento este aumento de peso se traduce en un crecimiento de los músculos, los órganos y los huesos. Por el contrario, cuando la energía que se ingiere es menos de la que se gasta, este **balance energético negativo** provoca una pérdida de peso, sobre todo a costa de la grasa y, en menor medida, de las proteínas musculares.

Una persona puede ganar o perder peso manipulando la ingesta o el gasto de energía. La estrategia óptima para favorecer la pérdida de peso incluye tanto aumentar el gasto de energía como reducir la ingesta. En la mayoría de las personas una reducción sustancial de la ingesta energética conlleva un aporte inadecuado de nutrientes, lo que puede afectar al funcionamiento del cuerpo.

El **balance nitrogenado** (la suma algebraica de la *degradación* proteica y la *síntesis* proteica en todo el cuerpo) indica el *cambio* que se produce en los depósitos proteicos del cuerpo. Se estima a partir de la ingesta de proteínas en la dieta y de la excreción de nitrógeno ureico (es decir, urea). Los niños que consumen una dieta equilibrada tienen un balance nitrogenado positivo, ya que almacenan los aminoácidos como proteínas en el proceso del crecimiento. Los pacientes que han sufrido quemaduras o traumatismos suelen presentar un balance nitrogenado negativo debido a la pérdida de masa muscular magra (principalmente músculo).

La ineficacia de las reacciones químicas provoca la pérdida de la energía disponible para los procesos metabólicos

La **segunda ley de la termodinámica** afirma que las transformaciones químicas siempre producen una pérdida de la energía disponible para impulsar los procesos metabólicos, la **energía libre de Gibbs (G).** La energía interna total (E) del cuerpo humano es la suma de la energía libre o disponible (G) más la energía desperdiciada, que se pierde en forma de calor (es decir, el producto de la temperatura absoluta, T, y de la entropía, S):

$$E = G + TS \qquad \textbf{(58-1)}$$

Por ejemplo, cuando se ingiere glucosa, la energía interna total experimenta un pequeño aumento (ΔE). Parte de esta energía se almacenará en forma de glucógeno (ΔG) y otra parte se perderá en forma de calor (T · ΔS). Según la ecuación 58-1, siempre que la temperatura se mantenga constante el cambio en la energía interna total tendrá dos componentes:

$$\underbrace{\Delta E}_{\text{Energía de la glucosa ingerida}} = \underbrace{\Delta G}_{\text{Energía almacenada como glucógeno}} + \underbrace{T \cdot \Delta S}_{\text{Energía perdida como calor}} \qquad \textbf{(58-2)}$$

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

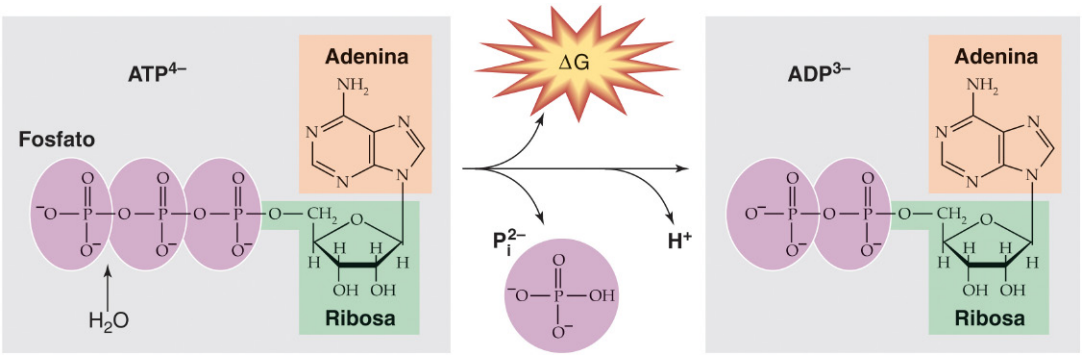


Figura 58-5 Hidrólisis de ATP a ADP, P_i y H^+.

Por tanto, parte del aumento de energía total (ΔE) se almacenará como glucógeno (ΔG). Sin embargo, debido a ineficacias en las reacciones químicas que convierten la glucosa en glucógeno, parte del ΔE se pierde en forma de calor (T · ΔS). Otra manera de formular la segunda ley es afirmando que T · ΔS nunca puede valer cero ni tener un valor negativo, y que las reacciones químicas nunca pueden tener una eficacia del 100%.

Si no se añade *ninguna energía* al cuerpo (es decir, ΔE equivale a cero), la energía libre total del cuerpo debe reducirse (es decir, ΔG será negativo). Este descenso de G equivale al aumento en T · S, lo que refleja las ineficacias inherentes a las transformaciones químicas. Por ejemplo, piense lo que sucedería si se toma 1 mol de glucosa (180 g), se coloca en un calorímetro de bomba de O_2 y se quema totalmente la glucosa a CO_2 y H_2O. Esta combustión produciría 686 kcal en forma de calor, pero no conservaría energía utilizable. Ahora considere lo que sucede cuando el cuerpo quema ese mismo mol de glucosa. A diferencia del calorímetro de bomba, las mitocondrias no solo oxidan la glucosa a CO_2 y H_2O, sino que también conservan parte de la energía libre en forma de ATP. Cada una de las muchas etapas incluidas en la conversión química de glucosa a CO_2 y H_2O aporta una pequeña cantidad de la energía total contenida en la glucosa. La conversión de 1 mol de ADP y fosfato inorgánico (P_i) en 1 mol de ATP en las condiciones existentes en una célula consume unas 11,5 kcal/mol. Por tanto, si una etapa concreta de la oxidación de glucosa libera *al menos* 11,5 kcal/mol podría acompañarse de la síntesis de ATP. La conversión de ADP (que contiene menos energía) en ATP (más energético) retiene la energía en el sistema, conservándola para usarla más tarde. La oxidación celular de 1 mol de glucosa conserva unas 400 kcal de las posibles 686 kcal/mol; las 286 kcal/mol restantes se pierden en forma de calor.

La energía libre, guardada en el ATP en forma de enlaces de alta energía, aporta la energía necesaria para las funciones celulares

El ATP consta de un anillo nitrogenado (adenina), un azúcar de 5 carbonos (ribosa) y tres grupos fosfato (fig. 58-5). Los dos últimos fosfatos están unidos al resto de la molécula por enlaces de alta energía. Sucede lo mismo en un nucleótido relacionado, el GTP. Si se comparan las energías libres de los enlaces fosfato de varias moléculas, se observará que los enlaces de fosfato de alta energía del ATP se encuentran hacia la mitad de la escala de energía libre. De esta forma, en presencia de P_i, el ADP puede aceptar energía procedente de compuestos situados por encima en la escala de energía libre (p. ej., la fosfocreatina), mientras que el ATP puede liberar energía al formar compuestos que se encuentran por debajo en la escala de energía libre (p. ej., G6P). Por tanto, el ATP puede *almacenar* la energía liberada en estas reacciones y *liberar* la energía necesaria para llevar a cabo otras reacciones químicas.

Entre las reacciones químicas realizadas gracias a la conversión de ATP en ADP y P_i se encuentran la formación de puentes entre la actina y la miosina durante la contracción muscular y el bombeo de Ca^{2+} en contra del gradiente electroquímico durante la relajación muscular. N58-4

INTERCONVERSIÓN DE ENERGÍA PROCEDENTE DEL CICLADO ENTRE MOLÉCULAS DE 6 Y 3 CARBONOS

Algunas reacciones metabólicas no son exclusivamente anabólicas ni catabólicas, sino que sirven para interconvertir las estructuras de carbono de las unidades básicas de las principales formas de energía: hidratos de carbono, proteínas y lípidos. Este apartado se centra en dos grandes vías de interconversión: la glucólisis y la gluconeogénesis.

La glucólisis convierte la molécula de glucosa de 6 carbonos en dos moléculas de 3 carbonos de piruvato

La degradación de glucosa en piruvato (fig. 58-6*A*) puede producirse en presencia de O_2 (glucólisis aeróbica) o en ausencia de O_2 (glucólisis anaeróbica). Este proceso produce 47 kcal de energía libre por mol de glucosa. De esta energía la célula puede retener la suficiente para producir directamente 2 moles de ATP por cada mol de glucosa (tabla 58-3), incluso sometida a la relativa ineficacia de las condiciones anaeróbicas. En condiciones *aeróbicas,* la mitocondria puede generar tres o cinco moléculas de ATP adicionales por cada molécula de glucosa a partir de dos moléculas **reducidas** de **nicotinamida-adenina-dinucleótido (NADH).** N58-5 Las células que contienen pocas mitocondrias (p. ej., fibras musculares de contracción rápida; v. págs. 249-250) o que carecen de ellas (como los eritrocitos N58-6) dependen exclusivamente de la glucólisis anaeróbica para obtener energía.

Figura 58-6 Glucólisis y gluconeogénesis. **A,** En color verde se resaltan las tres enzimas que catalizan las reacciones esencialmente irreversibles de la glucólisis. Estas enzimas están sometidas a regulación alostérica. **B,** En color azul se resaltan los tres desvíos de la gluconeogénesis que sortean los tres pasos irreversibles de la glucólisis. Entre los precursores para la gluconeogénesis se encuentran aminoácidos (en el ejemplo alanina), piruvato y lactato. La flecha verde indica estimulación. NAD^+/NADH, formas oxidada y reducida de nicotinamida-adenina-dinucleótido, respectivamente.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N58-4 Hidrólisis del ATP

Colaboración de Kitt Petersen y Gerald Shulman

Aunque la conversión de ATP en ADP y P_i suele denominarse reacción de hidrólisis, ya que la representación tradicional es $ATP + H_2O \rightarrow ADP + P_i + H^+$, en realidad la reacción tiene lugar en dos fases. La primera suele consistir en la transferencia de una parte del grupo fosfato a una molécula intermediaria, aumentando así el contenido en energía libre del intermediario. La segunda fase consiste en desplazar la fracción del fosfato, que libera P_i y energía. En cambio, las verdaderas reacciones de hidrólisis simplemente liberan calor, que no puede retenerse para impulsar procesos químicos.

N58-6 Glóbulos rojos

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

Como se explica en las páginas 434-435 del texto, los eritrocitos maduros carecen de todo tipo de orgánulos, incluidas las mitocondrias. De la glucosa que absorben, el 90% se somete a **glucólisis** para obtener ATP. El 10% restante sigue la **ruta de las pentosas-fosfato** (v. fig. 58-1), también conocida como derivación de la hexosa-monofosfato o vía del fosfogluconato, para producir NADPH (es decir, equivalentes de reducción) así como azúcares de 5 carbonos.

N58-5 NADH/NAD^+ frente a NADPH/$NADP^+$

Colaboración de Alisha Bouzaher

El NADH y el NAD^+ son, respectivamente, las formas reducida y oxidada de la nicotinamida-adenina-dinucleótido (NAD) y estrechamente relacionados con ellos se encuentran el NADPH y el $NADP^+$, las formas reducida y oxidada de la nicotinamida-adenina-dinucleótido-fosfato (NADP). Las coenzimas NADH y NADPH constan de dos nucleótidos unidos por sus grupos fosfato por un enlace fosfoanhídrido. El NADPH se distingue estructuralmente del NADH por el grupo fosfato adicional situado en el anillo ribosa del nucleótido, que permite a diferentes enzimas interactuar de forma preferente con una de las dos moléculas.

La concentración celular total de NAD^+/NADH (10^{-5} M) es 10 veces mayor que la de $NADP^+$/NADPH (10^{-6} M). La proporción entre la forma oxidada y la reducida de estas coenzimas ofrece una perspectiva de la actividad metabólica de la célula. Una elevada proporción NAD^+/NADH favorece la transferencia al NAD^+ de un grupo hidruro procedente de un sustrato para formar NADH, la forma reducida de la molécula y agente oxidante. Por tanto, el NAD^+ es muy prevalente en las vías de reacciones catabólicas, en las que los equivalentes de reducción (hidratos de carbono, grasas y proteínas) transfieren protones y electrones al NAD^+. NADH actúa como transportador de energía, transfiriendo electrones de una reacción a otra. En cambio, la proporción $NADP^+$/NADPH es baja, lo que favorece la transferencia de un grupo hidruro a un sustrato, oxidando el NADPH a $NADPH^+$. De este modo, el NADPH se usa como agente reductor en reacciones anabólicas, sobre todo en la biosíntesis de ácidos grasos.

BIBLIOGRAFÍA

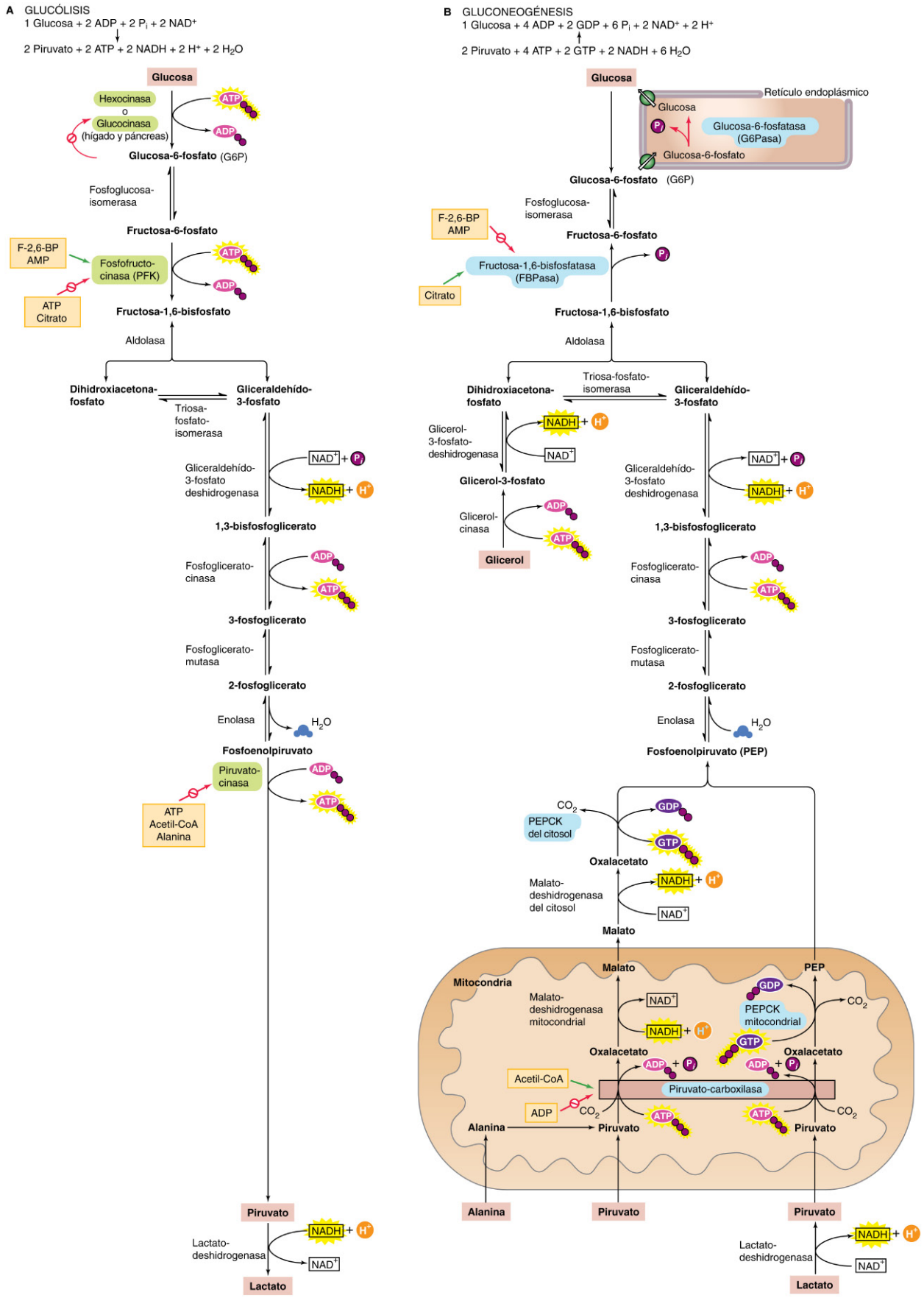
Nelson DL, Cox MM. Lehninger Principles of Biochemistry. 6th ed. New York: WH Freeman; 2012.

Wikipedia. s.v. Nicotinamide adenine dinucleotide. Última modificación el 8 de mayo de 2015. http://en.wikipedia.org/wiki/Nicotinamide_adenine_dinucleotide. Consultado el 15 de mayo de 2015.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org



© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

TABLA 58-3 Producción de ATP a partir de la glucólisis*

REACCIÓN	VARIACIÓN DE ATP POR CADA GLUCOSA
Glucosa → G6P	−1
Fructosa-6-fosfato → fructosa-1,6-bisfosfato	−1
2 × (1,3-bisfosfoglicerato) → 2 × (3-fosfoglicerato)	+2
2 × fosfoenolpiruvato → 2 × piruvato	+2
	+2 netos

*En condiciones anaeróbicas la glucólisis (que tiene lugar en el citosol) produce dos moléculas de lactato y dos moléculas de ATP por cada molécula de glucosa. En condiciones aeróbicas el metabolismo de la glucosa no se dirige a la producción de lactato, por lo que se obtiene una ganancia neta de dos moléculas de NADH por cada molécula de glucosa. La fosforilación oxidativa de cada molécula de NADH producirá 1,5 o 2,5 moléculas de ATP, dependiendo del sistema de lanzadera que use la célula para transferir los equivalentes de reducción del citosol a la mitocondria. N58-15 Por tanto, en condiciones aeróbicas, la glucólisis de una molécula de glucosa genera dos moléculas de ATP directamente, además de otras tres o cinco moléculas de ATP mediante la fosforilación oxidativa de las dos moléculas de NADH, lo que da un total de cinco o siete moléculas de ATP por cada molécula de glucosa. Este rendimiento se resume en las dos primeras filas de la tabla 58-4.

Hace aproximadamente un siglo y medio, Pasteur observó que la glucólisis producida por levaduras era más rápida en condiciones anaeróbicas que en condiciones aeróbicas. N58-7 Este **efecto Pasteur** refleja los esfuerzos de la célula por mantener una $[ATP]_i$ constante, controlando el ritmo con el que la glucólisis degrada glucosa para producir ATP. La clave es la **regulación alostérica** de las enzimas que catalizan las tres reacciones de la vía glucolítica, que son esencialmente irreversibles: la **hexocinasa** (o glucocinasa en el hígado y el páncreas), la **fosfofrutocinasa (PFK)** y la **piruvato-cinasa** (destacada en verde en la fig. 58-6*A*). En todos los casos, ya sea el producto directo de la reacción (es decir, la G6P en el caso de la hexocinasa) o los productos metabólicos derivados (p. ej., ATP en el caso de las otras dos), inhibe la enzima. Si la glucólisis superase temporalmente las necesidades celulares de ATP, la acumulación de productos ralentizaría la glucólisis. La introducción de O_2 activa el ciclo del ácido cítrico (v. pág. 1185), que aumenta la $[ATP]_i$, inhibe la PFK y la piruvato cinasa y ralentiza la glucólisis.

En condiciones anaeróbicas las células convierten piruvato en lactato, lo que se acompaña de una acumulación de H^+ o **acidosis láctica.** A su vez, esta acidosis obstaculiza la contracción muscular al reducir el pH de las células musculares, lo que puede provocar calambres musculares e inhibir las enzimas glucolíticas clave necesarias para la síntesis de ATP. Por ello, el mantenimiento de la actividad del músculo esquelético depende del metabolismo aeróbico del piruvato, así como de los AG.

La gluconeogénesis convierte precursores no hexosas en la molécula de glucosa de 6 carbonos

La gluconeogénesis es fundamental para la vida, ya que el cerebro y los **tejidos anaeróbicos** (elementos formes de la sangre [eritrocitos, leucocitos], médula ósea y médula renal) normalmente dependen de la glucosa como principal fuente de combustible. Las necesidades diarias de glucosa para el cerebro de un adulto son de aproximadamente 120 g, lo que supone la mayor parte de los 180 g de glucosa que produce el hígado. La gluconeogénesis tiene lugar principalmente en el hígado, aunque la corteza renal hace una pequeña contribución. Durante un ayuno prolongado (2-3 meses), el riñón puede asumir hasta el 40% de la producción total de glucosa.

Aunque la glucólisis convierte la glucosa en piruvato (v. fig. 58-6*A*) y la gluconeogénesis convierte el piruvato en glucosa (v. fig. 58-6*B*), la gluconeogénesis no es simplemente el proceso inverso de la glucólisis. El equilibrio termodinámico de la glucólisis está muy sesgado hacia la formación de piruvato (es decir, el ΔG es muy negativo). Por ello, a diferencia de la glucólisis, la gluconeogénesis requiere energía, ya que consume cuatro moléculas de ATP, dos de GTP y dos de NADH por cada molécula de glucosa formada. La mayor parte de la disminución de ΔG en la glucólisis tiene lugar en tres pasos esencialmente irreversibles que se indican mediante flechas simples en la figura 58-6*A*. La gluconeogénesis evita estas tres reacciones glucolíticas irreversibles de gran ΔG mediante cuatro enzimas: la **piruvato-carboxilasa,** la **fosfoenolpiruvato-carboxicinasa (PEPCK),** la **fructosa-1,6-bisfosfatasa (FBPasa)** y la **G6Pasa** (v. fig. 58-6*B*). Las enzimas que participan en la gluconeogénesis y la glucólisis se encuentran en compartimentos celulares diferentes, para minimizar el ciclado infructuoso de sustratos entre la glucólisis y la gluconeogénesis; las enzimas glucolíticas se encuentran en el citosol, mientras que las enzimas gluconeogénicas se encuentran en las mitocondrias (piruvato carboxilasa) o en la luz del retículo endoplásmico (G6P).

El hígado efectúa la gluconeogénesis captando varios precursores no hexosas y convirtiéndolos en glucosa (v. fig. 58-6*B*). Entre estos se encuentran dos productos derivados de la glucólisis (lactato y piruvato), todos los productos intermedios del ciclo del ácido cítrico, 18 de los 20 aminoácidos y el glicerol. Independientemente del precursor (a excepción del glicerol), en todas las vías se pasa por el **oxalacetato (OA).** El hígado puede convertir **lactato** en piruvato y luego convertir piruvato en OA mediante la **piruvato-carboxilasa,** consumiendo un ATP. De forma similar, el ciclo del ácido cítrico puede convertir todos sus intermediarios en OA. Por último, el hígado puede desaminar todos los aminoácidos (excepto la leucina y la lisina) para producir piruvato, OA o los otros tres intermediarios del ciclo del ácido cítrico (α-cetoglutarato, succinil-coenzima A [CoA] o fumarato). Los principales aminoácidos que participan en la gluconeogénesis son la **alanina** y la **glutamina.** N58-8 La leucina y la lisina no son aminoácidos gluconeogénicos porque su desaminación deriva en acetil-CoA, que no puede generar OA (v. pág. 1185). De forma análoga, los AG no son gluconeogénicos porque su degradación produce casi exclusivamente acetil-CoA. Por el contrario, la leucina y la lisina son aminoácidos **cetogénicos,** porque las células pueden convertir el acetil-CoA en AG (fig. 58-7) o cuerpos cetónicos (v. pág. 1185).

Una vez el hígado ha convertido el precursor en OA, el paso siguiente es la conversión del OA en fosfoenolpiruvato (PEP) por la **PEPCK,** que consume una molécula de GTP (v. fig. 58-6*B*). El hígado puede convertir el PEP en fructosa-1,6-bisfosfato (F-1,6-BP) usando las enzimas glucolíticas a la inversa. El **glicerol,** precursor en la gluconeogénesis, entra en la vía a la altura de la dihidroxiacetona fosfato. La **FBPasa** convierte la F-1,6-BP en fructosa-6-fosfato, y la **G6Pasa** completa la gluconeogénesis al convertir la G6P en glucosa.

Los principales precursores de la gluconeogénesis son: 1) el lactato, que deriva de la glucólisis en el músculo y los tejidos anaeróbicos; 2) la alanina, que deriva principalmente de la glucólisis y de la transaminación de piruvato en el músculo esquelético, y 3) el glicerol, que deriva de la lipólisis en los adipocitos.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N58-7 Regulación alostérica de las enzimas glucolíticas por los productos metabólicos (efecto Pasteur)

Colaboración de Ethan Nadel, Emile Boulpaep y Walter Boron

Como se indica en la página 1176, las tres enzimas que catalizan las reacciones de la vía glucolítica son esencialmente irreversibles, además de estar sometidas a control alostérico.

La **hexocinasa** del músculo (equivalente a la glucocinasa del hígado) cataliza la conversión esencialmente irreversible de glucosa libre en ***G6P*** (v. fig. 58-6*A*) y de esta forma retiene el azúcar en el interior de la célula, permitiendo que acceda a la vía glucolítica. La hexocinasa es *inhibida* por unas concentraciones elevadas del producto de su reacción, la G6P. Así, cuando la concentración de G6P aumenta en exceso, la hexocinasa resulta inhibida de forma transitoria (retroalimentación negativa), lo que reduce el ritmo de producción de G6P y permite recuperar el ritmo de consumo en estado estable.

La enzima **fosfofructocinasa (PFK)** cataliza la conversión esencialmente irreversible de fructosa-6-fosfato en fructosa-1,6 -bisfosfato (v. fig. 58-6*A*). La actividad de la PFK está regulada alostéricamente por el estado de energía celular, aumentando cuando desciende la ***[ATP]$_i$*** (o al aumentar los productos de la degradación del ATP) y viceversa. Además, una concentración elevada de ***citrato*** (que indica que se está suministrando más piruvato al ciclo del ácido cítrico del que puede utilizarse) aumenta la influencia inhibidora del ATP sobre la PFK, ralentizando más aún el ritmo de la glucólisis y enviando la señal de que se han cubierto las demandas energéticas de la célula.

La **piruvato-cinasa** cataliza el último paso de la glucólisis, la transferencia esencialmente irreversible del grupo fosfato del fosfoenolpiruvato (PEP) al ADP, produciendo ATP y piruvato (v. fig. 58-6*A*). Una ***[ATP]$_i$*** elevada reduce la afinidad de la piruvato-cinasa por el PEP, reduciendo el ritmo de reacción a la [PEP]$_i$ habitual. La piruvato-cinasa también es inhibida por el ***acetil-CoA,*** que es la molécula de entrada al ciclo del ácido cítrico y una rica fuente de producción de ATP.

Los inhibidores alostéricos (que se han identificado en ***negrita cursiva***) de las tres enzimas mencionadas son los responsables de la observación hecha por Pasteur (el llamado **efecto Pasteur**) de que la glucólisis es más lenta en condiciones aeróbicas, cuando estos inhibidores alostéricos están presentes en concentraciones elevadas.

N58-8 Aminoácidos gluconeogénicos y cetogénicos

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

Los **18 aminoácidos gluconeogénicos** entran al ciclo del ácido cítrico en los distintos puntos indicados abajo. Los **7 aminoácidos cetogénicos** son convertidos en acetil-CoA o acetoacetato, como se indica a continuación. Por último, hay **5 aminoácidos tanto gluconeogénicos como cetogénicos,** que se indican en rojo abajo.

Aminoácidos gluconeogénicos (18):
- Entrada a la altura del piruvato: Ala, Cys, Gly, Ser, Thr, Trp
- Entrada a la altura del oxalacetato: Asp, Asn
- Entrada a la altura del fumarato: Asp, Phe, Tyr
- Entrada a la altura del succinil-CoA: Ile, Met, Val
- Entrada a la altura del α-cetoglutarato: Arg, Glu, Gln, His, Pro

Aminoácidos cetogénicos (7):
- Entrada a la altura del acetil-CoA: Ile, Leu, Thr
- Entrada a la altura del acetoacetato (lo convierten en acetil-CoA): Leu, Lys, Phe, Trp, Tyr

Tanto gluconeogénicos como cetogénicos (5):
Ile, Phe, Thr, Trp, Tyr

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

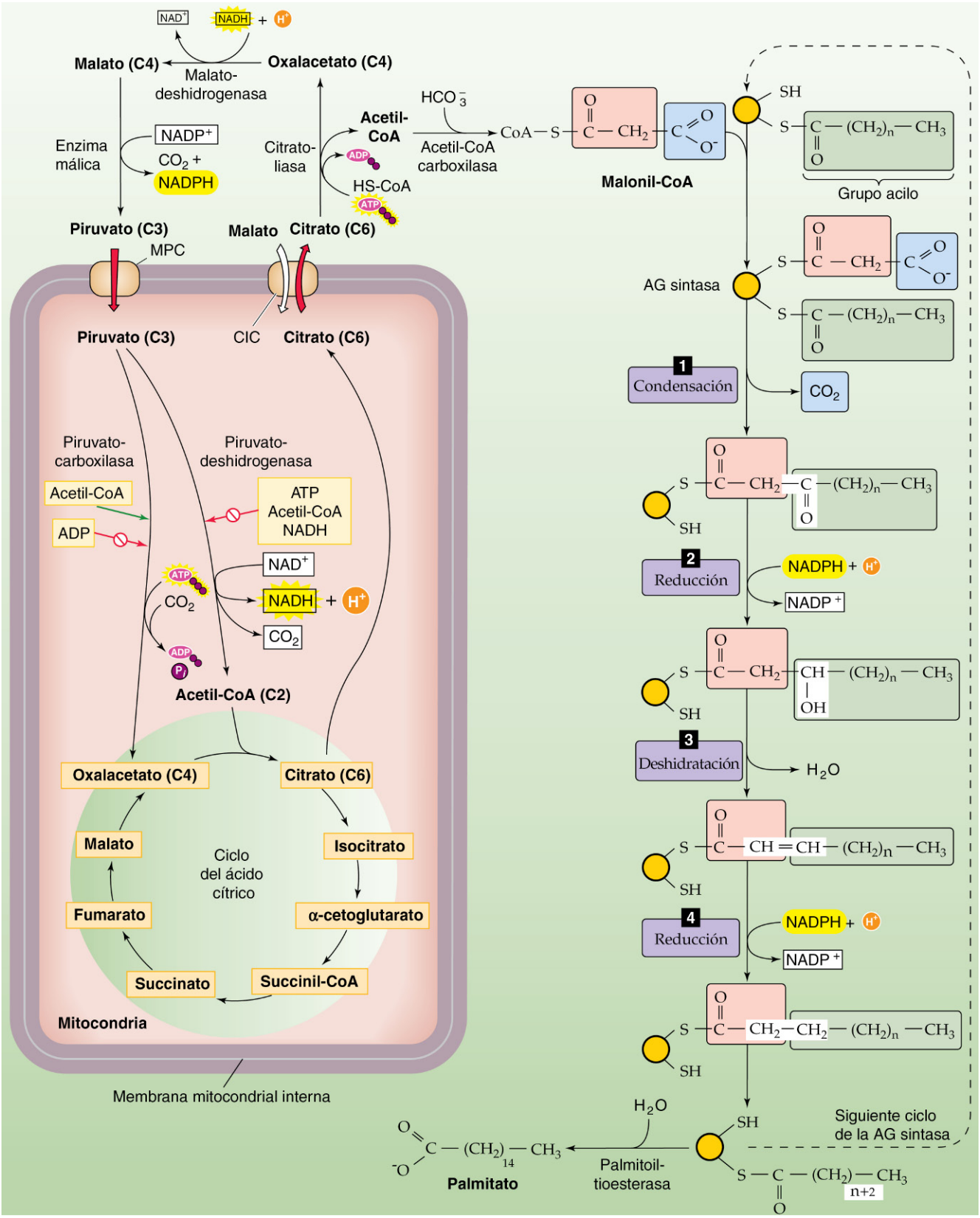


Figura 58-7 Síntesis de AG. En el lado izquierdo de la figura se muestra cómo la célula transporta de forma neta acetil-CoA del interior de la mitocondria al citoplasma, exportando citrato y luego absorbiendo piruvato. La enzima clave es la citrato-liasa. En el lado derecho de la figura se muestra cómo la célula sintetiza AG de dos en dos carbonos. La glucosa puede incorporarse al sistema mediante el piruvato. Los aminoácidos pueden incorporarse al sistema mediante el acetil-CoA (aminoácidos cetogénicos), el piruvato o los productos intermedios del ciclo del ácido cítrico. NAD^+/NAH, formas oxidada y reducida de la nicotinamida-adenina-dinucleótido, respectivamente; $NADP^+$/NADPH, formas oxidada y reducida de la nicotinamida-adenina-dinucleótido-fosfato, respectivamente. N58-5

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

La regulación recíproca de glucólisis y gluconeogénesis minimiza el ciclado infructuoso

Ya se ha indicado que las enzimas clave de la glucólisis y la gluconeogénesis se encuentran en compartimentos distintos. El hígado también *regula* de forma recíproca y coordinada estos procesos, de manera que cuando una vía se encuentra activa la otra está relativamente inactiva. Esta regulación es importante porque tanto la glucólisis como la gluconeogénesis son altamente exergónicas, y no hay ninguna barrera termodinámica que evite el ciclado infructuoso de sustratos entre estas dos vías. Dado que la glucólisis crea dos moléculas de ATP y la gluconeogénesis consume cuatro moléculas de ATP y dos de GTP, un ciclo completo de una glucosa a dos piruvatos y viceversa tendrían un coste neto de dos moléculas de ATP y dos de GTP. El hígado regula a corto plazo el flujo a través de estas dos vías, principalmente mediante la regulación alostérica de la actividad enzimática, y a largo plazo regulando la transcripción de la expresión genética.

Regulación alostérica La **PFK** (glucólisis) es estimulada por el AMP, mientras que es inhibida por el citrato y el ATP (v. fig. 58-6*A*). La **FBPasa** (gluconeogénesis) es inhibida por el AMP y activada por el citrato (v. fig. 58-6*B*). Además, la **fructosa-2,6-bisfosfato (F-2,6-BP),** N58-9 que se encuentra sometida al control recíproco del glucagón y la insulina, regula recíprocamente estas dos enzimas, estimulando la PFK e inhibiendo la FBPasa. En estado de saciedad, cuando los niveles de glucagón están bajos (v. págs. 1050-1051) y los de insulina elevados (v. pág. 1041), la [F-2,6-BP] se encuentra elevada, lo que promueve el consumo de glucosa. Al contrario, en situación de ayuno la [F-2,6-BP] se encuentra baja, lo que promueve la gluconeogénesis.

Del mismo modo, el hígado regula recíprocamente la **piruvato-cinasa** (glucólisis) y la **piruvato carboxilasa/PEPCK** (gluconeogénesis). Unas concentraciones elevadas de ATP y alanina inhiben la piruvato-cinasa, mientras que el ADP inhibe la piruvato-carboxilasa. Además, la acetil-CoA inhibe la piruvato-cinasa pero activa la piruvato-carboxilasa.

De esta forma, unas concentraciones elevadas de precursores biosintéticos y de ATP favorecen la gluconeogénesis e inhiben la glucólisis. Al contrario, unas concentraciones elevadas de AMP, que indican que el hígado presenta una baja carga energética, inhiben la gluconeogénesis y estimulan la glucólisis.

Regulación de la transcripción La regulación más a largo plazo de la gluconeogénesis y la glucólisis se produce a través de la regulación hormonal de la expresión génica. Las principales hormonas implicadas en este proceso son la insulina, el glucagón, la adrenalina y el cortisol. A diferencia de la regulación alostérica, que se produce en el transcurso de segundos o minutos, la regulación de la transcripción tiene lugar a lo largo de horas o de días. La insulina, que se eleva después de comer (v. pág. 1041), estimula la expresión de las enzimas glucolíticas **PFK** y piruvato cinasa, así como de la enzima que produce F-2,6-BP. N58-9 Además, como se indica en la figura 51-8, la insulina inhibe la expresión de las enzimas gluconeogénicas clave PEPCK, FBPasa y G6Pasa. La insulina conduce a la fosforilación del factor de transcripción FOXO1, que impide que el FOXO1 acceda al núcleo y active la transcripción de los genes que codifican estas enzimas.

Por otra parte, el glucagón, cuyos niveles se elevan durante la inanición, inhibe la expresión de las enzimas glucolíticas PFK y piruvato cinasa, así como de la enzima que produce F-2,6-BP. La adrenalina y la noradrenalina, que se liberan en situaciones de estrés, ejercen acciones similares a las del glucagón. Al mismo tiempo, estas hormonas estimulan la expresión de las enzimas gluconeogénicas PEPCK y G6Pasa mediante el AMPc y la proteína cinasa A (PKA). La fosforilación del factor de transcripción CREB (proteína de unión al elemento de respuesta a AMPc; v. pág. 89) estimula directamente la transcripción de genes gluconeogénicos (p. ej., PEPCK) y también la transcripción del cofactor de transcripción **PGC-1α** (coactivador 1α del receptor activado γ del proliferador del peroxisoma). El PGC-1α se une a los factores de transcripción HNF4 y FOXO1 activándolos, y a su vez estos estimulan la transcripción de estas enzimas gluconeogénicas clave.

Las células pueden convertir glucosa o aminoácidos en AG

El cuerpo (sobre todo el hígado) puede convertir la glucosa en AG. Como se muestra en la figura 58-6*A*, la glucólisis convierte la glucosa en piruvato, que puede acceder a la mitocondria mediante el **transportador mitocondrial de piruvato** o **MPC** (v. fig. 58-7). Cuando la demanda de ATP es baja, los niveles elevados de ATP, acetil-CoA y NADH en el interior mitocondrial inhiben la piruvato deshidrogenasa, que convierte el piruvato en acetil-CoA, que es el punto normal de entrada al ciclo del ácido cítrico (v. pág. 1185). Los mismos niveles elevados de ATP y acetil-CoA estimulan en cambio a la piruvato-carboxilasa, que convierte el piruvato en OA, el último elemento del ciclo del ácido cítrico. Entonces la mitocondria convierte el OA y acetil-CoA en citrato, que exporta al citosol mediante un intercambiador llamado **transportador de citrato** o **CIC** (SLC25A1). Una enzima del citosol llamada **citrato liasa** vuelve a convertir el citrato en OA y acetil-CoA. El hepatocito convierte el OA del citosol en malato o piruvato, que pueden volver a entrar a la mitocondria. Así, el efecto neto es que el acetil-CoA desaparece de las mitocondrias y aparece en el citosol para poder sintetizar AG.

Como ya se ha comentado, la degradación de aminoácidos cetogénicos N58-8 origina acetil-CoA (v. pág. 1176). Este acetil-CoA también puede contribuir a la síntesis de AG. Además, la degradación de otros aminoácidos origina piruvato o intermediarios del ciclo del ácido cítrico, que a su vez pueden contribuir a la síntesis de AG.

La síntesis de AG a partir de acetil-CoA tiene lugar en el citosol, mientras que la oxidación de AG a acetil-CoA sucede en la mitocondria (v. más adelante, págs. 1183-1185). El primer paso que tiene lugar (y que limita la velocidad del proceso) en la síntesis de AG es la carboxilación dependiente de ATP de acetil-CoA (2 carbonos) para formar **malonil-CoA** (3 carbonos), catalizado por la **acetil-CoA carboxilasa (ACC).** N58-10 El siguiente paso es la adición secuencial de unidades de 2 carbonos a la cadena creciente de grupos acilo, que se muestra como $–CO–(CH_2)_n–CH_3$ en la figura 58-7, para producir un AG. Con cada turno de alargamiento una molécula de malonil-CoA reacciona con la **AG sintasa,** que descarboxila el malonil y condensa la cadena creciente de grupos acilo en el fragmento restante de 2 carbonos. Los pasos posteriores de reducción, deshidratación y reducción (todos ellos catalizados por el mismo péptido multifuncional) completan un ciclo de alargamiento. Comenzando con un grupo acetilo de cebado (que procede de la acetil-CoA), hacen falta siete ciclos de adición (aparte de una hidrólisis para retirar la cadena acilo de la enzima) para producir palmitato:

$$\text{Acetil-CoA} + 7\ \text{malonil-CoA} + 14\ \text{NADPH} + 7\ \text{H}^+ \rightarrow \text{Palmitato} + 7\ \text{CO}_2 + 14\ \text{NADP}^+ + 8\ \text{CoA} + 6\ \text{H}_2\text{O} \quad \textbf{(58-3)}$$

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N58-9 Fructosa-2,6-bisfosfato

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

Aunque estructuralmente es muy parecida a la fructosa-1,6-bisfosfato, la **fructosa-2,6-bisfosfato (F-2,6-BP)** no es ni sustrato ni producto de la glucólisis ni de la gluconeogénesis. En cambio, es un regulador alostérico de ambos procesos.

La enzima **fosfofructocinasa 2 (PFK-2)** fosforila la fructosa-6-fosfato para dar lugar a F-2,6-BP. A la inversa, la enzima **fructosa-2,6-bisfosfatasa 2 (FBPasa-2)** retira un fosfato de la F-2,6-BP para originar fructosa-6-fosfato. Curiosamente, una única proteína bifuncional media tanto la actividad de la PFK-2 como la de la FBPasa-2. Estas dos enzimas son distintas de la fosfofructocinasa 1 (PFK en la fig. 58-6*A*) y de la fructosa-1,6-bisfosfatasa (FBPasa-1; v. fig. 58-6*B*).

La fructosa-6-fosfato es un importante regulador alostérico tanto de la glucólisis como de la gluconeogénesis. Al modular las dos enzimas mencionadas, la **insulina** eleva y el **glucagón** reduce la [F-2,6-BP] en el citosol. De este modo, en estado de saciedad (insulina alta/glucagón bajo) aumenta la [F-2,6-BP], estimulando así la glucólisis e inhibiendo la gluconeogénesis.

BIBLIOGRAFÍA

Nelson DL, Cox MM. Lehninger Principles of Biochemistry. 3rd ed. New York: Worth Publishers; 2000. pp. 732-733.

N58-10 Isoformas de la acetil-CoA-carboxilasa

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

Las dos isoformas de ACC, codificadas por genes diferentes, son las siguientes:

ACC1:
- 265 kDa.
- Citosólica.
- Expresada en abundancia en tejidos lipogénicos: hígado, adipocitos, pulmón, glándula mamaria.
- Participa en la síntesis de AG.

ACC2:
- 280 kDa.
- Tiene una secuencia particular de 144 aminoácidos en el terminal amino; los aminoácidos 1 a 20 podrían ser un péptido señal.
- Proteína de membrana, asociada a las mitocondrias, se cree que en la cara citosólica.
- Se expresa en el corazón y en el músculo esquelético más que en el hígado.
- Regula la β-oxidación al producir malonil-CoA; la carnitina-transferasa I es la etapa determinante.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

donde NADPH y $NADP^+$ son las formas reducida y oxidada de la nicotinamida-adenina-dinucleótido-fosfato, respectivamente. La célula esterifica los AG a glicerol para formar **TG** (v. fig. 58-3*A*). N58-11 El hígado puede empaquetar los TG en forma de **lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL;** v. pág. 968) para exportarlos a la sangre.

El cuerpo solo permite ciertas interconversiones energéticas

El cuerpo mantiene una jerarquía para la interconversión energética. Como se ha explicado con anterioridad, el cuerpo puede convertir aminoácidos en glucosa (gluconeogénesis) y grasa, la glucosa en grasa y la glucosa en ciertos aminoácidos. Sin embargo, el cuerpo no puede convertir la grasa ni en glucosa ni en aminoácidos. Las grasas solo pueden almacenarse u oxidarse. El motivo es que las células oxidan cada vez dos carbonos de AG a acetil-CoA (una molécula de 2 carbonos; v. págs. 1183-1185), que no pueden convertir en piruvato (una molécula de 3 carbonos) ni en OA (una molécula de 4 carbonos). Las únicas excepciones son los infrecuentes AG con un número impar de átomos de carbono, y aun en este caso solo la unidad terminal de 3 carbonos evita la oxidación a acetil-CoA. De esta forma, casi todos los átomos de carbono de los AG terminan como acetil-CoA, que entra en el ciclo del ácido cítrico (v. pág. 1185). Una vez allí, la isocitrato-deshidrogenasa y la α-cetoglutarato-deshidrogenasa liberan los dos átomos de carbono del acetil-CoA como dos moléculas de CO_2, sin producción neta de OA ni piruvato. Por el contrario, las plantas poseen dos enzimas más (el ciclo del glioxilato) que les permite convertir dos moléculas de acetil-CoA en OA y glucosa.

CAPTACIÓN DE ENERGÍA (ANABOLISMO)

Cuando la energía ingerida en forma de comida supera la energía liberada mediante oxidación, el cuerpo acumula el exceso de calorías como glucógeno o grasa. Sin embargo, el almacenamiento de energía tiene un coste, aunque es relativamente pequeño desde el punto de vista de la energía total. El proceso de digerir una comida mixta en el tubo digestivo eleva la tasa metabólica total en un 20-25% por encima de la TMR durante aproximadamente los 90 minutos siguientes a la ingesta. Además de este coste de digestión y absorción, el coste energético de *almacenar* los hidratos de carbono de la dieta en forma de glucógeno o de los lípidos de la dieta como TG supone el 3-7% de la energía ingerida. El coste de almacenar los aminoácidos como proteínas es de casi el 25% de la energía ingerida. Por otra parte, el almacenamiento después de las *interconversiones* entre las distintas modalidades de alimento es especialmente caro. El coste de almacenar los carbohidratos de la dieta en forma de TG, o de almacenar los aminoácidos como glucógeno, es de casi el 25% de la energía ingerida.

Tras una comida rica en hidratos de carbono, el cuerpo quema parte de la glucosa ingerida y convierte el resto en glucógeno o TG

Existen tres mecanismos para mantener la normoglucemia después de ingerir hidratos de carbono: 1) suprimir la producción hepática de glucosa; 2) estimular la captación hepática de glucosa, y 3) estimular la captación de glucosa por los tejidos periféricos, sobre todo el músculo. La insulina es la principal señal que orquesta el almacenamiento y metabolismo de la glucosa a través del receptor de insulina (v. fig. 51-5). La glucosa es la señal dominante para la secreción de insulina. Sin embargo, al comer hay otras señales que convergen en las células β de los islotes pancreáticos para coordinar la secreción de insulina, como se hace evidente al comparar las respuestas de la insulina a cargas de glucosa idénticas administradas por vía intravenosa o por vía oral (v. fig. 51-3*A*). Desde otra perspectiva, para unos niveles de glucosa plasmática similares, la glucosa oral eleva la [insulina] plasmática varias veces más que la glucosa intravenosa. La distinta respuesta de la insulina se debe a la secreción de numerosas incretinas (v. pág. 1041) (sobre todo el péptido similar al glucagón tipo 1 [GLP-1] y el péptido inhibidor gástrico [GIP]), así como a la inervación parasimpática de las células β del páncreas. Las incretinas y las señales neurales preparan a las células β, amplificando la liberación de insulina consecutiva al aumento de la glucosa plasmática inducido por el alimento. Esta preparación no existe cuando la glucosa plasmática se eleva a consecuencia de una mayor glucogenólisis hepática como respuesta al estrés, minimizando así una posible hiperinsulinemia perjudicial asociada al estrés.

Hígado Tras ingerir hidratos de carbono aumentan los niveles de insulina y glucosa en la vena porta (de forma similar a la situación que se muestra en la fig. 51-3*A*), mientras que los niveles de glucagón descienden. Estos cambios inhiben la producción hepática de glucosa y promueven la captación neta de glucosa por el hígado. De este modo, el hígado amortigua la entrada de glucosa desde la vena porta hacia la circulación sistémica, minimizando así las fluctuaciones en la [glucosa] plasmática al tiempo que favorece el almacenamiento de glucosa. Cuando la [glucosa] plasmática vuelve a los niveles basales, el hígado reanuda la producción neta de glucosa para mantener la normoglucemia. Según la carga de hidratos de carbono, el hígado puede absorber entre una cuarta y una tercera parte de la glucosa ingerida. Dado que el hígado no solo reduce su *producción* de glucosa sino que también absorbe una cantidad importante de glucosa, la contribución del hígado a la homeostasis posprandial de la glucosa es significativa y se aproxima a la del músculo.

La glucosa absorbida por el hígado durante la comida fundamentalmente se almacena como **glucógeno.** El hígado sintetiza glucógeno mediante una **vía directa** a partir de la glucosa exógena y mediante una **vía indirecta** a través de la gluconeogénesis (fig. 58-8*A*). Al ingerir comida tras una noche de ayuno, estas vías contribuyen de forma más o menos equivalente a la síntesis hepática de glucógeno. Sin embargo, la contribución relativa de estas vías depende de la composición de la dieta, del nivel de glucemia alcanzado durante la comida y de las concentraciones relativas de insulina y glucagón. Una dieta rica en hidratos de carbono, la hiperglucemia y la insulina favorecen la vía directa, mientras que una ingesta pobre en hidratos de carbono, una [glucosa] plasmática baja y el aumento de [glucagón] circulante estimulan la vía indirecta.

Los depósitos hepáticos de glucógeno alcanzan su máximo nivel a las 4-6 horas de la comida. De este modo, al tomar tres comidas diarias en intervalos de 4-6 horas, los depósitos hepáticos de glucógeno aumentan a lo largo del día de forma escalonada. Durante este tiempo, la mayor parte de la glucosa usada para el metabolismo es glucosa exógena (v. flecha discontinua en fig. 58-8*A*). Los depósitos de glucógeno alcanzan el máximo alrededor de la medianoche, tras lo cual la glucogenólisis hepática aporta aproximadamente el 50% de la producción total de glucosa del cuerpo, mientras que el 50% restante procede de la gluconeogénesis hepática.

Dado que el hígado dispone de citrato liasa, también puede convertir la glucosa que absorbe tras una comida en AG (v. fig. 58-8*A*) mediante las reacciones resumidas en la figura 58-7. El hepatocito

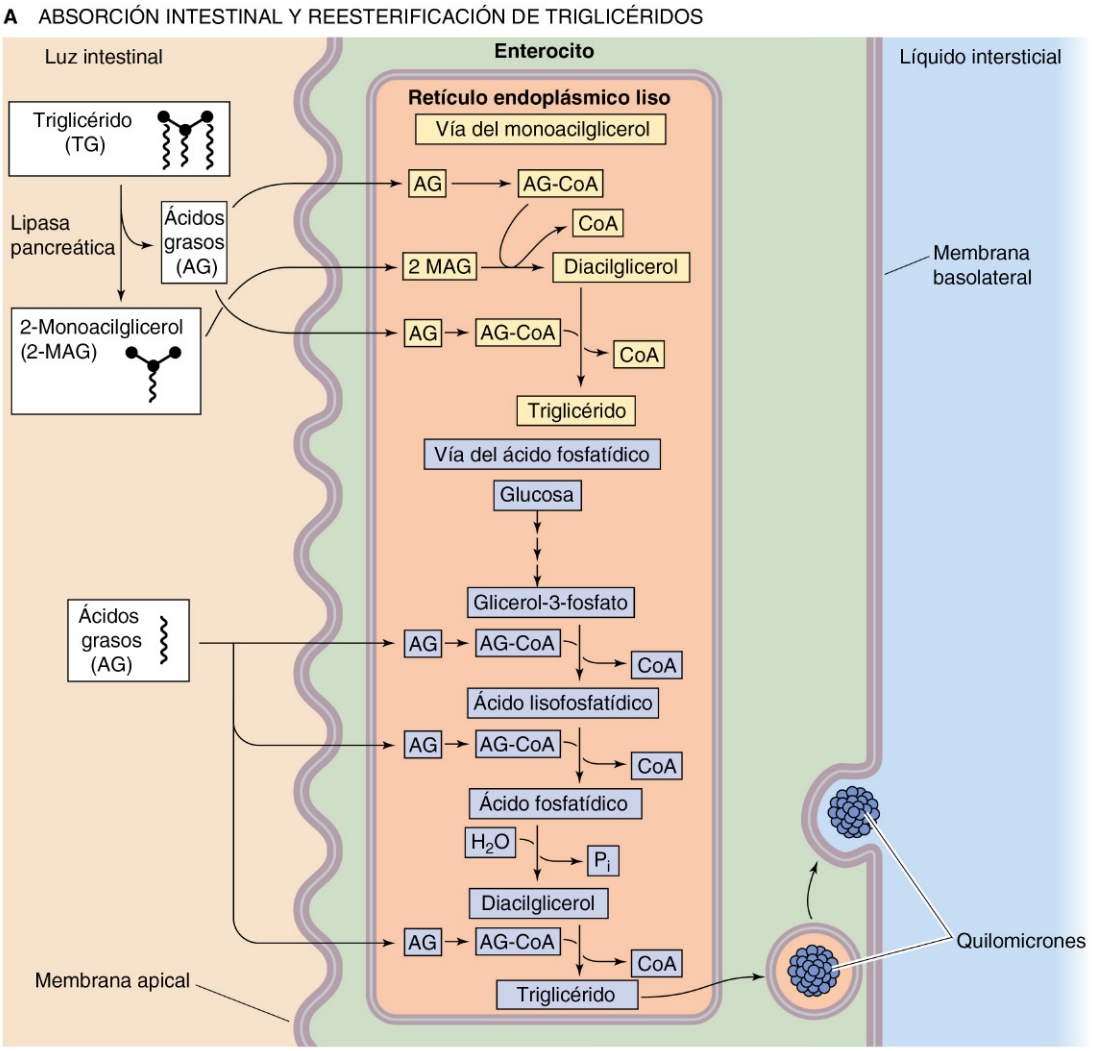
© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

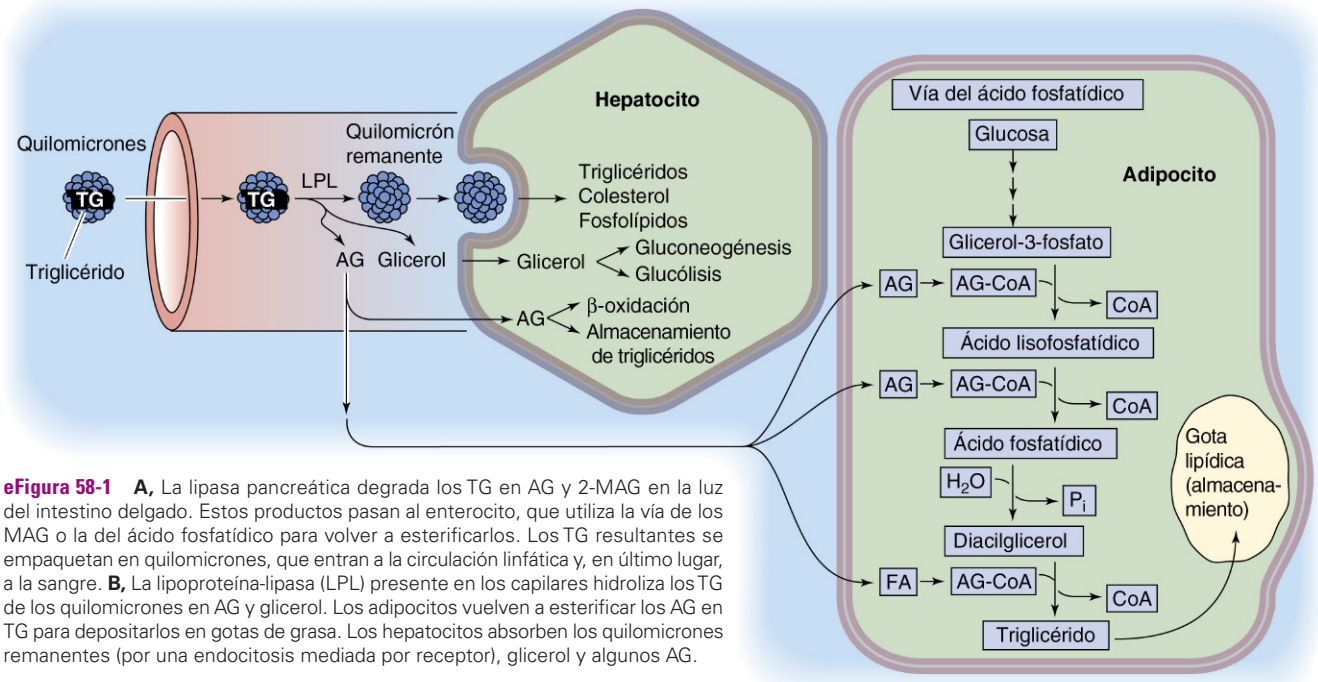
booksmedicos.org

booksmedicos.org

N58-11 Digestión, absorción y almacenamiento de triglicéridos

Colaboración de Ethan Nadel



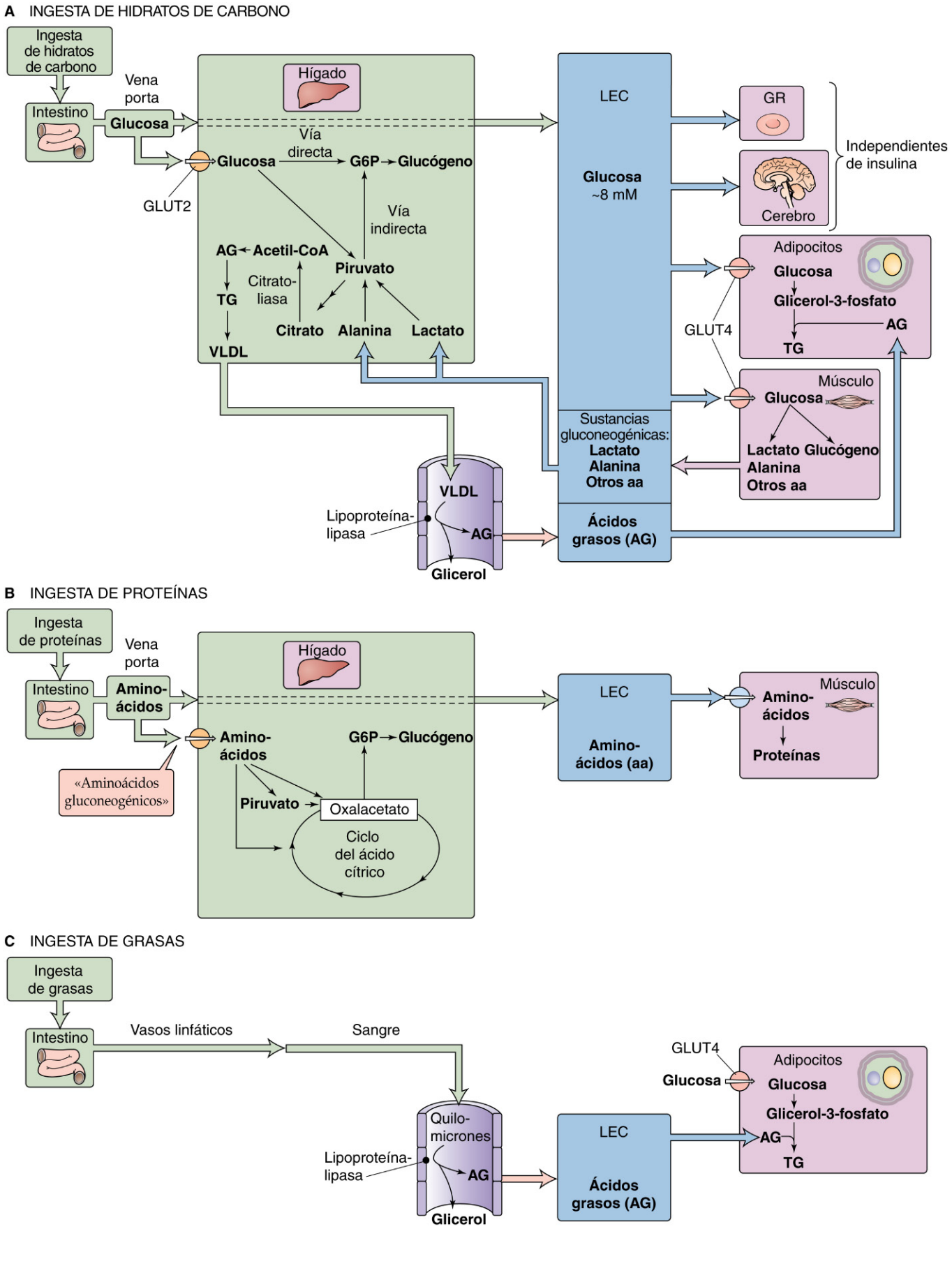


eFigura 58-1 **A,** La lipasa pancreática degrada los TG en AG y 2-MAG en la luz del intestino delgado. Estos productos pasan al enterocito, que utiliza la vía de los MAG o la del ácido fosfatídico para volver a esterificarlos. Los TG resultantes se empaquetan en quilomicrones, que entran a la circulación linfática y, en último lugar, a la sangre. **B,** La lipoproteína-lipasa (LPL) presente en los capilares hidroliza los TG de los quilomicrones en AG y glicerol. Los adipocitos vuelven a esterificar los AG en TG para depositarlos en gotas de grasa. Los hepatocitos absorben los quilomicrones remanentes (por una endocitosis mediada por receptor), glicerol y algunos AG.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org



booksmedicos.org

booksmedicos.org

Figura 58-8 Almacenamiento de energía tras la ingesta. **A,** La glucosa absorbida en el intestino delgado es manipulada por tres órganos principales. El hígado almacena parte de la glucosa en forma de glucógeno y convierte parte en AG (empaquetados como VLDL) que exporta a los adipocitos. El músculo almacena parte de la glucosa en forma de glucógeno y convierte parte en lactato y aminoácidos gluconeogénicos, que exporta al hígado. Los adipocitos convierten la glucosa en glicerol-3-fosfato, un precursor de los TG. **B,** Los aminoácidos absorbidos por el intestino delgado son manipulados por dos órganos principales. El hígado convierte los aminoácidos gluconeogénicos en glucógeno. El músculo convierte los aminoácidos en glucógeno. **C,** Los quilomicrones procedentes del intestino delgado son sometidos a hidrólisis en la circulación sistémica. Los adipocitos reesterifican los AG resultantes (usando el glicerol-3-fosfato generado a partir de la glucosa) para almacenarlos como TG. GR, glóbulo rojo; LEC, líquido extracelular.

esterifica estos AG a glicerol para formar **TG,** que empaqueta en forma de **VLDL** para exportarlos a la sangre.

Músculo La glucosa que evita al hígado se absorbe principalmente en el músculo estriado, que almacena la mayor parte en forma de glucógeno (v. fig. 58-8*A*). El músculo metaboliza la glucosa restante mediante la vía glucolítica, y posteriormente oxida los productos o los recicla devolviéndolos al hígado, principalmente en forma de lactato y alanina.

La captación de glucosa por el músculo (igual que por el tejido adiposo) está regulada principalmente por el aumento en la [insulina] y, en menor medida, por la propia hiperglucemia. La insulina, a través de la vía de la **fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K)** (v. pág. 1042), favorece la translocación del transportador de glucosa **GLUT4** (v. pág. 1047) a la membrana plasmática, estimulando de este modo la captación de glucosa por el músculo y la grasa. Además, la insulina modula el metabolismo subsiguiente de la glucosa al aumentar la actividad de la glucógeno-sintasa, promoviendo así el almacenamiento de glucosa, y la actividad de la piruvato deshidrogenasa, aumentando también la oxidación de glucosa.

Tejido adiposo Aunque el tejido adiposo normalmente constituye un componente importante de la masa periférica (el 10-15% del peso corporal en hombres y el 25-30% en mujeres), los adipocitos metabolizan solo una pequeña parte de la glucosa ingerida (v. fig. 58-8*C*). El motivo de esto es que, a diferencia del hígado, los adipocitos humanos tienen una tasa metabólica relativamente baja y contienen relativamente poca cantidad de citrato-liasa, por lo que su capacidad de convertir glucosa en AG es escasa. No obstante, los adipocitos utilizan la glucosa como material de partida para generar glicerol-3-fosfato, N58-12 que constituye el eje central para la síntesis de TG (v. fig. 58-8*A*). Como ya se ha visto, en situaciones de exceso de calorías y de hidratos de carbono, el hígado (que posee citrato-liasa en abundancia) sintetiza AG de novo a partir de la glucosa y los esterifica para producir TG, que exporta en forma de partículas VLDL (v. fig. 46-15). La lipoproteína lipasa (LPL; v. pág. 1050), presente en la superficie luminal de las células endoteliales, hidroliza los TG de las VLDL y de los quilomicrones en AG. A continuación los AG entran a los adipocitos, que los vuelven a esterificar para formar TG que almacenar. Estos adipocitos se encuentran sobre todo en el tejido subcutáneo y en las vísceras y, en mucha menor medida, alrededor de los músculos.

Cuanto más copiosa sea la comida, mayor será el ritmo de captación de glucosa por parte del hígado, el músculo y el tejido adiposo, debido a los elevados niveles de insulina y glucosa en la circulación. Por el contrario, el cerebro usa la glucosa, su principal combustible oxidativo, a un ritmo constante, a pesar de estas fluctuaciones de la glucosa plasmática durante la ingesta. El GLUT1 facilita el paso de glucosa a través de la barrera hematoencefálica y el GLUT3 interviene en la captación de glucosa al interior de las neuronas, independientemente de la insulina (cuadro 58-1).

CUADRO 58-1 Ingesta de fructosa

El metabolismo hepático de la fructosa difiere del de la glucosa en varios aspectos importantes para la salud humana. El metabolismo hepático de la glucosa se encuentra estrechamente regulado por la PFK (v. pág. 1176), que es inhibida por el ATP y el citrato. De esta forma, en situaciones con suficiente energía se emite una señal a los hepatocitos para que reduzcan la captación de glucosa procedente de la dieta, gran parte de la cual evita el hígado para llegar a la circulación sistémica. Por el contrario, la fructosa de la dieta es metabolizada a fructosa-1-fosfato por la fructocinasa, que es independiente del estado energético del hígado y de los efectos inhibidores de las elevadas $[ATP]_i$ y $[citrato]_i$. Así, la captación y metabolización de fructosa por el hígado no se encuentran reguladas, por lo que una cantidad relativamente escasa de fructosa llega a la circulación sistémica. En el hígado, una carga grande de fructosa (como la que aportan los refrescos edulcorados con jarabe de maíz, muy barato y con un gran contenido en fructosa) puede incrementar la lipogénesis *de novo* e inhibir la oxidación de AG. Este proceso contribuye al desarrollo de resistencia hepática a la insulina y de **enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA).** Debido a la actual epidemia de obesidad, la EHGNA es ahora mismo el trastorno hepático más frecuente en adultos y niños. *(Colaboración de Fred Suchy.)*

Tras ingerir proteínas el cuerpo quema parte de los aminoácidos ingeridos e incorpora el resto a las proteínas

Tras ingerir proteínas los aminoácidos absorbidos por el tubo digestivo (v. págs. 922-925) tienen dos destinos principales: pueden oxidarse para conseguir energía o pueden incorporarse a las proteínas. El hígado retiene gran parte de los aminoácidos que llegan a la sangre portal después de una comida, sobre todo los aminoácidos gluconeogénicos (v. fig. 58-8*B*). En cambio, retiene con menor avidez los aminoácidos de cadena ramificada (leucina, isoleucina y valina), que son captados principalmente por el músculo. De hecho, los aminoácidos de cadena ramificada son fundamentales para la repleción inmediata de proteínas musculares, ya que tienen la capacidad única de favorecer la acumulación neta de proteínas, sobre todo inhibiendo la degradación proteica y, en cierto grado, estimulando su síntesis.

La insulina tiene una función esencial en la organización del anabolismo proteico, principalmente inhibiendo la degradación de proteínas. La combinación de hiperinsulinemia e hiperaminoacidemia que se produce tras ingerir proteínas no solo bloquea la proteólisis, sino que también estimula la síntesis proteica, dando lugar a una acumulación neta de proteínas. Dado que muchos aminoácidos (p. ej., arginina, leucina) son secretagogos débiles de insulina (v. pág. 1139), una comida rica en proteínas estimula la liberación de insulina aunque no contenga hidratos de carbono. En estas condiciones, el glucagón colabora de forma crítica, evitando

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N58-12 *sn*-Glicerol-3-fosfato

Colaboración de Kitt Petersen y Gerald Shulman

El glicerol no posee átomos de carbono asimétricos. Sin embargo, al añadir un grupo fosfato en cualquiera de los extremos el carbón medio se convierte en asimétrico. Dependiendo de si se asigna la denominación de carbono 1 a un extremo u otro de la molécula, el mismo compuesto se conoce como **L-glicerol-3-fosfato** o **D-glicerol-1-fosfato.** Otro sinónimo es **α-glicerofosfato.** Cuando se utiliza la numeración estereoespecífica (sn), el compuesto se conoce de forma inequívoca como ***sn*-glicerol-3-fosfato.** Para mayor simplicidad, en el texto se denomina simplemente **glicerol-3-fosfato.**

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

la posible hipoglucemia al mantener la producción hepática de glucosa a pesar de la hiperinsulinemia. Con una comida *mixta,* la presencia de hidratos de carbono estimula la secreción de insulina más allá del efecto propio de las proteínas, favoreciendo más aún el anabolismo proteico.

Tras ingerir grasas, el cuerpo quema parte de los AG e incorpora el resto a los TG

Tras una ingesta rica en grasas (v. fig. 58-8*C*), las lipasas duodenales hidrolizan los TG a AG y glicerol; los enterocitos del intestino delgado absorben los AG, los vuelven a esterificar en TG y los secretan en forma de quilomicrones. N58-11 Los quilomicrones pasan al sistema linfático, y de este a la circulación sistémica.

La insulina, secretada como respuesta a los hidratos de carbono o a las proteínas de la comida, tiene tres grandes efectos sobre el metabolismo lipídico. En primer lugar, la insulina induce la síntesis de **LPL** (v. pág. 1050) que, en la membrana luminal de las células endoteliales, estimula la hidrólisis de TG en AG y glicerol. Los productos de la degradación entran en los adipocitos para ser reesterificados en TG. La insulina promueve el almacenamiento en el músculo y el tejido adiposo de TG *exógenos* (procedentes de la ingesta y transportados como quilomicrones; v. pág. 930), como se muestra en la figura 58-8*C,* y de TG *endógenos* (producidos por el hígado y transportados en las VLDL; v. pág. 968), como se muestra en la figura 58-8*A*.

En segundo lugar, la insulina promueve la captación de glucosa por los adipocitos al estimular el **GLUT4.** Los adipocitos transforman la glucosa en glicerol-3-fosfato, como ya se ha explicado (v. pág. 1181), que es la molécula a la cual se reesterifican los AG para formar TG. Los adipocitos carecen de glicerol-cinasa y por ello, a diferencia del hígado y el riñón, son incapaces de fosforilar el glicerol directamente.

En tercer lugar, en los adipocitos, la insulina inhibe la **lipasa de triglicéridos del tejido adiposo** (**ATGL;** v. pág. 1050), que libera un AG de un TG para formar un diacilglicerol (DAG; TG → DAG + AG), y la **lipasa sensible a las hormonas (HSL),** que libera un AG de un DAG para formar un monoacilglicerol (MAG; DAG → MAG + AG). Estas enzimas (que no deben confundirse con la LPL) catalizan la hidrólisis de los TG *almacenados* en los adipocitos. Al inhibir la lipólisis, la insulina reduce de forma marcada la [AG] plasmática y favorece el almacenamiento neto de la grasa absorbida en el adipocito.

Con una comida mixta (cuando se dispone de glucosa, aminoácidos y AG) el aumento de la [insulina] plasmática estimula la incorporación de estas sustancias en forma de glucógeno, proteínas y grasa. Esto se consigue mediante la inhibición de la glucogenólisis, la proteólisis y la lipólisis, así como al favorecer los tres procesos inversos. Debido a la relación dosis-respuesta, unos niveles bajos de insulina inhiben preferentemente la degradación de los depósitos de energía, mientras que unos niveles elevados estimulan preferentemente la acumulación de energía. De esta forma, las comidas poco cuantiosas (que se asocian a una menor respuesta de insulina) mantienen los depósitos al reducir su degradación, mientras que las comidas más abundantes (que dan lugar a mayor liberación de insulina) aumentan los depósitos al estimular el almacenamiento.

LIBERACIÓN DE ENERGÍA (CATABOLISMO)

El principio general del catabolismo energético es que el cuerpo primero degrada un polímero complejo de almacenamiento (p. ej., glucógeno o TG) a compuestos más sencillos (p. ej., glucosa, AG, lactato) que posteriormente las células metabolizan para obtener la energía, principalmente en forma de ATP, necesaria para su funcionamiento.

La primera fase del catabolismo energético es degradar glucógeno o AG a compuestos más sencillos

Músculo esquelético En el músculo esquelético la **glucogenólisis** es catalizada por la glucógeno fosforilasa (GP; fig. 58-9*A*). La contracción muscular activa la GP de tres maneras distintas. En primer lugar, la **adrenalina** se une a un receptor adrenérgico β, favoreciendo así la formación de AMPc (v. pág. 53). El AMPc activa la PKA, que a su vez fosforila la glucógeno-fosforilasa-cinasa (PK). Al mismo tiempo, la PKA inactiva la fosfoproteína-fosfatasa 1 (v. fig. 3-7), estabilizando así el estado fosforilado de la PK. La forma ahora activa de PK convierte la glucógeno-fosforilasa *b* (GPb) inactiva en la **GPa** activa. En segundo lugar, la actividad muscular incrementa el recambio de ATP, elevando así la $[AMP]_i$; la unión de AMP activa de forma alostérica a la GPb. En cambio, en reposo el ATP compite con el AMP por el sitio de unión a los nucleótidos de la GPb, inhibiéndola. En tercer lugar, la intensa actividad del músculo esquelético aumenta la $[Ca^{2+}]_i$; la unión de PK activa esta enzima de forma alostérica N58-13 y convierte la GPb en la GPa activa. El músculo esquelético convierte el producto de la glucogenólisis, la glucosa-1-fosfato (G1P), en G6P, que entra en la vía glucolítica dentro de la célula muscular.

Hígado Como en el caso del músculo, la GPa de los hepatocitos convierte el glucógeno en G1P. Las vías de señalización que establecen la proporción GPa/GPb son las mismas que en el músculo, salvo por la diferencia de que en el hígado es principalmente el **glucagón** (v. págs. 1050-1053) presente en la sangre de la porta (y, en menor medida, la adrenalina) el desencadenante del aumento en la $[AMPc]_i$ (v. fig. 58-9*B*). A continuación, el hígado convierte G1P en G6P, igual que en el músculo. Sin embargo, a diferencia del músculo, el hígado contiene la enzima **G6Pasa,** que escinde el fosfato de la G6P para obtener glucosa, libre de acceder al torrente sanguíneo. Por tanto, mientras que la glucogenólisis en el músculo esquelético satisface las necesidades *locales* liberando G6P, la glucogenólisis en el hígado satisface las demandas energéticas de todo el cuerpo (principalmente las del sistema nervioso central [SNC]) al liberar la glucosa a la *sangre.*

Adipocitos En los adipocitos la HSL cataliza la **lipólisis,** es decir, la hidrólisis de los enlaces éster de los TG para liberar AG y glicerol. Casi toda (95%) la energía disponible de los TG reside en la fracción de los AG. Existen dos hormonas que pueden estimular la lipólisis: la **adrenalina,** secretada por la médula suprarrenal en situaciones de hipoglucemia o estrés, y la **hormona del crecimiento** (v. págs. 990-995). Igual que en el músculo esquelético y los hepatocitos, la adrenalina actúa mediante el AMPc (v. fig. 58-9*C*). El resultado es la activación de la HSL y la liberación de AG, que salen del adipocito hacia la sangre. Una vez allí, los poco solubles AG se unen a la **albúmina** circulante, que los libera en los lugares donde se necesita energía.

La segunda fase del catabolismo de TG es la β-oxidación de los AG

En el catabolismo de los hidratos de carbono el segundo paso tras la degradación del glucógeno es la glucólisis. En el metabolismo de los TG la segunda fase tras la degradación de AG es la β-oxidación de los AG, que tiene lugar en la matriz mitocondrial.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N58-13 Glucógeno fosforilasa cinasa

Colaboración de Kitt Petersen y Gerald Shulman

La PK tiene una estructura de subunidades $(\alpha\beta\gamma\delta)_4$. Las subunidades α y β son los sustratos de la PKA. Las subunidades δ son en realidad **calmodulina (CaM).** En otras palabras, la PK es una cinasa dependiente de Ca^{2+}-CaM (es decir, una CaM cinasa). Así, un aumento en $[Ca^{2+}]_i$ puede activar la PK alostéricamente, estimulando la conversión de **fosforilasa *b*** en **fosforilasa *a,*** que promueve la glucogenólisis.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

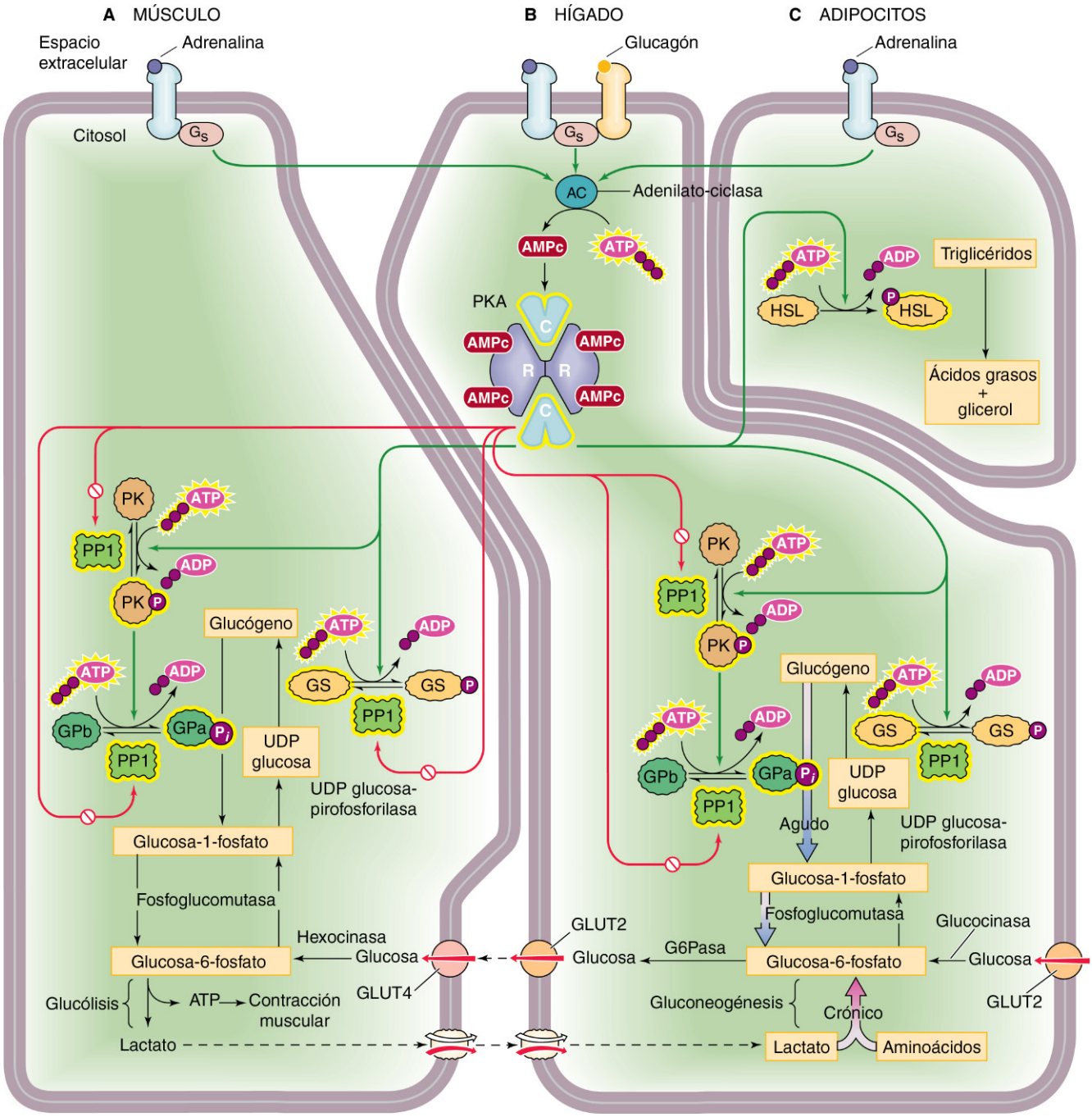


Figura 58-9 Movilización de los depósitos de energía por la adrenalina y el glucagón. **A,** En el músculo, la adrenalina estimula la glucogenólisis y la glucólisis, produciendo así ATP (para la contracción muscular) y lactato. Consulte la figura 3-7 para ver una representación de cómo la PKA inactiva la fosfoproteinfosfatasa 1 (PP1). **B,** En el hígado, principalmente el glucagón y también la adrenalina estimulan la producción de glucosa a corto plazo mediante la glucogenólisis y a largo plazo mediante la gluconeogénesis. Al disponer de G6Pasa los hepatocitos pueden producir glucosa y exportarla a la sangre. **C,** En los adipocitos, la adrenalina estimula la producción de AG y glicerol, que salen de los adipocitos para pasar a la sangre. GS, glucógeno-sintasa; HSL, lipasa sensible a hormonas; UDP, uridina-difosfato. Las formas activas de las enzimas están rodeadas por halos amarillos.

(Conviene recordar que la síntesis de AG se produce en el citoplasma; v. pág. 1178). Antes de la β-oxidación el hepatocito utiliza la **proteína transportadora de ácidos grasos 5** (**FATP5** o SLC27A5) para transportar los AG desde el líquido extracelular hasta el citosol (fig. 58-10), donde la **acil-CoA sintasa** activa el AG a la forma **acil-CoA** (es decir, la cadena del AG acoplada al CoA). Para llevar el acil-CoA hasta la matriz mitocondrial la célula utiliza la **carnitina-aciltransferasa I (CAT I)** en la cara citosólica de la membrana mitocondrial externa para transferir el grupo acilo a la carnitina. La acilcarnitina resultante se mueve mediante una **porina** (v. pág. 109) situada en la membrana mitocondrial externa para acceder al espacio intermembranoso. El **transportador carnitina/acilcarnitina** (**CAC,** SLC25A20) de la membrana mitocondrial interna lleva la acilcarnitina hasta la matriz mitocondrial; una vez allí, la **CAT II** vuelve a transferir el grupo acilo a la CoA, formando acil-CoA y carnitina. La carnitina

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

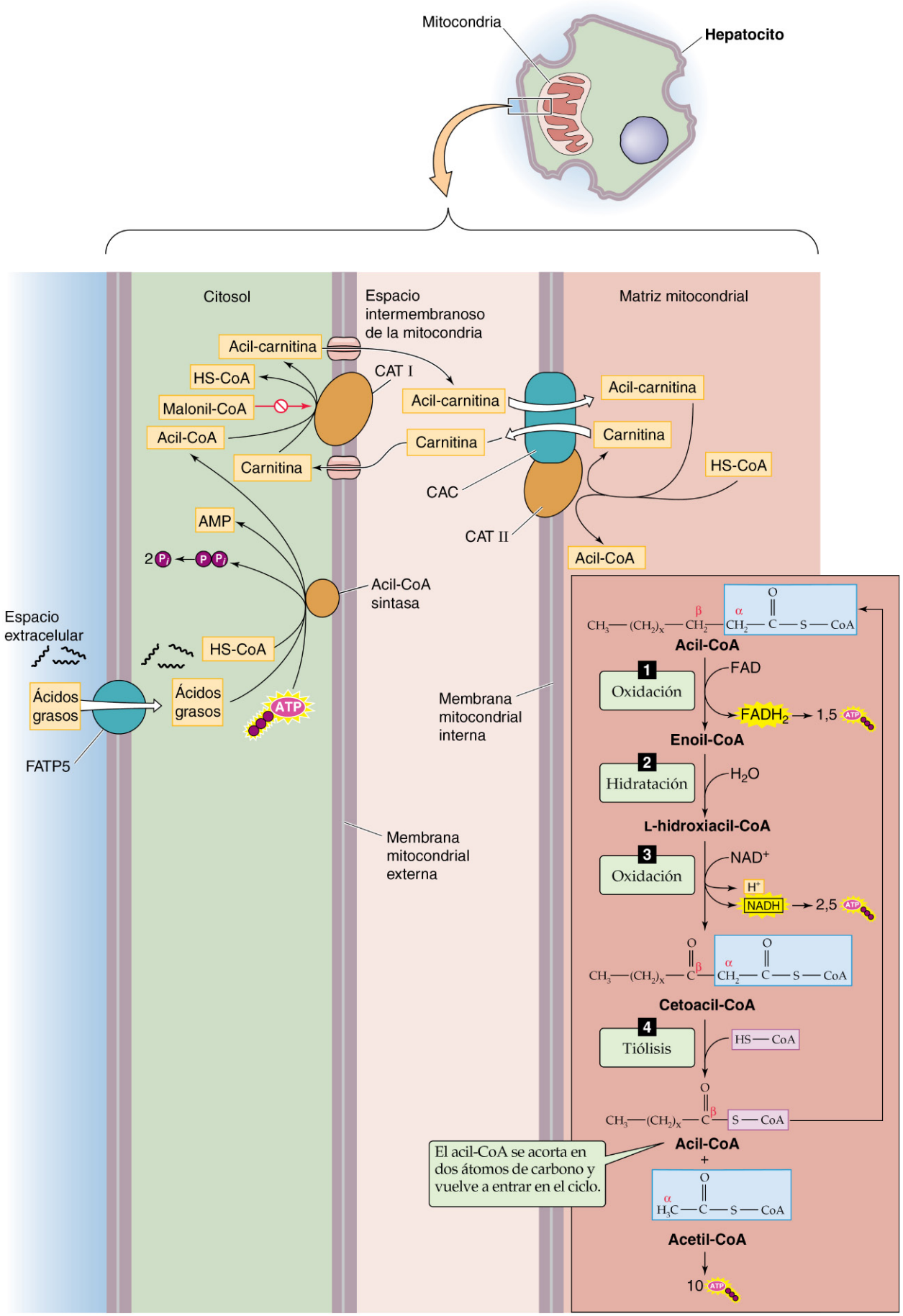


Figura 58-10 Transporte de AG al interior de la mitocondria y β-oxidación. FAD/$FADH_2$, formas oxidada y reducida del dinucleótido de flavina y adenina, respectivamente; NAD^+/NADH, formas oxidada y reducida de la nicotinamida-adenina-dinucleótido, respectivamente.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

se recicla al citosol mediante la CAC y la porina, mientras que el acil-CoA es sometido a β-oxidación.

La β-oxidación es un proceso que, en varias fases, elimina un fragmento de 2 carbonos del extremo de un acil-CoA y libera el fragmento en forma de acetil-CoA (v. fig. 58-10). Este proceso también libera un **dinucleótido de flavina y adenina reducido ($FADH_2$),** un NADH y el resto de la cadena acilo (que comienza con el carbono β original), que sirve como punto de partida para el siguiente ciclo. La β-oxidación continúa hasta que consume toda la cadena de AG. Para una cadena de AG que contenga *n* carbonos el número de ciclos será ([*n*/2] – 1). El ciclo final genera dos moléculas de acetil-CoA. A diferencia de la degradación de la glucosa, que puede producir ATP incluso en ausencia de O_2 (mediante la glucólisis), el catabolismo de los AG para obtener energía en forma de ATP solo puede tener lugar en presencia de O_2.

El malonil-CoA tiene una participación esencial en la regulación del equilibrio entre la síntesis de AG y la β-oxidación. Ante unos niveles de energía elevados, la enzima ACC genera malonil-CoA a partir de acetil-CoA, como se muestra en la figura 58-7. A su vez, el malonil-CoA aporta las unidades básicas de 2 carbonos para la síntesis de AG. Por el contrario, el malonil inhibe la CAT I, y de esta manera también la β-oxidación (v. fig. 58-10).

Las etapas finales comunes de la oxidación de hidratos de carbono, TG y proteínas a CO_2 son el ciclo del ácido cítrico y la fosforilación oxidativa

En condiciones aeróbicas, las células que poseen mitocondrias normalmente convierten la mayoría del piruvato que generan procedente del metabolismo de los hidratos de carbono en acetil-CoA, en lugar de en lactato. El piruvato (una pieza de 3 carbonos del esqueleto carbonado de la glucosa) se desplaza desde el citoplasma hasta la matriz mitocondrial (fig. 58-11). Una vez allí, sufre una descarboxilación oxidativa a acetil-CoA, generando CO_2 y un NADH. El acetil-CoA también se forma en las mitocondrias como producto final de la β-oxidación de AG, así como por la degradación de aminoácidos. El metabolismo de la fracción acetato de la acetil-CoA, así como la oxidación de NADH y $FADH_2$, es la vía final en común del **catabolismo aeróbico,** que produce CO_2, H_2O, ATP y calor.

Ciclo del ácido cítrico Un fragmento de 2 carbonos (acetil-CoA) procedente del metabolismo de la glucosa, los AG o los aminoácidos entra en la fase del catabolismo conocida como ciclo del ácido cítrico, también llamada *respiración celular* o *interna* (v. pág. 590), o *descarboxilación oxidativa,* dado que el fragmento de 2 carbonos acaba formando dos moléculas de CO_2 (v. fig. 58-11). El ciclo del ácido cítrico conserva la energía liberada en forma de GTP y los transportadores de electrones reducidos NADH y $FADH_2$.

Las células controlan estrictamente el ciclo del ácido cítrico mediante tres *mecanismos* que limitan la corriente de sustratos por todo el ciclo: la disponibilidad de sustratos, la acumulación de productos y la retroinhibición de las enzimas clave. Las células regulan el ciclo del ácido cítrico en cuatro *localizaciones.* Las dos enzimas situadas en el punto de entrada, la piruvato-deshidrogenasa y la citrato-sintasa, son las más importantes. La **piruvato-deshidrogenasa (PDH)** N58-14 es inhibida alostéricamente por dos de sus productos inmediatos (NADH y acetil-CoA) y un producto derivado posteriormente (ATP). La segunda localización principal de regulación del ciclo del ácido cítrico es la **citrato sintasa,** que se encuentra sometida a retroinhibición por parte de varios productos derivados inmediatos y posteriores (citrato, NADH, succinil-CoA, ATP). El citrato producido en esta reacción ejerce una retroalimentación negativa sobre la PFK (v. pág. 1178), lo que acopla la glucólisis y el metabolismo oxidativo (v. fig. 58-6). Parece que otras dos enzimas, la isocitrato-deshidrogenasa y la α-cetoglutarato-deshidrogenasa, también limitan la velocidad del ciclo del ácido cítrico en algunas condiciones.

Fosforilación oxidativa El proceso mediante el cual las mitocondrias extraen energía del $FADH_2$ y del NADH se denomina fosforilación oxidativa. Estos nucleótidos reducidos proceden de la glucólisis (v. fig. 58-6), de la conversión de piruvato en acetil-CoA (v. fig. 58-11), de la β-oxidación (v. fig. 58-10) y del ciclo del ácido cítrico. La fosforilación oxidativa consiste en la transferencia de electrones a lo largo de una cadena de moléculas, y en última instancia la captura la energía liberada para formar 1,5 moléculas de ATP por cada $FADH_2$ y 2,5 moléculas de ATP por cada NADH (v. fig. 5-9*B*). N58-15

Cetogénesis En situaciones como un ayuno prolongado, una dieta pobre en hidratos de carbono o en la diabetes mellitus no tratada se generan tres subproductos hidrosolubles de la oxidación incompleta de AG; a estos productos se les conoce colectivamente como **cuerpos cetónicos:** acetoacetato, β-hidroxibutirato y acetona. Lo que tienen en común estas situaciones es la β-oxidación acelerada de AG, que produce acetil-CoA a un ritmo mayor de lo que el ciclo del ácido cítrico puede consumirlo. Además, la gluconeogénesis acelerada acapara el OA (v. fig. 58-6*B*) que haría falta para que el acetil-CoA entrara en el ciclo del ácido cítrico (v. fig. 58-11). A consecuencia de ello, el exceso de acetil-CoA es dedicado a la producción de los tres cuerpos cetónicos, principalmente en las mitocondrias hepáticas. Como señalan las flechas naranjas descendentes en la figura 58-12, las tres primeras reacciones de la cetogénesis tienen el efecto neto de condensar dos moléculas de acetil-CoA y una de H_2O en una molécula de **acetoacetato,** dos moléculas de HS-CoA y un H^+. Por tanto, la cetogénesis descontrolada que se produce en ausencia de insulina (cetoacidosis diabética) provoca una acidosis metabólica (v. pág. 635). Las reacciones segunda y tercera son esencialmente irreversibles. A continuación, el hígado puede reducir el acetoacetato a **D-β-hidroxibutirato** o descarboxilar el acetoacetato a **acetona.** El cuerpo se deshace de la volátil acetona y de las moléculas de CO_2 mediante el aire espirado. La acetona proporciona al aliento un olor afrutado que puede ser útil para el diagnóstico clínico de la cetoacidosis diabética.

Los tejidos extrahepáticos (sobre todo el SNC y el músculo estriado) pueden consumir una molécula de D-β-hidroxibutirato o una de acetoacetato, como muestran las flechas rojas ascendentes en la figura 58-12, para producir dos moléculas de acetil-CoA que pueden entrar al ciclo del ácido cítrico (v. fig. 58-11). La reacción clave (catalizada por la **β-cetoacetil-CoA-transferasa**) elude las dos reacciones cetogénicas irreversibles al transferir un CoA del succinil-CoA al acetoacetato. Esta misma reacción es esencialmente irreversible. El motivo de que los cuerpos cetónicos pasen del hígado a los tejidos extrahepáticos es que los hepatocitos carecen de β-cetoacetil-CoA transferasa.

La oxidación de distintos combustibles produce cantidades similares de energía por unidad de O_2 consumido

La fuente de combustible con mayor densidad de energía (kcal/g) es la derivada de los AG saturados (v. tabla 58-1), que poseen una

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N58-14 Regulación de la piruvato deshidrogenasa

Colaboración de Ethan Nadel

El **complejo enzimático de la PDH** es un enorme conjunto de tres enzimas diferentes (un total de 132 monómeros) que cataliza la conversión de piruvato en acetil-CoA. Está inhibido alostéricamente por dos de sus productos intermedios (NADH y acetil-CoA) y un producto posterior (ATP). La reacción de la PDH también está regulada por reacciones de fosforilación/desfosforilación catalizadas por cinasas y fosfatasas, que son componentes adicionales del complejo enzimático. Cuando se eleva la $[ATP]_i$, una proteína cinasa fosforila una de las proteínas del complejo, inactivándola y paralizando la reacción. Al contrario, cuando la $[ATP]_i$ desciende, una fosfatasa hidroliza un grupo fosfato de esta misma enzima, activándola y permitiendo la actuación del complejo enzimático de la PDH.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N58-15 Sistemas de lanzadera para retirar equivalentes de reducción

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

Como se expone en la figura 5-9*B* del texto, la cadena de transporte de electrones mitocondrial utiliza la energía almacenada en los equivalentes de reducción NADH (y $FADH_2$), que deben localizarse en la matriz mitocondrial, para bombear H^+ desde la matriz mitocondrial hacia el espacio intermembranoso (es decir, el espacio existente entre las membranas mitocondriales interna y externa). Posteriormente, estos H^+ vuelven a la matriz mitocondrial «cuesta abajo» mediante la ATP sintasa, que utiliza la energía recuperada para convertir ADP y P_i en ATP.

Como se explica en la figura 58-11 y en la tabla 58-4, la mayor parte de estos equivalentes de reducción (es decir, NADH y $FADH_2$) se originan en la matriz mitocondrial. Dicho de otro modo, se crean al mismo lado de la membrana mitocondrial interna en que se utilizarán. Sin embargo, las dos moléculas de NADH originadas en la *glucólisis* de una molécula de glucosa (v. fig. 58-6*A*) se producen en el citoplasma. Por tanto, de algún modo la célula debe transportar estos equivalentes de reducción a través de la membrana mitocondrial interna hasta la matriz mitocondrial antes de que la mitocondria los utilice para generar ATP. Sin embargo, la célula no puede mover los equivalentes de reducción *directamente* a través de la membrana mitocondrial interna, sino que debe utilizar alguno de los dos complejos **sistemas de lanzadera** para que realicen esta función. Uno es la lanzadera del malato-aspartato y el otro es la lanzadera del glicerol-3-fosfato. La eficiencia de ambos sistemas es muy distinta. La lanzadera de malato-aspartato es la más eficiente, ya que acaba obteniendo 2,5 ATP por NADH. La lanzadera del glicerol-3-fosfato solo consigue 1,5 ATP por cada NADH.

Lanzadera del malato-aspartato

La mayoría de las células (sobre todo las del corazón, el riñón y el hígado) utilizan el sistema de lanzadera del malato-aspartato. La primera etapa está catalizada por la **malato-deshidrogenasa** en el espacio intermembranoso (EI):

$$NADH(EI) + H^+(EI) + Oxalacetato(EI) \rightarrow NAD^+(EI) + Malato(EI) \quad \textbf{(NE 58-1)}$$

A continuación, el **transportador malato-α-cetoglutarato** situado en la membrana mitocondrial interna traslada el malato al interior de la matriz mitocondrial (MM) al intercambiarlo por α-cetoglutarato (αKG):

$$Malato(EI) + \alpha KG(MM) \rightarrow Malato(MM) + \alpha KG(EI) \quad \textbf{(NE 58-2)}$$

Después, la **malato-deshidrogenasa** de la matriz mitocondrial regenera el NADH:

$$NAD^+(EI) + Malato(MM) \rightarrow NADH(MM) + H^+(MM) + Oxalacetato(MM) \quad \textbf{(NE 58-3)}$$

Ahora este NADH puede acceder a la cadena de transporte de electrones. No obstante, hacen falta varias fases más para completar la lanzadera. La siguiente es que la **aspartato-aminotransferasa** de la matriz mitocondrial consume el oxalacetato generado en la ecuación NE 58-3:

$$Oxalacetato(MM) + Glutamato(MM) \rightarrow Aspartato(MM) + \alpha KG(MM) \quad \textbf{(NE 58-4)}$$

Este es el αKG que se intercambia por malato en la ecuación NE 58-2. Mientras tanto, el **transportador glutamato-aspartato** de la membrana mitocondrial interna saca de la mitocondria el aspartato recién creado a cambio de glutamato:

$$Aspartato(MM) + Glutamato(EI) \rightarrow Aspartato(EI) + Glutamato(MM) \quad \textbf{(NE 58-5)}$$

Este glutamato importado es el sustrato de la ecuación NE 58-4. Por último, la enzima **aspartato-aminotransferasa** del espacio intermembranoso cataliza la reacción siguiente:

$$Aspartato(EI) + \alpha KG(EI) \rightarrow Oxalacetato(EI) + Glutamato(EI) \quad \textbf{(NE 58-6)}$$

La ecuación NE 58-6 (que tiene lugar en el espacio intermembranoso) es la inversa de la ecuación NE 58-4 (que tiene lugar en la matriz mitocondrial).

Al sumar estas seis reacciones se puede observar que el efecto neto es la transferencia de NADH desde el espacio intermembranoso hasta la matriz mitocondrial. Dado que el NADH entra en la cadena de transporte de electrones en el complejo I (v. fig. 5-9*B*), la cadena de transporte de electrones puede utilizar la energía almacenada en la molécula de NADH para bombear 10 iones H^+ al exterior de la mitocondria, atravesando la membrana mitocondrial interna. Como la estequiometría de la síntesis de ATP es de un ATP por cada cuatro H^+, el NADH que pasa por la lanzadera del malato-aspartato genera 10/4 o 2,5 ATP.

Lanzadera del glicerol-3-fosfato

El cerebro y el músculo esquelético utilizan un sistema de lanzadera con una eficiencia (en términos de número de ATP generados por cada NADH) de tan solo el 60% con respecto a la lanzadera del malato-aspartato. En la primera fase, la enzima del citosol **glicerol-3-fosfato-deshidrogenasa** convierte simultáneamente NADH + H^+ en NAD^+ y dihidroxiacetona-fosfato (DHAP, un producto intermedio de la glucólisis; v. fig. 58-6*B*) en glicerol-3-fosfato:

$$NADH + H^+ + DHAP \rightarrow NAD^+ + Glicerol\text{-}3\text{-}fosfato \quad \textbf{(NE 58-7)}$$

A continuación, otra **glicerol-3-fosfato-deshidrogenasa** (presente en la superficie externa de la membrana mitocondrial interna) vuelve a convertir el glicerol-3-fosfato en DHAP, al tiempo que transfiere dos H a un FAD para formar $FADH_2$:

$$Glicerol\text{-}3\text{-}fosfato + FAD \rightarrow DHAP + FADH_2 \quad \textbf{(NE 58-8)}$$

Entonces este $FADH_2$ en la membrana mitocondrial interna puede transferir un par de electrones que acabarán pasando por los complejos III y IV (v. fig. 5-9*B*), que pueden bombear seis iones H^+ hacia el exterior de la mitocondria, atravesando la membrana mitocondrial interna. Dado que la estequiometría de la síntesis de ATP es un ATP por cada cuatro H^+, el NADH que pasa por la lanzadera del glicerol-3-fosfato genera solo 6/4 o 1,5 ATP.

BIBLIOGRAFÍA

Nelson DL, Cox MM. Lehninger Principles of Biochemistry. 3rd ed. New York: Worth Publishers; 2000.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

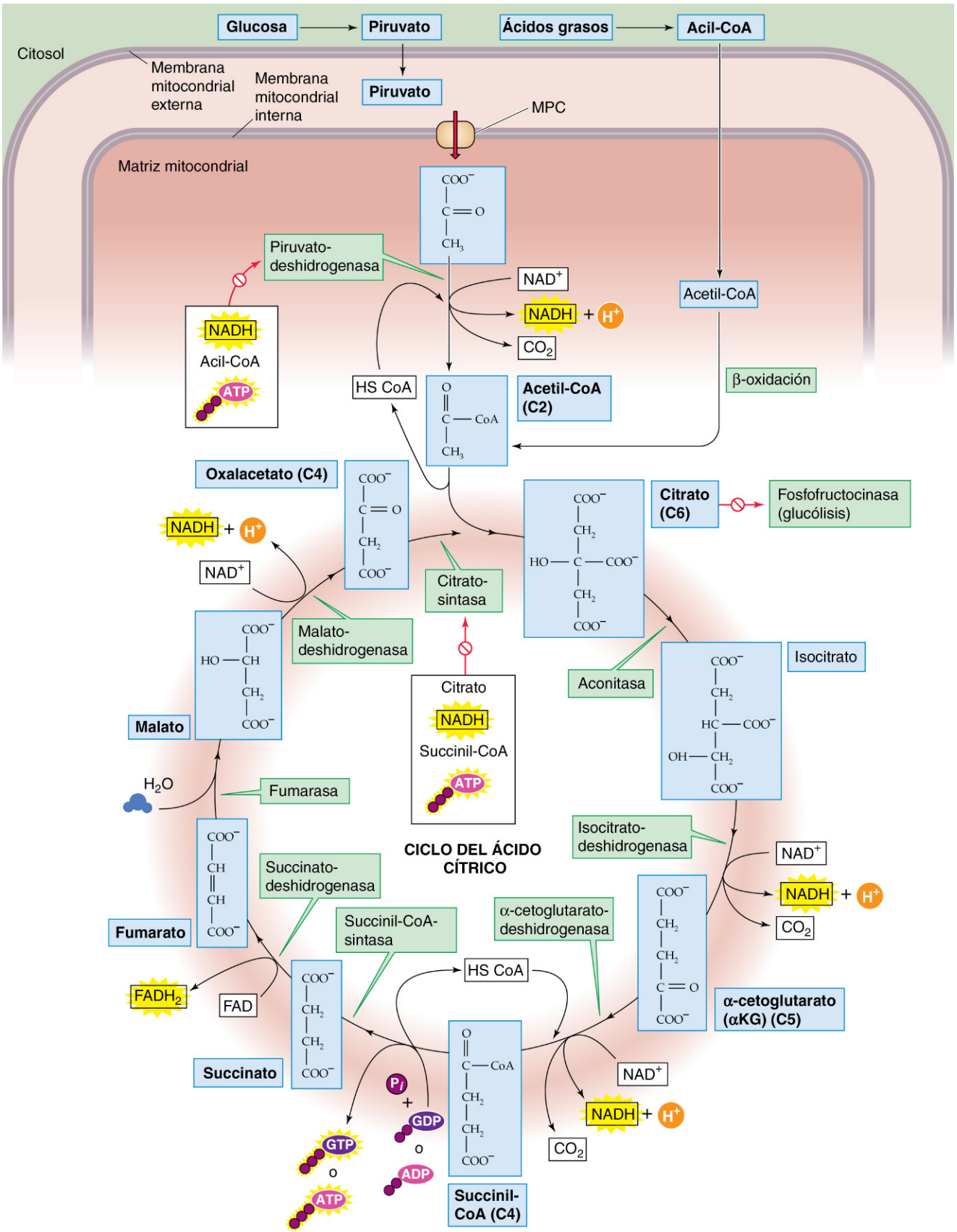


Figura 58-11 Ciclo del ácido cítrico. FAD/$FADH_2$, formas oxidada y reducida del dinucleótido de flavina y adenina, respectivamente; NAD^+/NADH, formas oxidada y reducida de la nicotinamida-adenina-dinucleótido, respectivamente.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

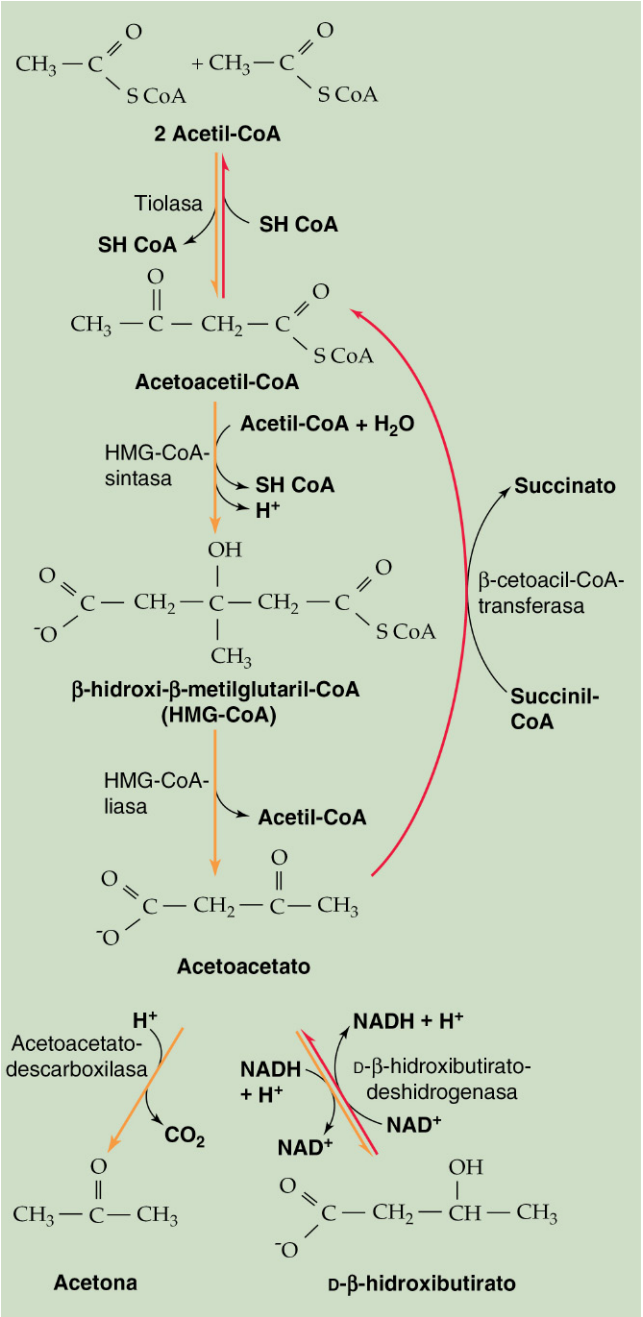


Figura 58-12 Cetogénesis y metabolismo de los cuerpos cetónicos. NAD^+/NADH, formas oxidada y reducida de la nicotinamida-adenina-dinucleótido, respectivamente.

elevada densidad de carbonos e hidrógenos que pueden oxidarse a CO_2 y H_2O. Como corresponde, la combustión completa de 1 g de un combustible rico en energía (es decir, lípidos) requiere más O_2. Sin embargo, la energía obtenida por cada O_2 es parecida entre los distintos combustibles, ya que se necesita una cantidad similar de O_2 para oxidar cada carbono e hidrógeno. La **energía obtenida por unidad de O_2** es solo algo mayor para los hidratos de carbono (5 kcal/l de O_2) que para los lípidos (4,7 kcal/l de O_2). Los hidratos de carbono, que aportan más energía por O_2, es el combustible que el cuerpo prefiere consumir en situaciones de ejercicio máximo, en las que la disponibilidad de O_2 es limitada. Por el contrario, la grasa se convierte en el combustible de elección durante la actividad

TABLA 58-4 Producción de ATP procedente de la oxidación completa de la glucosa*

Glucólisis $\xrightarrow{\text{directamente}}$	2 ATP
Glucólisis → 2×1 NADH $\xrightarrow{\text{fosf. oxid.}}$	3 o 5 ATP
2×(piruvato → acetil-CoA) → 2 NADH $\xrightarrow{\text{fosf. oxid.}}$	5 ATP
Ciclo del ácido cítrico → 2×1 GTP $\xrightarrow{\text{directamente}}$	2 ATP
Ciclo del ácido cítrico → 2×3 = 6 NADH $\xrightarrow{\text{fosf. oxid.}}$	15 ATP
Ciclo del ácido cítrico → 2×1 = 2 $FADH_2$ $\xrightarrow{\text{fosf. oxid.}}$	3 ATP
Total	30 o 32 ATP por glucosa

*En los cálculos de esta tabla se asume que la fosforilación oxidativa de cada molécula de NADH producida en el citosol (fila 2) producirá 1,5 o 2,5 moléculas de ATP, según el sistema de lanzadera que utilice la célula para transferir los equivalentes de reducción desde el citosol hasta la mitocondria. Los cálculos también asumen que la fosforilación oxidativa de cada NADH producido en la mitocondria (filas 3 y 5) produce 2,5 ATP, y que la fosforilación oxidativa de cada $FADH_2$ producido en la mitocondria (fila 6) produce 1,5 ATP. N58-15
fosf. oxid., fosforilación oxidativa.

prolongada, cuando hay O_2 disponible y las fuentes de combustible son abundantes.

El metabolismo de la glucosa mediante la glucólisis *aeróbica* y el ciclo del ácido cítrico aporta energía en forma de ATP de una manera mucho más eficaz que la glucólisis *anaeróbica,* ya que la oxidación completa de 1 molécula de glucosa a CO_2 y H_2O mediante el metabolismo oxidativo proporciona entre 30 y 32 moléculas de ATP, mientras que el metabolismo de 1 molécula de glucosa a lactato mediante la glucólisis anaeróbica solo produce unas 2 moléculas de ATP (tabla 58-4). No obstante, la glucólisis anaeróbica ofrece la gran ventaja de que puede aportar mucho más ATP *por unidad de tiempo* que el metabolismo oxidativo de la glucosa o de la grasa. En este sentido, el glucógeno aporta energía para la contracción muscular durante las actividades intensas, como esprintar. Las responsables de este esfuerzo intenso son las fibras de contracción rápida tipo 2, que tienen una capacidad glucolítica mucho mayor, pero una densidad mitocondrial mucho menor que las fibras de contracción lenta tipo 1. Lamentablemente, el músculo solo puede mantener este tipo de actividad durante unos minutos antes de que se acumule lactato y aparezcan calambres musculares, o de que el músculo agote su reserva de glucógeno. Por el contrario, el metabolismo oxidativo de los AG es el principal mecanismo del que depende el ejercicio muscular durante una actividad prolongada, como correr una maratón, de la que se encargan principalmente las fibras musculares de contracción lenta tipo 1 (v. págs. 1209-1212).

En el caso del metabolismo de los AG (v. fig. 58-10) cada ciclo de β-oxidación produce 14 moléculas de ATP en total (tabla 58-5). El número total de moléculas de ATP generadas a partir de los AG depende del número de átomos de carbono que posea la cadena del AG. Por ejemplo, el ácido palmítico, un AG de 16 carbonos, necesita siete ciclos de β-oxidación para formar ocho moléculas de acetil-CoA. Los siete ciclos generan $7 \times 14 = 98$ ATP. El acetil-CoA sobrante supone otros 10 ATP, sumando un total de 108 ATP. Dado que la activación inicial del palmitato a palmitoil-CoA requiere la conversión de un ATP en AMP más pirofosfato (y la producción de ATP a partir de AMP requiere formar dos enlaces fosfato de alta energía), la producción neta de ATP es de $108 - 2 = 106$ ATP por palmitato oxidado.

En la tabla 58-6 se muestra el **cociente respiratorio** (**CR;** v. pág. 681) o la proporción de moles de CO_2 producidos por mol

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

TABLA 58-5 Producción de ATP en un ciclo de β-oxidación de un ácido graso*

(Acil-CoA → enoil-CoA) → 1 $FADH_2$ —fosf. oxid.→		1,5 ATP
(*l*-hidroxiacil-CoA → cetoacil-CoA) → 1 NADH —fosf. oxid.→		2,5 ATP
1 Acetil-CoA →	Ciclo del ácido cítrico —directamente→ 1 GTP —fosf. oxid.→	1 ATP
	Ciclo del ácido cítrico → 3 NADH —fosf. oxid.→	7,5 ATP
	Ciclo del ácido cítrico → 1 $FADH_2$ —fosf. oxid.→	1,5 ATP
Total	14 ATP por ciclo	

fosf. oxid., fosforilación oxidativa.
*En los cálculos que se muestran se asume que la fosforilación oxidativa genera 2,5 ATP por cada NADH y 1,5 ATP por cada $FADH_2$. N58-15

TABLA 58-6 Cociente respiratorio de los principales nutrientes

	DENSIDAD ENERGÉTICA (kcal/g)	CR
Hidratos de carbono	4,1	1,00
Proteínas	4,3	0,80-0,85
Lípidos	9,4	0,70

de O_2 consumido en el tejido para cada fuente de combustible. El CR refleja la densidad de átomos de oxígeno que posee la fuente de combustible. Por ejemplo, con los hidratos de carbono la célula necesita aportar O_2 externo solo para oxidar los átomos de carbono a CO_2. El H_2O ya está incorporada en la molécula del hidrato de carbono, que tiene una proporción de 2:1 entre H y O.

Para la **oxidación de hidratos de carbono,**

$$\underset{\textit{Glucosa}}{C_6H_{12}O_6} + 6\,O_2 + 30 \text{ o } 32\,ADP + 30 \text{ o } 32\,P_i \rightarrow 6\,CO_2 + 6\,H_2O + 30 \text{ o } 32\,ATP + \text{calor} \quad (CR = 6\,CO_2/6\,O_2 = 1{,}00) \qquad \textbf{(58-4)}$$

Como los lípidos contienen muchos menos átomos de oxígeno, la oxidación lipídica requiere más O_2 exógeno.

Para la **oxidación lipídica,**

$$\underset{\textit{Ácido palmítico}}{C_{15}H_{31}COOH} + 23\,O_2 + 106\,ADP + 106\,P_i \rightarrow 16\,CO_2 + 16\,H_2O + 106\,ATP + \text{calor} \quad (CR = 16\,CO_2/23\,O_2 = 0{,}70) \qquad \textbf{(58-5)}$$

El CR para la oxidación proteica es de 0,80-0,85.

La oxidación proteica constituye una parte mínima de la oxidación total de combustible en cualquier tejido. El cerebro y los tejidos anaeróbicos suelen usar los hidratos de carbono casi exclusivamente y tienen un CR aproximado a 1,0. La mayoría de los tejidos oxidan tanto hidratos de carbono como grasa y el CR refleja esta mezcla. El CR de todo el cuerpo tras una noche de ayuno es de aproximadamente 0,8 para una persona con una dieta occidental normal; los sujetos que consuman menos grasas tendrán un mayor CR (es decir, estará más cerca del valor 1 de los hidratos de carbono).

INTEGRACIÓN METABÓLICA DURANTE EL AYUNO

Las prioridades del cuerpo humano para liberar energía durante el ayuno son dos.

La primera prioridad es mantener un aporte estable de energía para el funcionamiento del SNC. El cerebro almacena muy poca energía en forma de glucógeno o TG, por lo que depende del hígado (y en algunas situaciones del riñón) para obtener un aporte constante de energía en forma de glucosa o cuerpos cetónicos (v. pág. 1185). En estado de saciedad y al comienzo del ayuno el cerebro obtiene prácticamente toda la energía a partir de la oxidación de glucosa, al no haber cuerpos cetónicos y al ser la barrera hematoencefálica casi impermeable a los AG. Como hace falta un aporte casi continuo de glucosa para satisfacer la demanda energética del SNC, los humanos han desarrollado elaborados mecanismos redundantes para mantener la [glucosa] plasmática dentro de unos límites muy estrictos, entre 60 y 140 mg/dl (3,3-7,8 mM) entre los estados de ayuno y saciedad. Una menor [glucosa] perjudica al funcionamiento cerebral, mientras que una [glucosa] plasmática elevada sobrepasa el umbral renal de la glucosa, provoca poliuria y origina las múltiples complicaciones de la diabetes mellitus mal controlada (retinopatía, neuropatía y nefropatía).

En ayuno, la mayoría de los demás órganos del cuerpo (hígado, músculo esquelético, corazón, riñón) cubren sus necesidades energéticas mediante la oxidación de AG. A diferencia de la estrictamente regulada [glucosa] plasmática, las concentraciones de AG y cuerpos cetónicos pueden variar en 10 y 100 veces, respectivamente, en función de las condiciones de saciedad o ayuno. Durante un ayuno prolongado (>2 días), el hígado metaboliza AG para elevar los niveles plasmáticos de cuerpos cetónicos (v. pág. 1185) lo suficiente como para responder a gran parte de la demanda de combustible oxidativo por parte del cerebro y reducir la necesidad de proporcionar sustratos para la gluconeogénesis mediante la proteólisis.

La segunda prioridad del cuerpo es conservar sus reservas proteicas (es decir, proteínas contráctiles, enzimas, tejido nervioso, etc.) en las temporadas de ayuno.

El cuerpo también tiene dos grandes prioridades para recargar la energía tras el ayuno. Después de comer, el hígado y el músculo reponen primero sus limitadas reservas de glucógeno. Solo cuando se han llenado estos depósitos el hígado y el músculo convierten en grasa cualquier energía sobrante como hidrato de carbono o proteína. El glucógeno del músculo es la forma de energía disponible

booksmedicos.org

booksmedicos.org

de manera más inmediata para la contracción muscular, sobre todo cuando hacen falta estallidos intensos de actividad física. Por tanto, la conservación de un aporte adecuado de glucógeno al músculo a todas horas presenta ventajas obvias para sobrevivir en situaciones de lucha o huida. La segunda prioridad al alimentarse es reponer las reservas proteicas.

Durante el ayuno nocturno, la glucogenólisis y la gluconeogénesis mantienen los niveles plasmáticos de glucosa

El período que sigue a una noche de ayuno es un punto de referencia útil, ya que representa el período previo a la transición entre el estado de ayuno y el de saciedad. En ese momento, las concentraciones de insulina, glucagón y sustratos metabólicos que se alteraron debido a la ingesta durante el día anterior han vuelto a sus niveles basales. Además, el cuerpo se encuentra en un estado relativamente estable, en el que la tasa de liberación de combustibles endógenos desde los depósitos de almacenamiento coincide con el consumo de combustible.

Demanda de glucosa Tras el ayuno nocturno el descenso de insulina circulante provoca una marcada reducción de la captación de glucosa por los tejidos sensibles a la insulina (p. ej., músculo), que pasarán a utilizar los AG movilizados desde los depósitos de grasa. Aun así, un adulto medio sigue metabolizando glucosa a un ritmo de 7-10 g/h. Los depósitos de glucosa libre totales del cuerpo, que radican sobre todo en el espacio extracelular, solo aportan unos 15-20 g o el combustible necesario para unas 2 horas. Sin embargo, en la práctica el depósito de glucosa es todavía menor, si se tiene en cuenta que la [glucosa] plasmática (que suele ser de unos 90 mg/dl [5 mM] tras una noche de ayuno) no puede alcanzar un nivel inferior a 55 mg/dl (3 mM) antes de que se deteriore el funcionamiento cerebral. Por tanto, el mantenimiento de la [glucosa] plasmática en presencia de esta utilización constante de glucosa, sobre todo por parte del cerebro, requiere que el cuerpo produzca glucosa a una velocidad suficiente como para compensar este continuo consumo.

Gluconeogénesis frente a glucogenólisis Entre 4 y 5 horas después de ingerir una comida (o más en el caso de una comida muy abundante) la reducción de la [insulina] plasmática (v. págs. 1035-1050) y la elevación del [glucagón] (v. págs. 1050-1053) provocan que el hígado comience a degradar sus depósitos de glucógeno para liberarlos en forma de glucosa. Además, el hígado y, en menor medida, el riñón generan glucosa mediante la gluconeogénesis. Estos dos órganos pueden liberar glucosa porque son los únicos que poseen cantidades significativas de piruvato carboxilasa (v. pág. 1176) y PEPCK (v. pág. 1176), así como G6Pasa (v. pág. 1182), que cataliza la conversión de G6P a glucosa. La glucogenólisis y la gluconeogénesis hepática aportan aproximadamente el 50% (cada una de ellas) de la producción de glucosa en todo el cuerpo durante las primeras horas de ayuno.

Gluconeogénesis: el ciclo de Cori Durante las primeras horas de ayuno el cerebro consume glucosa a un ritmo de 4-5 g/h, que equivale a dos terceras partes de la producción hepática de glucosa (~180 g/día). Los tejidos anaerobios obligados también metabolizan glucosa, pero la convierten principalmente en lactato y piruvato. El hígado absorbe estos productos y utiliza la gluconeogénesis para generar glucosa a costa de gastar energía. El hígado libera la glucosa para que la absorban los tejidos que la necesiten, completando así el **ciclo de Cori** (fig. 58-13).

Gluconeogénesis: el ciclo de la glucosa-alanina Tras el ayuno nocturno todo el cuerpo se encuentra en balance nitrogenado negativo, siendo el músculo y los tejidos esplácnicos los principales lugares de degradación proteica y liberación de aminoácidos a la circulación. La **alanina** y la **glutamina,** que son especialmente importantes, suponen alrededor del 50% de todos los aminoácidos liberados por el músculo, aunque estos aminoácidos solo constituyan un 10-13% del total de aminoácidos en las proteínas del músculo. El motivo por el que la alanina y la glutamina tienen una mayor representación es que el músculo las sintetiza (v. fig. 58-13). En el ayuno la degradación de las proteínas musculares produce aminoácidos, que luego transfieren sus grupos amino al α-cetoglutarato (procedente del ciclo del ácido cítrico) para formar glutamato. La glutamina-sintasa puede añadir un segundo grupo amino al glutamato, formando así glutamina. De forma alternativa, la alanina-aminotransferasa puede transferir el grupo amino del glutamato al piruvato (el producto de la degradación de la glucosa), dando lugar a alanina y α-cetoglutarato. Tanto la glutamina como la alanina acceden a la sangre. El intestino usa parte de esta glutamina como combustible oxidativo y libera los grupos amino a la sangre portal en forma de alanina o de amoníaco.

Los aminoácidos absorbidos por el hígado aportan carbonos para la gluconeogénesis. En una base molar la alanina es el principal aminoácido absorbido por el hígado. En las primeras horas de ayuno el hígado usa principalmente alanina para la gluconeogénesis (v. pág. 1176). Como el eje central de carbonos de la alanina procede del metabolismo de la glucosa en el músculo y el hígado regenera la glucosa a partir de esta alanina, el efecto neto es un **ciclo de la glucosa-alanina** entre el músculo y el hígado, análogo al ciclo de Cori.

Además de participar en la gluconeogénesis, el ciclo de la glucosa-alanina es esencial para el **metabolismo del nitrógeno,** ya que proporciona una alternativa no tóxica al amoníaco para transferir los grupos amino (procedentes del catabolismo muscular de los aminoácidos) al hígado (v. fig. 58-13). Los hepatocitos detoxifican los grupos amino de la alanina y otros aminoácidos al generar urea (v. fig. 46-14), que posteriormente será excretada por el riñón (v. fig. 36-1). Otro aminoácido clave en el metabolismo del nitrógeno es la glutamina, que el músculo libera a la sangre para que la capte el intestino y el hígado, así como el riñón. El riñón utiliza el esqueleto de carbono de la glutamina para la gluconeogénesis renal y convierte el grupo amino en amoníaco, que excreta (v. págs. 829-831). Esta excreción de amoníaco es especialmente importante para mantener el equilibrio ácido-base del cuerpo durante el ayuno. En conjunto, la alanina y la glutamina constituyen >40% del carbono procedente de aminoácidos utilizado por el hígado y los riñones para la gluconeogénesis.

Ni el ciclo de Cori ni el ciclo de la glucosa-alanina en el hígado originan nuevos esqueletos de carbono. En vez de ello, ambos ciclos transfieren energía (y el ciclo de la glucosa-alanina además transfiere nitrógeno) entre el músculo y el hígado. La energía necesaria para la síntesis hepática de glucosa proviene de la oxidación de grasa en el hígado.

Lipólisis Por último, la [insulina] plasmática tras el ayuno nocturno permite liberar AG y glicerol procedentes de los depósitos de grasa (v. fig. 51-10). Esta respuesta parece más pronunciada en los depósitos de grasa viscerales que en los periféricos. El descenso en la [insulina] y la consiguiente lipólisis son suficientes para abastecer de AG a los tejidos extracerebrales (p. ej., músculo, corazón, hígado) para que lo usen como combustible y de glicerol al hígado para la gluconeogénesis. Sin embargo, estos cambios no bastan

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

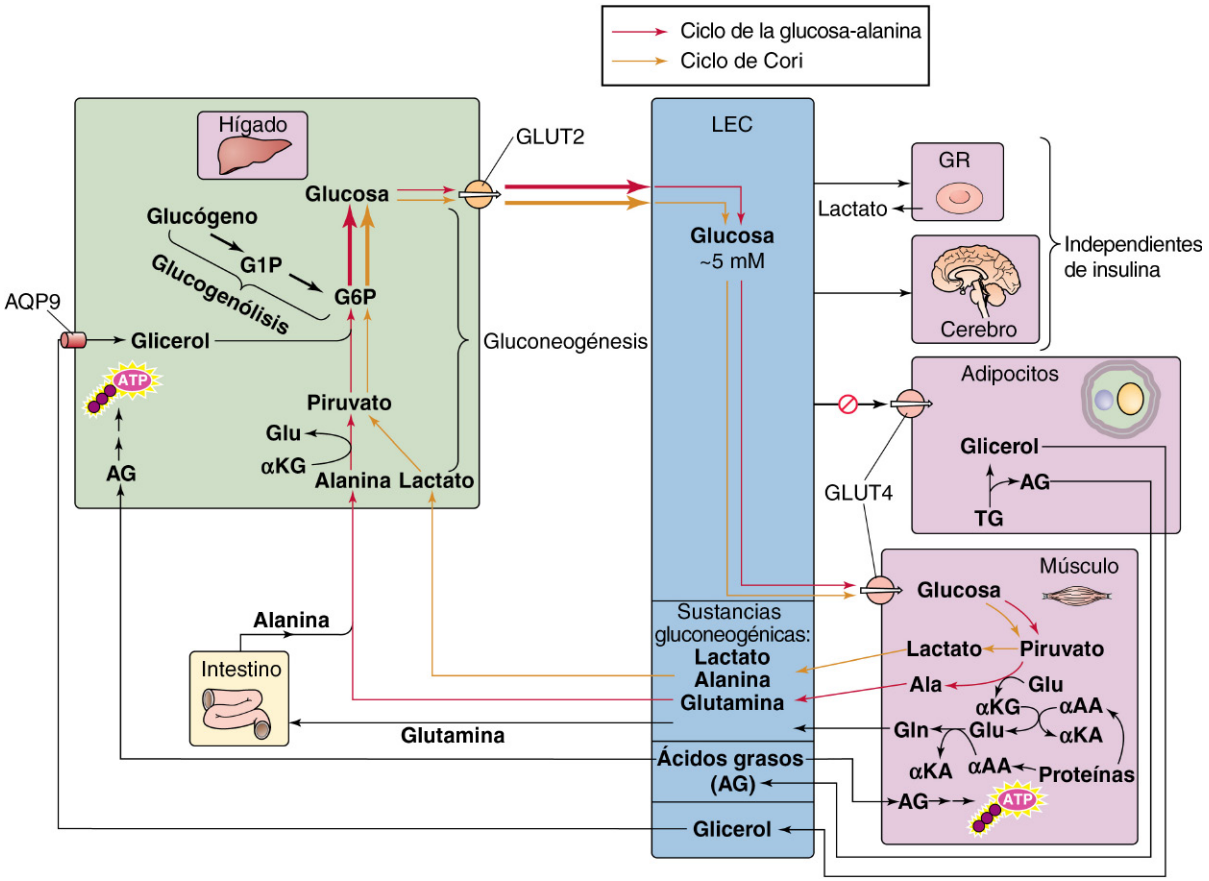


Figura 58-13 Metabolismo durante el ayuno nocturno. αAA, α-aminoácido; αKA, α-cetoácido; α-KG, α-cetoglutarato; AQP9, acuaporina 9; GR, glóbulo rojo; LEC, líquido extracelular.

para estimular la conversión hepática de AG en cuerpos cetónicos (v. págs. 1185-1187).

El cuerpo nunca inhibe del todo la gluconeogénesis. Cuando un sujeto toma alimento el flujo gluconeogénico proporciona glucosa para los depósitos hepáticos de glucógeno (*vía indirecta;* v. pág. 1179). En el ayuno el hígado redirige el flujo gluconeogénico para proporcionar glucosa que libera a la circulación.

Si el ayuno se prolonga más allá de una noche, se estimula la gluconeogénesis y la lipólisis

Se acaba de ver que, durante una noche de ayuno, la glucogenólisis y la gluconeogénesis contribuyen en partes iguales a mantener una [glucosa] plasmática en ayunas de unos 90 mg/dl (5 mM). ¿Qué sucede si se prolonga el ayuno durante 1 o 2 días? Como la velocidad de utilización de glucosa es de 7-10 g/h, si la mitad de esta fuese aportada por la *glucogenólisis* (como sucede en el ayuno nocturno; v. pág. 1189), los aproximadamente 70 g de glucógeno hepático que quedarían almacenados tras una noche de ayuno solo durarían un día más. Sin embargo, en las primeras fases de la inanición el cuerpo efectúa una compensación al acelerar la *gluconeogénesis.*

Las adaptaciones metabólicas en las primeras fases de la inanición (aumentan la gluconeogénesis, pero también aumentan la proteólisis y la lipólisis) están dirigidas por un descenso de la [insulina] hasta alcanzar un nivel inferior al que se observa tras una noche de ayuno y un ligero aumento del [glucagón] en la vena porta. La deficiencia de insulina estimula todos los aspectos de la respuesta metabólica, mientras que el efecto del glucagón queda más confinado al hígado (v. págs. 1050-1053).

Aumento de la gluconeogénesis Las adaptaciones que tienen lugar tanto en el hígado como en el músculo son las responsables del aumento de la gluconeogénesis (v. fig. 58-13). En el músculo, la aceleración de la proteólisis provoca la liberación de alanina y otros aminoácidos gluconeogénicos, mientras que el hígado acelera la conversión de aminoácidos gluconeogénicos en glucosa. Sin embargo, este aumento de la gluconeogénesis no se debe a una mayor disponibilidad de sustratos, ya que los niveles plasmáticos de alanina y otros aminoácidos gluconeogénicos se reducen. Más bien, el ayuno aumenta el transporte de alanina al hígado y regula al alza las enzimas clave en la gluconeogénesis (v. pág. 1176), lo que hace que esta sea *más eficaz.*

El grado en que la gluconeogénesis depende de la proteólisis se hace evidente por la mayor excreción de nitrógeno en la orina en las fases iniciales de la inanición. En las primeras 24 horas de ayuno una persona media de 70 kg excreta 7-12 g de nitrógeno elemental en la orina, lo que equivale a 50-75 g de proteína. Dado que el contenido proteico de los tejidos no excede el 20% del peso en ningún tejido, 50-75 g de proteína se traducen en 250-375 g de masa corporal magra que se pierde en el primer día de ayuno.

Aumento de la lipólisis La activación de la HSL y la ATGL (v. pág. 1182) aumenta la liberación de AG y glicerol a partir de los

booksmedicos.org

booksmedicos.org

depósitos de TG en el tejido adiposo y el músculo (v. fig. 58-13). La mayor disponibilidad de glicerol ofrece al hígado un sustrato adicional para la gluconeogénesis (v. pág. 1176) que contribuye a la homeostasis de la glucosa. Además, la mayor disponibilidad de AG en el músculo y otros tejidos periféricos hace que estos reduzcan el consumo de glucosa, reservándola para el SNC y otros tejidos que la usan de forma obligatoria, disminuyendo así las exigencias a las que se ven sometidas la gluconeogénesis y la proteólisis.

Unos niveles elevados de AG provocan **resistencia a la insulina** en el músculo esquelético, al interferir directamente con la activación del GLUT4 por la insulina (v. fig. 58-13). Los productos intermedios intracelulares de los lípidos (p. ej., DAG, ceramidas) activan una cascada de serina/treonina cinasas que incluye a la proteína cinasa C θ, que estimula la fosforilación de la *serina* del sustrato del receptor de insulina (IRS-1; v. pág. 1042). Esta fosforilación de serina, a su vez, conduce a una menor fosforilación de la *tirosina* del IRS-1, y así se reduce la actividad de la PI3K, que disminuye la translocación de GLUT4 a la membrana plasmática del músculo. Esta reducción de la captación de glucosa estimulada por la insulina inducida por AG en el músculo y el aumento simultáneo en la disponibilidad de AG como combustible para el músculo dejan glucosa disponible para otros tejidos (p. ej., cerebro, médula suprarrenal, eritrocitos) en situaciones de ayuno. Sin embargo, esta adaptación puede tener una función importante en la mediación de la resistencia a la insulina asociada a la obesidad y a la diabetes tipo 2.

Los AG no solo tienen efectos sobre el músculo, sino que también acceden al hígado, donde se someten a β-oxidación (v. págs. 1183-1185) y generan energía. El descenso en la proporción insulina-glucagón inhibe la ACC (v. págs. 1178-1179 y fig. 58-7), reduciendo así los niveles de malonil-CoA y estimulando la oxidación mitocondrial de AG. De esta forma, los cambios hormonales aumentan el aporte de AG y activan las enzimas necesarias para su oxidación. Esta β-oxidación suministra la energía y la capacidad de reducción necesarias para la gluconeogénesis. Si los AG disponibles superan la capacidad del ciclo del ácido cítrico para oxidar el acetil-CoA resultante pueden acumularse cuerpos cetónicos (v. pág. 1185), que pueden servir de combustible al SNC, así como al músculo cardíaco y al esquelético.

Un ayuno prolongado modera la proteólisis pero acelera la lipólisis, liberando cuerpos cetónicos

A medida que aumenta la duración del ayuno, el cuerpo pasa de usar sus reservas limitadas de proteínas para la gluconeogénesis a usar sus relativamente abundantes depósitos de grasa para la cetogénesis (fig. 58-14). Además, el cerebro deja de oxidar glucosa para oxidar dos cuerpos cetónicos (v. pág. 1185), el β-hidroxibutirato y el acetoacetato, para cubrir la mayor parte de sus necesidades energéticas.

Reducción de la proteólisis Una persona en ayunas podría sobrevivir sin comer tan solo unos 10 días si dependiese totalmente de la utilización de proteínas para cubrir las necesidades energéticas de todo el cuerpo. Por ello, para prolongar la supervivencia durante la inanición hay que reducir la proteólisis en gran medida. En realidad, la excreción de urea se reduce de los 10-15 g/día en los primeros días de ayuno hasta <1 g/día después de 6 semanas sin comer. Como la urea es el principal osmolito de la orina (v. págs. 811-813), esta menor producción de urea reduce obligatoriamente la excreción de agua y, por tanto, la necesidad diaria de agua. La excreción de amoníaco también desciende.

Reducción de la gluconeogénesis hepática La transición de degradar proteínas a degradar lípidos permite a los humanos alargar el tiempo de supervivencia en un ayuno que se prolongue durante semanas o meses, siempre que haya depósitos de grasa y la ingesta de agua sea adecuada. En esta transición la gluconeogénesis hepática se reduce (v. fig. 58-14), sobre todo debido al menor suministro de sustratos. Durante las primeras semanas de ayuno el músculo libera menos alanina, el principal sustrato de la gluconeogénesis, de forma que la [alanina] plasmática desciende notablemente hasta alcanzar menos de un tercio de las concentraciones normales después de absorber una comida. De hecho, durante un ayuno prolongado, si se perfunde una pequeña cantidad de alanina aumenta la [glucosa] plasmática.

Aumento de la gluconeogénesis renal Mientras que la gluconeogénesis hepática disminuye la renal aumenta (v. fig. 58-14) hasta alcanzar como máximo el 40% de la producción de glucosa en todo el cuerpo. Lo más probable es que la gluconeogénesis renal, que consume H^+ (v. fig. 39-5*A*), sea una adaptación a la acidosis que acompaña a la cetogénesis (v. pág. 1185). De hecho, la acidosis estimula la producción renal de amoníaco en paralelo con la gluconeogénesis renal.

Aumento de la lipólisis y la cetogénesis Durante los 3-7 primeros días de ayuno la hipoinsulinemia acelera la movilización de AG desde el tejido adiposo. Debido a ello, los niveles plasmáticos de AG se duplican y posteriormente se mantienen estables. La combinación de unos niveles bajos de insulina y elevados de glucagón también aumenta la oxidación hepática de AG, dando lugar a un marcado incremento de la cetogénesis hepática (v. fig. 58-14 y págs. 1051-1053) o *capacidad cetogénica*. El hígado alcanza su velocidad máxima de producción de cuerpos cetónicos (~100 g/día) al tercer día y la mantiene de ahí en adelante. Los niveles bajos de insulina también reducen progresivamente la utilización de cuerpos cetónicos por los tejidos periféricos. De este modo, a pesar de mantener una velocidad relativamente estable de producción de cuerpos cetónicos, los niveles circulantes de cuerpos cetónicos siguen aumentando a lo largo de las semanas. A consecuencia de ello, el SNC recibe un mayor suministro de estos sustratos hidrosolubles, que acaban cubriendo más de la mitad de las necesidades energéticas del cerebro. En definitiva, los cuerpos cetónicos suplantan la dependencia del cerebro por la glucosa. Así, al reducir las demandas gluconeogénicas del cerebro el cuerpo puede conservar sus depósitos de proteínas. Además del SNC hay otros tejidos del cuerpo, sobre todo el corazón y el músculo esquelético, que pueden utilizar los cuerpos cetónicos para satisfacer una parte importante de sus necesidades energéticas.

A medida que avanza el ayuno y se agotan los depósitos de grasa los niveles de leptina (v. págs. 1001-1002) descienden. Este descenso de los niveles de leptina es una señal protectora que afecta profundamente al eje hipotálamo-hipofisario-gonadal, reduciendo las fluctuaciones de hormona luteinizante y hormona foliculoestimulante y provocando una anovulación. En períodos de hambruna este mecanismo protege a las mujeres fértiles de las demandas nutricionales añadidas asociadas al embarazo.

En resumen, el cuerpo ha desarrollado unos potentes mecanismos de adaptación que garantizan un suministro adecuado de sustratos en forma de glucosa y cuerpos cetónicos durante un ayuno prolongado para mantener el correcto funcionamiento del SNC. Incluso durante un ayuno prolongado los humanos no pierden el conocimiento por culpa de un aporte deficiente de sustratos al cerebro. Al contrario, en estas condiciones la muerte

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

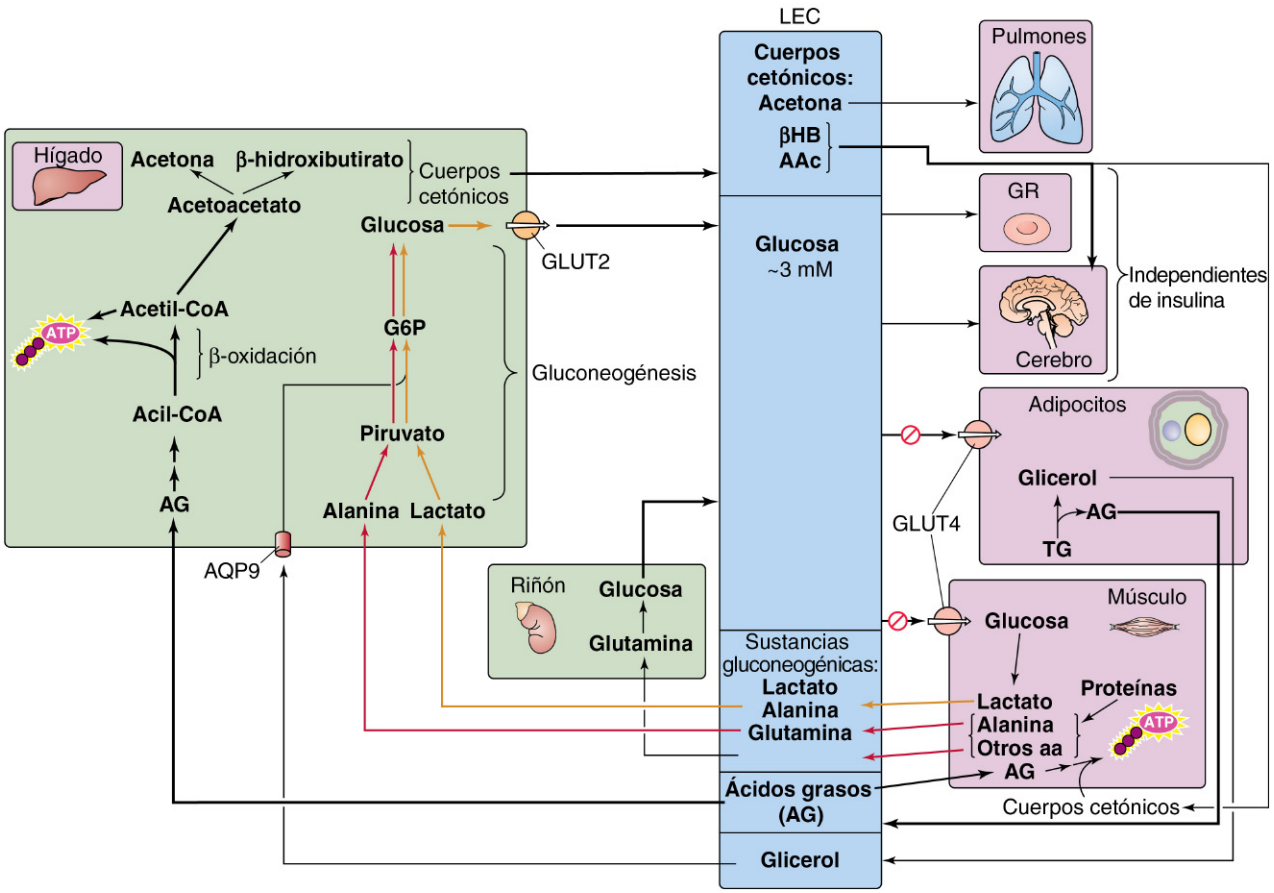


Figura 58-14 Metabolismo durante un ayuno prolongado. aa, aminoácidos; AAc, acetoacetato; AQP9, acuaporina 9; βHB, β-hidroxibutirato; GR, glóbulo rojo; LEC, líquido extracelular. N58-2

suele sobrevenir cuando los depósitos de grasa se agotan y el grave desgaste proteico provoca el fracaso de los músculos respiratorios, lo que a su vez degenera en atelectasia y neumonía terminal.

BIBLIOGRAFÍA

La lista de referencias está disponible en www.StudentConsult.com.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

BIBLIOGRAFÍA

Libros y revisiones

Anderson CM, Stahl A. SLC27 fatty acid transport proteins. Mol Aspects Med 2013;34:516-28.

Clémençon B, Babot M, Trézéguet V. The mitochondrial ADP/ATP carrier (SLC25 family): Pathological implications of its dysfunction. Mol Aspects Med 2013;34:485-93.

Hillgartner FB, Salati LM, Goodridge: AG. Physiological and molecular mechanisms involved in nutritional regulation of fatty acid synthesis. Physiol Rev 1995;75:47-76.

Jequier E, Tappy J. Regulation of body weight in humans. Physiol Rev 1999;79:451-80.

Koretsky AP. Insights into cellular energy metabolism from transgenic mice. Physiol Rev 1995;75:667-88.

Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, editors. Williams Textbook of Endocrinology. 11th ed. Philadelphia: Saunders; 2011.

Palmieri F. The mitochondrial transporter family SLC25: Identification, properties, and physiology. Mol Aspects Med 2013;34:465-84.

Shulman GI, Landau BR. Pathways of glycogen repletion. Physiol Rev 1992;72:1019-35.

Artículos de revista

Haemmerle G, Lass A, Zimmermann R, et al. Defective lipolysis and altered energy metabolism in mice lacking adipose triglyceride lipase. Science 2006;312:734-7.

Perry RJ, Kim T, Zhang X-M, et al. Reversal of hypertriglyceridemia, fatty liver disease, and insulin resistance by a liver-targeted mitochondrial uncoupler. Cell Metab 2013;18:740-8.

Samuel VT, Shulman GI. Mechanisms for insulin resistance: Common threads and missing links. Cell 2012;148:852-71.

Shulman GI. Ectopic fat in insulin resistance, dyslipidemia, and cardiometabolic disease. N Engl J Med 2014;371:1131-41.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CAPÍTULO 59

REGULACIÓN DE LA TEMPERATURA CORPORAL

Shaun F. Morrison

CALOR Y TEMPERATURA: VENTAJAS DE LA HOMEOTERMIA

Los homeotermos mantienen su actividad en una amplia variedad de temperaturas ambientales

La capacidad de regular la temperatura interna del cuerpo de los organismos superiores les proporciona independencia del ambiente. Dado que la velocidad de la mayoría de las reacciones físicas y químicas dependen de la temperatura, la mayor parte de las funciones fisiológicas son sensibles a los cambios de temperatura. Por ello, los niveles de actividad de los organismos **poiquilotermos** (especies que no pueden regular la temperatura corporal interna) suele depender de la temperatura ambiente, mientras que los **homeotermos** (especies que sí pueden regular la temperatura interna corporal) pueden llevar a cabo casi todas las actividades normales independientemente de la temperatura ambiente. Por ejemplo, un lagarto tiene menos capacidad de moverse y alejarse de su guarida en un día frío y nublado que en un día caluroso y soleado, mientras que un perrito de las praderas puede moverse igualmente en uno u otro día. Un zorro ártico se aclimata al frío intenso en invierno gracias a su grueso pelaje aislante que le permite combatir el enfriamiento del cuerpo y reduce la necesidad de aumentar la generación metabólica de calor, que requeriría incrementar la ingesta de alimento.

La temperatura corporal estable de los homeotermos se consigue gracias a redes neurales específicas que incorporan controles anticipatorios y de retroalimentación negativa. Esta disposición crea un ambiente interior en el que las reacciones químicas tienen una velocidad relativamente alta y óptima, evitando las consecuencias patológicas de unas amplias fluctuaciones de la temperatura corporal (tabla 59-1). El sistema termorregulador básico comprende: 1) sensores de temperatura; 2) vías aferentes termosensitivas; 3) un sistema integrador en el sistema nervioso central (SNC); 4) vías eferentes, y 5) efectores térmicos capaces de generar calor (termogénesis), como el tejido adiposo marrón y el músculo esquelético (escalofríos), o efectores que modulan la transferencia de calor, como la circulación cutánea (que disipa el calor) y las glándulas sudoríparas (que aumentan la pérdida de calor).

En este capítulo se describen los aspectos físicos de la transferencia de calor tanto en el interior del cuerpo homeotérmico como entre el cuerpo y el ambiente que lo rodea. También se ofrecerá un esquema para comprender el gran papel integrador del SNC en la regulación de la temperatura corporal y se considerarán los mecanismos fisiológicos dedicados a variar la velocidad de la transferencia de calor y a producir calor adicional en ambientes fríos o en presencia de fiebre. Por último, se estudiarán las consecuencias de las situaciones extremas para el mecanismo termorregulador, como la hipotermia, la hipertermia y la deshidratación.

La temperatura corporal central depende de la hora del día, de la actividad física, de la fase del ciclo menstrual y de la edad

La temperatura es una medida del contenido calórico. La temperatura corporal «normal» de un humano adulto es de unos 37 °C, pero puede variar entre 36 y 37,5 °C en personas activas sanas. El término *temperatura corporal* suele referirse a la temperatura interna en el *centro* del cuerpo, N59-1 medida bajo la lengua (sublingual), en el conducto auditivo o en el recto. A efectos clínicos, la más fiable de estas tres (aunque sea la menos práctica) es la última, al ser la menos influida por la temperatura ambiente (en el aire). Los dispositivos de medida van desde los clásicos termómetros de mercurio en un tubo de vidrio hasta los termistores electrónicos de lectura digital. Casi todos estos instrumentos tienen una precisión de hasta 0,1 °C. El procedimiento menos invasivo consiste en un termómetro de infrarrojos que mide la temperatura radiante (v. pág. 1196) sobre la arteria temporal. N59-1

La **temperatura corporal central** ($\mathbf{T_{central}}$) depende de muchos factores que pueden alterar la actividad de la red termorreguladora del SNC o el nivel de metabolismo y de contenido calórico del cuerpo, como la hora del día, la fase del ciclo menstrual en las mujeres y la edad del sujeto.

Todos los homeotermos mantienen un ritmo circadiano (un ciclo de unas 24 horas) de temperatura corporal, con unas variaciones de aproximadamente 1 °C. En los humanos la temperatura corporal suele alcanzar su mínimo entre las 3:00 y las 6:00 a. m. y su máximo entre las 3:00 y las 6:00 p. m. Las variables fisiológicas del ritmo circadiano están controladas por varios grupos de neuronas situadas en el núcleo supraquiasmático del hipotálamo anterior, cuya actividad se sincroniza mediante indicios de luz-oscuridad en un ciclo de unas 24 horas, aunque es independiente del ciclo de sueño-vigilia. La influencia de estas neuronas sobre la red termorreguladora del SNC origina el ritmo circadiano de la temperatura corporal.

Las hormonas reproductoras, y los circuitos del SNC que regulan su producción, también influyen en la red termorreguladora del SNC. De hecho, en muchas mujeres la temperatura corporal aumenta en unos 0,5 °C en la fase postovulatoria del ciclo menstrual (v. págs. 1110-1111). La ovulación se acompaña de un brusco aumento de la temperatura corporal en 0,3-0,5 °C, lo que puede servir de orientación acerca de los días fértiles.

Los niños pequeños y las personas mayores tienen menos capacidad que otros grupos de edad para mantener una temperatura

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N59-1 Temperatura central del cuerpo

Colaboración de Ethan Nadel

Como se indica en el texto, el término *temperatura corporal* suele referirse a la temperatura en el *centro* del cuerpo. Igual que el volumen circulante eficaz, la **temperatura central del cuerpo** es un concepto difícil de definir con precisión. Normalmente se entiende que cuando se habla del centro del cuerpo nos referimos a los órganos internos, incluyendo el volumen de sangre central equilibrado con el centro del cuerpo. Por tanto, el centro incluye el cerebro (que es donde se localizan los sensores centrales de la temperatura, situados en el hipotálamo), el corazón y otros órganos que se encuentran aislados del ambiente y que producen calor a un ritmo relativamente constante. Sin embargo, el centro del cuerpo excluye claramente a los posibles generadores de calor cuya producción es variable dependiendo de cada momento, como el músculo esquelético y el hígado. Por motivos equivalentes, el centro del cuerpo también excluye la piel y parte de las vías respiratorias altas (v. pág. 600), que están expuestas al ambiente.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

TABLA 59-1 Consecuencias de las desviaciones en la temperatura corporal

TEMPERATURA (°C)	CONSECUENCIA
40-44	Golpe de calor con fracaso multiorgánico y lesiones cerebrales
38-40	Hipertermia (a consecuencia de la fiebre o del ejercicio)
36-38	Valores normales
34-36	Hipotermia leve
30-34	Afectación de la regulación de la temperatura
27-29	Fibrilación auricular

corporal normal estable, sobre todo al enfrentarse a variaciones externas. Los neonatos no sufren escalofríos ni sudan con facilidad y tienen una elevada proporción entre superficie corporal y masa, lo que los hace más vulnerables a fluctuaciones en la temperatura central al exponerse a ambientes cálidos o fríos. No obstante, disponen de grandes depósitos de tejido adiposo marrón, que puede ser estimulado por el sistema nervioso simpático para generar calor como defensa ante el frío. Además, los neonatos pueden desarrollar un ligero grado de vasoconstricción simpática de la piel para reducir la pérdida de calor ante el frío.

Los ancianos también están sometidos a mayores fluctuaciones de la temperatura central. El envejecimiento se asocia a una pérdida progresiva de la capacidad de percibir el calor y el frío (v. pág. 1244), así como a una menor capacidad de generar calor (menor tasa y potencial metabólicos debido a la menor masa muscular) y de disipar el calor (menor reserva cardiovascular y atrofia de glándulas sudoríparas por desuso).

La producción calórica del cuerpo puede variar de ~70 kcal/h en reposo hasta 600 kcal/h con el ejercicio

Debido a la ineficacia de las reacciones químicas, las funciones celulares producen calor (v. pág. 1173). El ritmo de producción calórica del cuerpo depende del ritmo al que se consume energía y, por tanto, del consumo de O_2 ($\dot{V}o_2$), ya que casi todos los sustratos energéticos procedentes del alimento son oxidados. Pueden darse ligeras variaciones en función de la mezcla de combustibles (alimentos) que se oxidan, un proceso que determina el cociente respiratorio (CR; v. pág. 681 y tabla 58-6).

La tasa metabólica del cuerpo y, por tanto, la de producción calórica no es constante. La **tasa metabólica en reposo** (**TMR;** v. pág. 1170) es el consumo de energía necesario para mantener el funcionamiento basal de las células en reposo, como el transporte activo de solutos a través de las membranas, o la actividad de los músculos cardíacos y respiratorios necesaria para la supervivencia del organismo. La TMR está influida por la edad, el sexo, la fase circadiana, la estación del año, el estado digestivo, la filogenia, el tamaño del cuerpo y el hábitat. La actividad muscular voluntaria o involuntaria (p. ej., la postural y la provocada por los escalofríos) se añade a la producción metabólica global de calor. Incluso digerir una comida aumenta la tasa metabólica (v. pág. 1179). Un aumento en la propia temperatura de los tejidos incrementa la tasa metabólica, según la ecuación de Van't Hoff (un aumento de 10 °C en la temperatura del tejido hace que la tasa metabólica sea más del doble). Además, ciertas hormonas, sobre todo la tiroxina y la adrenalina, aumentan la tasa metabólica celular. Con un CR de 0,8 (v. pág. 681 y tabla 58-6), una persona media en condiciones de reposo (es decir, en TMR) tiene un $\dot{V}o_2$ de 250 ml/min, que corresponde a una producción de energía de 72 kcal/h (~85 vatios). Ya que, por definición, el cuerpo en TMR no realiza ninguna actividad sobre el entorno, toda esta producción de energía se acaba perdiendo en forma de calor, como si el cuerpo fuera una bombilla incandescente de 85 vatios y eficiencia nula.

Durante el ejercicio físico el ritmo de consumo de energía (y por tanto de producción de calor) aumenta de forma proporcional a la intensidad del ejercicio. Un adulto medio puede mantener cómodamente un ritmo de consumo de energía de 400-600 kcal/h (p. ej., caminar deprisa o carrera ligera) durante un largo período de tiempo. Casi todo el exceso de calor generado durante el ejercicio se origina en el músculo esquelético activo, aunque parte procede de la mayor actividad de los músculos cardíaco y respiratorios. Una carga térmica de esta magnitud aumentaría la temperatura central en 1 °C cada 8-10 minutos si el exceso de calor generado no pudiera salir del cuerpo. La actividad física tendría que limitarse a 25-30 minutos, cuando los efectos de la excesiva hipertermia (>40 °C) empezarían a afectar al funcionamiento del cuerpo. Por supuesto, esta alteración no suele producirse, principalmente gracias a la eficacia del sistema termorregulador de defensa frente al calor. En un período de tiempo relativamente breve, el aumento de la temperatura corporal debido al ejercicio produce una mayor tasa de disipación del calor en la piel y el sistema respiratorio, adecuada al ritmo de producción de calor. Después el cuerpo mantiene una nueva temperatura constante, aunque ligeramente elevada. Al cesar el ejercicio, la temperatura del cuerpo se reduce gradualmente hasta el nivel previo al ejercicio.

MODALIDADES DE TRANSFERENCIA DE CALOR

Para mantener una temperatura corporal relativamente constante es necesario un delicado equilibrio entre producción y pérdida de calor

Si se quiere mantener una temperatura corporal constante, los aumentos o descensos en la producción de calor deben compensarse con aumentos o descensos en la pérdida de calor, dando lugar a una acumulación insignificante de calor en el cuerpo. Si se considera que la masa del cuerpo es constante, la **ecuación de equilibrio térmico** de todo el cuerpo expresa este concepto de la siguiente manera:

$$\underbrace{\overbrace{(M}^{\text{Metabolismo}} - \overbrace{W)}^{\substack{\text{Trabajo ejercido sobre el ambiente}}}}_{\text{Producción de calor (H)}} - \underbrace{\overbrace{(R}^{\substack{\text{Pérdida de calor radiante}}} + \overbrace{C}^{\substack{\text{Pérdida de calor conectivo}}} + \overbrace{E)}^{\substack{\text{Pérdida de calor evaporativo}}}}_{\text{Pérdidas de calor}} = \overbrace{S}^{\substack{\text{Almacenamiento de calor}}} \quad \textbf{(59-1)}$$

Todos los términos de la ecuación anterior se expresan en kcal/h.

Hay varios procesos fisiológicos que contribuyen a la homeostasis de la temperatura, como la modulación de la producción metabólica de calor, la transferencia física de calor y la eliminación de calor. Estos procesos tienen lugar a nivel de las células, los tejidos y los órganos. A continuación se comentan ordenadamente los términos de la ecuación 59-1.

El **metabolismo (M)** es el consumo de energía procedente de la oxidación celular de hidratos de carbono, grasas y proteínas. Para un atleta, el **trabajo útil sobre el ambiente (W)** sería por ejemplo la energía aplicada a la bola de hierro durante el lanzamiento de peso. Sin embargo, debido a una larga lista de ineficacias (las inherentes a las transformaciones metabólicas [v. págs. 1173-1174] y a las pérdidas por

booksmedicos.org

booksmedicos.org

fricción [p. ej., el flujo de la sangre por los vasos, el aire que atraviesa las vías respiratorias, el deslizamiento de unos tejidos contra otros]), la mayor parte del consumo de energía metabólica acaba en forma de **producción de calor** (**H** = M − W). En la tabla 59-2 se muestra la contribución fraccionaria de los distintos sistemas del cuerpo a la producción total de calor en situación de reposo o sedentaria.

En situaciones de ejercicio máximo el $\dot{V}o_{2máx.}$ (v. págs. 1213-1215) puede equivaler a un gasto energético total (M en la ecuación 59-1) de 1.300 kcal/h para un atleta de fondo. Si el 60% de esta energía se disipa en forma de calor (de forma que el atleta realice ~500 kcal/h de trabajo útil sobre el ambiente) la tasa de producción de calor será 1.300 − 500 = 800 kcal/h (~960 vatios) durante un breve período de tiempo. Esta variación equivale a cambiar una bombilla de 85 vatios por un radiador de 1.000 vatios. A no ser que el cuerpo pueda disipar este calor, en poco tiempo se produciría la muerte por hipertermia y golpe de calor (cuadro 59-1).

Prácticamente todo el calor que sale del cuerpo debe hacerlo a través de la superficie de la piel. En los tres apartados siguientes se comentan las tres formas principales de eliminación del calor: **radiación (R), convección (C)** y **evaporación (E).** Como muestra la ecuación de equilibrio térmico, la diferencia entre producción de calor (M − W) y pérdida de calor (R + C + E) es la **tasa de almacenamiento de calor (S)** en el cuerpo. El valor de S puede ser positivo o negativo, dependiendo de si (M − W) > (R + C + E) o viceversa. Un valor positivo de S provoca un aumento de la $T_{central}$, como el que sucede durante el ejercicio, mientras que un valor negativo de S produce un descenso de la $T_{central}$, como el que sucedería poco después de sumergirse en agua muy fría.

TABLA 59-2 Contribución de los sistemas del cuerpo al metabolismo en reposo

SISTEMA	% TMR
Respiración y circulación	15
SNC y nervios	20
Musculatura (en reposo)	20
Vísceras abdominales	45
Tasa metabólica en reposo	100 (~70 kcal/h)

CUADRO 59-1 Golpe de calor

A medida que aumenta la temperatura central, la excesiva vasodilatación cutánea puede provocar un descenso de la presión arterial (v. pág. 576) y, por tanto, una reducción de la perfusión cerebral. Cuando la $T_{central}$ se aproxima a los 41 °C aparece confusión y, en última instancia, pérdida del conocimiento. Una hipertermia excesiva (>41 °C) conduce a la entidad clínica conocida como **golpe de calor.** La elevada temperatura puede producir fibrinólisis y el consumo de factores de la coagulación, provocando una coagulación intravascular diseminada (CID) que conduce a una trombosis vascular y hemorragias sin control alguno. El daño inducido por el calor sobre las membranas celulares del músculo esquelético y miocárdico da lugar a rabdomiólisis (en la que las células musculares se rompen y liberan su contenido, incluida la mioglobina, a la circulación) y necrosis miocárdica. El daño celular también pude producir insuficiencia hepática y pancreatitis agudas. La función renal, ya alterada por el bajo flujo de sangre que llega al riñón, puede afectarse más aún debido a los elevados niveles plasmáticos de mioglobina. Por último, la función del SNC se ve afectada por la combinación de la elevada temperatura cerebral, la CID y los trastornos metabólicos.

El calor va del centro del cuerpo hacia la piel, principalmente mediante convección

Normalmente toda la producción del calor tiene lugar en los tejidos del cuerpo, y toda la eliminación del calor se efectúa en su superficie. En la figura 59-1 se ilustra un **sistema pasivo** en el que los flujos de calor dependen del tamaño, forma y composición del cuerpo, así como de las leyes físicas. La sangre circulante aleja el calor de los tejidos activos, como el músculo, hacia el centro del cuerpo, representado por el corazón, los pulmones y el volumen de sangre que circula a nivel central. N59-2 ¿Cómo evita el cuerpo que su centro se sobrecaliente? La respuesta es que el centro transfiere este calor a un disipador de calor. El órgano que ejerce como el mayor disipador de calor del cuerpo es la **piel,** relativamente fría, que es el órgano más extenso del cuerpo. Solo una pequeña parte del calor generado por el cuerpo fluye *directamente* desde el centro hacia la piel suprayacente por **conducción** a través de los tejidos. La mayoría del calor generado llega mediante la sangre (por **convección**) hasta la piel, y el flujo sanguíneo de la piel puede aumentar notablemente cuando el cuerpo se defiende frente al calor. Una vez allí, casi todo el calor transferido a la piel pasa al ambiente, como se explica en el apartado siguiente.

La transferencia de calor desde el centro hacia la piel tiene lugar a través de dos vías:

$$\begin{bmatrix}\text{Transferencia de calor del centro hacia la piel}\end{bmatrix} = \begin{bmatrix}\text{Calor } \textit{conducido} \text{ pasivamente del centro a la piel}\end{bmatrix} + \begin{bmatrix}\text{Calor transferido por } \textit{convección} \text{ del centro a la piel}\end{bmatrix} \quad \textbf{(59-2)}$$

Tanto el término de conducción como el de convección en la ecuación anterior son proporcionales al gradiente de temperatura entre

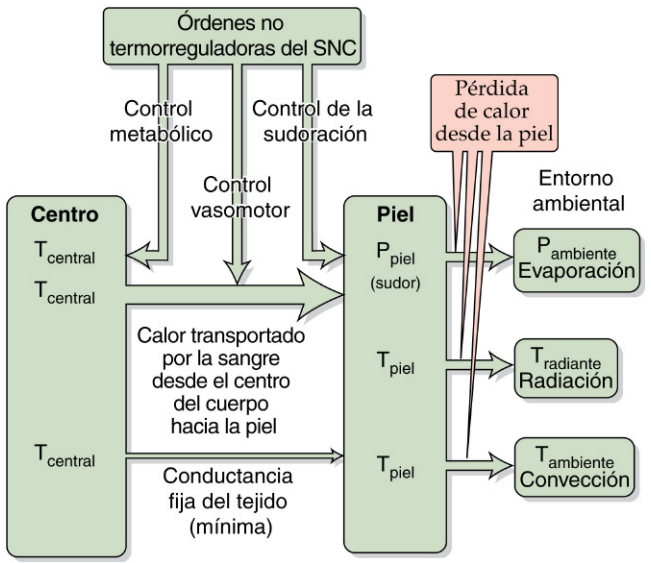


Figura 59-1 Transferencia de calor pasiva o no regulada. En estado estable, el ritmo de producción de calor en el centro del cuerpo debe equipararse al flujo de calor desde el centro hacia la piel y desde la piel hacia el ambiente. Ciertas órdenes del SNC que no están directamente implicadas en la regulación de la temperatura pueden afectar al flujo de calor. Entre los ejemplos se encuentran las señales que se inician en el SNC como respuesta a la hipoglucemia, los cambios de los patrones de flujo sanguíneo ante un descenso de la presión arterial y los cambios del metabolismo secundarios a las alteraciones del metabolismo tiroideo.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N59-2 Transferencia de calor del músculo al centro del cuerpo

Colaboración de Ethan Nadel

En el análisis más sencillo, la tasa de transferencia de calor desde cualquier tejido hacia la sangre depende de 1) la tasa de producción de energía del tejido; 2) la temperatura del tejido; 3) la temperatura de la sangre que llega al tejido, y 4) la cantidad de sangre que atraviesa el tejido.

Por ejemplo, el músculo esquelético en reposo tiene un flujo de sangre bajo y una tasa metabólica consecuentemente baja. La tasa de consumo de O_2 ($\dot{V}O_2$), que es una forma de medir la tasa metabólica, es en promedio de 1,5-2 ml de O_2 consumidos por minuto por cada kilo de tejido muscular. Dado que la temperatura del músculo en reposo (33-35 °C) es menor que la del centro del cuerpo (37 °C), el calor fluye desde la sangre arterial hacia el músculo esquelético en reposo. Un análisis parecido muestra que el calor pasa desde un tejido muy activo, como el hígado (38 °C) hacia la sangre, que distribuye el calor por otros tejidos del centro del cuerpo.

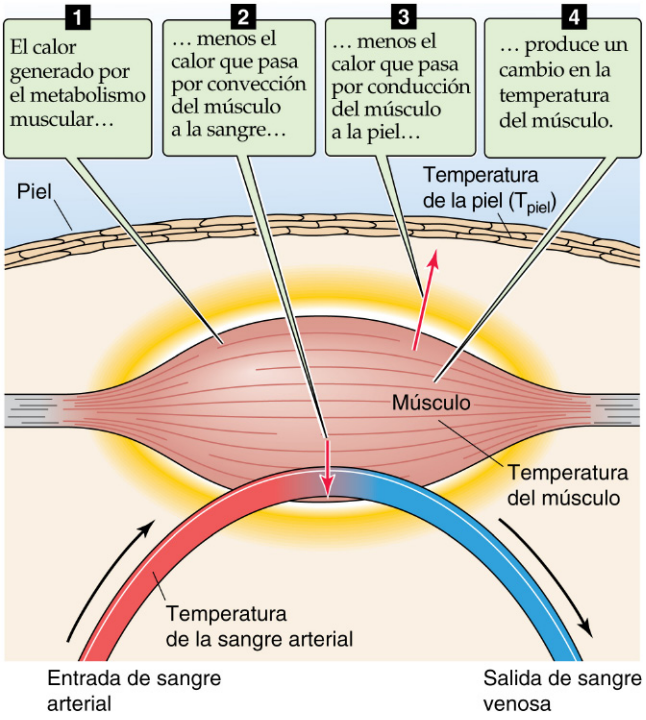
La mayor fuente *potencial* de calor del cuerpo es el músculo esquelético, que tiene una masa relativamente grande y que puede incrementar su tasa de producción de calor en más de 100 veces. Por tener este potencial, el músculo esquelético sirve como modelo de la transferencia de calor y de los cambios de temperatura en los tejidos (eFig. 59-1). La **ecuación de equilibrio energético** para el músculo esquelético es la siguiente:

$$\begin{bmatrix}\text{Calor}\\ \text{generado por}\\ \text{el metabolismo}\\ \text{muscular}\end{bmatrix} - \begin{bmatrix}\text{Calor que pasa}\\ \text{por convección}\\ \text{del músculo}\\ \text{a la sangre}\end{bmatrix} - \begin{bmatrix}\text{Calor que pasa}\\ \text{por conducción}\\ \text{del músculo}\\ \text{a la piel}\end{bmatrix} = \begin{bmatrix}\text{Exceso de calor}\\ \text{que provoca un}\\ \text{aumento de la}\\ \text{temperatura muscular}\end{bmatrix} \quad \textbf{(NE 59-1)}$$

Los tres términos de la izquierda describen todo el calor que el músculo gana o pierde. Si su suma es un número positivo la temperatura del músculo aumenta. En estado estable estos tres términos suman cero, por lo que la temperatura del músculo permanece estable.

Al principio del ejercicio, el calor producido por el metabolismo aumenta rápidamente. Si los tres términos situados a la izquierda de la ecuación NE 59-1 suman un número muy positivo (lo que indica un gran exceso de energía), la temperatura del músculo asciende rápidamente. Sin embargo, este aumento de la tasa de calentamiento es relativamente efímero debido a dos factores: 1) el aumento de la temperatura muscular invierte el gradiente de temperatura entre el músculo y la sangre que lo irriga, por lo que ahora el calor fluye desde el músculo hacia la sangre, y 2) la resistencia vascular del músculo se reduce y el gasto cardíaco aumenta rápidamente (v. pág. 581), por lo que el flujo de la sangre al músculo aumenta de forma proporcional a la intensidad del ejercicio. Estos ajustes prácticamente se completan en pocos minutos. Un aumento del flujo de sangre de hasta 30 veces induce un aumento proporcional en la transferencia de calor desde el músculo activo hacia la sangre.

A medida que el ejercicio continúa, la temperatura muscular aumenta hasta un nuevo estado estable, lo que provoca una mayor transferencia de calor desde el músculo hacia la sangre. El resultado es una elevación de la temperatura central a medida que la sangre venosa caliente que sale de los músculos va llegando al centro del cuerpo.



eFigura 59-1 Flujos de energía en el músculo.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

el centro y la piel ($T_{central} - \overline{T}_{piel}$), donde $\overline{T}_{piel}$ es la temperatura media de la piel, normalmente medida en al menos cuatro puntos distintos. La *constante de proporcionalidad* para la conducción pasiva a través de la grasa subcutánea (el aislante del cuerpo) es relativamente fija. Sin embargo, la constante de proporcionalidad para la convección de calor por la sangre es un término variable, ya que refleja la variabilidad del flujo sanguíneo en la piel. Por tanto, la capacidad de variar el flujo sanguíneo de la piel, bajo el control del sistema autónomo, es el principal determinante del flujo de calor desde el centro hacia la piel. La capacidad de *limitar* el flujo de sangre hacia la piel es un mecanismo de defensa esencial frente al enfriamiento del cuerpo (hipotermia) en ambientes fríos. Sin embargo, un efecto secundario de este mecanismo es que la temperatura de la piel desciende. A la inversa, la capacidad de *elevar* el flujo sanguíneo cutáneo es una defensa fundamental frente a la hipertermia. En días muy calurosos en los que la temperatura de la piel puede elevarse tanto que se acerque a la $T_{central}$ es posible que ni siquiera un gran flujo de sangre hacia la piel pueda transferir el calor suficiente como para estabilizar la $T_{central}$, ya que el gradiente ($T_{central} - \overline{T}_{piel}$) es demasiado pequeño.

Aunque la mayor parte del calor que sale del centro se desplaza hasta la piel, una pequeña cantidad también sale del centro del cuerpo mediante la evaporación de agua de las vías respiratorias. La tasa de evaporación depende principalmente de la tasa de ventilación (v. pág. 675), que a su vez aumenta linealmente con la tasa metabólica en una amplia gama de intensidades de ejercicio.

El calor pasa de la piel al ambiente por radiación, conducción, convección y evaporación

La figura 59-2 es un resumen gráfico de la ecuación de equilibrio térmico (v. ecuación 59-1) para un atleta que hace ejercicio al aire libre. La ilustración muestra el movimiento del calor en el interior del cuerpo, su paso a la superficie cutánea y su posterior disipación al ambiente mediante radiación, convección y evaporación.

Radiación La transferencia de calor por radiación tiene lugar entre la piel y los cuerpos sólidos del entorno. La porción infrarroja del espectro de energía electromagnética transporta esta energía, que es la causa por la cual las cámaras de infrarrojos pueden detectar los cuerpos que irradian calor en la oscuridad. El intercambio (ganancia o pérdida) de calor corporal con otro objeto mediante radiación se produce a un ritmo proporcional a la diferencia de temperatura entre la piel y el objeto:

$$\underbrace{R}_{\frac{kcal}{h}} = \underbrace{h_{radiante}}_{\frac{kcal}{h \times °C \times m^2}} \cdot \underbrace{(\overline{T}_{piel} - T_{radiante})}_{°C} \cdot \underbrace{A_{radiante}}_{m^2}$$

(R: Tasa de pérdida de calor radiante; $h_{radiante}$: Coeficiente de transferencia de calor *radiante*; $\overline{T}_{piel}$: Temperatura media de la piel; $T_{radiante}$: Temperatura radiante de otro objeto; $A_{radiante}$: Área de superficie del cuerpo disponible para intercambiar calor *radiante*)

(59-3)

R es positivo cuando el cuerpo pierde calor y negativo cuando lo gana.

Es difícil ser consciente de los flujos de calor radiante que emite y absorbe el cuerpo, sobre todo cuando la $T_{radiante}$ difiere de la temperatura ambiente ($T_{ambiente}$), que tendemos a notar más. En ambientes cerrados la $T_{radiante}$ es igual a la $T_{ambiente}$ porque los objetos del entorno se equilibran térmicamente unos con otros. Al aire libre los cuerpos radiantes pueden estar a temperaturas distintas. La **carga de calor radiante** que emite el sol sobre un cuerpo en un día despejado de verano puede superar con creces la TMR. La carga de calor radiante procedente de un fuego o de una lámpara encendida puede calentar considerablemente los cuerpos que se encuentren dentro del campo radiante. En cambio, en una tarde de invierno, la **pérdida de calor radiante** del cuerpo hacia un cielo oscuro y sin nubes (que tendría una baja temperatura radiante) puede superar la TMR. Por eso a veces se nota frío de repente al pasar junto a una ventana sin cortinas. Este frío se produce por el rápido descenso de la temperatura cutánea debido a una mayor pérdida de calor radiante. La radiación de calor del cuerpo constituye alrededor del 60% del calor perdido cuando el cuerpo está en reposo en un ambiente cerrado y térmicamente neutro. Un **ambiente térmico neutro** es un conjunto de condiciones (temperatura del aire, corrientes de aire y humedad, y las temperaturas de las superficies radiantes del entorno) en las que la temperatura del cuerpo no varía cuando el sujeto está en reposo (es decir, en TMR) y no sufre escalofríos.

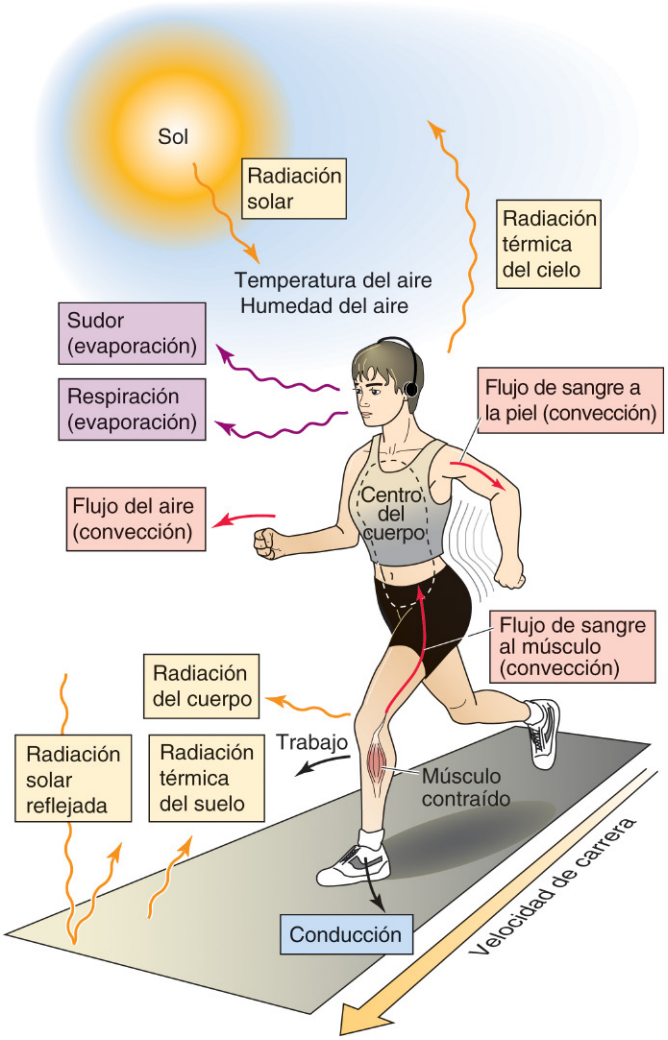


Figura 59-2 Modelo de transferencia de energía entre el cuerpo y el ambiente.

Conducción La transferencia de calor por conducción sucede cuando el cuerpo toca un material sólido de diferente temperatura. Por ejemplo, al tumbarse sobre la arena caliente se gana calor por conducción. Al contrario, al colocar una bolsa de hielo sobre un músculo dolorido se produce pérdida de calor por conducción. Sin embargo, en circunstancias normales (p. ej., estar de pie y

booksmedicos.org

booksmedicos.org

calzado o acostado y vestido), la ganancia o pérdida de calor por conducción es mínima.

Convección La transferencia de calor por convección sucede cuando un medio como el aire o el agua transportan el calor entre el cuerpo y el ambiente. La pérdida de calor convectivo es proporcional a la diferencia entre la piel y la temperatura ambiente:

$$\underbrace{C}_{\frac{kcal}{h}} = \underbrace{h_{convectivo}}_{\frac{kcal}{h \times °C \times m^2}} \cdot \underbrace{(\overline{T}_{piel} - T_{ambiente})}_{°C} \cdot \underbrace{A_{convectivo}}_{m^2}$$

(Tasa de pérdida de calor convectivo; Coeficiente de transferencia de calor convectivo; Temperatura media de la piel; Temperatura ambiente; Área de superficie del cuerpo disponible para intercambiar calor *convectivo*)

(59-4)

C es positivo cuando el cuerpo pierde calor y negativo cuando lo gana.

Mientras que el coeficiente de transferencia de calor radiante ($h_{radiante}$) es constante, el coeficiente convectivo ($h_{convectivo}$) es variable y puede aumentar hasta cinco veces cuando la velocidad del viento es elevada. De este modo, aunque ($\overline{T}_{piel} - T_{ambiente}$) sea fijo, la pérdida de calor convectivo se incrementa notablemente al aumentar la velocidad del viento. En ausencia de viento, el aire que se encuentra justo encima de la piel se calienta al salir el calor de la piel. A medida que este aire más caliente y ligero sale de la piel es sustituido por un aire ambiente más fresco que, a su vez, es calentado por la piel. Este proceso es la **convección natural.** Sin embargo, cuando el aire se mueve de forma forzada, como por el viento o un ventilador, el «ambiente» más fresco sustituye al aire caliente que rodea la piel mucho más deprisa. Este cambio aumenta la transferencia eficaz de calor convectivo desde la piel, aunque la temperatura ambiente se mantenga invariable. Este es un proceso de **convección forzada,** que subyace a la **sensación térmica.**

Evaporación Los humanos pueden disipar casi todo el calor producido durante el ejercicio mediante la evaporación del sudor (v. págs. 1215-1216) de la superficie de la piel. La tasa de evaporación es independiente del gradiente de temperatura entre la piel y el ambiente:

$$\underbrace{E}_{\frac{kcal}{h}} = \underbrace{h_{evaporativo}}_{\frac{kcal}{h \times mmHg \times m^2}} \cdot \underbrace{(\overline{T}_{piel} - T_{ambiente})}_{mmHg} \cdot \underbrace{A_{evaporativo}}_{m^2}$$

(Tasa de pérdida de calor evaporativo; Coeficiente de transferencia de calor evaporativo; Presión de vapor de H_2O de la piel; Presión de vapor de H_2O del ambiente; Área de superficie del cuerpo disponible para intercambiar calor *evaporativo*)

(59-5)

E es positivo cuando el cuerpo pierde calor por evaporación y negativo cuando gana calor por condensación.

La evaporación de 1 g de agua elimina alrededor de 0,58 kcal del cuerpo. Dado que las glándulas sudoríparas pueden llevar hasta 30 g de líquido/min o 1,8 l/h a la superficie cutánea, la evaporación puede eliminar 0,58 kcal/g × 1.800 g/h, que equivale a unas 1.000 kcal/h. De esta forma, en condiciones ideales (es decir, cuando la humedad ambiental sea lo bastante baja como para permitir una evaporación eficaz), la evaporación teóricamente podría eliminar casi todo el calor producido durante un ejercicio intenso (v. pág. 1195). Como sucede con la convección, una mayor velocidad del aire sobre la piel aumenta el gradiente efectivo de presión del vapor entre la piel y el aire que la rodea, al alejarse más deprisa el vapor de agua de la piel.

La eficacia de la transferencia de calor desde la piel al ambiente depende de factores tanto fisiológicos como ambientales. Si la humedad del ambiente es elevada, el gradiente de presión del vapor de agua entre la piel y el aire será bajo, ralentizando la evaporación y aumentando la tendencia del cuerpo a acumular un exceso de calor durante el ejercicio. Este fenómeno es la base del índice temperatura-humedad o **índice de calor.** Al contrario, si la humedad del ambiente es baja, como sucede en el desierto, la pérdida neta de calor del cuerpo por evaporación se producirá muy rápidamente, aunque la temperatura del ambiente supere la temperatura de la piel y el cuerpo esté ganando calor por radiación y convección.

Cuando el cuerpo está sumergido en agua, casi todo el intercambio de calor se produce por convección, ya que prácticamente no se pueden producir intercambios por radiación ni evaporación. Debido a la elevada conductividad y capacidad térmica del agua, el coeficiente de transferencia de calor ($h_{convectivo}$) es unas 100 veces mayor que el del aire, por lo que la tasa de intercambio de calor con el cuerpo es mucho mayor para el agua que para el aire. Por tanto, no debería sorprendernos el dato de que casi todos los fallecimientos producidos en el naufragio del *Titanic* se debieran a hipotermia en las frías aguas del Atlántico, más que a ahogamiento.

Cuando la ganancia de calor supera a la pérdida de calor, la temperatura central del cuerpo aumenta

Si se conocen los coeficientes de transferencia ($h_{radiante}$ [v. ecuación 59-3], $h_{convectivo}$ [v. ecuación 59-4] y $h_{evaporativo}$ [v. ecuación 59-5]) y los gradientes de temperatura y de presión del vapor de agua entre la piel y el ambiente, se pueden calcular los flujos de calor del cuerpo (R, C y E). Si se conocen M (calculado a partir del $\dot{V}O_2$ por calorimetría indirecta, v. págs. 1011-1012) y W (si lo hubiere) se puede utilizar la ecuación de equilibrio térmico (v. ecuación 59-1) para calcular la **tasa de almacenamiento de calor.** A partir de este valor se puede predecir la tasa de variación de la temperatura media corporal:

$$\underbrace{\frac{\Delta \overline{T}_{cuerpo}}{\Delta t}}_{\frac{°C}{h}} = \frac{Tasa\ de\ almacenamiento\ de\ calor}{\underbrace{0{,}83}_{\text{Calor específico de los tejidos del cuerpo}} \cdot \underbrace{PC}_{\text{Peso corporal}}} \quad \underbrace{\qquad}_{\frac{kcal/h}{[kcal/(kg \cdot °C)] \times kg}}$$

(Tasa de incremento de la temperatura)

(59-6)

Se puede comprobar la precisión de esta predicción de la tasa de variación en la $\overline{T}_{cuerpo}$ N59-3 comparándola con la $\overline{T}_{cuerpo}$ medida por termometría directa, realizando una media ponderada de la $T_{central}$ medida y la T_{piel} promedio.

El cuerpo debe hacer frente a dos tipos de carga calórica que tienden a hacer que la temperatura aumente. En la ecuación de equilibrio térmico (v. ecuación 59-1), el término (M – W) constituye una **carga interna de calor.** Aunque el término (R + C + E) suele reflejar una *pérdida* neta de calor del cuerpo, también puede constituir una *ganancia* neta para el cuerpo, es decir, una **carga externa de calor,** que puede producirse si los términos correspondientes a la radiación (R) o convección (C) representan *ganancias* en lugar de *pérdidas* de calor. Si permanecemos expuestos al sol y la $T_{radiante}$ supera la $\overline{T}_{piel}$ (v. ecuación 59-3) recibiremos una carga de calor radiante. Si estamos dentro de una sauna y la $T_{ambiente}$

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N59-3 Temperatura corporal media

Colaboración de Ethan Nadel

Es difícil determinar con exactitud la temperatura *media* del cuerpo ($\overline{T}_{cuerpo}$). Se puede hacer una aproximación afirmando que la temperatura media del cuerpo es $0{,}67\,T_{central} + 0{,}33\,\overline{T}_{piel}$ en condiciones de frío y de $0{,}9\,T_{central} + 0{,}1\,\overline{T}_{piel}$ en condiciones de calor. La $T_{central}$ se mide directamente en el recto (o en el esófago) y $\overline{T}_{piel}$ es la temperatura media de la piel.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

supera la $\overline{T}_{piel}$ (v. ecuación 59-4) recibiremos una carga de calor convectivo. Evidentemente, tanto las cargas de calor internas como las externas pueden provocar un almacenamiento neto de calor y, por tanto, una elevación de la temperatura corporal. Los cambios en la temperatura del entorno ($T_{radiante}$ y $T_{ambiente}$) ejercen su influencia desde el *exterior,* a través de la superficie del cuerpo. Si comenzando por valores relativamente bajos la $T_{radiante}$ o la $T_{ambiente}$ se elevan, al principio se reduce la velocidad con que el calor abandona el cuerpo, por lo que la temperatura central tiende a aumentar. Si sigue subiendo la temperatura del entorno se produce una carga de calor franca en vez de una pérdida.

Para los atletas, *todos* los términos de la ecuación de equilibrio térmico son importantes, ya que para realizar un ejercicio prolongado es esencial disipar la carga térmica. El médico debe comprender estos principios para tratar las enfermedades relacionadas con la temperatura. Por ejemplo, una exposición excesiva al calor puede provocar **agotamiento por calor,** en el que la $T_{central}$ llega hasta 39 °C si el cuerpo no es capaz de disipar la carga de calor. El fracaso de los mecanismos de defensa corporales frente al calor parte principalmente de la deshidratación (que reduce la sudoración) y la hipovolemia (que reduce el flujo sanguíneo del músculo al centro corporal y del centro a la piel). El agotamiento por calor es el problema relacionado con la temperatura más frecuente entre los atletas. En casos más graves un calor excesivo puede producir un **golpe de calor** (v. cuadro 59-1), en el que la $T_{central}$ llega a los 41 °C o más, debido a la alteración de los mecanismos termorreguladores.

La ropa aísla el cuerpo del ambiente y limita la transferencia de calor del cuerpo al ambiente

Al poner una o varias capas de ropa entre la piel y el ambiente se aísla el cuerpo y se retrasa la transferencia de calor entre el centro corporal y el ambiente. En presencia de ropa, la transferencia de calor desde un cuerpo más caliente hacia un ambiente más fresco sucede por los mismos mecanismos que sin ropa (es decir, radiación, conducción, convección y evaporación), pero desde la superficie de la ropa en lugar de desde la superficie de la piel. El efecto aislante de la ropa se describe mediante **unidades clo.** Por definición, 1 clo es el aislamiento necesario para mantener una temperatura estable y cómoda en una persona en reposo a 21 °C con un mínimo movimiento del aire. Evidentemente, las unidades clo aumentan al aumentar el área de piel cubierta por ropa, o con ropas más gruesas.

REGULACIÓN ACTIVA DE LA TEMPERATURA CORPORAL POR EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

La temperatura corporal está regulada activamente por circuitos neurales específicos del SNC. La red termorreguladora central incluye:

1. Neuronas aferentes, que son los termorreceptores cutáneos y viscerales.
2. Vías térmicas aferentes en el SNC.
3. El centro integrador de la termorregulación situado en la región preóptica del hipotálamo. N59-4
4. Vías eferentes que llevan información autónoma y somatomotora a los efectores.
5. Efectores térmicos que controlan la transferencia de calor entre el cuerpo y el ambiente y que controlan la producción de calor por el cuerpo.

Esta red termorreguladora central es un **sistema activo** que se superpone y regula el *sistema poiquilotérmico pasivo* descrito en las páginas 1194-1198, en el cual el sistema circulatorio y las leyes de la física determinan la transferencia de calor entre el centro del cuerpo y el ambiente.

Los termorreceptores de la piel y las neuronas sensibles a la temperatura del hipotálamo reaccionan ante los cambios en la temperatura local

Los receptores térmicos de la piel, a pesar de ser ideales para detectar variaciones en la temperatura ambiente, no son útiles durante el ejercicio, ya que las temperaturas internas podrían aumentar hasta niveles intolerables antes de que la temperatura de la piel se elevase y les permitiese detectar este calor excesivo. Por el contrario, las neuronas sensibles a la temperatura localizadas en el cerebro, aunque son ideales para detectar cambios en la $T_{central}$, no son adecuadas para detectar cambios en la temperatura ambiental. Debido a la inercia térmica de la masa corporal, el desfase temporal si se usaran sensores de $T_{central}$ para la detección de los cambios en la temperatura inducidos desde fuera sería demasiado grande como para lograr una regulación eficaz. Por tanto, es lógico que el cuerpo esté provisto de neuronas sensibles a la temperatura tanto en la periferia como en el SNC. La integración de sus señales con el centro integrador de la termorregulación permite un equilibrio rápido y eficaz entre la pérdida y la producción de calor que normalmente mantiene la $T_{central}$ dentro de unos márgenes relativamente estrechos.

Termorreceptores de la piel El cuerpo posee neuronas sensoriales especializadas (termorreceptores) que informan al SNC sobre la temperatura de la piel. Los elementos termosensibles de los termorreceptores son unas terminaciones nerviosas libres distribuidas por toda la superficie de la piel, que contienen canales de cationes que cambian su conductancia según aumente (canales TRPV1-TRPV4; v. pág. 386) o descienda (canales TRPM8; v. pág. 386) la temperatura del ambiente. Los termorreceptores periféricos se dividen en dos categorías: receptores de **calor** y receptores de **frío** (fig. 59-3). Cada tipo es anatómicamente diferente e inerva puntos de la superficie cutánea que se definen como sensibles al calor o al frío (v. pág. 386). La discriminación térmica varía dependiendo de la localización en la superficie del cuerpo; es más tosca en el tronco y en las extremidades y más fina en la cara, los labios y

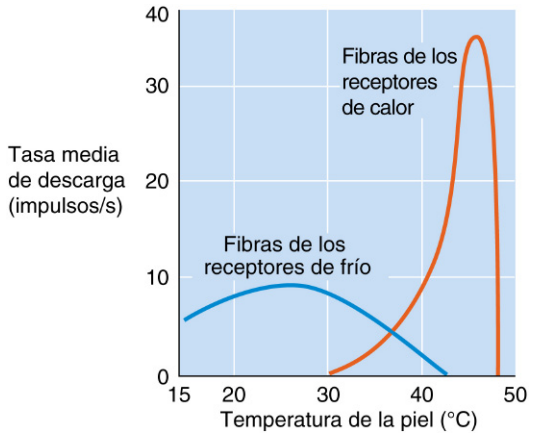


Figura 59-3 Respuesta de los receptores de calor y frío a los cambios de temperatura.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N59-4 Área preóptica e hipotálamo anterior

Colaboración de Shaun Morrison y editado por Alisha Bouzaher

La inconsistencia de los datos ha abierto un debate entre los anatomistas acerca de la ubicación anatómica exacta del área preóptica. En general, las publicaciones tienden a sugerir que el área preóptica se localiza *en* la porción anterior del hipotálamo, en vez de *delante del* hipotálamo. Una forma neutra de situarla es diciendo que el **área preóptica** se encuentra inmediatamente por delante del quiasma óptico.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

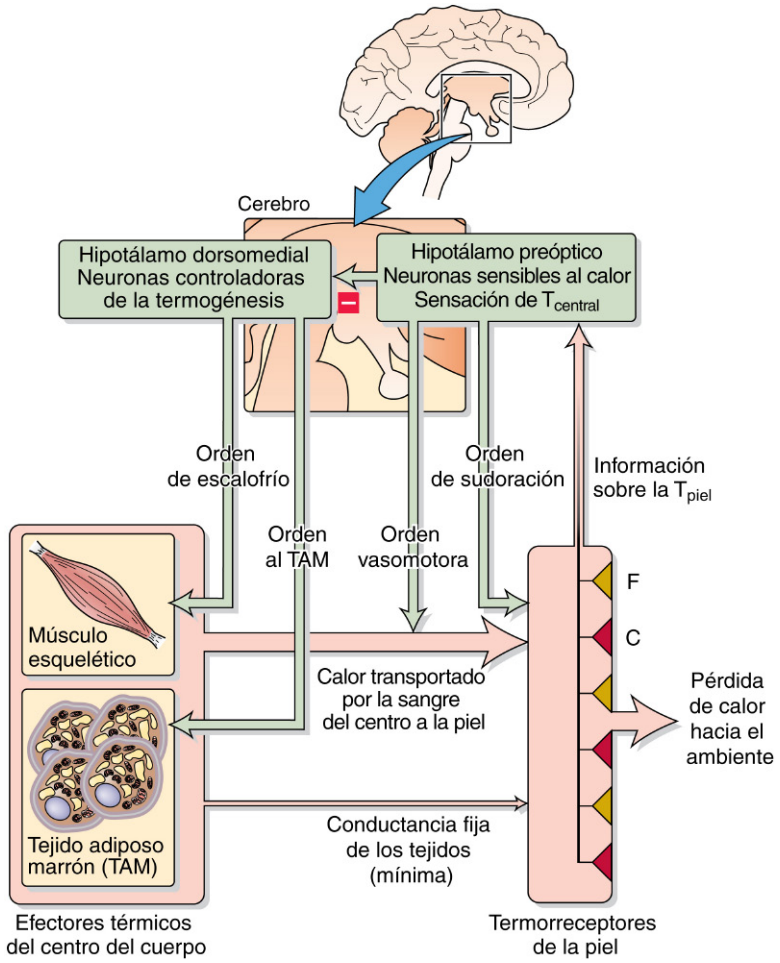


Figura 59-4 Modelo general de regulación de la temperatura. C, receptor de calor; F, receptor de frío.

los dedos. Los **receptores de calor** aumentan su ritmo de descarga a medida que la temperatura local de la piel asciende desde unos 32 a unos 45 °C (v. fig. 59-3). Los **receptores de frío,** que son el tipo predominante en los termorreceptores cutáneos, suelen aumentar su ritmo de descarga a medida que la temperatura local desciende de unos 40 a unos 26 °C. Ambos receptores responden a las variaciones significativas de temperatura con un cambio inicial transitorio (respuesta *fásica* o dinámica), seguido de un cambio estable en el ritmo de descarga del sensor (respuesta *tónica* o estática; v. fig. 15-28).

Debido a su localización, los termorreceptores de la piel suministran principalmente información acerca de la *temperatura ambiente* al centro termorregulador hipotalámico (fig. 59-4), aunque su ritmo de descarga también depende de la temperatura de la sangre que irriga la piel. Como se comenta en la página 1200, los termorreceptores de la piel proporcionan una señal anticipatoria (de proalimentación), transmitiendo la información sobre los cambios de temperatura ambiente a la red termorreguladora central, que ejerce una **termorregulación refleja** y minimiza así los cambios en la $T_{central}$. La información procedente de los termorreguladores de la piel también llega a través de las vías talámicas hasta la corteza cerebral, proporcionando la base de la percepción consciente del ambiente térmico. Por tanto, se pueden localizar estímulos térmicos en la superficie cutánea y hacer una valoración de la comodidad térmica. Esta vía talamocortical podría ser la responsable de desencadenar la **termorregulación conductual;** por ejemplo, pasar del sol a la sombra cuando se nota demasiado calor (v. pág. 1224).

Neuronas hipotalámicas sensibles a la temperatura El principal mecanismo por el que la red termorreguladora central detecta cambios en la $T_{central}$ es mediante las neuronas sensibles a la temperatura situadas en el área preóptica de la región anterior del hipotálamo (v. fig. 47-3), N59-4 donde aproximadamente el 10% de las neuronas son sensibles al calor (es decir, su ritmo de descarga aumenta al elevarse la temperatura local). Como sucede con los termorreceptores de la piel, los canales TRPV confieren a las neuronas preópticas sensibles a la temperatura la capacidad de variar su ritmo de descarga según cambie la temperatura de su entorno local. Las neuronas sensibles a la temperatura del área preóptica son las principales encargadas de detectar cambios en la temperatura corporal profunda (v. fig. 59-4). La detección de la $T_{central}$ por parte de las neuronas preópticas sensibles a la temperatura es especialmente importante durante el ejercicio, al consumir bebidas calientes o en la resolución de la fiebre. En estas situaciones el almacenamiento de calor aumenta más deprisa que su disipación, una situación que exige un aumento inmediato de la pérdida de calor para evitar un aumento significativo de la $T_{central}$.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

La red termorreguladora del SNC integra la información térmica y ordena cambios en la actividad eferente para modificar los ritmos de transferencia y producción de calor

El calentamiento o enfriamiento de la piel (mediante los termorreceptores de la piel) altera tanto el componente tónico como el fásico de la actividad neuronal aferente (v. fig. 59-4). Los somas de los receptores de calor y de frío se encuentran en los ganglios sensoriales de los nervios espinales y sus axones hacen sinapsis en el asta dorsal de las neuronas térmicas de *segundo orden,* que se proyectan en sentido cefálico hacia dos puntos de integración: 1) en el tálamo hacen sinapsis en las neuronas de *tercer orden* que proporcionan información somatosensorial a la corteza cerebral para la percepción consciente de los cambios de temperatura de la piel y su localización en zonas concretas de esta, y 2) en el núcleo parabraquial del puente hacen sinapsis en las neuronas de *tercer orden* que proporcionan información sensorial autónoma al área preóptica del hipotálamo. Allí, las neuronas de *cuarto orden* integran la información térmica cutánea con la información de la $T_{central}$ codificada por el ritmo de descarga de las neuronas preópticas sensibles al calor.

Los termorreceptores cutáneos para el calor (al exponerse a un entorno cálido) aumentan la actividad de las neuronas sensibles al calor en la vía térmica aferente, *estimulando* así la descarga de las neuronas preópticas sensibles al calor. A la inversa, las señales sensoriales de frío procedentes de la piel *inhiben* la descarga de las neuronas preópticas sensibles al calor. De esta forma, la información procedente de las neuronas sensibles al calor y al frío acerca de la T_{piel} aleja el ritmo de descarga de las neuronas preópticas sensibles al calor del nivel determinado por la $T_{central}$. N59-7

Las neuronas preópticas sensibles al calor ejercen un grado variable de *inhibición* sobre las vías eferentes descendentes, que de lo contrario excitarían dos tipos de neuronas espinales: 1) las neuronas preganglionares simpáticas que estimulan la vasoconstricción cutánea (limitando la transferencia de calor en el interior del cuerpo y procedente del cuerpo) y la termogénesis en el tejido adiposo marrón, y 2) las motoneuronas α que provocan escalofríos en el músculo esquelético (produciendo calor). Por ejemplo, un descenso en la T_{piel} desinhibiría la actividad de las vías eferentes hacia los efectores de la defensa contra el frío y, por tanto, tendería a incrementar la $T_{central}$.

Las vías eferentes procedentes del área preóptica son distintas para cada efector térmico, conforme a la variedad de efectores térmicos y sus funciones intercambiables con otras funciones (p. ej., los músculos que producen escalofríos también producen movimiento neto). Además, la información no térmica produce unos efectos específicos sobre las distintas vías eferentes. Por ejemplo, la **deshidratación** aumenta la osmolalidad plasmática, lo que estimula los osmorreceptores del SNC (v. fig. 40-8), que pueden inhibir con gran potencia la vía eferente para la sudoración, de forma que el cuerpo conserva agua libre a costa de su capacidad de enfriarse. De forma parecida, la **hipoxia** (p. ej., durante el ascenso a grandes altitudes, o en las fases terminales del enfisema) estimula el reflejo quimiorreceptor arterial, que inhibe potentemente las vías eferentes para la termogénesis en el tejido adiposo marrón y el músculo esquelético, tejidos ambos con una elevada tasa de consumo de O_2.

Los receptores de la piel aportan información principalmente acerca de la temperatura del entorno, que afecta a la tasa corporal de calor-frío y que en última instancia podría hacer variar la $T_{central}$ si el cuerpo no iniciase las respuestas termorreguladoras adecuadas para enfriar o calentar la piel. Así, las respuestas reflejas incitadas por los cambios en la temperatura media de la piel podrían considerarse **anticipatorias** o de proalimentación, en la medida en que dichas respuestas no acercan la temperatura de la piel expuesta al ambiente a un valor predeterminado. Por el contrario, estos reflejos anticipatorios son elementos esenciales para que el sistema termorregulador sea eficaz, ya que la inercia térmica del cuerpo es demasiado intensa como para depender solo de los receptores centrales. Por ejemplo, una temperatura baja de la piel, que desciende aún más debido a la vasoconstricción cutánea ante el frío, garantiza una señal de frío inmediata y continuada que mantiene el estímulo para la vasoconstricción cutánea, la termogénesis en el tejido adiposo marrón y los escalofríos. Por su parte, las respuestas termorreguladoras ante variaciones en la temperatura central (es decir, hipotalámica) se producen mediante **retroalimentación negativa.** N1-1 Por ejemplo, durante el ejercicio el aumento en la $T_{central}$ incrementa directamente la descarga de las neuronas preópticas sensibles al calor; esta mayor descarga hace que reduzcan la intensidad de la retención y generación de calor, favoreciendo así que la $T_{central}$ vuelva a su nivel normal.

En conclusión, la $T_{central}$ depende del equilibrio entre el sistema termorregulador *activo* (la red existente entre sensores y efectores) y los elementos térmicos *pasivos* (la carga global de calor metabólico y el intercambio físico de calor entre el cuerpo y el ambiente). Probablemente la evolución en los humanos de las neuronas preópticas sensibles les ha dotado de una combinación particular de propiedades de membrana y de la respuesta a la información procedente de la periferia, que establecen una $T_{central}$ de aproximadamente 37 °C, la óptima para los engranajes químicos celulares.

Los efectores térmicos incluyen la conducta, la circulación cutánea, las glándulas sudoríparas y los músculos esqueléticos responsables de los escalofríos

Los humanos se han especializado en el diseño de adaptaciones conductuales que les permitan sobrevivir con temperaturas ambientales muy variadas. Como efector térmico, la **conducta** (que puede ir desde algo tan sencillo como apartarse del sol hasta encender un fuego o diseñar un traje espacial) suele ser la primera respuesta del sistema termorregulador central a un cambio en la temperatura ambiental, detectado por los termorreceptores de la piel (v. pág. 1224). La conducta también es un mecanismo anticipatorio esencial (p. ej., ponerse ropas gruesas antes de salir en medio de una tormenta de nieve), tan habitual que no suele reconocerse como parte de nuestro repertorio termorregulador.

Los efectores térmicos que modulan la transferencia de calor se encuentran sometidos al control del sistema nervioso simpático. El ajuste del tono muscular liso de las arteriolas cutáneas y de las anastomosis (derivaciones) arteriovenosas controla el **flujo de sangre cutáneo** (v. págs. 570-571) y, por tanto, el flujo de calor, desde el centro del cuerpo hasta la superficie de la piel, el principal lugar de disipación de calor hacia el ambiente. En la mayor parte de la piel el sistema nervioso simpático controla el flujo sanguíneo. Cuando hace falta aumentar la disipación de calor, la vasodilatación activa puede incrementar el flujo de sangre cutáneo hasta 10 veces por encima de su nivel en reposo. Cuando, por el contrario, se quiere conservar el calor en un ambiente frío, el flujo cutáneo desciende, en parte por la inhibición de la vasodilatación activa y también por una mayor vasoconstricción cutánea por mediación simpática. Al aumentar la vasoconstricción, el menor flujo de sangre caliente presente en la circulación cutánea hace que descienda la temperatura de la piel hasta casi alcanzar la temperatura ambiente, lo que provoca una mayor activación de los termorreceptores cutáneos de frío. Aunque se efectúe una vasoconstricción máxima, la pér-

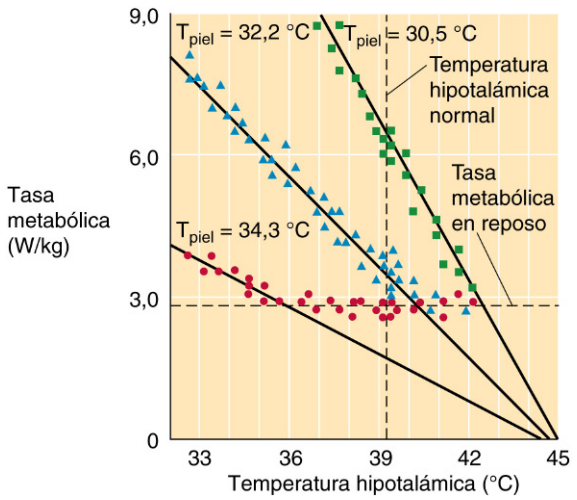
booksmedicos.org

booksmedicos.org

N59-7 El efecto de la temperatura de la piel sobre la respuesta al estímulo hipotalámico

Colaboración de John Stitt

En experimentos realizados con conejos (eFig. 59-4), los investigadores implantaron termodos perfundidos con agua para controlar la temperatura del **área preóptica/hipotálamo anterior (POAH),** representada en el eje *x*. La tasa metabólica, representada en el eje *y*, se calculó a partir del $\dot{V}O_2$, y los animales se encontraban en una cámara de temperatura controlada. También se midió la temperatura media de la piel (indicada por los tres símbolos distintos). La eFig. 59-4 muestra cómo los cambios en la temperatura ambiente (piel, T_{piel}) afectan a la ganancia del POAH (la pendiente de una línea ajustada). La ganancia se determinó representando en un gráfico las respuestas metabólicas a cambios escalonados breves en la temperatura del POAH, alejándola de sus 39,2 °C habituales (línea discontinua vertical de la figura). La ganancia del POAH es menor con la máxima temperatura de la piel (T_{piel} = 34,3 °C) y mayor con la mínima temperatura de la piel (T_{piel} = 30,5 °C). También puede apreciarse que al dejar la temperatura hipotalámica en su nivel normal de 39,2 °C, la tasa metabólica se encuentra en nivel de reposo (3 W/kg) cuando la T_{piel} es de 34,3 °C (es decir, cuando el sujeto está en una habitación relativamente caliente). Por otro lado, cuando la T_{piel} es de 30,5 °C (es decir, cuando el sujeto está en una habitación más fresca), la tasa metabólica aumenta a más de 6 W/kg, debido a la termogénesis procedente de los escalofríos inducidos por la baja temperatura de la piel.



eFigura 59-4 Respuestas termoefectoras. Estos resultados proceden de experimentos con conejos N59-7 en los que los investigadores implantaron termodos perfundidos con agua para controlar la temperatura en la región preóptica/hipotálamo anterior N59-4 (eje *x*) a tres temperaturas diferentes de la piel (T_{piel}).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

dida de calor hacia un ambiente muy frío no llega a cero, debido a la pequeña conductancia térmica desde los tejidos del cuerpo hacia la superficie cutánea y a la diferencia de temperatura existente entre la piel y el ambiente.

La **piloerección** reduce la tasa de pérdida de calor al retener una capa de aire caliente cerca de la piel, y se produce por la activación de los estímulos simpáticos sobre los músculos lisos de los folículos pilosos. Aunque el beneficio termorregulador de la piloerección decreció cuando los humanos perdieron su espeso pelaje, los circuitos termorreguladores centrales y la inervación simpática de los folículos pilosos mantienen esta respuesta refleja al frío como un vestigio.

Con una carga moderada de calor, la respuesta autónoma principalmente aumenta la transferencia de calor desde el centro hacia la piel al elevar el flujo sanguíneo cutáneo. Sin embargo, si la carga de calor es lo bastante importante, las neuronas preópticas sensibles al calor también estimulan la activación de las **glándulas sudoríparas ecrinas** (v. págs. 1215-1216), que secretan sudor a la superficie de la piel. La sudoración favorece la evaporación de agua, que elimina el calor de la piel. La inervación del segmento secretor de la glándula sudorípara es simpática, pero tiene la particularidad de que su neurotransmisor es la acetilcolina (v. pág. 342). Dado que la sudoración puede conducir a la pérdida de grandes cantidades de agua (>1 l/h) y electrolitos, una hidratación adecuada en ambientes cálidos es esencial para prevenir el colapso vascular y la hipertermia fatal (v. cuadro 59-1).

Cuando aumenta el frío, la vasoconstricción cutánea se complementa con la producción de calor **(termogénesis),** primero en el tejido adiposo marrón y posteriormente mediante los escalofríos. El sistema nervioso simpático inerva intensamente los **adipocitos marrones** (v. págs. 1164-1166), liberando noradrenalina a los receptores β_3-adrenérgicos. La posterior oxidación de ácidos grasos conduce a la producción no de ATP, sino de calor, gracias a la **proteína desacoplante UCP1** (v. págs. 1013 y 1166) y a las abundantes mitocondrias. La termogénesis depende del tamaño de los depósitos de tejido adiposo marrón y del estímulo simpático. Desde hace mucho se han identificado grandes depósitos de tejido adiposo marrón en pequeños roedores, animales hibernadores y bebés humanos. Sin embargo, la demostración de tejido adiposo marrón en humanos adultos (y, en particular, su ausencia relativa en los obesos) ha estimulado la investigación sobre su posible función en la homeostasis metabólica.

Los **escalofríos** se inician con un aumento del tono basal del músculo esquelético, a menudo inadvertido, seguido de las conocidas contracciones y relajaciones involuntarias, rítmicas y clónicas de los músculos esqueléticos. Los escalofríos pueden triplicar o cuadruplicar la tasa metabólica durante breves intervalos de tiempo y duplicar la tasa metabólica durante períodos prolongados (horas) antes de que aparezca la fatiga. Las mismas motoneuronas α que inervan el músculo esquelético para los movimientos y posturas normales del cuerpo son las encargadas de los escalofríos, aunque se desconoce el mecanismo subyacente a la activación rítmica de las motoneuronas α durante los escalofríos.

HIPOTERMIA, HIPERTERMIA Y FIEBRE

Se produce hipotermia o hipertermia cuando la transferencia de calor hacia o desde el ambiente sobrepasa la capacidad termorreguladora del cuerpo

Aunque los mecanismos reguladores de la temperatura corporal son impresionantes, su capacidad tiene ciertos límites. Cualquier factor que provoque cambios (negativos o positivos) lo suficientemente importantes en la tasa de almacenamiento de calor (v. ecuación 59-1) puede dar lugar a una hipotermia o hipertermia progresivas (v. ecuación 59-6). Dado que los humanos funcionan dentro de unos límites de temperatura central bastante estrictos, unos cambios de temperatura semejantes pueden poner en riesgo la vida.

La situación ambiental que con mayor frecuencia produce una excesiva **hipotermia** es la inmersión en agua fría de forma prolongada. El agua tiene un calor específico por unidad de volumen unas 400 veces mayor al del aire y un coeficiente de conductividad térmica unas 25 veces mayor que el del aire. Ambas propiedades contribuyen a que el coeficiente convectivo de transferencia de calor ($h_{convectivo}$ en la ecuación 59-4) sea unas 100 veces mayor en el agua que en el aire. El $h_{convectivo}$ es de unas 200 kcal/(h · °C · m^2) en reposo en aguas quietas, pero de unas 500 kcal/(h · °C · m^2) al nadar. Las defensas fisiológicas del cuerpo frente a la hipotermia incluyen la vasoconstricción periférica (que aumenta el aislamiento) y los escalofríos (que aumentan la producción de calor), pero estas medidas no logran evitar la hipotermia si la exposición es prolongada, debido a la elevada conductividad térmica del agua. Una capa gruesa de grasa aislante retarda la pérdida de calor hacia el agua y pospone o incluso impide la hipotermia durante largos períodos de tiempo. Los nadadores de resistencia utilizan este conocimiento para protegerse aplicándose una gruesa capa de grasa sobre la superficie de la piel antes de una prueba (aunque lo más normal actualmente es que usen trajes de neopreno). Herman Melville ilustró este fundamento en 1851, al referirse a la baja conductividad térmica de la grasa:

> *Ya que la ballena está envuelta en su panículo adiposo como en una verdadera manta. […] Es gracias a esta cómoda manta que la ballena es capaz de estar a sus anchas en todos los mares. […] este formidable monstruo, para el que el calor corporal es tan imprescindible como para el hombre.*
>
> ***Moby Dick***

Igual que el panículo adiposo, la ropa proporciona un mayor aislamiento entre la piel y el ambiente, reduciendo así la pérdida de calor al exponerse al frío. Cuanta más piel se cubra, más se reduce la superficie de la que se pierde calor directamente desde la piel hacia el ambiente por convección y radiación. Al añadir *capas* de ropa se aumenta la resistencia del flujo de calor al atrapar el aire, lo que constituye un excelente aislante. Al exponerse al calor, la principal vía por la que este se pierde es la evaporación del sudor. Como la evaporación también depende de la superficie disponible hay que reducir la cantidad de vestimenta. Al mojar la ropa se aumenta el ritmo de pérdida de calor desde la piel, ya que el agua es un mejor conductor que el aire. El agua también se puede evaporar desde la superficie de la ropa, lo que elimina el calor de las capas externas y aumenta el gradiente de temperatura (y la tasa de pérdida de calor) entre la piel y la ropa.

La situación ambiental que con mayor frecuencia produce una excesiva **hipertermia** es la exposición prolongada simultánea al calor y a una elevada humedad ambiental, sobre todo si va acompañada de actividad física (es decir, un ritmo elevado de producción de calor). La capacidad de disipar el calor por *radiación* se reduce al aumentar la temperatura radiante de los objetos cercanos (v. ecuación 59-3) y la capacidad para disipar calor por *convección* se reduce al aumentar la temperatura ambiente (v. ecuación 59-4). Cuando la temperatura ambiente ronda los 35 °C, la evaporación se convierte en la única forma eficaz para disipar el calor. Sin embargo, una elevada humedad ambiental reduce el gradiente de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

presión del vapor de agua entre la piel y el entorno, lo que reduce la *evaporación* (v. ecuación 59-5). La suma de la reducción de pérdida de calor por estas tres vías puede aumentar notablemente el ritmo de almacenamiento de calor (v. ecuación 59-6), produciendo una hipertermia progresiva.

Es poco frecuente que la ganancia de calor radiante o convectivo provoque hipertermia en condiciones de baja humedad ambiental, ya que el cuerpo posee una gran capacidad de disipar el calor absorbido mediante evaporación. La ganancia de calor radiante puede ser excesivamente alta al exponerse totalmente al sol en el desierto o al exponerse a fuentes de calor como grandes hornos. La forma más obvia de protección frente a la hipertermia radiante es evitar las fuentes radiantes (p. ej., ponerse a la sombra) y cubrir la piel con ropas sueltas. Esto último filtra la radiación al tiempo que permite que el aire circule por debajo de la ropa, manteniendo así las pérdidas por evaporación y convección.

El ejercicio aumenta la producción de calor, seguida del aumento correspondiente de la pérdida de calor, aunque a costa de una hipertermia del ejercicio en estado estable

Al inicio del ejercicio muscular, el ritmo de producción de calor aumenta de forma proporcional a la intensidad del ejercicio y supera el ritmo de disipación del calor; por tanto, se produce un almacenamiento de calor y la temperatura central se eleva (fig. 59-5). Esta elevación de la temperatura local en el entorno de las células preópticas sensibles al calor incrementa su ritmo de descarga, que aumenta la respuesta neural que activa la disipación de calor (v. fig. 59-4). A consecuencia de ello, el flujo sanguíneo cutáneo y la sudoración aumentan al incrementar la $T_{central}$, favoreciendo un mayor ritmo de transferencia de calor desde el centro del cuerpo hacia el ambiente y reduciendo el ritmo al que se eleva la $T_{central}$. Sin embargo, la disipación de calor durante el ejercicio no aumenta lo suficiente como para eliminar el almacenamiento de calor ya desarrollado y compensar la continua producción de calor a la vez. Por tanto, se mantiene una $T_{central}$ en estado estable ligeramente elevada mientras dure el ejercicio.

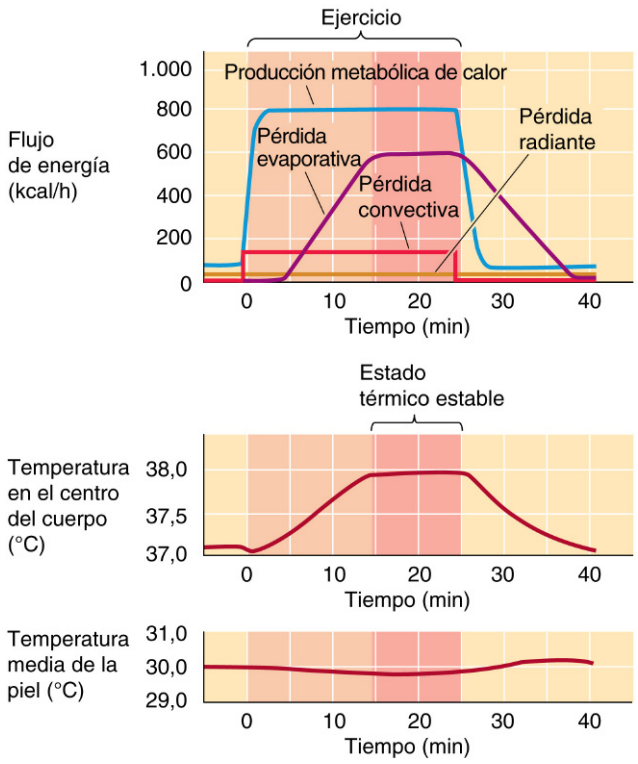


Figura 59-5 Equilibrio térmico de todo el cuerpo durante el ejercicio.

La elevación de la $T_{central}$ durante el ejercicio podría ser un aspecto de la «orden central» del cuerpo para el ejercicio, y es necesario mantener un ritmo elevado de descarga en las neuronas preópticas sensibles al calor para poder mantener la mayor actividad de los efectores térmicos que disipan el calor. En el ejemplo de la figura 59-5, la producción metabólica de calor aumenta rápidamente a su nivel máximo para el grado de ejercicio concreto que se está llevando a cabo. Sin embargo, la pérdida de calor evaporativa aumenta con cierta demora, ascendiendo lentamente hasta alcanzar su máximo nivel, controlada por el aumento de temperatura corporal. En este ejemplo el resultado es un almacenamiento neto durante los 15 primeros minutos. El ligero descenso inicial de la $T_{central}$ al comenzar el ejercicio está producido por la salida de sangre de la circulación periférica, más fresca, cuando los lechos muscular y cutáneo experimentan una vasodilatación a consecuencia del inicio del ejercicio. También hay que destacar que la temperatura media de la piel *desciende* durante el ejercicio debido al mayor enfriamiento evaporativo de la piel provocado por la sudoración. N59-5

La fiebre es una hipertermia regulada

Mientras que una hipertermia como la resultante de hacer ejercicio en un ambiente caluroso se debe a la compensación incompleta por parte del sistema termorregulador de una carga de calor impuesta, la fiebre es una elevación *regulada* de la temperatura central inducida por el propio sistema termorregulador central.

Como respuesta a una serie de estímulos infecciosos e inflamatorios, los macrófagos (y, en menor medida, los linfocitos) liberan citocinas a la circulación (fig. 59-6). Las citocinas (v. pág. 68) son un grupo variado de péptidos y proteínas que participan en numerosas tareas, entre las que se encuentra ejercer como moléculas mensajeras del sistema inmunitario. La primera fase de la respuesta defensiva del huésped es la **respuesta inmune** a sustancias extrañas, que incluye la estimulación de la proliferación de linfocitos T, de células NK y de la producción de anticuerpos. La segunda es la **respuesta de fase aguda,** un conjunto difuso de reacciones del huésped que incluye la producción de fiebre, letargo e hiperalgesia, que aparentemente colaboran en la respuesta inmunitaria a la infección o al traumatismo, así como en la recuperación por parte del cuerpo. Algunas citocinas como la interleucina-1β (IL-1β) actúan como pirógenos endógenos (tabla 59-3) en una cascada de señalización que induce la producción periférica (p. ej., en el hígado) y en el SNC de **prostaglandina E_2 (PGE_2;** v. fig. 3-11). Por ejemplo, la IL-1β podría interactuar con las células endoteliales de una parte permeable de la barrera hematoencefálica (v. págs. 284-287) situada en el lecho capilar del *órgano vascular de la lámina terminal* (OVLT; v. págs. 284-285). El OVLT consiste en un tejido altamente vascularizado situado en la pared del tercer ventrículo (por encima del quiasma óptico) del cerebro. La IL-1β estimula a las células endoteliales del OVLT para que liberen PGE_2, que difunde hacia la región preóptica del hipotálamo adyacente donde provoca la respuesta febril.

La PGE_2 inhibe las neuronas sensibles al calor del área preóptica (de manera análoga a la acción de los termorreceptores cutáneos de frío activados) y activa los efectores térmicos (v. págs. 1200-1201) para que retengan calor (vasoconstricción cutánea) y lo produzcan (termogénesis del tejido adiposo marrón y escalofríos), con lo que aumenta la $T_{central}$. Esta secuencia contrasta fuertemente con la

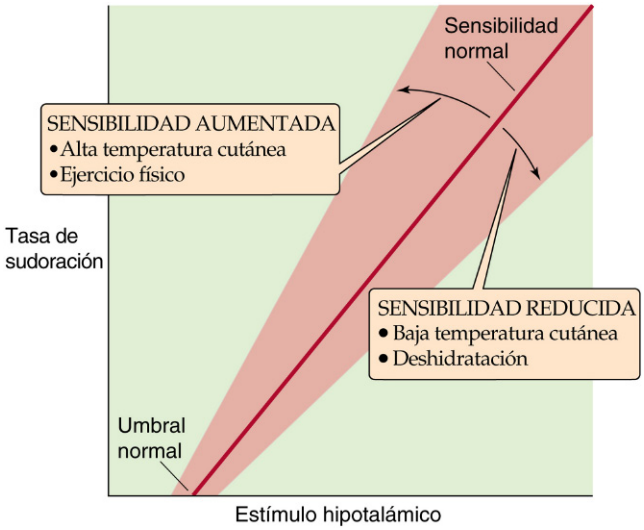
booksmedicos.org

booksmedicos.org

N59-5 Efecto del entrenamiento sobre la hipertermia del ejercicio

Colaboración de Ethan Nadel

El entrenamiento físico reduce la hipertermia del ejercicio al rebajar el umbral de sudoración (con lo que se empieza a sudar antes) y aumentar la sensibilidad a la sudoración (con lo que un estímulo hipotalámico determinado produce más sudoración), lo que proporciona un mayor margen de seguridad entre la temperatura operativa y la temperatura limitante del ejercicio (eFig. 59-2). En la medida en que el ejercicio aumenta la función de las glándulas sudoríparas (pérdida de calor por evaporación) disminuye la importancia de la circulación cutánea (pérdida de calor por convección), al tiempo que se mantiene la llegada de sangre al músculo. La deshidratación relativa provocada por la pérdida constante de agua durante un ejercicio prolongado eleva el umbral de temperatura para la sudoración, reduciendo así la sensibilidad (v. eFig. 59-2). El resultado de todo ello es una mayor temperatura central durante el ejercicio.



eFigura 59-2 Respuestas termoefectoras en el ejercicio físico.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

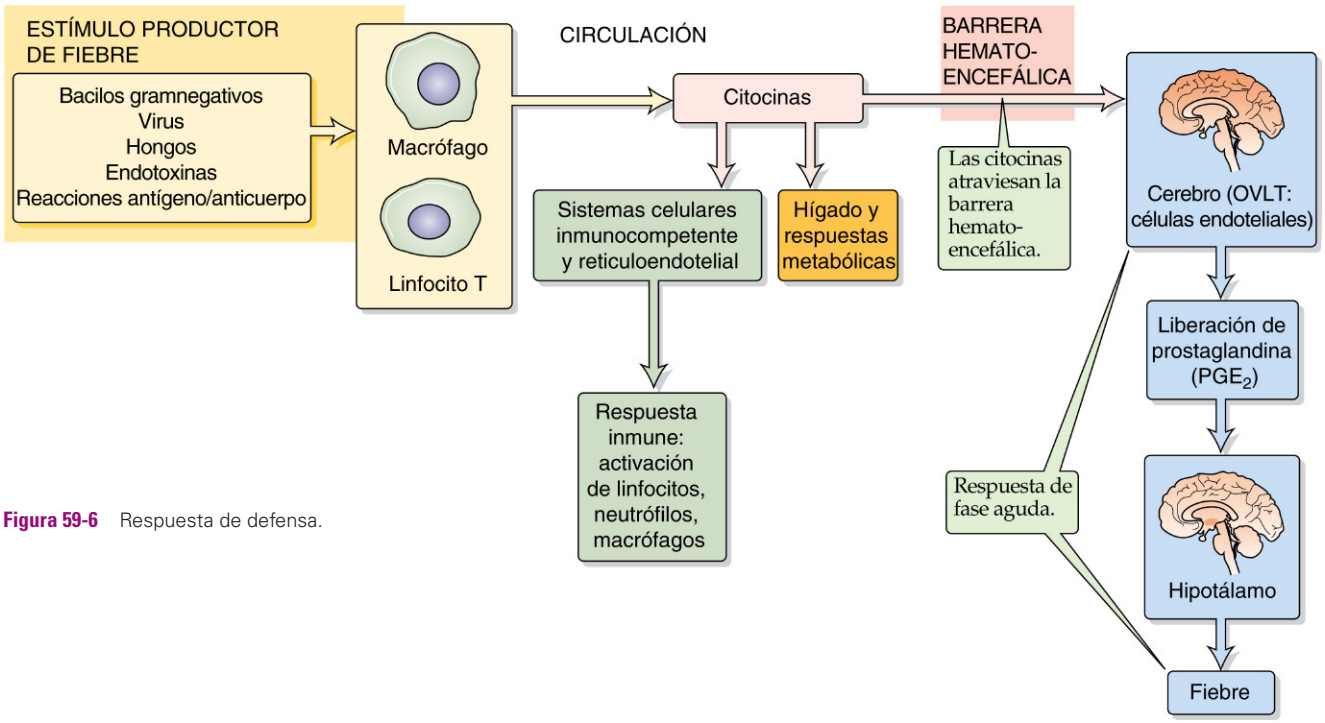


Figura 59-6 Respuesta de defensa.

TABLA 59-3 Pirógenos endógenos

PIRÓGENO	SÍMBOLO
Interleucina-1α	IL-1α
Interleucina-1β	IL-1β
Interleucina-6	IL-6
Interleucina-8	IL-8
Factor de necrosis tumoral-alfa	TNF-α
Factor de necrosis tumoral-beta	TNF-β
Proteína inflamatoria de macrófagos-1α	MIP-1α
Proteína inflamatoria de macrófagos-1β	MIP-1β
Interferón-α	INF-α
Interferón-β	INF-β
Interferón-γ	INF-γ

hipertermia del ejercicio, en la que el aumento de la $T_{central}$ debido a la producción muscular de calor proporciona un potente y expedito estímulo para que las neuronas preópticas sensibles al calor incrementen la actividad de los efectores térmicos para la *defensa frente al calor.* Por el contrario, en el caso de la fiebre, el efecto excitador de la $T_{central}$ elevada no puede competir con la potente inhibición de las neuronas preópticas sensibles al calor inducida por el aumento local de PGE_2, por lo que prevalece la activación (a través de la desinhibición) de los efectores térmicos para la *defensa frente al frío.* N59-6

Cuando desciende la producción de PGE_2 (como sucede al administrar un antiinflamatorio que inhiba la síntesis de PGE_2 [v. cuadro 3-3]) la $T_{central}$ elevada es libre de estimular con gran potencia las neuronas preópticas sensibles al calor, inhibiendo los efectores térmicos productores de calor y estimulando a los encargados de perder calor, con lo que la fiebre desaparece.

Tanto en el caso del ejercicio como en el de la fiebre, las respuestas termorreguladoras conductuales respaldan esas respuestas autónomas y de escalofríos dirigidas por las neuronas del área preóptica. Durante el ejercicio *se nota calor,* y esta desviación con respecto a la comodidad térmica estimula conductas como quitarse la ropa o echar agua fría sobre el cuerpo para enfriarlo. En cambio, cuando se produce fiebre, *se nota frío* y se estimula la conducta de ponerse más ropa o taparse con mantas para calentar el cuerpo. Si la fiebre aparece cuando el paciente se encuentra en un ambiente caluroso en el que los vasos cutáneos están dilatados, se producirá una vasoconstricción cutánea para reducir la pérdida de calor. Por el contrario, si el paciente se encuentra en un ambiente frío y ya existe una vasoconstricción cutánea, se producirá un aumento de la termogénesis en el tejido adiposo marrón y mediante los escalofríos. Sin embargo, dado que los efectores térmicos activados en la defensa frente al frío son los mismos que se activan durante la fiebre, puede que sea complicado producir una elevación febril significativa de la $T_{central}$ en un ambiente bastante frío.

Aún no se conoce bien la utilidad que pueda tener la fiebre para combatir una infección. Una hipótesis popular es que la mayor temperatura potencia la respuesta del huésped frente a la infección. Esta teoría está respaldada por la observación de que, *in vitro,* la tasa de proliferación de los linfocitos T como respuesta a las interleucinas es varias veces mayor a 39 °C que a 37 °C.

BIBLIOGRAFÍA

La lista de referencias está disponible en www.StudentConsult.com.

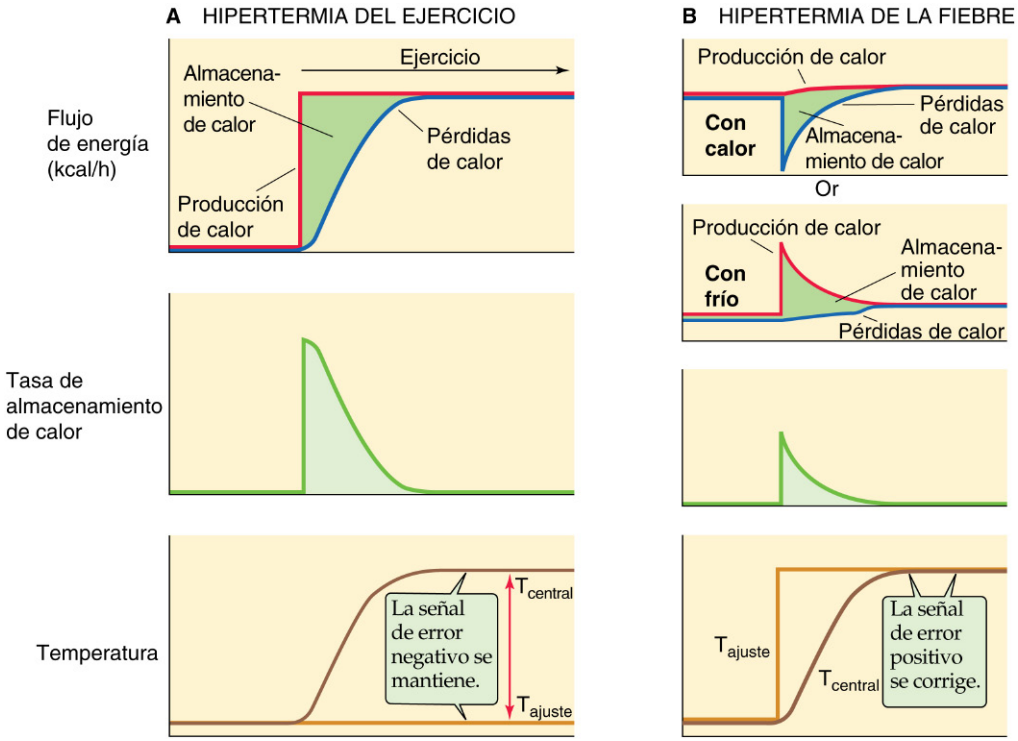
© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N59-6 Hipertermia por ejercicio frente a fiebre

Colaboración de Ethan Nadel



eFigura 59-3 Hipertermia del ejercicio frente a fiebre. **A,** La parte superior de la figura muestra cómo durante el ejercicio la producción de calor supera de forma temporal a la pérdida de calor, lo que resulta en un almacenamiento neto de calor. La parte central muestra que la tasa de almacenamiento de calor es máxima al principio y desciende hasta cero en el nuevo estado estable. Por último, la parte inferior muestra que a medida que la temperatura central del cuerpo se eleva, alejándose del punto de ajuste (T_{ajuste}), la señal de error aumenta de forma gradual. En el nuevo estado estable la señal de error es máxima y mantenida. **B,** Las dos imágenes superiores muestran cómo puede almacenarse calor neto durante la fiebre, a consecuencia de una menor pérdida de calor o de una mayor producción de calor. La tercera imagen muestra que, al igual que con el ejercicio, la tasa de almacenamiento de calor alcanza su máximo al principio. La imagen inferior muestra que a medida que se eleva la temperatura central se va acercando al nuevo punto de ajuste elevado. Por tanto, la señal de error es máxima al principio y va descendiendo gradualmente hasta llegar a cero en el nuevo estado estable.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

BIBLIOGRAFÍA

Libros y revisiones

Blatteis CM, Sehic E. Fever: How may circulating pyrogens signal the brain? News Physiol Sci 1997;12:1-9.

Block BA. Thermogenesis in muscle. Annu Rev Physiol 1994;56: 535-77.

Crandall CG, Gonzalez-Alonso J. Cardiovascular function in the heat-stressed human. Acta Physiol (Oxf) 2010;199:407-23.

Horowitz M. Do cellular heat acclimation responses modulate central thermoregulatory activity? News Physiol Sci 1998;13:218-25.

Ikeda-Matsuo Y, Ikegaya Y, Matsuki N, et al. Microglia-specific expression of microsomal prostaglandin E_2 synthase-1 contributes to lipopolysaccharide-induced prostaglandin E_2 production. J Neurochem 2005;94:1546-58.

Kauer JA, Gibson HE. Hot flash: TRPV channels in the brain. Trends Neurosci 2009;35:215-24.

Kurz A. Physiology of thermoregulation. Best Pract Res Clin Anaesthesiol 2008;22:627-44.

Lee-Chiong TL, Stitt Jr JT. Disorders of temperature regulation. Compr Ther 1995;21:697-704.

Morrison SF, Blessing WW. Central nervous system regulation of body temperature. In: Llewellyn-Smith I, Verberne AJM, editors. Central Regulation of Autonomic Function. New York: Oxford University Press; 2011. p. 324-44.

Morrison SF, Nakamura K. Central neural pathways for thermoregulation. Front Biosci 2011;16:74-104.

Sessler DI. Temperature monitoring and perioperative thermoregulation. Anesthesiology 2008;109:318-38.

Simon HB. Current concepts: Hyperthermia. N Engl J Med 1993;329:483-7.

Szekely M, Petervari E, Balasko M. Thermoregulation, energy balance, regulatory peptides: Recent developments. Front Biosci 2010;2: 1009-46.

Terrien J, Perret M, Aujard F. Behavioral thermoregulation in mammals: A review. Front Biosci 2011;16:1428-44.

Romanovsky AA. Thermoregulation: Some concepts have changed. Functional architecture of the thermoregulatory system. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2007;292:R37-46.

Artículos de revista

Brown PL, Wise RA, Kiyatkin EA. Brain hyperthermia is induced by methamphetamine and exacerbated by social interaction. J Neurosci 2003;23:3924-9.

Crandall CG, Shibasaki M, Wilson TE. Insufficient cutaneous vasoconstriction leading up to and during syncopal symptoms in the heat stressed human. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2010;299:H1168-73.

Nakamura K, Morrison SF. A thermosensory pathway controlling body temperature. Nat Neurosci 2008;11:62-71.

Pogorzala LA, Mishra SK, Hoon MA. The cellular code for mammalian thermosensation. J Neurosci 2013;33:5533-41.

van Marken Lichtenbelt WD, Vanhommerig JW, Smulders NM, et al. Cold-activated brown adipose tissue in healthy men. N Engl J Med 2009;360:1500-8.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CAPÍTULO 60

FISIOLOGÍA DEL EJERCICIO Y CIENCIAS DEL DEPORTE

Steven S. Segal

Con frecuencia, el ejercicio físico es el mayor factor estresante al que se enfrenta el cuerpo en el transcurso de la vida diaria. El músculo esquelético suele constituir el 30-50% de la masa total del cuerpo. Por tanto, con cada episodio de actividad muscular el cuerpo debe realizar ajustes rápidos e integrados a nivel de las células y de los sistemas, y debe afinar estos ajustes a medida que pasa el tiempo. La subdisciplina de la fisiología del ejercicio y ciencias del deporte estudia las respuestas integradas que permiten al cuerpo convertir la energía química en trabajo mecánico. Para entender estos procesos interdependientes es necesario saber dónde tiene lugar la regulación, qué factores determinan el rendimiento físico y qué adaptaciones tienen lugar con un uso repetitivo.

El ciclo de puentes cruzados que constituye la base de la contracción del músculo esquelético requiere energía en forma de ATP (v. págs. 234-236). El músculo esquelético convierte solo alrededor del 25% de la energía almacenada en los enlaces carbono-carbono (v. pág. 1170) en trabajo mecánico. El resto se convierte en calor debido a la ineficacia de las reacciones bioquímicas (v. págs. 1173-1174). La disipación de este calor determina el funcionamiento cardiovascular, el equilibro de líquidos y la capacidad para realizar un esfuerzo físico mantenido: un ejemplo de respuesta integrada entre órganos y sistemas. Además, dado que las reservas musculares de ATP, fosfocreatina y glucógeno son limitadas, la capacidad para mantener la actividad física requiere otro grupo de respuestas integradas de las células y de los órganos y sistemas para suministrar O_2 y energía a los músculos activos.

UNIDADES MOTORAS Y FUNCIONAMIENTO MUSCULAR

El capítulo 9 trata sobre la fisiología celular y molecular de la contracción del músculo esquelético. En este apartado se estudia la integración de estos elementos celulares y moleculares en la contracción de todo un músculo.

La unidad motora es el elemento funcional de la contracción muscular

La **unidad motora** (v. págs. 228-229) es la unidad funcional del músculo esquelético y consta de una única motoneurona y todas las fibras musculares que activa. Un músculo esquelético corriente como el bíceps braquial recibe inervación de unas 750 motoneuronas somáticas.

Cuando la motoneurona genera un potencial de acción, todas las fibras de la unidad motora descargan de forma simultánea. Por tanto, la finura del control del movimiento varía con la **tasa de inervación** (v. págs. 228-229), es decir, el número de fibras musculares por cada motoneurona. N60-1 Las pequeñas unidades motoras reclutadas durante una actividad mantenida contienen una gran proporción de fibras musculares **tipo I** (v. pág. 249), que son altamente oxidativas y resistentes a la fatiga. Las unidades motoras **tipo IIa** (v. pág. 249) tienen una mayor tasa de inervación, se contraen más deprisa y tienen menos capacidad oxidativa y resistencia a la fatiga que las unidades tipo I. Las motoneuronas aún mayores (reclutadas durante breves períodos de tiempo para una actividad intensa y rápida) suelen constar de fibras musculares **tipo IIx;** estas tienen una menor capacidad oxidativa (es decir, son más glucolíticas) y son mucho más susceptibles a la fatiga que el músculo tipo IIa. En la práctica es mejor considerar los diferentes tipos de fibras musculares y unidades motoras como variaciones de un todo continuo, y no como entidades distintas.

Dentro de un músculo completo, las fibras musculares de cada unidad motora se entremezclan con las de otras unidades motoras tan ampliamente que un volumen de músculo que contenga 100 fibras musculares se encuentra inervado por terminales de quizás 50 motoneuronas distintas. Sin embargo, cada fibra muscular está inervada por una sola motoneurona. En algunos músculos las fibras de una motoneurona se limitan a compartimentos determinados. Esta organización anatómica permite a las distintas zonas de un músculo ejercer fuerza en direcciones ligeramente diferentes, proporcionándole un control más preciso del movimiento.

La fuerza muscular aumenta al reclutar unidades motoras y al aumentar su frecuencia de descarga

Durante la contracción, la fuerza ejercida por un músculo depende de: 1) cuántas unidades motoras se han reclutado, y 2) con qué frecuencia descargan potenciales de acción cada una de las motoneuronas activas. Las unidades motoras se reclutan por orden progresivo, de las más pequeñas (es decir, las que tienen un menor número de fibras musculares), que son las unidades motoras más débiles, hasta las más grandes y fuertes. Este comportamiento intrínseco al reclutamiento de unidades motoras se conoce como **principio del tamaño** y refleja las diferencias inherentes a las propiedades biofísicas de las motoneuronas respectivas. Para una intensidad excitadora determinada (es decir, de corriente sináptica despolarizante; I_{sin} en la fig. 60-1) la membrana de un soma neuronal de menor volumen y área de superficie presenta una mayor resistencia al estímulo. Por tanto, el voltaje despolarizante llega al umbral antes en una neurona con un soma pequeño que en una con un soma grande (v. fig. 60-1). Dado que las neuronas con somas pequeños tienden a inervar una cantidad pequeña de fibras musculares de contracción lenta (tipo I), las unidades motoras con mayor resistencia a la fatiga

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N60-1 Tasa de inervación

Colaboración de Steven Segal, Emile Boulpaep y Walter Boron

Una **unidad motora** consiste en una motoneurona y todas las fibras musculares que inerva (v. págs. 228-229). La tasa de inervación es una forma de cuantificar la unidad motora. La **tasa de inervación** es el número de fibras musculares inervadas por una única motoneurona. Por tanto, las unidades motoras más grandes tendrán una mayor tasa de inervación.

En los músculos que controlan los finísimos movimientos del ojo (p. ej., músculo recto lateral) tienen una tasa de inervación de tan solo unas pocas fibras musculares. En el otro extremo, las unidades motoras del muslo (p. ej., músculo cuádriceps) y la pantorrilla (p. ej., músculo gastrocnemio) suelen contener miles de fibras musculares y participan en actividades de gran potencia, como correr y saltar. En los músculos que participan en los movimientos de la mano, las unidades motoras tienen unas tasas de inervación que oscilan entre menos de 100 fibras (p. ej., músculos interóseos que controlan los movimientos finos de los dedos) y más de 1.000 fibras (p. ej., músculos del antebrazo que controlan movimientos toscos como cerrar el puño).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

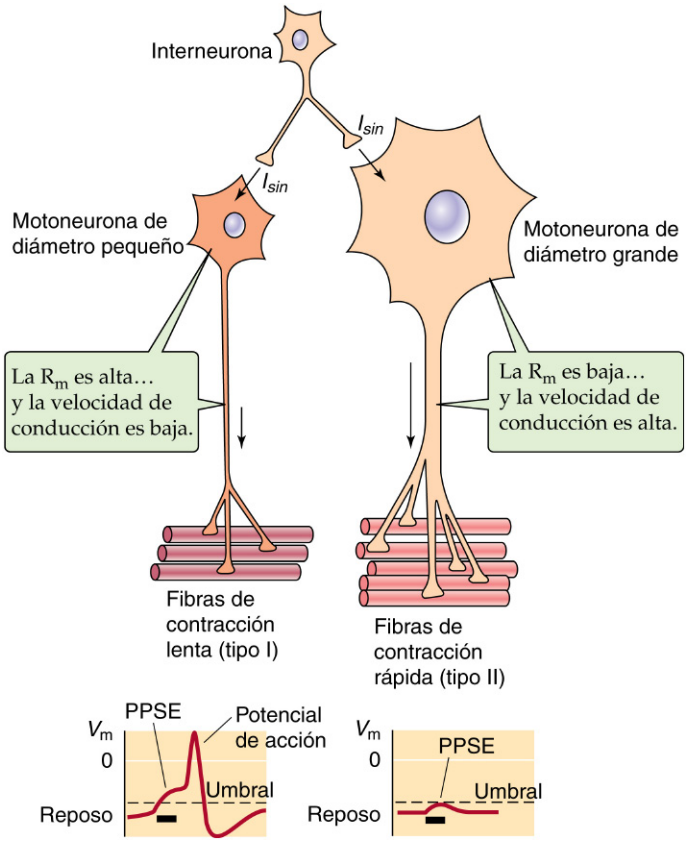


Figura 60-1 Principio del tamaño en las unidades motoras. Las motoneuronas pequeñas son más excitables, conducen los potenciales de acción más despacio y excitan menos fibras, que suelen ser de contracción lenta (tipo I). Por el contrario, las motoneuronas grandes son menos excitables, conducen los potenciales de acción más rápido y excitan muchas fibras, que suelen ser de contracción rápida (tipo II). PPSE, potencial postsináptico excitador; R_m, resistencia de entrada de la membrana; V_m, potencial de membrana. (Adaptada de Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM: Principles of neural science, 4.ª ed. Nueva York, McGraw-Hill, 2000.)

son las primeras que se reclutan. Por el contrario, las neuronas con somas más grandes suelen inervar un número mayor de fibras de contracción rápida (tipo II), por lo que las unidades motoras más grandes y con mayor tendencia a la fatiga (tipo IIx) son las últimas en reclutarse (durante los niveles máximos de producción de fuerza). Debido a la asincronía de los potenciales de acción en las diferentes unidades motoras, la fuerza desarrollada por las unidades motoras individuales se integra en una contracción suave. A medida que el músculo se relaja, la descarga de las unidades motoras respectivas disminuye en el orden inverso.

Con unos niveles de producción de fuerza por debajo del límite superior de reclutamiento, la gradación de la fuerza se consigue mediante cambios simultáneos en el número de unidades motoras activas y en el ritmo de descarga de las que han sido reclutadas **(codificación por descarga).** Una vez se han reclutado todas las unidades motoras de un músculo, cualquier aumento adicional de la fuerza procede de un incremento del ritmo de descarga. La contribución relativa del reclutamiento de unidades motoras y de la codificación por descarga varía en los distintos músculos. En algunos casos, el reclutamiento es máximo cuando la fuerza del músculo alcanza el 50% de su fuerza máxima, mientras que en otros el reclutamiento continúa hasta que el músculo alcanza casi el 90% de su fuerza máxima.

La descarga de las motoneuronas no solo se ve afectada por las propiedades intrínsecas de la membrana (es decir, por el principio del tamaño), sino que además otras neuronas que se originan en el tronco del encéfalo se proyectan hacia las motoneuronas y liberan los neurotransmisores neuromoduladores serotonina y noradrenalina (v. fig. 13-7*A* y *B*). Por ejemplo, esta aferencia neuromoduladora, al actuar sobre las motoneuronas de las unidades motoras pequeñas de contracción lenta, puede promover unos niveles autosostenibles de descarga de las motoneuronas durante el mantenimiento de la postura. Por el contrario, al desaparecer esta aferencia excitadora neuromoduladora durante el sueño se favorece la relajación muscular. De esta forma, el tronco del encéfalo puede controlar la ganancia total de un grupo de motoneuronas.

En comparación con las unidades motoras tipo I, las unidades tipo II son más rápidas y fuertes, aunque más fatigables

Dentro de una unidad motora determinada todas las **fibras musculares** pertenecen al mismo **tipo.** Como se resume en las tablas 9-1 y 9-2, los tres tipos de fibras musculares en el humano (tipo I, tipo IIa y tipo IIx) difieren en sus proteínas contráctiles y reguladoras, en la mioglobina que contienen (y por tanto en el color), en las mitocondrias y el glucógeno que contienen y en las vías metabólicas que utilizan para generar ATP (es decir, metabolismo oxidativo frente a glucolítico). El entrenamiento físico puede modificar estas propiedades bioquímicas, que determinan una serie de parámetros funcionales, como: 1) las velocidades de contracción y relajación; 2) la fuerza máxima, y 3) la susceptibilidad a la fatiga (fig. 60-2).

Como respuesta a un potencial de acción inducido en el axón motor, las unidades motoras de **contracción lenta** (tipo I; v. fig. 60-2*A*, parte superior) requieren un período de tiempo relativamente largo para desarrollar un grado de fuerza moderado y volver al reposo. Por el contrario, las unidades motoras de **contracción rápida** (tipos IIa y IIx) presentan unos tiempos de contracción y relajación relativamente breves y desarrollan un mayor grado de fuerza (v. fig. 60-2*B* y *C*, parte superior). Por tanto, durante una estimulación repetitiva (fila central de la fig. 60-2), las unidades motoras de contracción lenta se suman generando una contracción tetánica fusionada a unas frecuencias de estimulación menores que las unidades motoras de contracción rápida. De hecho, las motoneuronas α de la médula espinal que estimulan las unidades motoras lentas presentan una frecuencia de descarga de 10-50 Hz, mientras que las que estimulan las unidades motoras rápidas descargan desde 30 a más de 100 Hz.

La fuerza máxima que se puede desarrollar por área transversal de tejido muscular es constante en todas las fibras musculares (~25 N/cm^2). Por tanto, la capacidad de las distintas unidades motoras para desarrollar fuerza activa es directamente proporcional al número y diámetro de las fibras que contiene cada unidad motora. De acuerdo con las tasas de inervación de las unidades motoras, la producción máxima de fuerza (fila central de la fig. 60-2) va aumentando de las unidades motoras tipo I (utilizadas para el control fino del movimiento) a las unidades motoras tipo II (reclutadas durante actividades más intensas).

La susceptibilidad a la fatiga de una unidad motora depende del perfil metabólico de sus fibras musculares. Las fibras musculares rojas o de tipo I presentan una mayor densidad mitocondrial y pueden utilizar en gran medida el metabolismo aeróbico de los hidratos de carbono y lípidos como combustible, ya que disponen de capilares que les aportan O_2 y nutrientes. Las unidades motoras de tipo I, aunque son de menor tamaño (y con una menor tasa de inervación), se reclutan durante una actividad mantenida de intensidad moderada y son altamente resistentes a la fatiga (v. fig. 60-2*A*, parte inferior). Por el contrario, las unidades motoras más grandes de tipo II se reclutan con menos frecuencia (durante

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

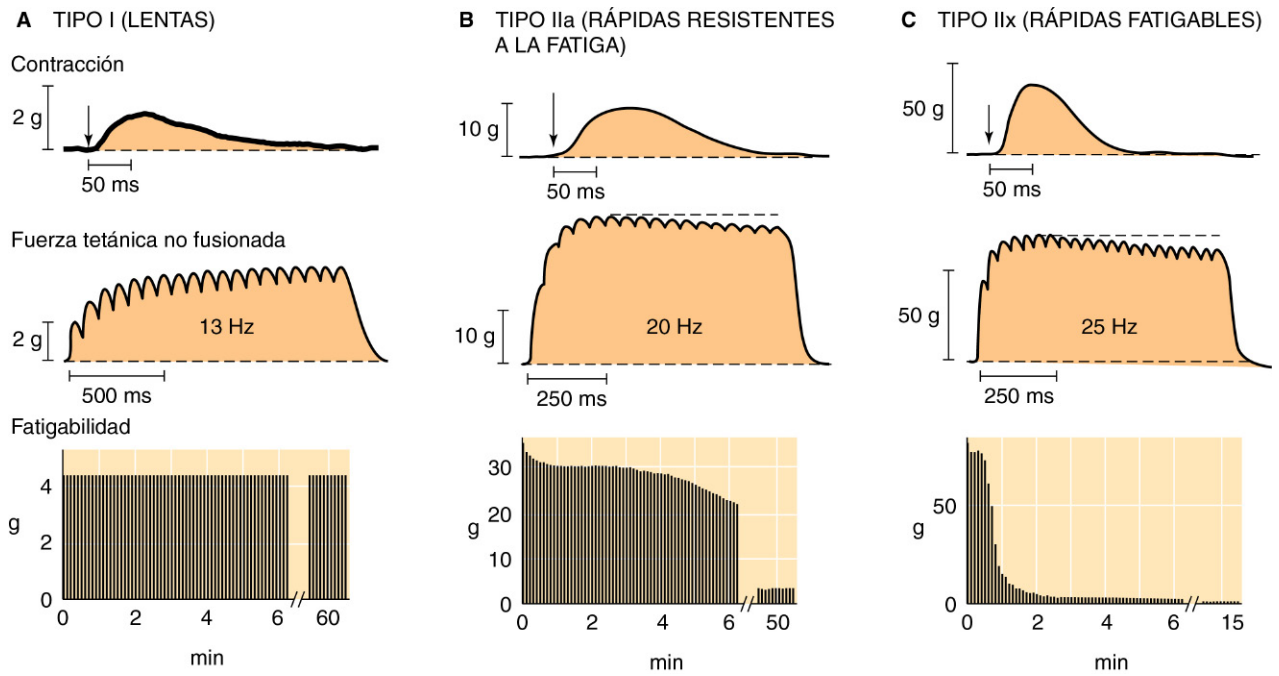


Figura 60-2 Propiedades de los tipos de fibras. La fila superior muestra la tensión desarrollada durante contracciones individuales para cada uno de los tipos de músculo; las flechas indican el momento en que aparece el estímulo eléctrico. La fila central muestra la tensión desarrollada durante una contracción tetánica no fusionada. La fila inferior muestra el grado en que cada tipo de fibra puede mantener la fuerza ante una estimulación continuada. Conviene destacar que la escala temporal se alarga progresivamente desde la fila superior hacia la inferior, existiendo un descanso en la fila inferior. Además, las escalas de tensión son progresivamente mayores desde la izquierda (menos fibras por unidad motora) hacia la derecha (más fibras por unidad motora). Los resultados mostrados proceden de experimentos realizados sobre el músculo gastrocnemio del gato, que posee fibras tipo IIb (en lugar de las fibras tipo IIx de los humanos). (Datos de Burke RE, Levine DN, Tsaris P y cols.: J Physiol 234:723-748, 1977.)

períodos breves de actividad intensa) y dependen en mayor grado de los depósitos de energía a corto plazo (p. ej., el glucógeno almacenado en la fibra muscular). Entre las unidades motoras de tipo II, las de **tipo IIa** presentan unas tasas de inervación intermedias, una mayor densidad de mitocondrias, una mayor capacidad para el metabolismo energético aeróbico, un mayor aporte de O_2 y una mayor capacidad de resistencia, y por ello se clasifican como **rápidas resistentes a la fatiga** (parte inferior de la fig. 60-2*B*). En cambio, las unidades motoras **tipo IIx** presentan las mayores tasas de inervación y una mayor capacidad para producir rápidamente energía mediante glucólisis no oxidativa (es decir, anaeróbica), por lo que pueden producir contracciones rápidas y potentes. Sin embargo, las unidades tipo IIx se cansan más deprisa, por lo que se clasifican como **rápidas fatigables** (v. fig. 60-2*C*, parte inferior).

Cuando fuerzas externas estiran el músculo, los elementos elásticos en serie contribuyen en mayor medida a la tensión total

Cuando los sarcómeros se contraen, parte de su fuerza actúa en sentido lateral (a través de proteínas asociadas a la membrana y proteínas transmembrana) sobre la matriz extracelular y el tejido conjuntivo que rodea cada fibra muscular. En última instancia, la fuerza se transmite al hueso, normalmente (aunque no siempre) mediante una inserción tendinosa. Los elementos estructurales que transmiten la fuerza de los puentes cruzados al esqueleto constituyen los **elementos elásticos en serie** del músculo, y se comportan como un muelle de una rigidez específica. El estiramiento del músculo en reposo hace que la **tensión pasiva** aumente exponencialmente con la longitud (v. fig. 9-9*C*). Así, la rigidez del músculo aumenta con la longitud. Durante una **contracción isométrica** (v. págs. 237-238), al mantener constante la longitud externa de un músculo (o fibra muscular), los sarcómeros se acortan a costa del estiramiento de los elementos elásticos en serie. Una contracción isométrica puede producirse con un grado moderado de fuerza desarrollada, como sujetar una taza de café, así como con un desarrollo máximo de fuerza, como cuando dos luchadores empujan o tiran uno del otro sin que ninguno gane terreno. En la actividad física suelen darse contracciones en las que los músculos se acortan y se alargan, así como períodos durante los cuales las fibras musculares se contraen de forma isométrica.

Durante una actividad cíclica como correr, los músculos son sometidos a un ciclo de estiramiento-acortamiento que puede incrementar la tensión total al tiempo que reduce la tensión activa. Por ejemplo, al relajarse los músculos de la pantorrilla cuando el pie toca el suelo y se desacelera, los elementos elásticos en serie de los músculos de la pantorrilla (p. ej., el tendón de Aquiles, el tejido conjuntivo del interior de los músculos) se estiran y desarrollan una mayor tensión pasiva (v. fig. 9-9*C*). De este modo, cuando los músculos de la pantorrilla se contraen para comenzar el ciclo siguiente, parten de una tensión *pasiva* mayor y por tanto utilizan un menor incremento de tensión *activa* para lograr una mayor tensión *total*. N60-2 Este aumento de la fuerza ayuda al corredor a impulsarse hacia delante.

En una contracción **concéntrica** (p. ej., subir escaleras), la fuerza desarrollada por los puentes cruzados supera la carga externa, y los sarcómeros se acortan. Durante una contracción concéntrica el músculo realiza un **trabajo positivo** (fuerza × distancia) y produce una potencia (trabajo/tiempo; v. pág. 240). Como se muestra en la figura 9-9*E*, el músculo alcanza su máxima potencia con unas cargas (30-40% de la tensión isométrica) y velocidades (30-40% de la velocidad de acortamiento máxima) relativamente moderadas. La capacidad de un músculo para realizar trabajo positivo determina el rendimiento físico. Por ejemplo, un músculo más fuerte puede acortarse más rápidamente contra una carga determinada, y un músculo que se encuentra metabólicamente adaptado a una

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N60-2 Efecto del estiramiento sobre la tensión activa del músculo esquelético

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

Como se muestra en la figura 9-9*D,* la **tensión activa** del músculo esquelético es máxima cuando la longitud del sarcómero presenta un solapamiento óptimo sobre los filamentos finos y gruesos. Al principio, cuando la longitud del músculo es relativamente baja (p. ej., para el valor de 70 en el eje *x* de la fig. 9-9*C* y *D*), la tensión activa es relativamente baja. Al realizar un estiramiento previo del músculo hasta una longitud inicial mayor se produce una mayor tensión activa… hasta cierto punto (es decir, 100 en el eje *x*). De hecho, los aumentos adicionales de la longitud pasiva producen una reducción de la tensión activa (p. ej., 130 en el eje *x*). Por supuesto, la **tensión total** aumenta constantemente desde la longitud muscular menor hasta la mayor.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

actividad particular puede mantener el rendimiento durante un período más prolongado de tiempo antes de sucumbir a la fatiga.

En una contracción **excéntrica** (p. ej., bajar escaleras), la fuerza desarrollada por los puentes cruzados es menor que la carga impuesta, por lo que los sarcómeros se alargan. En una contracción excéntrica el músculo realiza un **trabajo negativo,** haciendo de freno para desacelerar la fuerza aplicada y absorber la potencia. Las contracciones excéntricas pueden darse con cargas ligeras, como dejar una taza de café sobre la mesa, así como con cargas mucho más pesadas, como desacelerar tras haber saltado desde un banco hasta el suelo. Con un mismo grado absoluto de producción *total* de fuerza, las contracciones excéntricas (y el estiramiento progresivo de los sarcómeros) desarrollan menos tensión activa que las contracciones concéntricas o isométricas. A la inversa, la tensión pasiva desarrollada por los elementos elásticos en serie hace una mayor contribución a la tensión total. A consecuencia de ello, la máxima tensión generada de forma excéntrica puede ser superior a la generada de forma isométrica. Cuando la fuerza externa estira el músculo lo suficiente, toda la tensión es pasiva y el límite se sitúa en el punto de rotura (v. fig. 19-9*B*) de los elementos elásticos en serie. Por tanto, las contracciones excéntricas tienen muchas más probabilidades de provocar un daño en las fibras musculares y el tejido conjuntivo que las contracciones isométricas o isotónicas, como es el caso habitual de la rotura del tendón de Aquiles.

La acción de un músculo depende del eje de sus fibras y de su origen e inserción en el esqueleto

Aparte de las propiedades contráctiles y metabólicas de las fibras musculares comentadas, existen dos características anatómicas que determinan las propiedades de la fuerza por un músculo.

El primer determinante anatómico de la función muscular es la disposición de las fibras con respecto al eje de producción de la fuerza (es decir, el ángulo de peneación muscular). En igualdad de condiciones con respecto a otros determinantes del rendimiento (p. ej., tipo de fibra y masa muscular), los músculos que poseen un número relativamente pequeño de fibras orientadas en paralelo al eje de acortamiento (p. ej., el músculo sartorio del muslo; fig. 60-3*A*, parte superior) se acortan más deprisa. De hecho, cuantos más sarcómeros se dispongan *en serie* mayor será la rapidez con la que los dos extremos del músculo se acercarán el uno al otro. Por el contrario, los músculos que tienen muchas fibras cortas formando un ángulo con el eje (p. ej., el músculo gastrocnemio de la pierna, fig. 60-3*A*, parte inferior) desarrollan más fuerza. Es decir, cuantas más fibras (y sarcómeros) estén dispuestas en *paralelo* entre sí mayor será el área transversal para desarrollar fuerza.

El segundo determinante anatómico del movimiento de una extremidad consiste en la localización del origen y la inserción del músculo en el esqueleto. Por ejemplo, considere la acción del músculo braquial sobre la articulación del codo. La distancia entre la inserción del músculo en el cúbito y el centro de rotación de la articulación es D, que podría ser de 5 cm. El **torque** que el músculo produce sobre la articulación es el *componente* de la fuerza muscular total que es perpendicular al cúbito, multiplicado por D (v. fig. 60-3*B*). Otra forma de definirlo sería afirmando que el *torque* es el producto de la fuerza total del músculo multiplicado por el **momento de fuerza,** que es la longitud del segmento de la línea que transcurre perpendicular al músculo y que atraviesa el centro de rotación (v. fig. 60-3*B*). Al flexionar el codo el momento de fuerza varía continuamente, igual que la fuerza del músculo. Para esta articulación se alcanza el torque máximo a los 60 grados de flexión.

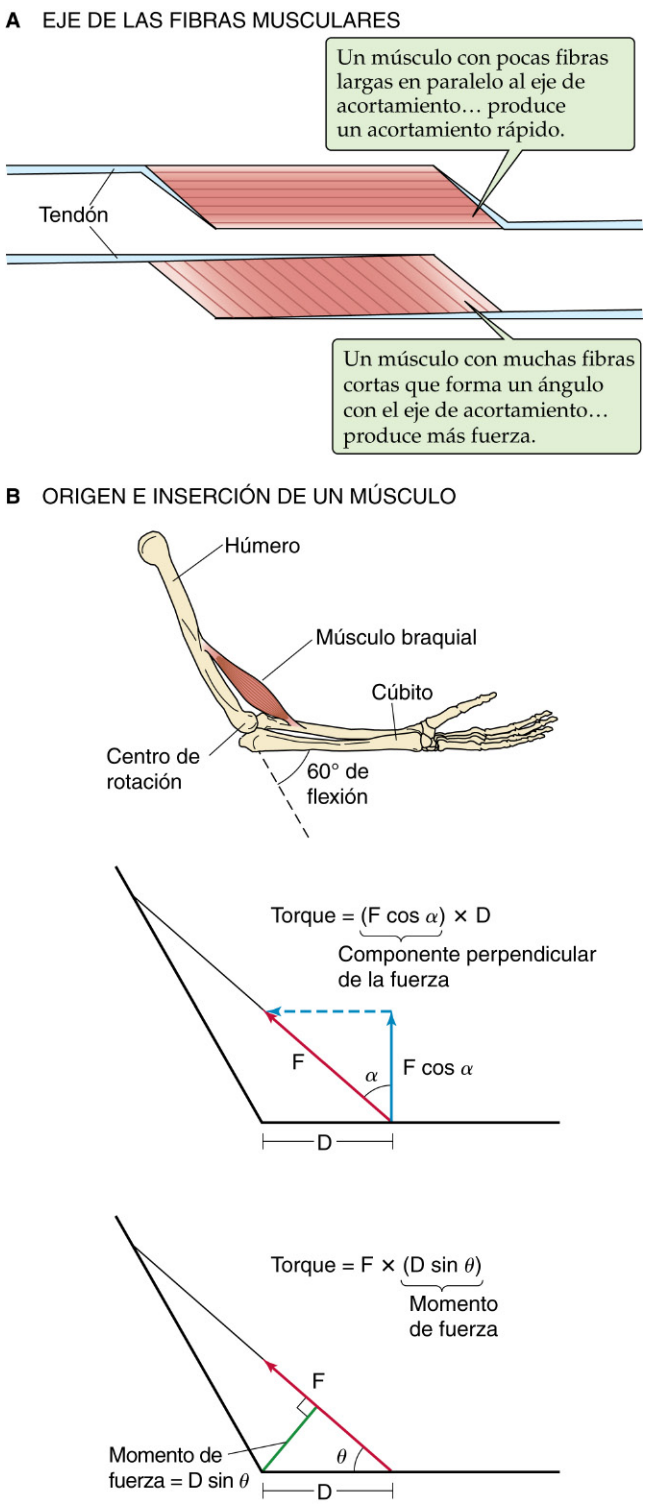


Figura 60-3 Determinantes de la acción mecánica de un músculo.

Los movimientos fluidos y energéticamente eficaces requieren un aprendizaje

Para realizar un movimiento determinado (ya sea tocar el piano o hacer un saque jugando al tenis) el sistema nervioso debe activar una combinación de músculos con las propiedades contráctiles adecuadas, reclutar unidades motoras según unos patrones definidos, y así crear interacciones mecánicas apropiadas entre los distintos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

segmentos del cuerpo. Al realizar movimientos con inseguridad (como cuando se está aprendiendo una nueva habilidad) las acciones tienden a ser más rígidas, debido al reclutamiento simultáneo de unidades motoras en músculos antagonistas que ejercen fuerza en direcciones opuestas. Esta actividad superflua de las fibras musculares también aumenta las necesidades energéticas para realizar la actividad. Incluso cuando ya se dispone de destreza, la fatiga de las unidades motoras pequeñas da lugar al reclutamiento de unidades motoras más grandes en un intento de mantener la actividad, pero a costa de perder el control fino y de gastar más energía. Al aprender, los patrones de reclutamiento se vuelven fluidos y más eficientes energéticamente, como en el caso de los movimientos realizados por los músicos y atletas profesionales, que son capaces de efectuar complicadas maniobras sin esfuerzo aparente.

El entrenamiento de la fuerza y de la resistencia alteran de forma distinta las propiedades de las unidades motoras N60-3

El patrón de descarga de la motoneurona α a lo largo del tiempo determina en última instancia las propiedades contráctiles y metabólicas de las fibras musculares de la unidad motora correspondiente. Este principio fue demostrado por experimentos de inervación cruzada, en los que los investigadores cortaban la neurona motora de un músculo compuesto principalmente de unidades motoras *rápidas* y lo conectaban con el nervio motor de un músculo compuesto principalmente de unidades motoras *lentas*. N60-4 Cuando los axones se regeneraban y los músculos recuperaban su función contráctil al cabo de varias semanas, el músculo rápido se iba volviendo cada vez más lento y resistente a la fatiga, mientras que el músculo lento se iba volviendo más rápido y susceptible a la fatiga. Al variar el patrón de impulsos nerviosos eferentes mediante la estimulación a largo plazo de electrodos implantados se obtenían cambios similares en las propiedades del músculo. Una consecuencia de este principio es que la actividad física produce una adaptación solo en las unidades motoras que realmente se recluten durante la actividad.

Los efectos de la actividad física sobre la fisiología de la unidad motora dependen de la intensidad y la duración del ejercicio. En general, la actividad de intensidad baja-moderada realizada durante períodos mantenidos varias veces a la semana **(entrenamiento de resistencia o aeróbico)** provoca una mayor capacidad oxidativa de las fibras musculares que se manifiesta a través de un aumento del aporte de O_2, suministro capilar y contenido en mitocondrias (v. págs. 1219-1222). Estas adaptaciones reducen la susceptibilidad a la fatiga de las fibras musculares afectadas (v. págs. 1212-1213). La complexión delgada y esbelta de los corredores de fondo (de resistencia) refleja la abundancia de fibras musculares altamente oxidativas de tipo I y IIa, de diámetro relativamente pequeño, que favorecen la difusión de O_2 y CO_2 entre los capilares y las mitocondrias para lograr unos elevados niveles de producción aeróbica de energía. Además, la gran proporción entre superficie y volumen en un cuerpo delgado también facilita el enfriamiento del cuerpo durante una actividad prolongada y en ambientes cálidos.

Al contrario, la realización de contracciones de gran intensidad durante períodos breves varias veces por semana **(entrenamiento de fuerza o anaeróbico)** estimula las unidades motoras de tipo IIx, que pueden producir más fuerza y acortarse frente a una carga determinada a mayor velocidad, al aumentar la cantidad de proteína contráctil. Los músculos hipertrofiados de los velocistas y los levantadores de pesas ejemplifican este tipo de adaptación, que se basa más en las fuentes inmediatas y *anaeróbicas* de producción de energía (v. pág. 1209).

CONVERSIÓN DE ENERGÍA QUÍMICA EN TRABAJO MECÁNICO

En reposo el músculo esquelético tiene una tasa metabólica baja. Como respuesta a la actividad contráctil, el consumo de energía del músculo esquelético puede aumentar fácilmente en más de 100 veces. El cuerpo cubre esta mayor demanda energética movilizando depósitos de energía tanto a nivel local, usando el glucógeno y los triglicéridos del músculo, como sistémico, utilizando el glucógeno hepático y los triglicéridos del tejido adiposo. La respuesta fisiológica integrada al ejercicio incluye el aporte de una cantidad suficiente de O_2 y combustible para garantizar que el ritmo de síntesis de **ATP** aumenta en paralelo al ritmo de degradación de ATP. En realidad, el músculo esquelético regula con gran precisión la proporción entre ATP y ADP incluso en estas situaciones en que aumenta notablemente el recambio de ATP.

El rendimiento físico se puede definir en términos de potencia (trabajo/tiempo), velocidad o resistencia. El músculo esquelético dispone de tres sistemas de energía, todos ellos diseñados para mantener un tipo concreto de rendimiento (fig. 60-4). Para los ejercicios de potencia, que suelen durar pocos segundos o menos (p. ej., golpear una pelota con un bate), las fuentes inmediatas de energía incluyen el ATP y la **fosfocreatina (PCr).** Para episodios de actividad que duran entre varios segundos y un minuto (p. ej., correr los 100 m), los músculos dependen principalmente de la rápida degradación no oxidativa de los hidratos de carbono almacenados en el glucógeno del músculo para formar ATP. Para las actividades que duran al menos 2 minutos pero que no requieren una gran potencia (p. ej., carrera ligera durante varios kilómetros), cobra cada vez mayor importancia la producción de ATP mediante la oxidación de grasa y glucosa procedente de la circulación. A continuación se comentarán las vías metabólicas esenciales de producción de energía que permiten al músculo esquelético este enorme intervalo dinámico de actividad.

El ATP y la PCr ofrecen energía inmediata aunque limitada

Al inicio del ejercicio, o en la transición a una mayor intensidad de actividad contráctil, las fuentes inmediatas de energía son el ATP y la PCr. Como cualquier otra célula, las células musculares degradan el ATP a ADP y fosfato inorgánico (P_i), liberando aproximadamente

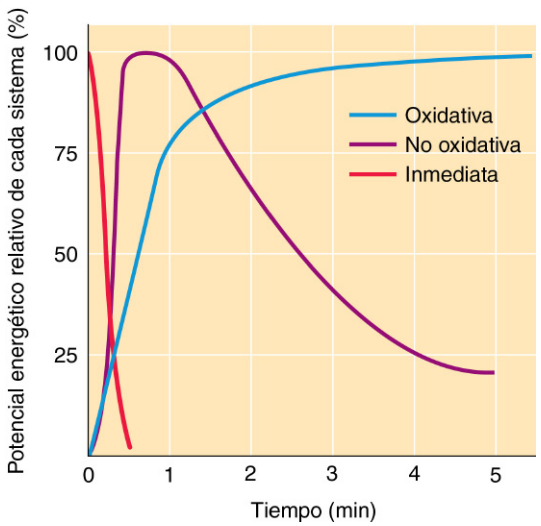


Figura 60-4 Fuentes de energía para la contracción muscular. (Modificada de Edington DW, Edgerton VR: The biology of physical activity. Boston, Houghton Mifflin, 1976.)

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N60-3 Entrenamiento de la resistencia («aeróbico») frente al de la fuerza («anaeróbico»)

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

La distinción entre el **entrenamiento de la resistencia** (p. ej., carrera de fondo) y el **entrenamiento de la fuerza** (p. ej., levantamiento de peso) se refiere al tipo de ejercicio. El entrenamiento de la resistencia implica la realización de una actividad menos intensa durante un período más prolongado. Por el contrario, el entrenamiento de la fuerza consiste en realizar una actividad muy intensa durante períodos más breves.

La distinción entre **aeróbico** y **anaeróbico** se refiere a la vía metabólica principal que utilizan los músculos para generar ATP. Así, en el ejercicio aeróbico las células generan ATP mediante la fosforilación oxidativa, principalmente. En el ejercicio anaeróbico (por supuesto, nadie hace ejercicio en ausencia de oxígeno) las células producen ATP usando sobre todo la glucólisis anaeróbica, generando además ácido láctico.

N60-4 Experimentos de inervación cruzada

Colaboración de Steven Segal

El principio descrito en el texto (el tipo de motoneurona es lo que determina las propiedades de las fibras musculares inervadas por esa neurona) se demostró mediante experimentos realizados por Buller, Eccles y Eccles en un artículo clásico publicado en 1960.

BIBLIOGRAFÍA

Buller AJ, Eccles JC, Eccles RM. Interactions between motoneurones and muscles in respect of the characteristic speeds of their responses. J Physiol 1960;150:417-39.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

11,5 kcal/mol de energía libre (ΔG) en condiciones fisiológicas (v. pág. 1174):

$$ATP \rightarrow ADP + P_i + \Delta G \quad \textbf{(60-1)}$$

Las células musculares regeneran rápidamente el ATP a partir de PCr en una reacción catalizada por la **creatina-cinasa:**

$$ADP + PCr \xrightarrow{\text{creatina cinasa}} ATP + \text{Creatina} \quad \textbf{(60-2)}$$

Las células de músculo esquelético en reposo contienen 5-6 mmol/kg de ATP, pero también 25-30 mmol/kg de PCr, lo que supone una energía casi 5 veces superior. Estos dos depósitos de energía son suficientes para mantener una actividad contráctil intensa durante solo unos pocos segundos. Cuando el ritmo de degradación de ATP (v. ecuación 60-1) es elevado aumentan los niveles de ADP (que en condiciones normales son muy bajos), que puede llegar a interferir con la contracción muscular. En esta situación, la **adenilato-cinasa** (también conocida como **miocinasa**) transfiere el segundo grupo fosfato de un ADP a otro, generando así ATP:

$$ADP + ADP \xrightarrow{\text{adenilato ciclasa}} ATP + AMP \quad \textbf{(60-3)}$$

La reacción anterior se encuentra limitada por las reservas iniciales de ADP, que son reducidas. Por el contrario, la creatina-cinasa (v. ecuación 60-2) repone el ATP de una forma tan eficaz que la $[ATP]_i$ varía muy poco. Aunque los cambios en la $[ATP]_i$ no actúan como una señal efectiva para estimular las vías metabólicas de producción de energía, los productos de la hidrólisis del ATP (P_i, ADP y AMP) sí son unos potentes señalizadores.

Los fosfatos de alta energía ATP y PCr se conocen históricamente como **fosfágenos** y se consideran el suministro inmediato de energía gracias a su rápida disponibilidad, aunque solo durante pocos segundos (v. fig. 60-4, curva roja). Esta función es especialmente importante al inicio del ejercicio y en la transición a una actividad más intensa, antes de que otras vías metabólicas hayan tenido tiempo de responder.

La glucólisis anaeróbica ofrece una fuente de ATP rápida aunque autolimitada

Cuando un ejercicio de gran intensidad se prolonga más allá de varios segundos, la degradación de ATP y PCr se sigue casi instantáneamente por la degradación acelerada del glucógeno intramuscular a glucosa y lactato. Este metabolismo anaeróbico de la glucosa tiene la gran ventaja de que proporciona energía rápidamente para cubrir la mayor demanda metabólica de una carga de trabajo intensa, incluso antes de que pueda aumentar el aporte de O_2, glucosa o ácidos grasos a través de la sangre. Sin embargo, dado el bajo rendimiento de ATP de esta vía, el músculo agota rápidamente sus depósitos de glucógeno, por lo que la duración de una actividad tan intensa se limita a aproximadamente 1 minuto (v. fig. 60-4, curva morada).

Las fibras musculares almacenan entre 300 y 400 g de hidratos de carbono en forma de glucógeno (v. pág. 1171) y, especialmente en el caso de las fibras tipo II, son ricas en las enzimas necesarias para la glucogenólisis y la glucólisis. En la **glucogenólisis** (v. pág. 1182) la fosforilasa degrada el glucógeno a glucosa-1-fosfato. La activación del sistema nervioso simpático durante el ejercicio eleva los niveles de adrenalina y, al activar los receptores β-adrenérgicos de las fibras musculares, favorece la degradación del glucógeno muscular. Después, la fosfoglucomutasa convierte la glucosa-1-fosfato en glucosa-6-fosfato (G6P). Las fibras musculares también pueden absorber la glucosa de la sangre usando transportadores GLUT4 (v. pág. 1047) y utilizar la hexocinasa para fosforilarla a G6P. Durante la producción no oxidativa de ATP (v. fig. 60-4, curva morada), el glucógeno intracelular es más importante que la glucosa procedente de la sangre en cuanto al aporte de G6P para que entre en la **glucólisis,** es decir, la degradación de glucosa a piruvato (v. fig. 58-6*A*).

En ausencia de O_2 o cuando la glucólisis genera piruvato más rápido que la velocidad a la que la mitocondria puede oxidarlo (v. más abajo), las células musculares pueden desviar el piruvato hacia la formación de ácido láctico, que se disocia rápidamente en H^+ y lactato. El proceso total genera dos moléculas de ATP por molécula de glucosa:

$$\underset{\text{Glucosa}}{C_6H_{12}O_6} + 2\,ADP + 2\,P_i \rightarrow 2\,\underset{\text{Lactato}}{C_3H_5O_3^-} + 2\,ATP + 2\,H^+ + \text{calor} \quad \textbf{(60-4)}$$

Esta regeneración anaeróbica de ATP a partir del ADP mediante la degradación del glucógeno intramuscular, aunque es más rápida que el metabolismo oxidativo, solo retiene una pequeña parte de la energía almacenada en la glucosa. Además, el proceso está autolimitado, ya que la generación de H^+ procedente de la disociación del ácido láctico puede reducir el pH_i desde 7,1 hasta casi 6,2; este pH más bajo inhibe la glucólisis y dificulta el proceso contráctil, lo que contribuye a la fatiga muscular (v. pág. 1213).

La oxidación de glucosa, lactato y ácidos grasos proporciona una fuente de ATP más lenta y duradera

El cuerpo almacena solo una pequeña cantidad de O_2 en la sangre y los sistemas cardiovascular y respiratorio tardan entre 1 y 2 minutos en aumentar el aporte de O_2 al músculo para mantener el metabolismo oxidativo. El entrenamiento de resistencia acelera estos ajustes. No obstante, antes de que se complete el mayor aporte de O_2, el músculo esquelético necesita depender de la liberación inmediata de energía procedente del ATP y la PCr, así como de la glucólisis anaeróbica, como se acaba de explicar. Dado que el flujo sanguíneo y el O_2 se incrementan durante los primeros 1 o 2 minutos, la contribución de la producción aeróbica de ATP reduce la dependencia de las fuentes de ATP a corto plazo. Así, para mantener una actividad física ligera o intermedia durante más de 1 minuto el músculo regenera el ATP mediante el metabolismo oxidativo en las mitocondrias de las fibras musculares tipo I y IIa (v. fig. 60-4, curva azul). El músculo también utiliza el metabolismo oxidativo para recuperarse de actividades intensas de corta duración que se han efectuado a costa de los sistemas de aporte energético inmediatos y no oxidativos.

El metabolismo no oxidativo de la glucosa aporta casi 100 veces más energía que la disponible mediante la degradación inmediata de ATP y PCr. Sin embargo, el metabolismo oxidativo de una misma cantidad de glucosa proporciona 15 veces más energía que el metabolismo no oxidativo de glucosa.

Oxidación de glucosa no procedente del músculo El metabolismo aeróbico de la glucosa, a pesar de ser más lento que la glucólisis anaeróbica (v. ecuación 60-4), proporciona casi 15 veces más moléculas de ATP por molécula de glucosa (v. tabla 58-4): N58-15

$$\overbrace{C_6H_{12}O_6}^{\text{Glucosa}} + 6\,O_2 + 30\,ADP + 30\,P_i \rightarrow 6\,CO_2 + 6\,H_2O + 30\,ATP + \text{calor} \quad \textbf{(60-5)}$$

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

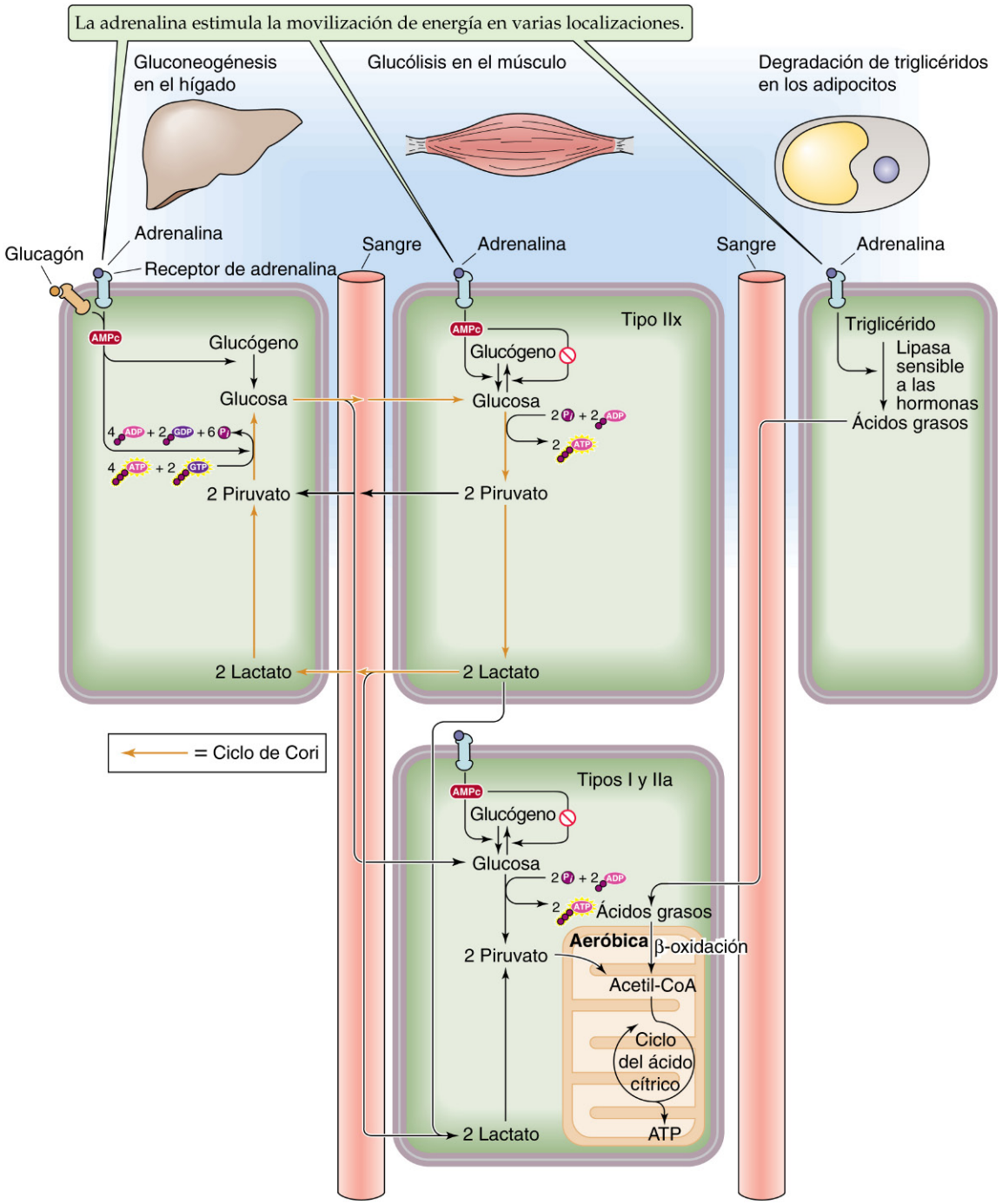


Figura 60-5 Aporte de energía al músculo procedente de los depósitos energéticos del músculo, hígado y tejido adiposo, en estado estable. CoA, coenzima A.

La mayor parte de la glucosa que oxida el músculo esquelético activo durante la producción aeróbica de energía procede de la glucosa circulante, que a su vez proviene principalmente de la degradación de los depósitos hepáticos de glucógeno, que pesan entre 75 y 100 g (v. pág. 1171). El músculo en ejercicio puede multiplicar su captación de glucosa circulante entre 7 y 40 veces; esta captación se equilibra mediante una mayor liberación de glucosa hepática, de forma que se estabilice la [glucosa]. En concreto, el aumento del nivel de **glucagón** en la vena porta (v. fig. 51-12) y la reducción de **insulina** (junto con una elevación de **adrenalina;** v. fig. 58-9*B*) son las principales señales que permiten este mayor aporte de glucosa procedente del hígado durante el ejercicio.

El músculo esquelético en contracción es un importante consumidor de la glucosa transportada en la sangre (fig. 60-5). Además, la actividad contráctil estimula la translocación de más transportadores GLUT4 (v. pág. 114) del citosol hacia la membrana plasmática. Este proceso, que es independiente de la insulina y que tal vez esté mediado por la activación de la AMP cinasa, posibilita esa mayor absorción de glucosa. Dado que la translocación de GLUT4 inducida por el ejercicio no depende de la insulina, el ejercicio de

booksmedicos.org

booksmedicos.org

resistencia es un importante complemento para el control de los niveles de [glucosa] plasmática en los pacientes con diabetes.

Oxidación de lactato Durante los primeros minutos de ejercicio, las fibras musculares activas utilizan la glucogenólisis para liberar glucosa y luego usan la glucólisis para formar piruvato o lactato, dependiendo de las actividades relativas de la glucólisis y de la respiración mitocondrial. En realidad, la producción de lactato tiene lugar incluso en los músculos en contracción totalmente aeróbica con una gran capacidad oxidativa. A medida que aumentan el flujo de sangre y el aporte de O_2 durante los primeros minutos de los ajustes cardiovasculares y respiratorios al ejercicio, las fibras musculares oxidativas tipo I y IIa vuelven a convertir el lactato en piruvato para su paso y posterior oxidación en las mitocondrias. Además, las fibras musculares glucolíticas (tipo IIx) liberan lactato que puede difundir hasta las fibras musculares oxidativas cercanas, que lo utilizan para la producción aeróbica de ATP (v. fig. 60-5). El lactato que llega al torrente sanguíneo puede entrar en otros músculos esqueléticos o en el corazón para ser oxidado (v. fig. 60-5), o llegar al hígado para participar en la gluconeogénesis (que se comenta en el párrafo siguiente). Este transporte de lactato representa un vínculo metabólico entre las células anaeróbicas y las oxidativas. Tras los primeros minutos de ejercicio de intensidad moderada (y una vez estabilizados los ajustes cardiovasculares y respiratorios), el músculo que realiza el ejercicio capta y oxida la glucosa *transportada en la sangre* y simultáneamente reduce su liberación de ácido láctico.

Gluconeogénesis La gluconeogénesis hepática (v. pág. 1176) va aumentando su importancia cuando el ejercicio se prolonga más allá de una hora y los depósitos hepáticos de glucógeno se van agotando. Los sustratos más importantes para la gluconeogénesis hepática son el lactato y la alanina. Durante un ejercicio prolongado el principal sustrato es el lactato liberado a la circulación por el músculo esquelético en contracción (v. anteriormente), que es captado por el hígado para volver a sintetizar glucosa que es absorbida por el músculo: este es el **ciclo de Cori** (v. pág. 1189).

Cuando la carga de trabajo supera el 65% de la captación máxima de O_2 por los pulmones ($\dot{V}O_{2máx.}$; comentado en las págs. 1213-1214) la producción de lactato aumenta más deprisa de lo que se elimina, lo que provoca un aumento exponencial de la [lactato] plasmática. El entrenamiento de resistencia eleva la tasa de eliminación de lactato de la sangre para cualquier [lactato]. La oxidación es responsable de retirar alrededor del 75% del lactato y la gluconeogénesis hepática se encarga del resto.

También durante el ejercicio prolongado, la oxidación de aminoácidos de cadena ramificada por parte del músculo esquelético provoca la liberación de alanina a la circulación, que es captada por el hígado y utilizada para la gluconeogénesis, como resultado de la cual se libera glucosa a la sangre para que sea captada por el músculo: este es el **ciclo de la glucosa-alanina** (v. pág. 1189).

El ciclo de Cori y el de la glucosa-alanina cumplen una importante función en la redistribución del glucógeno desde el músculo en reposo hacia el músculo en ejercicio durante el ejercicio prolongado, así como en la recuperación del ejercicio. Por ejemplo, tras un ejercicio de brazos prolongado, la liberación de lactato desde los músculos de las piernas es unas 6-7 veces mayor que en el estado basal previo al ejercicio. N60-5 De forma parecida, después de realizar ejercicios de piernas aumenta la liberación de lactato procedente de los músculos del antebrazo. La señal para esta liberación de lactato es el elevado nivel de adrenalina circulante (v. pág. 1210), que también estimula los receptores β-adrenérgicos de los músculos que no están realizando ejercicio, provocando la degradación de glucógeno. Así, el ciclo de Cori redistribuye el glucógeno desde el músculo en reposo para abastecer de combustible a los músculos que están realizando un ejercicio prolongado. Durante la recuperación continúan la glucogenólisis y la liberación de lactato por parte del músculo que no ha hecho ejercicio, y el lactato llega al hígado para ser convertido en glucosa, que posteriormente se libera a la circulación. La consiguiente absorción de glucosa por los músculos que previamente han realizado el ejercicio les ayuda a reponer sus depósitos de glucógeno. De este modo, el cuerpo se asegura un suministro adecuado de combustible para la siguiente respuesta de lucha o huida.

Oxidación de lípidos no procedentes del músculo La mayor parte de la energía almacenada se encuentra en forma de triglicéridos. En una persona prototípica de 70 kg los adipocitos almacenan unas 132.000 kcal de energía potencial (v. tabla 58-1). La movilización de lípidos desde los adipocitos (v. pág. 1182) durante el ejercicio se encuentra controlada en gran parte por el sistema nervioso simpático, complementado por la liberación de hormona del crecimiento cuando el ejercicio dura más de 30-40 minutos. El resultado de esta movilización es un aumento de los niveles circulantes de ácidos grasos, que pueden entrar en el músculo esquelético, sobre todo en las fibras de tipo I y IIa (v. fig. 60-5).

Además de los ácidos grasos liberados por los adipocitos que llegan al músculo a través de la circulación, el propio músculo esquelético almacena varios miles de kilocalorías de posible energía en forma de triglicéridos intracelulares, que contribuyen a la oxidación de ácidos grasos.

En presencia del O_2 adecuado, los ácidos grasos suministran hasta el 60% del combustible oxidado por el músculo durante el ejercicio prolongado. La oxidación de ácidos grasos (v. págs. 1183-1185), como la del palmitato en el ejemplo siguiente, produce una gran cantidad de ATP:

$$\overbrace{C_{15}H_{31}COOH}^{\text{Ácido palmítico}} + 23\,O_2 + 106\,ADP + 106\,P_i \rightarrow 16\,CO_2 + 16\,H_2O + 106\,ATP + \text{calor} \qquad \textbf{(60-6)}$$

Los lípidos son una importante fuente de energía cuando hay O_2 disponible; es decir, durante la actividad prolongada de intensidad baja-moderada y durante la recuperación que sigue al ejercicio.

Elección de la fuente de combustible Para mantener una actividad de intensidad moderada la grasa es el sustrato de elección, dada una buena disponibilidad de O_2. Por ejemplo, con una $\dot{V}O_{2máx.}$ del 50%, la oxidación de ácidos grasos supone más de la mitad de la producción de energía del músculo, siendo la glucosa responsable del resto. A medida que se prolonga la *duración* del ejercicio, el uso de glucosa desciende progresivamente y aumenta la oxidación de ácidos grasos, que se convierten en el combustible oxidativo predominante. Sin embargo, al aumentar la *intensidad* del ejercicio, el músculo activo depende cada vez más de la glucosa procedente del glucógeno intramuscular, así como de la glucosa transportada en la sangre. Esta transición del metabolismo lipídico al de hidratos de carbono tiene la ventaja de que, por cada litro de O_2 consumido, los hidratos de carbono proporcionan algo más de energía que los lípidos (v. pág. 1187). Del mismo modo, cuando el músculo agota sus depósitos de glucógeno pierde la capacidad de consumir O_2 a un ritmo elevado.

Con una demanda metabólica concreta, la mayor disponibilidad y utilización de ácidos grasos se traduce en una menor tasa de oxidación de glucosa y de glucogenólisis muscular, lo que prolonga la capacidad de mantener la actividad. El entrenamiento de resistencia favorece estas adaptaciones del músculo esquelético, aumentando la capilaridad (que facilita el aporte de O_2) y el contenido en mitocondrias

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N60-5 Redistribución del glucógeno entre el músculo en reposo y el músculo en ejercicio

Colaboración de Steven Segal

¿Qué estímulo hace que un músculo en reposo (p. ej., de la pierna) libere lactato como respuesta al ejercicio realizado por otro músculo (p. ej., del brazo)? Durante el ejercicio la mayor actividad nerviosa simpática hace que la médula suprarrenal libere adrenalina (v. pág. 583). El grado en que aumenta la adrenalina depende de la intensidad del ejercicio, de su duración y de la masa de músculo que participa en la actividad. La adrenalina, al actuar mediante los receptores β_2-adrenérgicos sobre todas las fibras musculares (incluso las inactivas), estimula la glucogenólisis. Tras la reducción de piruvato por la lactato-deshidrogenasa el lactato pasa a la sangre (v. fig. 60-5). Este efecto de la adrenalina circulante es el principal motivo para la liberación de lactato por el músculo inactivo, lo que contribuye al **ciclo de Cori.**

El músculo inactivo también libera alanina. Una posible explicación es que, con el estrés físico prolongado (y desde luego con la inanición), la liberación de hormona adrenocorticotropa estimula a la corteza suprarrenal para que libere cortisol. A su vez, el cortisol circulante aumentaría la proteólisis en todo el músculo esquelético (v. pág. 1022), se encuentre activo o inactivo. Los aminoácidos liberados incluirían la alanina. Tal vez sea más importante para el ejercicio la transaminación de piruvato a alanina, al convertir el glutamato (procedente de otros aminoácidos mediante la acción de las transaminasas) en α-cetoglutarato (v. fig. 58-13). De esta forma, ya sea liberada directamente en la degradación de las proteínas o sintetizada a partir del piruvato, la alanina pasaría a la circulación. Al descender la glucosa y aumentar la alanina en la sangre las células α del páncreas liberan más glucagón, que promueve la gluconeogénesis hepática: este es el **ciclo de la alanina-glucosa.**

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

(que estimula la producción oxidativa de ATP). En situaciones de privación de hidratos de carbono (p. ej., inanición), ejercicio sumamente prolongado (p. ej., ultramaratón) o incapacidad de utilización de la glucosa (p. ej., diabetes), el músculo también puede oxidar cuerpos cetónicos cuando aumentan sus niveles plasmáticos.

FATIGA MUSCULAR

Un músculo fatigado produce menos fuerza y se acorta a menor velocidad

La fatiga muscular se define como la incapacidad de mantener la potencia requerida (resultante de la contracción del músculo contra una carga), junto con una reducción tanto de la fuerza como de la velocidad de acortamiento. La reducción de la producción máxima de fuerza con la fatiga se debe un menor número de puentes cruzados activos, así como a una menor fuerza producida en cada puente cruzado. N9-6 Al desarrollarse la fatiga, la producción de fuerza suele decaer antes y en mayor medida que la velocidad de acortamiento. Otra característica del músculo esquelético fatigado es la menor velocidad tanto de producción de fuerza como de relajación, debido a la disminución de liberación y recaptación de Ca^{2+} por el retículo sarcoplásmico (RS). A consecuencia de ello se hace difícil o imposible realizar movimientos rápidos, por lo que el rendimiento atlético se resiente en consonancia. No obstante, la fatiga puede tener una importante función protectora al permitir contracciones a un ritmo reducido y con una fuerza menor, al tiempo que impide que se produzcan cambios extremos en la composición celular que podrían causan daños. La fatiga muscular revierte con el descanso, a diferencia del daño o la atrofia muscular, en las que incluso los músculos descansados ven comprometida su capacidad para desarrollar fuerza. Por ejemplo, el daño muscular inducido por contracciones excéntricas (v. pág. 1207) puede confundirse fácilmente con fatiga, excepto porque el período de recuperación puede durar varios días.

Los factores que contribuyen a la fatiga incluyen la motivación, la condición física, el estado nutricional y los tipos de unidades motoras (es decir, fibras) reclutadas en función de la intensidad y duración de la actividad. La fatiga durante una actividad *prolongada* de intensidad *moderada* que implique una frecuencia relativamente *baja* de activación de unidades motoras (v. pág. 1212) está producida por factores distintos de la fatiga que aparece durante *episodios* de ejercicio de *gran* intensidad que impliquen una *elevada* frecuencia de activación de las unidades motoras (v. pág. 1212). Además, la fatiga puede deberse a acontecimientos que tengan lugar en el sistema nervioso central (SNC; fatiga central), así como a cambios a nivel del músculo (fatiga periférica).

Los cambios en el SNC producen fatiga central

La **fatiga central** refleja cambios sucedidos en el SNC que pueden incluir una alteración de la información procedente de las fibras nerviosas sensoriales, una menor excitación de los centros de control motor del cerebro y la médula espinal, y una alteración de la excitabilidad de las motoneuronas α y γ (v. fig. 15-30). La contribución de cada uno de estos factores varía con cada individuo y con la naturaleza de la actividad. Por ejemplo, la fatiga central probablemente tiene una participación mínima en la limitación del rendimiento de atletas muy entrenados que han aprendido a marcar su propio ritmo según el ejercicio y que están condicionados mentalmente frente al malestar y al estrés. Por el contrario, la fatiga central cobra mayor importancia en atletas principiantes y al realizar ejercicios repetitivos (es decir, aburridos). Es difícil identificar puntos específicos implicados en la fatiga central debido a la complejidad del SNC. Sin embargo, los estímulos sensoriales externos, como los aplausos y gritos de ánimo, en ocasiones pueden incrementar la producción de fuerza muscular y el rendimiento físico, lo que indica que vías proximales a las eferencias corticales pueden disminuir la fatiga central.

Una excitabilidad deficiente y una liberación deficiente de Ca^{2+} pueden producir fatiga periférica

En condiciones normales, la fatiga muscular no está provocada por el bloqueo de la transmisión a la altura de la unión neuromuscular, aunque la liberación de neurotransmisores puede disminuir. Por tanto, la **fatiga periférica** refleja un espectro de acontecimientos en la fibra muscular, como deficiencias en la iniciación y propagación de potenciales de acción musculares, en la liberación y manejo del Ca^{2+} intracelular para activar los puentes cruzados, la depleción de sustratos para el metabolismo energético y la acumulación de productos metabólicos. La naturaleza de la fatiga y el tiempo necesario para recuperarse de ella varían dependiendo del patrón de reclutamiento de unidades motoras y de las propiedades metabólicas de las fibras musculares que las constituyen (v. fig. 60-2).

Fatiga de alta frecuencia En una situación de descarga continua de potenciales de acción durante un ejercicio intenso, la entrada de Na^+ y la salida de K^+ sobrepasan la capacidad de la bomba Na-K (v. págs. 115-117) para recuperar y mantener unos gradientes normales de concentración de estos iones en reposo. A consecuencia de ello aumentan $[K^+]_e$ y $[Na^+]_i$, de forma que el potencial de membrana en reposo de las fibras musculares incrementa su positividad en 10-20 mV. Esta despolarización inactiva los canales de Na^+ voltaje-dependientes, lo que dificulta la iniciación y propagación de potenciales de acción. En el interior del túbulo T, esta despolarización disminuye la capacidad de los canales de Ca^{2+} tipo L para activar los canales de liberación de Ca^{2+} del RS (v. fig. 9-3). La fatiga resultante del *deterioro de la excitabilidad de membrana* se hace especialmente evidente con altas frecuencias de estimulación durante el reclutamiento de unidades motoras *tipo II;* se denomina **fatiga de alta frecuencia.** Al cesar la actividad contráctil, la homeostasis iónica y del ATP se recuperan en 30 minutos; por tanto, la recuperación de la fatiga de alta frecuencia es relativamente rápida.

Fatiga de baja frecuencia Con el ejercicio moderado-intenso prolongado se reduce la liberación de Ca^{2+} a partir del RS, lo que aparentemente refleja los cambios producidos en el canal liberador de Ca^{2+} o en las proteínas asociadas a él, junto con la inhibición de la bomba SERCA (ATPasa de Ca^{2+} del retículo sarcoplásmico y endoplásmico; v. pág. 118), lo que reduce los depósitos de Ca^{2+} en el RS; este descenso de la liberación de Ca^{2+} conduce a una menor elevación del $[Ca^{2+}]_i$ durante la contracción muscular. La disminución de la liberación de Ca^{2+} se manifiesta en todas las frecuencias de estimulación. Sin embargo, el efecto sobre el desarrollo de fuerza es más evidente con bajas frecuencias. De hecho, en las contracciones tetánicas no fusionadas (v. fig. 9-10*C*), la $[Ca^{2+}]_i$ no se mantiene todo el tiempo a unos niveles lo suficientemente elevados como para saturar la troponina C (v. pág. 233). Por tanto, la formación de puentes cruzados es sumamente sensible a la cantidad de Ca^{2+} liberado desde el RS con cada estímulo. Por el contrario, con unas frecuencias altas de estimulación que provocan contracciones tetánicas fusionadas (v. fig. 9-10*D*), la $[Ca^{2+}]_i$ se encuentra tan elevada que el Ca^{2+} satura la troponina C de forma continua, maximizando así las interacciones entre los puentes cruzados, lo que enmascara los efectos del deterioro en la liberación de Ca^{2+} con cada estímulo. La fatiga resultante de una *liberación alterada de*

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Ca^{2+} es por tanto especialmente evidente con bajas frecuencias de estimulación, durante el reclutamiento de unidades motoras *tipo I* y se denomina **fatiga de baja frecuencia.** Para recuperarse de ella hacen falta varias horas.

Se puede producir fatiga por depleción de ATP, acumulación de ácido láctico o depleción de glucógeno

Depleción de ATP Como se describió en el capítulo 9, las fibras musculares necesitan ATP para contraerse (v. págs. 234-236), relajarse (v. pág. 237) y para mantener la actividad de las bombas de membrana encargadas de conservar la homeostasis iónica. Por tanto, las células deben mantener la $[ATP]_i$ para evitar la fatiga.

La estimulación intensa de las fibras musculares (sobre todo las de tipo IIx) conlleva una importante utilización de ATP; al principio la PCr repone la $[ATP]_i$ (v. págs. 1208-1209). A medida que aparece la fatiga y disminuye la $[PCr]_i$, la $[ATP]_i$ puede descender de 5 mM a <2 mM, especialmente en puntos de formación de puentes cruzados y en las inmediaciones de las bombas de membrana, de modo que la actividad de las respectivas ATPasas se ve afectada. Al mismo tiempo se acumula P_i, ADP, Mg^{2+}, lactato y H^+ en el sarcoplasma. La inhibición de la SERCA (v. pág. 118) en el RS prolonga la elevación del Ca^{2+} al tiempo que reduce la fuerza electroquímica que impulsa la liberación de Ca^{2+} desde el RS. Independientemente de lo anterior, el descenso de $[ATP]_i$ y la elevación de $[Mg^{2+}]$ también pueden inhibir la liberación de Ca^{2+} a través del receptor de rianodina (v. pág. 230).

Acumulación de ácido láctico Una actividad intensa también activa la glucólisis (v. págs. 1174-1176), especialmente en las fibras tipo IIx, lo que resulta en una importante producción de ácido láctico que reduce el pH_i hasta 6,2 (v. ecuación 60-4). Este descenso del pH_i inhibe la actividad de la ATPasa de la miosina, reduciendo así la velocidad de acortamiento. La caída del pH_i también inhibe la interacción entre puentes cruzados, la unión del Ca^{2+} a la troponina, la bomba Na-K y también la fosfofructocinasa (la enzima limitante de la velocidad de la glucólisis en el músculo; v. pág. 1176). Los efectos combinados del bajo pH_i y del elevado P_i interaccionan, afectando a la producción máxima de fuerza de las fibras musculares más que cualquiera de los dos factores por separado. El mecanismo consiste en la reducción del número de puentes cruzados y de la fuerza por puente cruzado, debido a la inhibición de la transición de la unión débil entre actina y la miosina a la unión fuerte (v. pág. 235). Además, tanto el H^+ como el P_i reducen la sensibilidad al Ca^{2+} de las proteínas contráctiles, por lo que hace falta una mayor $[Ca^{2+}]_i$ libre para lograr una misma producción de fuerza.

Depleción de glucógeno Durante un ejercicio prolongado de intensidad moderada (~50% de la potencia aeróbica máxima) y con un aporte de O_2 adecuado, el descenso de los depósitos de glucógeno en las fibras musculares oxidativas (tipo I y IIa) acaba por reducir la potencia producida. Los corredores de fondo llaman a este fenómeno «pájara». Los depósitos musculares de glucógeno son esenciales, ya que la combinación del suministro de sustratos por la sangre y la disponibilidad de ácidos grasos intramusculares no es suficiente para cubrir las necesidades energéticas. N60-6 En una carrera de fondo, la resistencia depende de la cantidad absoluta de glucógeno almacenado en los músculos de las piernas antes de empezar el ejercicio. Para retrasar la «pájara» el atleta debe comenzar el ejercicio con unos altos niveles de glucógeno muscular o correr más despacio. Dado que el depósito de glucógeno depende principalmente de la dieta, una carga de hidratos de carbono puede incrementar los depósitos de glucógeno del músculo en reposo y posponer la aparición de la fatiga. Las dietas pobres en hidratos de carbono tienen el efecto contrario. Aunque el entrenamiento físico tiene muy poco efecto sobre la capacidad glucolítica puede favorecer el almacenamiento de glucógeno, sobre todo si se combina con una dieta rica en hidratos de carbono. El entrenamiento aeróbico conserva el glucógeno muscular mediante adaptaciones como la proliferación mitocondrial (v. págs. 1220-1222), que incrementa la proporción de ácidos grasos en la mezcla de combustibles oxidativos utilizada. De hecho, los atletas muy entrenados pueden mantener un ejercicio de intensidad moderada durante horas.

En el ejercicio de intensidad *relativamente alta* (>65% de la potencia aeróbica máxima) la fatiga aparece en decenas de minutos. Una posible explicación para esta reducción del rendimiento es que las fibras musculares tipo IIx se fatigan cuando agotan su aporte de glucógeno, lo que reduce la potencia del músculo en su conjunto.

DETERMINANTES DE LA CAPTACIÓN Y CONSUMO MÁXIMOS DE O_2

El O_2 necesario para el metabolismo oxidativo en el músculo durante el ejercicio pasa desde la atmósfera hasta las mitocondrias del músculo en tres etapas diferenciadas:

1. Captación de O_2 por los pulmones, que depende de la ventilación pulmonar.
2. Llegada del O_2 al músculo, que depende del flujo de la sangre y de su contenido en O_2.
3. Extracción del O_2 de la sangre por parte del músculo, que depende del suministro de O_2 y del gradiente de P_{O_2} entre la sangre y las mitocondrias.

La absorción máxima de O_2 por los pulmones puede superar en más de 20 veces la absorción de O_2 en reposo

Los sistemas respiratorio y cardiovascular pueden suministrar inmediatamente O_2 al músculo esquelético con una intensidad de ejercicio entre leve y moderada. Al aumentar la potencia, el cuerpo acaba llegando a un punto en el que la capacidad de los sistemas de transporte del O_2 no puede cubrir la demanda, por lo que el ritmo de captación de O_2 en los pulmones ($\dot{V}O_2$) se estanca (fig. 60-6). En reposo la $\dot{V}O_2$ suele ser de 250 ml/min para una persona de 70 kg (v. pág. 647), lo que corresponde a 3,6 ml de O_2 consumidos por minuto y kilo de masa corporal ($mlO_2/[min \times kg]$). La **captación máxima de oxígeno medida en los pulmones ($\dot{V}O_{2máx.}$)** es un

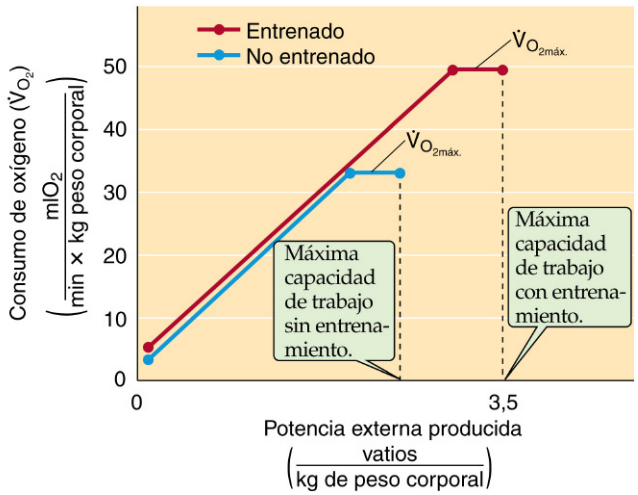


Figura 60-6 Consumo de O_2 y potencia mecánica producida. El entrenamiento aeróbico aumenta la captación máxima de O_2 en los pulmones ($\dot{V}O_{2máx.}$).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N60-6 Mecanismo de la fatiga durante el ejercicio prolongado

Colaboración de Steven Segal

La aparición de fatiga con un ejercicio prolongado de intensidad moderada puede atribuirse a la pérdida de productos intermedios (p. ej., α-cetoglutarato) procedentes del ciclo del ácido cítrico (v. fig. 58-11), empeorando la producción aeróbica de energía. Hasta que las concentraciones de estos productos intermedios bajen de unos niveles críticos, la degradación del glucógeno puede reponerlos mediante reacciones anapleróticas, manteniendo así la potencia producida.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

indicador objetivo de la capacidad funcional del cuerpo para generar potencia aeróbica. En las personas que presentan una deficiencia en cualquier parte del sistema de transporte de O_2 (p. ej., enfermedad pulmonar obstructiva crónica o insuficiencia cardíaca avanzada) la $\dot{V}O_{2máx.}$ puede disminuir hasta 10-20 $mlO_2/(min \times kg)$. El rango para adultos de mediana edad ligeramente activos es de 30-40 $mlO_2/(min \times kg)$; en esta categoría de personas, un programa de 3 meses de acondicionamiento aeróbico puede aumentar la $\dot{V}O_{2máx.}$ en más de un 20%. En los atletas de resistencia de élite la $\dot{V}O_{2máx.}$ puede alcanzar niveles de 80-90 $mlO_2/(min \times kg)$, lo que supone más de 20 veces más que la $\dot{V}O_{2máx.}$ en reposo. Cuando se reduce el contenido en O_2 de la sangre debido a una hemorragia o a una gran altitud, la $\dot{V}O_{2máx.}$ desciende, mientras que una transfusión de sangre o el condicionamiento aeróbico hacen que aumente.

El método clásico para determinar la $\dot{V}O_{2máx.}$ es una prueba de esfuerzo incremental realizada en cicloergómetro o en tapiz rodante. Estas pruebas valoran el grado de entrenamiento, predicen el rendimiento de los atletas y ofrecen un indicador de alteración funcional en los pacientes. Durante la prueba el técnico controla la P_{O_2} y la P_{CO_2} del aire espirado por el sujeto, así como la ventilación total. Los criterios para determinar que se ha alcanzado la $\dot{V}O_{2máx.}$ incluyen: 1) la incapacidad para mantener el ritmo con la potencia requerida prescrita; 2) la estabilización de la $\dot{V}O_2$ al aumentar los requisitos de potencia (v. fig. 60-6), y 3) un **índice de intercambio respiratorio ($\dot{V}CO_2/\dot{V}O_2$)** >1,15. Este elevado $\dot{V}CO_2/\dot{V}O_2$ es un acontecimiento transitorio que no corresponde al estado estable (es decir, no es un cociente respiratorio real; v. pág. 681) e indica que una importante hiperventilación, desencadenada por el bajo pH de la sangre (v. pág. 710), está reduciendo las reservas de CO_2 del cuerpo.

La captación de O_2 por el músculo es el producto del flujo de sangre muscular por la extracción de O_2

El depósito total de O_2 del cuerpo es de aproximadamente 1 litro (principalmente en forma de O_2 unido a hemoglobina), un volumen que, si se utilizara por completo, podría mantener un ejercicio aeróbico moderado durante 30 segundos en el mejor de los casos, un ejercicio aeróbico intenso durante no más de 15 segundos y un ejercicio aeróbico máximo durante menos de 10 segundos. Si es necesario que la actividad se prolongue, el cuerpo debe transportar continuamente O_2 desde el aire ambiente hasta las mitocondrias del músculo a un ritmo equivalente a la utilización de O_2 por parte del músculo. Este mayor transporte de O_2 se consigue incrementando la ventilación alveolar para mantener unos niveles alveolares de P_{O_2} suficientes como para saturar totalmente la sangre arterial de O_2 (v. pág. 681), y aumentando el gasto cardíaco para garantizar un flujo lo suficientemente alto de sangre oxigenada a los músculos activos (v. pág. 464). La respuesta integrada de órganos y sistemas a la nueva y elevada carga metabólica implica un estrecho acoplamiento entre los sistemas pulmonar y cardiovascular de aporte de O_2 por un lado y los mecanismos receptores de O_2 del músculo por el otro; esta respuesta incluye unos sofisticados reflejos para garantizar la concordancia entre ambos procesos.

La tasa de aporte de O_2 convectivo es el producto del gasto cardíaco (es decir, frecuencia cardíaca × volumen sistólico) por el contenido arterial de O_2:

$$\underbrace{\dot{V}aO_2}_{\frac{mlO_2}{min}} = \underbrace{FC}_{\frac{latidos}{min}} \cdot \underbrace{VS}_{\frac{ml\ sangre}{latido}} \cdot \underbrace{CaO_2}_{\frac{mlO_2}{ml\ sangre}} \quad \text{(60-7)}$$

(Tasa de aporte de O_2 en todo el cuerpo = Frecuencia cardíaca · Volumen sistólico · Contenido arterial de O_2)

La tasa de absorción de O_2 por el músculo esquelético depende tanto del aporte de O_2 al músculo esquelético como de la **extracción** de O_2 por parte del músculo. Según la ecuación de Fick (v. pág. 423), $\dot{V}O_2$ es el producto del flujo de sangre que llega al músculo *(F)* y la diferencia arteriovenosa de O_2 (a-v):

$$\underbrace{\dot{V}O_2}_{\frac{mlO_2}{min}} = \underbrace{F}_{\frac{ml\ sangre}{min}} \cdot \underbrace{(CaO_2 - CvO_2)}_{\frac{mlO_2}{ml\ sangre}} \quad \text{(60-8)}$$

(Tasa de captación de O_2 por el músculo esquelético = Flujo de sangre al músculo esquelético · Diferencia a–v de contenido en O_2)

La $\dot{V}O_2$, determinada por el ritmo de fosforilación oxidativa en las mitocondrias del músculo, requiere una tasa adecuada de aporte de O_2 al músculo activo. El ejercicio desencadena una compleja serie de cambios en el sistema cardiovascular, con el resultado neto de incrementar *F* y redistribuir el gasto cardíaco, alejándolo de los lechos vasculares esplácnico y renal, así como del músculo inactivo, para efectuar un mayor aporte a la musculatura activa (v. pág. 581). La mayor extracción de O_2 de la sangre por el músculo esquelético activo se produce al comienzo del ejercicio, como respuesta a la elevada respiración mitocondrial y al consiguiente descenso de la P_{O_2} intracelular, que aumenta el gradiente de difusión de O_2 desde la sangre de la microcirculación (v. fig. 24-5) hacia las mitocondrias de las fibras musculares activas.

Al inicio del ejercicio el contenido de O_2 en la sangre arterial (Ca_{O_2}; v. fig. 29-3) incluso aumenta ligeramente (p. ej., de 20,0 a 20,4 mlO_2/ml de sangre) debido al incremento de la ventilación alveolar desencadenado por el SNC (v. pág. 350). También a consecuencia de la hiperventilación anticipatoria la P_{CO_2} desciende al comienzo del ejercicio. Entre los posibles mecanismos de este aumento de la ventilación se encuentran una respuesta a los mecanorreceptores de las articulaciones y los músculos, la disminución de aferencias corticales y el reajuste de los quimiorreceptores periféricos al reducirse su aporte sanguíneo (v. págs. 711-712). Este aumento de la ventilación de forma anticipada a una futura demanda está potenciado en atletas muy entrenados.

El O_2 aportado por el sistema cardiovascular es la etapa limitante para una utilización máxima de O_2

Durante años se ha mantenido vivo el debate entre los expertos en ciencias del ejercicio y del deporte acerca de los factores que limitan la $\dot{V}O_{2máx.}$ y que por tanto contribuyen a limitar el rendimiento. Como ya se ha indicado, el transporte de O_2 desde la atmósfera hasta las mitocondrias de los músculos se produce en tres etapas: captación, aporte y extracción. La limitación de cualquiera de las etapas podría limitar la velocidad a la que el músculo utiliza el O_2.

Captación limitada de O_2 por los pulmones Una de las teorías es que los pulmones son los que limitan la $\dot{V}O_{2máx.}$. En un subgrupo de atletas de élite (y en algunos caballos de carreras) existe una incapacidad de la difusión alveolar de O_2 para saturar por completo la sangre arterial (v. fig. 30-10*C*). De esta forma se produce un descenso del Ca_{O_2} con el esfuerzo máximo en la prueba incremental. La incapacidad de los pulmones para saturar la sangre arterial en los atletas podría ser la consecuencia de un desajuste entre ventilación y perfusión en presencia de un gasto cardíaco muy elevado (v. pág. 698). N60-7

Aporte limitado de O_2 por el sistema cardiovascular Según la teoría predominante, es la limitación en el transporte de O_2 por

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N60-7 Hipoxemia arterial inducida por el ejercicio en mujeres

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

Es bien conocido el hecho de que los jóvenes atletas varones pueden desarrollar hipoxemia arterial al realizar un ejercicio en condiciones cercanas a la tasa máxima de consumo de O_2 ($\dot{V}O_{2máx.}$). Los caballos purasangre también pueden presentar esta **hipoxemia arterial inducida por el ejercicio (HIE).** El estudio citado a continuación muestra que muchas mujeres jóvenes sanas y activas sufren una HIE significativa, incluso muy por debajo de la $\dot{V}O_{2máx.}$. El gradiente alvéolo-arterial (A-a) (v. cuadro 31-1) aumenta con la $\dot{V}O_2$, alcanzando unos valores entre 3 y 10 veces superiores a los valores en reposo, cuando la $\dot{V}O_2$ equivale a la $\dot{V}O_{2máx.}$. Las bases anatómicas de este efecto pueden ser el menor volumen pulmonar (corregido para la estatura y la edad), la menor capacidad de difusión (D_L; v. pág. 668), el menor calibre de las vías respiratorias y el menor hematocrito. Fisiológicamente, el mecanismo puede conllevar un desajuste significativo en la proporción $\dot{V}_A/Q$.

BIBLIOGRAFÍA

Harms CA, McClaran SR, Nickele GA, et al. Exercise-induced arterial hypoxaemia in healthy young women. J Physiol 1998;507:619-29.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

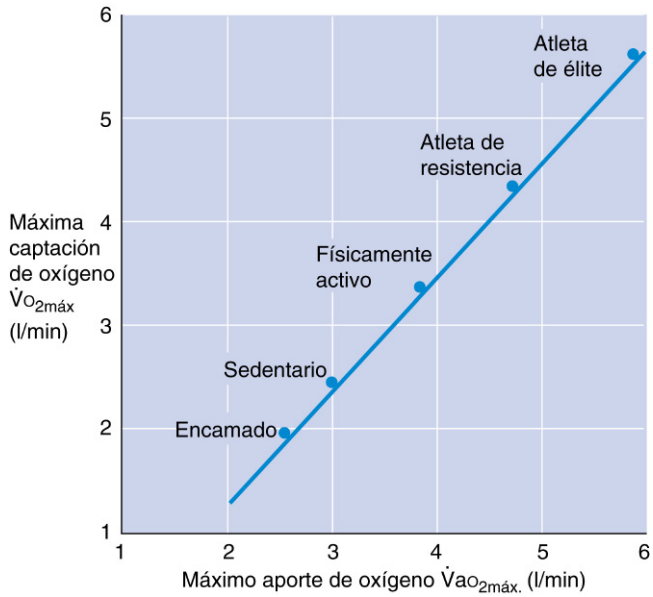


Figura 60-7 La utilización de oxígeno máxima depende del aporte de oxígeno. El gráfico ilustra la relación entre el aporte máximo de O_2 a los tejidos periféricos ($\dot{V}ao_{2máx.}$) y la máxima captación de O_2 por parte de los pulmones ($\dot{V}O_{2máx.}$) en cinco individuos con diferentes estilos de vida. El entrenamiento aumenta tanto el aporte como la captación de O_2. (Datos de Saltin B, Strange S: Maximal oxygen uptake: old and new arguments for a cardiovascular limitation. Med Sci Sports Exerc 24:30-37, 1992.)

el sistema cardiovascular la que determina la $\dot{V}O_{2máx.}$. Es decir, el **gasto cardíaco máximo,** y por tanto el aporte de O_2, es la etapa limitante según el **modelo de flujo convectivo.** Este modelo se basa en la observación de que el entrenamiento puede incrementar considerablemente el gasto cardíaco máximo y el aporte de sangre al músculo (v. apartado siguiente). Además, la $\dot{V}O_{2máx.}$ aumenta notablemente en paralelo a estas adaptaciones (fig. 60-7).

Extracción limitada de O_2 por el músculo Una tercera teoría defiende que, al aumentar la demanda, la capacidad del músculo para extraer el O_2 de la sangre se va deteriorando a pesar de un aporte adecuado de O_2. Según este **modelo de flujo difusivo,** la principal limitación para el transporte de O_2 es la cinética de la difusión del O_2 desde la hemoglobina del glóbulo rojo hasta la matriz mitocondrial del músculo. Por tanto, cualquier factor que reduzca la capacidad de difusión del músculo para el O_2 o el gradiente de Po_2 entre la hemoglobina y la mitocondria reducirá la $\dot{V}O_{2máx.}$.

El volumen circulante efectivo tiene prioridad frente al flujo sanguíneo cutáneo para la termorregulación

Al hacer ejercicio en un ambiente caluroso, el sistema circulatorio debe aportar simultáneamente un gran flujo de sangre a la piel (v. pág. 1195) y a los músculos que se contraen, lo que supone una importante carga para el gasto cardíaco y para el volumen circulante efectivo (v. págs. 554-555). Durante el ejercicio, la capacidad para mantener tanto la presión arterial como la temperatura corporal ($T_{central}$) dentro de los límites fisiológicamente aceptables depende del mantenimiento de un volumen circulante efectivo adecuado. A su vez, el volumen circulante efectivo depende del volumen de líquido extracelular (LEC) y del tono vasomotor (sobre todo venomotor) general, que es importante para distribuir la sangre entre los vasos centrales y los periféricos.

El volumen circulante efectivo tiende a reducirse durante un ejercicio prolongado, sobre todo en condiciones de calor, por tres motivos (fig. 60-8).

El primero es que el ejercicio causa un **desplazamiento de agua plasmática** desde el espacio intravascular hacia el intersticial. Este movimiento transcapilar de líquido que tiene lugar durante el ejercicio se produce por la mayor presión hidrostática capilar que tiene lugar cuando las arteriolas se dilatan (v. pág. 469). Además, la mayor osmolalidad en el interior de las células musculares extrae agua del espacio extracelular. Cuando la intensidad del ejercicio supera el 40% de la $\dot{V}O_{2máx.}$, esta pérdida de agua plasmática es proporcional a la intensidad del ejercicio. En condiciones extremas la pérdida de agua plasmática puede ser >500 ml, aproximadamente el 15% del volumen plasmático total.

El segundo motivo es que el ejercicio provoca una pérdida del agua total del cuerpo mediante la **sudoración** (que se comenta en el apartado siguiente). Si el ejercicio se prolonga sin tomar agua, la pérdida por el sudor costará al cuerpo una fracción importante de su agua total. Una pérdida de agua corporal superior al 3% del peso corporal se asocia con los primeros signos de las enfermedades relacionadas con el calor, como mareo y desorientación, y constituye una **deshidratación clínica.** N40-10

En tercer lugar, el ejercicio produce una **redistribución del volumen sanguíneo** hacia la piel debido al aumento de flujo de sangre cutáneo como respuesta al calentamiento del cuerpo (v. fig. 60-8). El volumen venoso *de la piel* aumenta a consecuencia de una mayor presión en las venas, muy distensibles, cuando se incrementa el flujo de sangre hacia la piel. En la piel no se produce venoconstricción compensatoria, ya que predomina la acción del sistema de control de la temperatura.

Como respuesta a esta disminución del volumen circulante efectivo producido durante el ejercicio, los barorreceptores cardiopulmonares de baja presión (v. págs. 546-547) inician respuestas compensatorias para aumentar la resistencia vascular total (v. fig. 60-8). El sistema nervioso simpático incrementa esta resistencia 1) aumentando la resistencia vascular esplácnica, alejando el gasto cardíaco del intestino; 2) atenuando el estímulo vasodilatador del sistema termorregulador en la piel, y 3) atenuando el estímulo vasodilatador en los músculos esqueléticos activos.

Ante cargas de calor importantes, la restricción del flujo de sangre hacia la periferia tiene la ventaja de ayudar a mantener la presión arterial y el volumen circulante efectivo, pero conlleva dos riesgos. El primero, reduce la transferencia de calor convectivo desde el centro del cuerpo hacia la piel, debido al menor flujo sanguíneo cutáneo (v. pág. 1195), lo que contribuye a que se almacene demasiado calor y, en una situación extrema, puede dar lugar a un golpe de calor (v. cuadro 59-1). El segundo es que la limitación del flujo de sangre en el músculo activo puede comprometer su aporte de O_2 y, por tanto, el rendimiento aeróbico.

En condiciones de baja demanda térmica y metabólica no surgen conflictos importantes entre los sistemas que regulan el volumen circulante efectivo, la presión arterial y la temperatura corporal. La circulación cutánea es capaz de manejar las necesidades de transferencia de calor que le imponga el mecanismo regulador de la temperatura sin menoscabar el flujo sanguíneo muscular ni la presión de llenado cardíaco.

SUDORACIÓN

Las glándulas sudoríparas ecrinas, pero no las apocrinas, contribuyen a regular la temperatura

Las glándulas sudoríparas son glándulas exocrinas de la piel formadas por invaginaciones de la epidermis hacia la dermis subyacente. Existen dos tipos de glándulas sudoríparas, apocrinas y ecrinas (fig. 60-9*A*).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

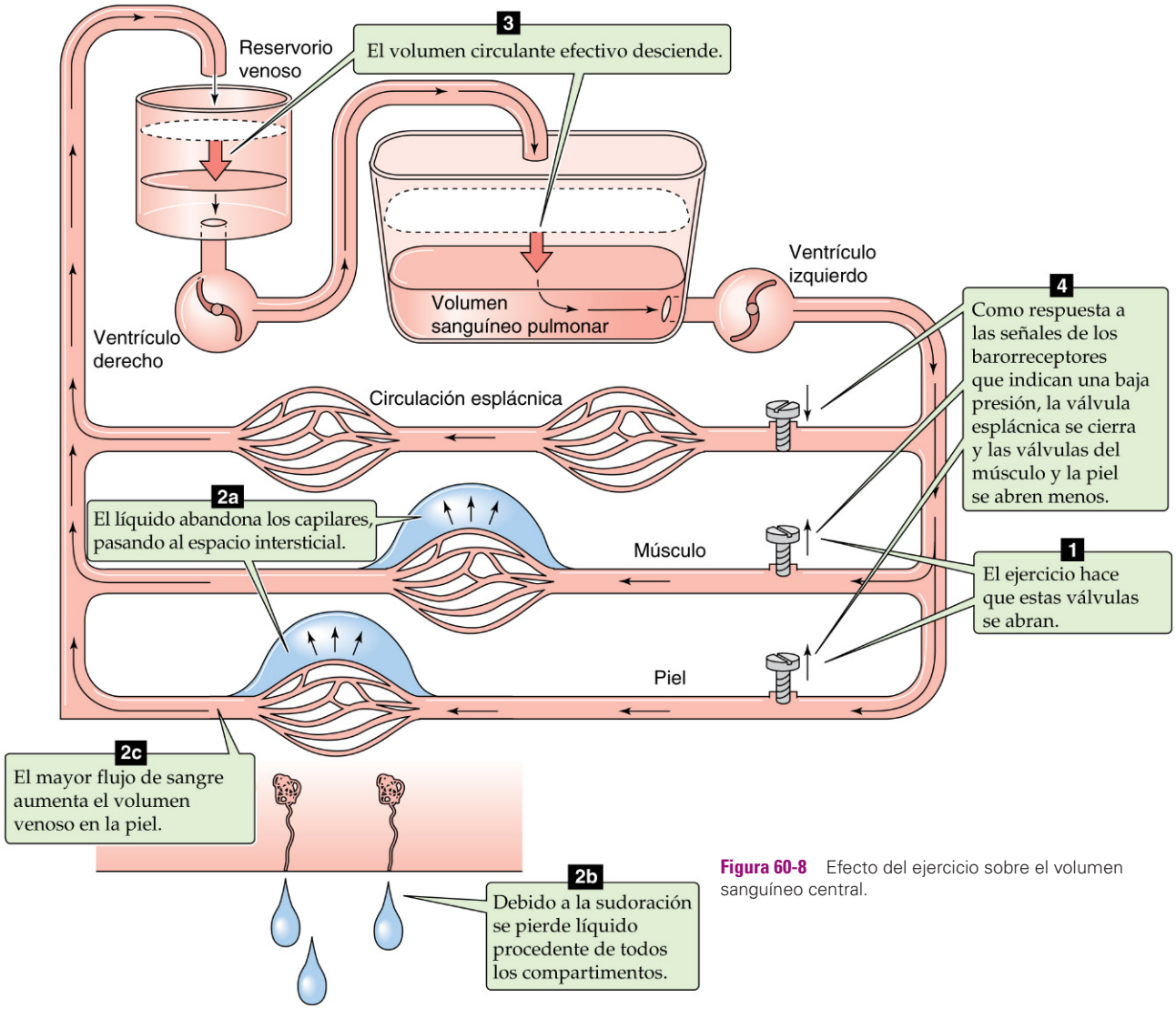


Figura 60-8 Efecto del ejercicio sobre el volumen sanguíneo central.

Las glándulas sudoríparas **apocrinas,** situadas en las regiones axilar y anogenital, son relativamente escasas en número (~100.000) y de tamaño grande (2-3 mm). Sus conductos desembocan en los folículos pilosos. Estas glándulas, que suelen activarse durante la pubertad, producen una secreción turbia y viscosa rica en lípidos e hidratos de carbono que provoca un olor corporal característico cuyo disimulo ha generado toda una industria. Las glándulas sudoríparas apocrinas no participan en la regulación de la temperatura en los humanos, aunque tal vez constituyan una fuente de feromonas.

Las glándulas sudoríparas **ecrinas** se distribuyen por casi toda la superficie corporal, son muy numerosas (varios millones) y su diámetro es pequeño (50-100 µm). Normalmente las palmas de las manos y las plantas de los pies presentan glándulas ecrinas más grandes y con una distribución más densa que ninguna otra parte del cuerpo. La dotación de glándulas sudoríparas ecrinas se encuentra completa al nacimiento, empiezan a funcionar al cabo de pocos meses y su densidad se reduce al ampliarse la piel durante el crecimiento normal. La función principal de la sudoración ecrina es regular la temperatura (v. pág. 1197), aunque algunos estímulos, como la comida, las emociones y el dolor, pueden suscitar la actividad secretora. Las zonas del tronco, la cabeza y el cuello presentan una sudoración más profusa que las extremidades. La producción de sudor es cuantitativamente menor en las mujeres que en los hombres, lo que refleja una menor producción por glándula más que una menor cantidad de glándulas sudoríparas ecrinas.

Las glándulas sudoríparas ecrinas son túbulos que constan de una glándula secretora en forma de ovillo y un conducto reabsortivo

Una glándula sudorípara ecrina consiste en epitelio tubular simple y consta de una glándula enrollada en forma de ovillo y un conducto (v. fig. 60-9*B*). Una rica red microvascular rodea por completo la glándula sudorípara. El **ovillo glandular,** situado en la dermis profunda, comienza en un único acino ciego inervado por fibras simpáticas colinérgicas posganglionares. N14-4 La liberación de acetilcolina estimula los receptores muscarínicos de las células acinares, haciendo que liberen a la luz una solución transparente e inodora de composición parecida al plasma libre de proteínas. Esta secreción primaria pasa por un largo **conducto** sinuoso que se dirige al exterior a través de la dermis y epidermis. En este trayecto las células del conducto reabsorben sal y agua hasta que el líquido llega a la superficie de la piel mediante una abertura, el **poro sudoríparo.** Aunque estos poros apenas son

booksmedicos.org

booksmedicos.org

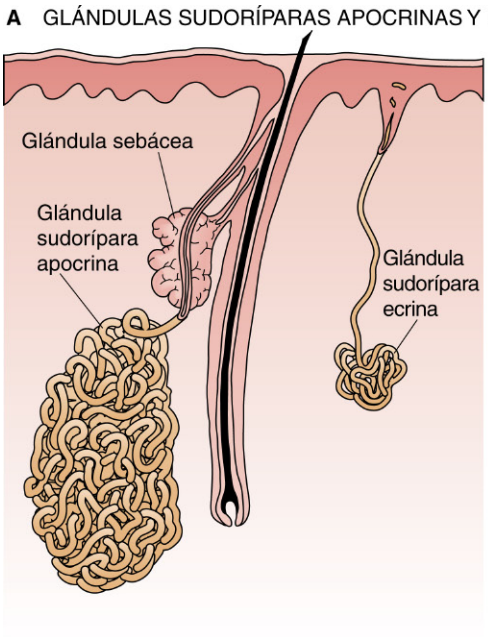
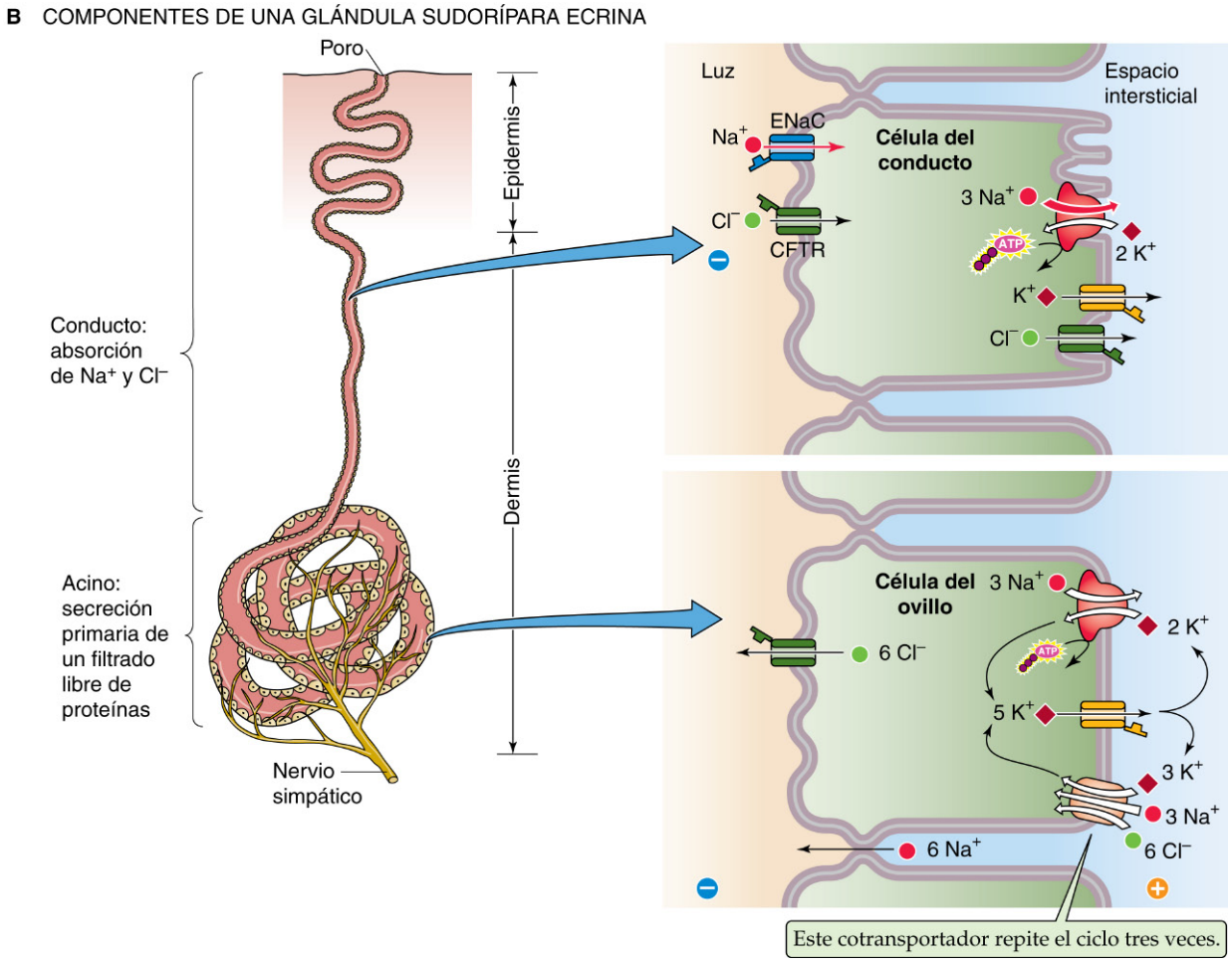


Figura 60-9 Glándulas sudoríparas. La glándula sebácea (cuyo conducto desemboca en el folículo piloso de forma independiente del conducto de la glándula sudorípara apocrina) secreta sebo, una mezcla de grasa y de restos de las células que secretan la grasa.



© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

visibles a simple vista dado su pequeño tamaño, se pueden localizar fácilmente por la formación de gotitas de sudor en la superficie de la piel. Tanto las glándulas secretoras del ovillo glandular como las células reabsortivas del conducto son ricas en mitocondrias, que son fundamentales para suministrar la energía necesaria para el intenso transporte de iones que conlleva un período prolongado de sudoración intensa, como al hacer ejercicio en un ambiente caluroso.

Alrededor de las células secretoras del ovillo se encuentra una capa de células mioepiteliales parecidas a las del músculo liso que poseen capacidad contráctil, exprimiendo así el sudor hacia la superficie de la piel de forma pulsátil. Sin embargo, esta acción no es demasiado importante, ya que la presión hidrostática generada dentro de la glándula puede superar los 500 mmHg.

Secreción en las células del ovillo La liberación de acetilcolina sobre las células secretoras del ovillo activa los receptores muscarínicos acoplados a proteínas G (v. pág. 341), lo que provoca la activación de la fosfolipasa C; a su vez, la fosfolipasa C activada estimula la proteína-cinasa C y eleva la $[Ca^{2+}]_i$. Estas señales desencadenan la secreción primaria, que sigue el mecanismo general para la secreción de Cl^- (v. pág. 139). Un cotransportador Na/K/Cl (v. pág. 122) capta Cl^- a través de la membrana basolateral, y el Cl^- sale a través de la membrana apical mediante un canal de Cl^- (v. fig. 60-9*B*, recuadro inferior). A medida que el Cl^- difunde en la luz, el voltaje negativo resultante en el lumen estimula la secreción de Na^+ a través de la vía paracelular.

La secreción de NaCl en el lumen, así como la de urea y lactato, establece un gradiente osmótico que provoca la secreción de agua, de forma que el líquido secretado es casi isotónico con el plasma. Esta secreción de líquido a la luz aumenta la presión hidrostática en la base de la glándula, ofreciendo así el impulso para empujar el líquido a lo largo del conducto y que alcance la superficie de la piel.

Reabsorción en las células del conducto A medida que la solución secretada atraviesa el conducto de la glándula sudorípara, las células del conducto reabsorben Na^+ y Cl^- (v. fig. 60-9*B*, recuadro superior). El Na^+ pasa a las células del conducto por la membrana apical gracias a los canales de Na^+ epiteliales (ENaC; v. pág. 126) y el Cl^- entra mediante el regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR; v. pág. 120). La bomba Na-K es la responsable de la extrusión de Na^+ a través de la membrana basolateral y el Cl^- sale de la célula mediante un canal de Cl^-. Debido a la baja permeabilidad al agua del epitelio que tapiza el conducto de la glándula sudorípara la reabsorción de agua es limitada, por lo que el líquido final secretado siempre es hipotónico con respecto al plasma.

Dado que el sudor es hipotónico, la sudoración provoca la pérdida de **agua libre de solutos** (v. págs. 806-807), es decir, se pierde más agua que sal. A consecuencia de ello el LEC se contrae y se vuelve hiperosmolar, haciendo que el agua salga de las células. Así, el volumen de líquido intracelular se reduce y la osmolalidad *intracelular* aumenta (v. págs. 132-133). Esta salida de agua de las células ayuda a corregir el descenso en el volumen del LEC. Por tanto, la pérdida de agua libre de solutos en la sudoración procede en última instancia de todos los compartimentos líquidos del cuerpo.

El contenido en NaCl del sudor aumenta con la tasa de secreción, pero se reduce con la aclimatación al calor

Dependencia del flujo Con una estimulación ligera de las células acinares el pequeño volumen de secreción primaria pasa lentamente por el conducto, que reabsorbe casi todo el Na^+ y Cl^- hasta que su concentración final es de ~10-20 mM (fig. 60-10). Por el contrario, con una potente estimulación colinérgica un gran volumen de secreción primaria atraviesa el tubo rápidamente, por lo que la carga sobrepasa la capacidad del epitelio del conducto para reabsorber Na^+ y Cl^-. Así, una mayor cantidad del Na^+ y Cl^- secretados permanece en la luz, alcanzando unos niveles de 60-70 mM. Por el contrario, la $[K^+]$ en el sudor se mantiene prácticamente independiente del flujo, en unos niveles de 5-10 mM.

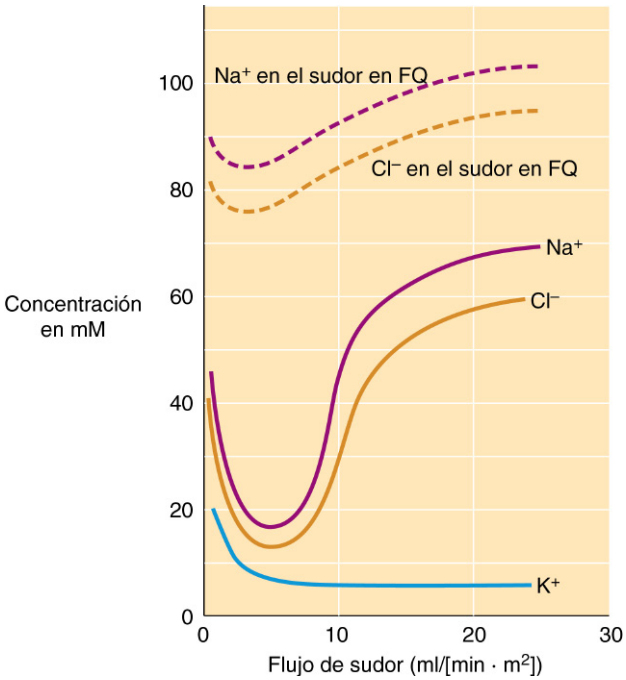


Figura 60-10 El flujo de sudor depende de su composición. FQ, fibrosis quística.

Fibrosis quística En los pacientes con fibrosis quística (v. cuadro 43-1), la alteración en la función de las glándulas sudoríparas se atribuye a un defecto en el CFTR, un canal de Cl^- regulado por AMPc (v. pág. 120) que se encuentra normalmente en la membrana apical de las células del conducto de las glándulas sudoríparas. Estos individuos secretan unos niveles normales de sudor al acino, pero presentan una deficiencia en la absorción del Cl^- (y, por tanto, de Na^+) del líquido que atraviesa el conducto. A consecuencia de ello, el sudor es relativamente rico en NaCl (v. fig. 60-10).

Reposición Durante la respuesta termorreguladora en un individuo sano, el ritmo de producción de sudor puede alcanzar entre 1 y 2 l/h, lo que al cabo de un tiempo puede constituir una proporción sustancial del agua corporal total. Es necesario reponer esta pérdida de agua y sal para mantener el equilibrio hidroelectrolítico. En los humanos, la reposición del volumen líquido del cuerpo tras la deshidratación suele retrasarse a pesar de ingerir líquidos. El motivo de este retraso es que las personas deshidratadas beben *agua libre,* que reduce la osmolalidad del LEC y, por tanto, reduce el estímulo osmótico para beber (v. págs. 845-846). Esta agua libre consumida se distribuye por las células y por el espacio extracelular, diluyendo los solutos. Además, la menor osmolalidad plasmática provoca una menor secreción de hormona antidiurética (también conocida como arginina-vasopresina), por lo que aumenta la excreción de agua libre por el riñón (v. pág. 844).

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Una forma más eficaz de reponer el volumen de líquidos del cuerpo es tomar NaCl junto con el agua. Al tomar agua con Na^+ (como la que contienen muchas bebidas isotónicas), la $[Na^+]$ plasmática se mantiene elevada durante más tiempo del período de rehidratación y es significativamente mayor que si solo se toma agua. En estas condiciones se mantiene el estímulo de la sed dependiente de la sal y se retrasa la estimulación de producción de orina, lo que facilita una reposición más completa del contenido de agua corporal.

Aclimatación Con una hidratación abundante y continua un individuo aclimatado al calor puede sudar hasta 4 l/h durante la sudoración máxima. A lo largo de varias semanas, a medida que el cuerpo se aclimata al elevado ritmo de producción ecrina de sudor aumenta la capacidad de reabsorber NaCl, lo que produce un sudor más hipotónico. Esta adaptación está mediada por la aldosterona (v. pág. 766) como respuesta a la pérdida neta de Na^+ del cuerpo durante las primeras fases de la aclimatación. Por ejemplo, un individuo que no esté aclimatado y que sude profusamente puede perder más de 30 g de sal al día durante los primeros días. En cambio, tras varias semanas de aclimatación, la pérdida de sal desciende a pocos gramos diarios. Por tanto, una importante ventaja derivada del entrenamiento físico y de la aclimatación al calor es el desarrollo de un sudor más diluido, que favorece el enfriamiento por evaporación al tiempo que conserva el contenido en NaCl y, por tanto, el volumen circulante efectivo (v. págs. 554-555) durante la deshidratación.

La hipertermia del ejercicio estimula las glándulas sudoríparas ecrinas

Como se comenta en la página 1193, la tasa de sudoración aumenta con la $T_{central}$, que a su vez aumenta durante el ejercicio (v. pág. 1202). El principal estímulo para un aumento de la sudoración es la detección de una mayor $T_{central}$ por los centros hipotalámicos. El entrenamiento físico aumenta la sensibilidad del estímulo hipotalámico a una $T_{central}$ elevada. De hecho, la hipertermia del ejercicio hace que se empiece a sudar a una temperatura de la piel más baja que la sudoración provocada por el calentamiento externo. La rama eferente del reflejo de la sudoración está mediada por fibras simpáticas colinérgicas posganglionares (v. pág. 543). N14-4

La sudoración es especialmente importante para la termorregulación en condiciones de un ambiente caluroso y con el aumento de la temperatura corporal inducido por el ejercicio. En realidad, cuando la temperatura ambiente sobrepasa los 30 °C, la pérdida de calor por radiación, convección y conducción (v. págs. 1196-1197) se vuelve ineficaz, y el enfriamiento por evaporación se convierte en el mecanismo más importante, con diferencia, para regular la temperatura corporal. El problema se agrava en ambientes calurosos y húmedos, ya que el enfriamiento evaporativo pierde eficacia progresivamente a medida que aumenta la humedad ambiental (v. ecuación 59-5).

ENTRENAMIENTO DE RESISTENCIA (AERÓBICO)

El entrenamiento aeróbico requiere períodos regulares de estrés y recuperación

El cuerpo mejora su capacidad de realizar un trabajo al responder a un esfuerzo físico. Sin embargo, se deben cumplir cuatro requisitos para conseguir un **efecto de entrenamiento,** o una *adaptación* al ejercicio. En primer lugar, la intensidad de la actividad debe superar un umbral crítico. Para el entrenamiento aeróbico (p. ej., carrera, ciclismo y natación) el nivel de estrés aumenta con la intensidad de la actividad. N60-3 El segundo es que cada período de actividad debe tener una duración suficiente. El tercero es que se debe repetir la actividad con regularidad (p. ej., varias veces por semana). Por último, es necesario descansar lo suficiente entre cada sesión de entrenamiento, ya que es en el período de recuperación cuando realmente se producen las adaptaciones al ejercicio.

Se han realizado muchos estudios centrados en la optimización de los cuatro factores mencionados, así como en la especificidad de la actividad, en atletas que compiten en pruebas concretas. Al aumentar el grado de ejercicio se reclutan progresivamente (v. págs. 1204-1205) y, por tanto, se adaptan, fibras musculares tipo I, seguidas de fibras tipo IIa y, por último, fibras tipo IIx. En el entrenamiento de fuerza los episodios repetitivos y potentes de actividad favorecen la hipertrofia de las fibras tipo IIx. Independientemente de la duración o intensidad con que entrene un individuo, la inactividad prolongada revierte estas adaptaciones, con el correspondiente descenso del rendimiento aeróbico (fibras tipo I y IIa) o pérdida de masa muscular (principalmente fibras tipo IIx). El condicionamiento aeróbico aumenta la $\dot{V}O_{2máx.}$ (v. págs. 1213-1214), así como la capacidad del cuerpo para eliminar el exceso de calor que se produce durante el ejercicio (v. fig. 59-5).

El entrenamiento aeróbico aumenta el aporte máximo de O_2 al incrementar el volumen plasmático y el gasto cardíaco máximo

La $\dot{V}O_{2máx.}$ puede aumentar mediante la optimización del aporte de O_2 al músculo activo o la optimización de la extracción de O_2 por el músculo activo, como se muestra en la siguiente modificación de la ecuación 60-7:

$$\underbrace{\dot{V}aO_{2máx.}}_{\frac{mlO_2}{min}} = \underbrace{FC_{óptima}}_{\text{máximo gasto cardíaco}} \cdot \underbrace{VS_{óptimo}}_{\frac{\text{ml sangre}}{min}} \cdot \underbrace{(CaO_2 - CvO_2)_{máx.}}_{\frac{mlO_2}{\text{ml sangre}}} \quad \textbf{(60-9)}$$

Tasa máxima de captación de O_2 | Frecuencia cardíaca óptima | Volumen sistólico óptimo | Máxima diferencia a–v de contenido en O_2

En realidad, el entrenamiento aeróbico mejora tanto el aporte de O_2 como su extracción; el problema de los fisiólogos ha sido determinar en qué medida contribuye cada sistema a la respuesta total del cuerpo. Por ejemplo, un aumento en la capacidad del sistema circulatorio para aportar O_2 podría reflejar un aumento del contenido máximo de O_2 arterial o del gasto cardíaco máximo, o ambas cosas.

Maximización del contenido de O_2 arterial Teóricamente, varios factores podrían contribuir a maximizar el $CaO_{2máx.}$:

1. Al aumentar la ventilación alveolar máxima se incrementa la captación de O_2 por los pulmones (v. fig. 31-4).
2. Al aumentar la capacidad de difusión pulmonar (v. pág. 668) podría aumentar la captación de O_2 con un gasto cardíaco muy elevado, sobre todo a grandes altitudes (v. fig. 30-10).
3. Al mejorar el acoplamiento entre ventilación y perfusión pulmonar debería aumentar la Po_2 arterial y la saturación de hemoglobina (v. págs. 689-690).
4. Al aumentar la concentración de hemoglobina, un volumen determinado de sangre arterial es capaz de transportar una mayor cantidad de O_2 (v. págs. 651-652).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

En casi todas las situaciones de ejercicio posibles, el sistema pulmonar mantiene la Po_2 alveolar a unos niveles lo suficientemente elevados como para garantizar una saturación casi completa (~97%) de la hemoglobina con O_2, incluso con un rendimiento máximo. De este modo, es poco probable que un aumento de la máxima ventilación alveolar o capacidad de difusión pulmonar pueda explicar el gran aumento de $\dot{V}o_{2máx.}$ que se produce con el entrenamiento.

La Cao_2 podría aumentarse al elevar la concentración de hemoglobina de la sangre. Sin embargo, no existen datos que demuestren que el entrenamiento físico produzca este aumento. Por el contrario, la [hemoglobina] tiende a ser ligeramente menor en los atletas de resistencia, un fenómeno llamado *anemia del deportista,* que refleja una expansión del compartimento plasmático (que se comenta a continuación). Mientras que una mayor [hemoglobina] proporciona una mayor capacidad de transportar O_2 en la sangre, el transporte máximo de O_2 no aumenta necesariamente en consonancia debido a que también aumenta la viscosidad de la sangre y, por tanto, la resistencia vascular total. El corazón debería desarrollar una mayor presión arterial para generar un gasto cardíaco equivalente. El mayor trabajo cardíaco resultante podría ser contraproducente para la respuesta adaptativa general. El dopaje sanguíneo (transfusiones de sangre antes de una competición) no solo es ilegal, sino que además es peligroso para los atletas, sobre todo cuando la pérdida de agua secundaria a la sudoración provoca una mayor hemoconcentración.

Maximización del gasto cardíaco Los factores que contribuyen a aumentar el gasto cardíaco máximo incluyen optimizar el aumento de la frecuencia cardíaca y del volumen sistólico de forma que su producto (es decir, el gasto cardíaco) sea máximo (v. ecuación 60-9 y págs. 580-583). Dado que el entrenamiento aeróbico no aumenta la frecuencia cardíaca máxima y tiene un efecto relativamente menor sobre la extracción de O_2, casi todo el aumento en la $\dot{V}o_{2máx.}$ que se produce con el entrenamiento debe ser resultado del aumento del gasto cardíaco máximo, que es el producto de una frecuencia cardíaca óptima y un gasto cardíaco óptimo (v. ecuación 60-9). El atleta consigue este mayor gasto cardíaco incrementando el volumen sistólico máximo. El gasto cardíaco máximo puede aumentar en un 40% durante el acondicionamiento físico, que también aumenta la potencia aeróbica máxima en un 50%. La diferencia entre el 40% y el 50% se justifica por la mayor extracción: $(Cao_2 - Cvo_2)_{máx.}$. La mayor extracción en el entrenamiento de resistencia es consecuencia de la proliferación de capilares y del mayor contenido en mitocondrias de las fibras musculares, lo que crea un mayor consumo de O_2 en condiciones aeróbicas máximas.

El volumen sistólico máximo aumenta durante el entrenamiento aeróbico porque la expansión del plasma (y, por tanto, del volumen sanguíneo) incrementa la precarga cardíaca (v. pág. 526), lo que se asocia con una hipertrofia cardíaca. El aumento de la precarga incrementa el llenado ventricular y, proporcionalmente, el volumen sistólico (ley de Starling; v. págs. 524-526), elevando el gasto cardíaco máximo en consonancia. Una ventaja añadida es que un atleta entrenado logra un gasto cardíaco determinado con una frecuencia cardíaca menor, tanto en reposo como durante el ejercicio moderado. Como es más eficaz aumentar el volumen sistólico que la frecuencia cardíaca, el aumento del volumen sistólico reduce la carga metabólica del miocardio para cualquier grado de actividad.

La expansión del volumen plasmático probablemente refleja un aumento del **contenido de albúmina** (1 g de albúmina se disuelve en 18 g de H_2O plasmática). Este aumento parece deberse tanto a la translocación desde el compartimento intersticial como a una mayor síntesis por parte del hígado. El resultado de que haya más coloide en los capilares es un traslado del líquido desde el espacio intersticial hacia la sangre. Aunque el volumen total de glóbulos rojos también aumenta con el entrenamiento aeróbico, la expansión del volumen plasmático es mayor que la expansión de glóbulos rojos, por lo que la concentración de hemoglobina desciende. Esta **anemia del deportista** sucede en atletas de resistencia altamente entrenados, sobre todo los aclimatados a ambientes calurosos.

El mayor volumen sanguíneo ofrece otra ventaja: mejora la capacidad para mantener un elevado flujo de sangre a la piel en situaciones potencialmente comprometedoras (p. ej., ejercicio intenso en un ambiente caluroso), facilitando un mayor transporte de calor desde el centro hacia la piel y un almacenamiento de calor relativamente más bajo (v. págs. 1195-1196).

El entrenamiento aeróbico aumenta la difusión de O_2 al músculo

Mientras que el aumento del gasto cardíaco máximo justifica la mayor parte del aumento de O_2 aportado al músculo con el entrenamiento, una parte más pequeña se debe a la mayor extracción del O_2 de la sangre. La ley de Fick describe la difusión de O_2 entre el aire alveolar y la sangre capilar pulmonar (v. ecuación 30-4). Una relación similar describe la difusión de O_2 desde la sangre capilar sistémica hacia las mitocondrias.

Los factores que contribuyen a la capacidad de difusión del O_2 (Do_2) son análogos a los que afectan a su capacidad de difusión en el pulmón (v. págs. 663-664). El músculo entrenado puede aceptar un mayor flujo de sangre gracias al crecimiento de nuevos microvasos, sobre todo capilares. En realidad, los individuos bien acondicionados tienen un 60% más de capilares por sección de músculo que las personas sedentarias. Esta mayor densidad de capilares aumenta la Do_2, ya que proporciona una mayor superficie para la difusión. El aumento de la densidad capilar también reduce la distancia de difusión del O_2 entre el capilar y la fibra muscular (v. fig. 20-4). Además, el entrenamiento aumenta la longitud y el volumen total de los capilares, prolongando el tiempo de tránsito de los glóbulos rojos a lo largo de los capilares y facilitando de este modo la extracción de O_2 y nutrientes desde la sangre, así como la retirada de los productos del metabolismo. Por último, el aumento del gasto cardíaco mejora el flujo sanguíneo del músculo, lo que ayuda a conservar una Po_2 capilar relativamente elevada en todo el músculo, manteniendo así el estímulo para la difusión del O_2 desde los capilares hasta las mitocondrias.

El entrenamiento aeróbico aumenta el contenido en mitocondrias

En individuos no entrenados (pero por lo demás sanos), la capacidad máxima de las mitocondrias para consumir O_2 es considerablemente mayor que la capacidad de aporte de O_2 del sistema cardiovascular. Así, el contenido en mitocondrias no limita la $\dot{V}o_{2máx.}$. Ya se ha visto que el entrenamiento de resistencia aumenta marcadamente el aporte de O_2. De forma paralela, el entrenamiento de resistencia también puede casi duplicar el contenido en mitocondrias de las fibras de músculo esquelético al estimular la síntesis de enzimas mitocondriales y otras proteínas (fig. 60-11). El estímulo para la biogénesis mitocondrial es la activación repetitiva de la fibra muscular durante el entrenamiento, que aumenta la $[Ca^{2+}]$ media a lo largo del tiempo, que a su vez puede actuar mediante dos mecanismos (fig. 60-12). El primero es modular directamente la transcripción de *genes nucleares.* El otro es aumentar la velocidad del ciclo de los puentes cruzados elevando la $[AMP]_i$ y estimulando por tanto el sensor energético **AMP cinasa (AMPK),** que, a su

booksmedicos.org

booksmedicos.org

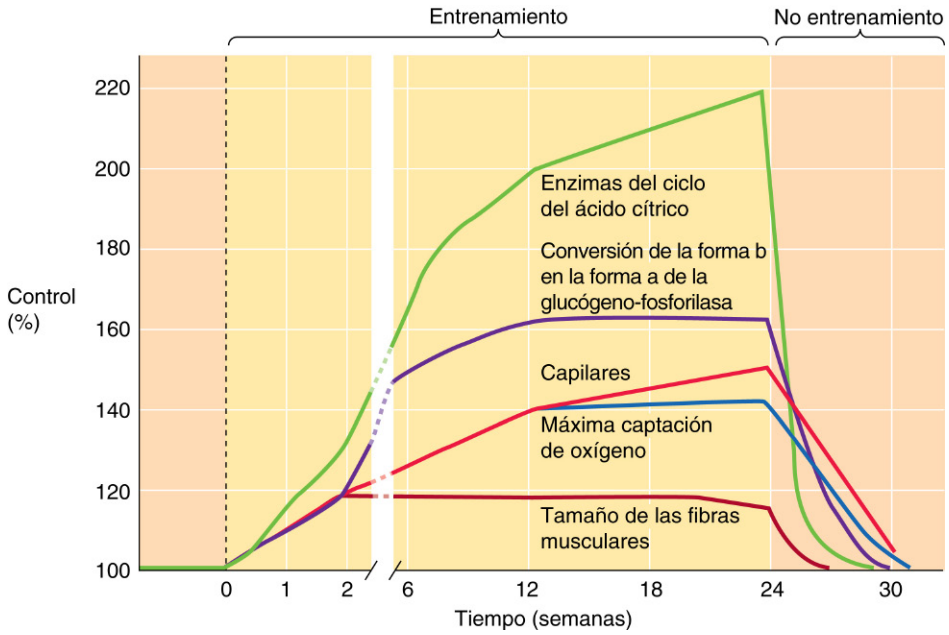


Figura 60-11 Adaptación enzimática durante el entrenamiento aeróbico. El entrenamiento de resistencia produce un lento aumento en los niveles de varias enzimas, así como en el número de capilares, en la máxima captación de O_2 y en el tamaño de las fibras musculares. Estos cambios desaparecen rápidamente al dejar de entrenar. (Datos de Saltin B, Henriksson J, Nygaard E, Andersen P: Fiber types and metabolic potentials of skeletal muscles in sedentary man and endurance runners. Ann N Y Acad Sci 301:3-29, 1977.)

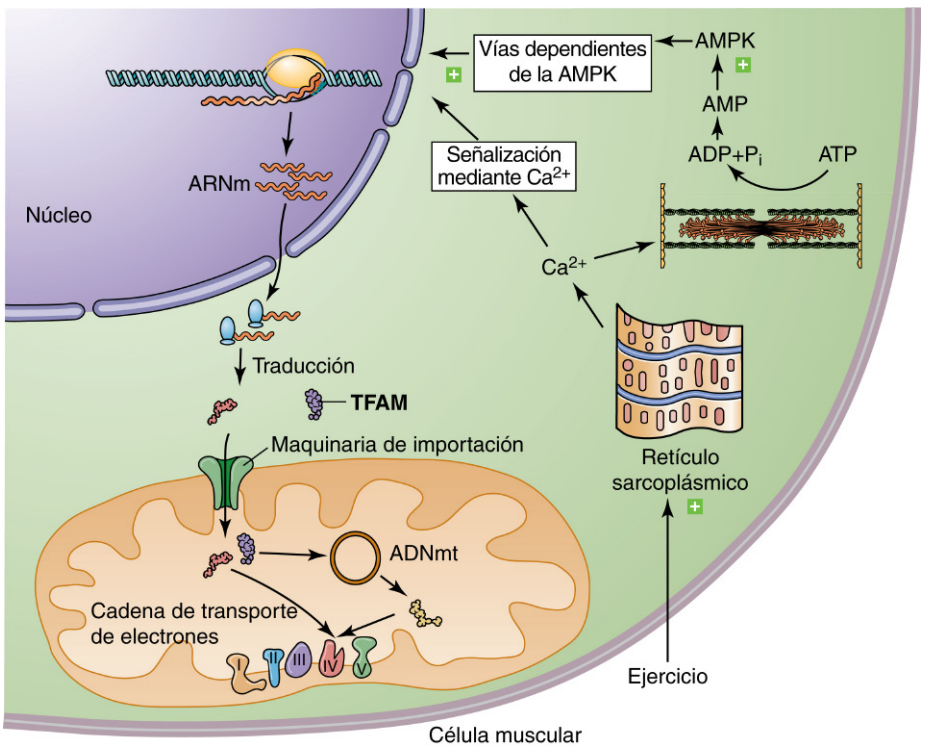


Figura 60-12 Biogénesis mitocondrial inducida por el ejercicio. ADNmt, ADN mitocondrial; ARNm, ARN mensajero. (Adaptada de Chabi B, Adhihetty PJ, Ljubicic V, Hood DA: How is mitochondrial biogenesis affected in mitochondrial disease? Med Sci Sports Exerc 37:2102-2110, 2005.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

vez, puede modular la transcripción. Algunas de las proteínas así sintetizadas también son factores de transcripción que modulan la transcripción de genes nucleares. Al menos una proteína **(factor de transcripción mitocondrial A, TFAM)** entra en la mitocondria y estimula la transcripción y traducción de *genes mitocondriales* (v. pág. 22) que codifican proteínas clave en la cadena de transporte de electrones (v. pág. 118). Además, algunas proteínas codificadas por el ADN genómico y recién sintetizadas también pasan a formar parte de los grandes complejos mitocondriales tras ser importadas a la mitocondria, después de ser guiadas por chaperonas citoplásmicas hasta la membrana de la organela.

Dado que las mitocondrias representan el sumidero por el que se consume el O_2 durante la fosforilación oxidativa de ADP a ATP, un mayor contenido en mitocondrias favorece la extracción del O_2 de la sangre. Sin embargo, el principal beneficio de la adaptación mitocondrial en el acondicionamiento aeróbico es la capacidad de oxidar sustratos, sobre todo grasa, lo cual aumenta la resistencia muscular. Conviene recordar que las mitocondrias son las responsables no solo del ciclo del ácido cítrico (v. pág. 1185) y de la fosforilación oxidativa (v. pág. 1185), sino también de la β-oxidación de ácidos grasos (v. pág. 1185). Como ejemplifican los atletas de maratón y ultramaratón, el mayor uso de grasa para un nivel determinado de $\dot{V}O_2$ es la base metabólica del **ahorro de glucógeno,** y por tanto de una menor producción de lactato e H^+ (v. pág. 1176).

BIBLIOGRAFÍA

La lista de referencias está disponible en www.StudentConsult.com.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

BIBLIOGRAFÍA

Libros y revisiones

Booth FW, Thomason DB. Molecular and cellular adaptation of muscle in response to exercise: Perspectives of various models. Physiol Rev 1991;71:541-85.

Brooks GA, Fahey TD, Baldwin KM. Exercise Physiology: Human Bioenergetics and Its Applications. 4th ed. Boston: McGraw-Hill; 2004.

Farrel PA, Joyner MJ, Caiozzo VJ, editors. American College of Sports Medicine's Advanced Exercise Physiology. 2nd ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.

Fitts RH. Cellular mechanisms of muscle fatigue. Physiol Rev 1994;74:49-94.

Hurley HJ. The eccrine sweat gland: Structure and function. In: Freinkel RK, Woodley DT, editors. The Biology of the Skin. New York: Parthenon Publishing Group; 2001. p. 47-76.

Jones JH, Lindstedt SL. Limits to maximal performance. Annu Rev Physiol 1993;55:547-69.

Kent-Braun JA, Fitts RH, Christie A. Skeletal muscle fatigue. Compr Physiol 2012;2:997-1044.

Lehmann MJ, Lormes W, Opitz-Gress A, et al. Training and overtraining: An overview and experimental results in endurance sports. J Sports Med Phys Fitness 1997;37:7-17.

Nadel ER. Physiological adaptations to aerobic training. Am Sci 1985;73:334-43.

Rowell LR, Shepherd JT, editors. Handbook of Physiology, Section 12: Exercise: Regulation and Integration of Multiple Systems. New York: Oxford University Press (for American Physiological Society); 1995.

Saltin B, Strange S. Maximal oxygen uptake: Old and new arguments for a cardiovascular limitation. Med Sci Sports Exerc 1992;24:30-7.

Wagner PD. Determinants of maximal oxygen transport and utilization. Annu Rev Physiol 1996;58:21-50.

Artículos de revista

Buller AJ, Eccles JC, Eccles RM. Interactions between motoneurones and muscles in respect of the characteristic speeds of their responses. J Physiol 1960;150:417-39.

Burke RE, Levine DN, Tsairis P, Zajac FE 3rd. Physiological types and histochemical profiles in motor units of the cat gastrocnemius. J Physiol 1973;234:723-48.

Enoka RM. Morphological features and activation patterns of motor units. J Clin Neurophysiol 1995;12:538-59.

Gollnick PD, Armstrong RB, Saubert CW IV, et al. Enzyme activity and fiber composition in skeletal muscle of untrained and trained men. J Appl Physiol 1972;33:312-9.

Holloszy JO. Biochemical adaptations in muscle. Effects of exercise on mitochondrial oxygen uptake and respiratory enzyme activity in skeletal muscle. J Biol Chem 1967;242:2278-82.

Nadel ER, Bussolari SR. The Daedalus Project: Physiological problems and solutions. Am Sci 1988;76:351-60.

Salmons S, Sreter FA. Significance of impulse activity in the transformation of skeletal muscle type. Nature 1976;263:30-4.

Saltin B, Blomqvist G, Mitchell JH, et al. Response to submaximal and maximal exercise after bed rest and training. Circulation 1968;38(Suppl 7):1-78.

Sato K, Kang WH, Saga K, Sato KT. Biology of sweat glands and their disorders. I. Normal sweat gland function. J Am Acad Dermatol 1989;20:537-63.

Thomas GD, Segal SS. Neural control of muscle blood flow during exercise. J Appl Physiol 2004;97:731-8.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CAPÍTULO 61

FISIOLOGÍA AMBIENTAL

Arthur DuBois

La Tierra y su atmósfera proporcionan unos ambientes compatibles con un número extraordinario de distintas formas de vida, todas ellas adaptadas a su nicho ecológico particular. Sin embargo, no toda la superficie de la tierra es igual de favorable para la supervivencia *humana,* y menos aún para la comodidad y el funcionamiento óptimo. Los escaladores y los buceadores de gran profundidad conocen los intensos efectos de la **presión barométrica (PB)** sobre la fisiología humana, y los astronautas saben lo rápido que se notan los efectos sobre el cuerpo de las fuerzas físicamente equivalentes de la **gravedad** y la **aceleración.** Los humanos pueden adaptarse a los cambios de PB y gravedad hasta cierto punto, pero la supervivencia en condiciones extremas requiere un equipamiento especial; de lo contrario, nuestras limitaciones fisiológicas restringirían nuestra ocupación del planeta a las llanuras.

Se puede aprender mucho de la exposición a unas condiciones ambientales extremas. Aunque la mayoría de la gente no escoge estos ambientes extremos, también en la vida diaria se pueden producir las mismas respuestas que aparecen en condiciones ambientales extremas, aunque en menor grado. En este capítulo primero se comentan los principios generales de la fisiología ambiental y luego se centra en los ambientes extremos que se dan en tres actividades: el buceo profundo, la escalada y los viajes espaciales.

EL AMBIENTE

Los mecanismos de retroalimentación de control voluntario pueden modular los numerosos estratos de nuestro entorno exterior

Claude Bernard introdujo el concepto de medio interno o *milieu intérieur* (básicamente, el líquido extracelular en el que viven las células del organismo; v. págs. 3-4) y la noción de que la constancia del medio interno o *fixité du milieu intérieur* (la constancia de este líquido extracelular) es el requisito de una «vida libre e independiente». La mayor parte de esta obra se centra principalmente en la interacción entre las células y su líquido extracelular. En este capítulo se estudia cómo el medio externo o *milieu extérieur,* que rodea físicamente a todo el organismo, afecta a nuestras funciones corporales y cómo nosotros también modificamos nuestro entorno cuando es necesario para mejorar nuestra comodidad o para ampliar el abanico de ambientes habitables.

El medio externo tiene en realidad varios estratos: la superficie de la piel, el aire que rodea la piel, la ropa que rodea ese aire, más aire que rodea la ropa, una estructura (p. ej., una casa) que puede rodear ese aire y, por último, un entorno natural que rodea a la estructura. Al interactuar con nuestro entorno compuesto de múltiples capas los sensores detectan numerosos aspectos del medio externo, y los mecanismos fisiológicos de retroalimentación de control *involuntario* (que operan a un nivel *subconsciente*) realizan los ajustes adecuados en los sistemas que controlan una panoplia de parámetros, como la presión arterial (v. págs. 533-545), la ventilación (v. págs. 675-683), el volumen circulante efectivo (v. págs. 554-555), las secreciones gástricas (v. págs. 865-872), los niveles de glucemia (v. pág. 1038) y la temperatura (v. pág. 1193).

Los estímulos sensitivos también pueden surgir a nivel *consciente* y, si se perciben como algo molesto, pueden motivarnos a realizar acciones *voluntarias* que hagan que el ambiente sea más cómodo. Por ejemplo, si notamos que estamos incómodos porque hace calor podemos apartarnos del sol o, si estamos en un sitio cerrado, encender el aire acondicionado. Si luego notamos que hace demasiado frío nos ponemos al sol o apagamos el aire acondicionado. Estas acciones conscientes forman parte de la rama efectora de un complejo sistema de retroinhibición que incluye sensores, vías aferentes, integración y toma de decisiones consciente en el cerebro, vías eferentes hacia músculos y tal vez objetos inanimados como el aparato de aire acondicionado.

Para que un sistema de retroalimentación voluntario funcione correctamente, la persona debe ser consciente de una señal procedente del entorno y debe ser capaz de determinar el error con el que esa señal se desvía de su ajuste a un nivel deseable. Además, la persona debe responder a esta señal de error efectuando acciones que la reduzcan, para así restablecer el medio interno a sus niveles normales. Los humanos responden al malestar con una amplia gama de actividades que pueden dirigirse a cualquier estrato del entorno. Así, nos cambiamos de ropa, construimos casas e incluso fabricamos equipamientos que nos permiten explorar las profundidades oceánicas, las cumbres de las montañas y el espacio exterior.

Los mecanismos fisiológicos de control (involuntarios o voluntarios) no siempre funcionan correctamente. Los médicos saben bien que algunos factores como los medicamentos, las enfermedades o las edades extremas pueden interferir con los sistemas involuntarios de retroalimentación. Estos mismos factores también pueden interferir con los sistemas voluntarios de retroalimentación. Por ejemplo, encender el aire acondicionado es una tarea difícil o incluso imposible para una persona que se encuentre inconsciente, para un paciente encamado o para un bebé completamente sano. En estas situaciones el cuidador sustituye al mecanismo fisiológico de control voluntario. Sin embargo, para llevar a cabo esta función de forma eficaz, el cuidador debe entender cómo afecta normalmente el ambiente al receptor de sus cuidados y debe anticiparse a la forma en que responderían los mecanismos fisiológicos de control voluntarios. N61-1

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N61-1 La función del cuidador

Colaboración de Arthur DuBois

En el texto se señala que los mecanismos fisiológicos de control involuntarios o voluntarios de una persona en ocasiones no funcionan adecuadamente. En estas condiciones debe haber un cuidador que asuma ese control. Siguiendo un método sistemático, el cuidador: 1) comprobaría los factores estresantes del ambiente a los que pueda estar sometido el receptor de los cuidados, incluido su grado de intensidad; 2) predeciría las reacciones ideales voluntarias e involuntarias del cuerpo a estos factores estresantes; 3) consideraría en qué forma las limitaciones del receptor de los cuidados interfieren con sus reacciones naturales; 4) determinaría cómo complementar o sustituir los mecanismos de control que no funcionan adecuadamente, y 5) expresaría la empatía esencial entre el cuidador y el paciente (es decir, pronunciar las importantes palabras «me importa»).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

La temperatura ambiental proporciona indicios conscientes para desencadenar los mecanismos voluntarios de retroalimentación

Los mecanismos de control involuntarios (v. págs. 1198-1201) tienen sus límites en la estabilización de la temperatura central del cuerpo ante temperaturas ambientales extremas. Por tanto, los mecanismos de control voluntarios pueden adquirir una gran importancia.

La temperatura central del cuerpo oscila normalmente entre 36 y 38 °C (v. tabla 59-1). A una temperatura ambiente de 26-27 °C y una humedad relativa del 50%, una persona desnuda se encuentra en un **ambiente térmico neutro** (v. pág. 1196), es decir, se encuentra cómoda y está dentro de la zona de regulación vasomotora de la temperatura corporal. A 28-29 °C se nota calor, y aproximadamente el 25% de la superficie de la piel se humedece por el sudor. A 30-32°C, se comienza a sentir ligera incomodidad. Entre 35 y 37 °C se nota calor e incomodidad, el 50% de la superficie de la piel está húmeda y existe riesgo de sufrir un golpe de calor (v. cuadro 59-1 cuadro 59-1). Una temperatura ambiente entre 39 y 43 °C es muy calurosa y molesta, y es posible que el cuerpo no logre regular la temperatura central. A 46 °C el calor es insoportable y el golpe de calor inminente: el cuerpo se calienta rápidamente y la pérdida de líquido extracelular en forma de sudor (v. págs. 1215-1219) puede provocar un colapso cardiovascular y la muerte (v. pág. 1215).

En el otro extremo, se considera que una temperatura ambiental entre 24 y 25 °C es fresca, y entre 21 y 22 °C es ligeramente incómoda. N61-2 Con una temperatura de 19-20 °C se siente frío, se produce vasoconstricción en manos y pies y puede aparecer dolor muscular. N61-3

La ventilación ambiente debe mantener la P_{O_2}, la P_{CO_2} y los niveles de sustancias tóxicas dentro de unos límites aceptables

La ventilación de un cuarto ($\dot{V}_{cuarto}$) debe ser la precisa para aportar el suficiente O_2 y eliminar el excesivo CO_2 para mantener las presiones parciales de estos gases dentro de unos límites aceptables. Además, puede que haga falta aumentar más todavía la $\dot{V}_{cuarto}$ para reducir la humedad relativa y los olores. El aire seco en un entorno natural a nivel del mar (v. tabla 26-1) tiene una P_{O_2} de ~159 mmHg (20,95%) y una P_{CO_2} de ~0,2 mmHg (0,03%).

Límites aceptables de P_{O_2} y P_{CO_2} En Estados Unidos la Administración de Seguridad y Salud Ocupacional (OSHA) ha establecido un **límite inferior aceptable** de O_2 del 19,5% del aire seco a nivel del mar (es decir, 148 mmHg).

Según la OSHA, el límite aceptable superior de P_{CO_2} en medio laboral a nivel del mar es de 3,8 mmHg, o del 0,5% del aire seco. Esta P_{CO_2} aumentaría la ventilación total ($\dot{V}_T$) en aproximadamente un 7% (v. pág. 716), un aumento apenas perceptible. La exposición a un 3% de CO_2 en el aire ambiental (que inicialmente aumentaría la acidosis respiratoria; v. pág. 633) podría tolerarse durante al menos 15 minutos, al cabo de los cuales la $\dot{V}_T$ casi se habría duplicado. Con una exposición más prolongada a CO_2 al 3%, la compensación metabólica de la acidosis respiratoria (v. pág. 641) comenzaría a incrementar de forma evidente la $[HCO_3^-]$ plasmática. N61-4

Medición de la ventilación de un cuarto Existen dos formas de determinar la $\dot{V}_{cuarto}$. La primera es el **método de estado estacionario,** para el que es necesario conocer: 1) la tasa de producción de CO_2 ($\dot{V}_{CO_2}$) de los ocupantes del cuarto, y 2) la fracción del aire del cuarto formada por CO_2. La ecuación es semejante a la presentada para determinar la ventilación *alveolar,* partiendo de la ecuación 31-9:

$$\dot{V}_{cuarto} = \frac{\dot{V}_{CO_2}}{\left(\begin{array}{l}\text{Fracción del aire}\\ \text{del cuarto}\\ \text{que es } CO_2\end{array}\right)} \qquad \textbf{(61-1)}$$

Se puede usar una ecuación similar basada en la fracción molar de O_2 y la tasa de extracción de O_2 ($\dot{V}_{O_2}$) por parte de los ocupantes. N61-5

En el **método de disminución exponencial,** la segunda forma de determinar la $\dot{V}_{cuarto}$, se comprueba el aclaramiento de un gas del cuarto. Consiste en añadir un gas para analizar (p. ej., CO_2) a la habitación y medir las concentraciones del gas al principio ($C_{inicial}$) y, entendiendo que queremos conocer la $\dot{V}_{cuarto}$ durante un intervalo de tiempo dado (Δt), se mide el gas al final de dicho intervalo (C_{final}). La ecuación de la disminución exponencial es la siguiente: N61-6

$$\dot{V}_{cuarto} = \frac{V_{cuarto}}{\Delta t} \ln\left(\frac{C_{inicial}}{C_{final}}\right) \qquad \textbf{(61-2)}$$

Por ejemplo, se quiere medir la ventilación de un cuarto que mide 3 × 3 × 3 m, lo que corresponde a un volumen de 27 m^3 o 27.000 litros. En este cuarto se coloca un depósito de CO_2 al 100% y un ventilador que mezcla el aire. Se abre la válvula del depósito hasta que un medidor de CO_2 por infrarrojos detecte un 3% de CO_2 ($C_{inicial}$ = 3%); en este momento se cierra la válvula del depósito. Diez minutos más tarde (Δt = 10 minutos) el medidor indica 1,5% (C_{final} = 1,5%). Si se sustituyen estos valores obtenidos en la ecuación 61-2 se obtiene N61-6

$$\dot{V}_{cuarto} = \frac{27.000\,l}{10\,\text{min}} \ln\left(\frac{3{,}0\%}{1{,}5\%}\right) = 1.871\,l/\,\text{min} \qquad \textbf{(61-3)}$$

Este método requiere que el aire entrante prácticamente no contenga CO_2 y que el cuarto no contenga fuentes de CO_2 (p. ej., personas). La difusión, la convección térmica y la turbulencia mezclan adecuadamente los gases.

Monóxido de carbono Más traicionera que la hipoxia, y menos perceptible, es el efecto asintomático del monóxido de carbono (CO) sobre la curva de disociación de la oxihemoglobina (v. págs. 649-652). El CO, que puede proceder de la combustión incompleta de combustibles en hornos, carboneras o incendios, produce asfixia sin que las víctimas sean conscientes de su presencia. Por ello, los detectores de este gas son fundamentales para su detección temprana. El CO puede ser letal cuando ocupa aproximadamente la mitad de los sitios de unión de la hemoglobina (Hb), lo que sucede con una P_{CO} de ~0,13 mmHg o 0,13/760 ≅ 170 partes por millón (ppm). N61-7 Sin embargo, la vida media de la entrada o salida del CO del cuerpo es de unas 4 horas. Por consiguiente, si el nivel de CO en el ambiente fuese lo suficientemente elevado como para alcanzar una saturación del 50% de la Hb en equilibrio, tras 2 horas de exposición (es decir, la mitad de la semivida) la saturación de CO sería de ½ × ½ × 50% = 12,5%. En este punto, los síntomas N29-5 serían leves e inespecíficos, e incluirían cefalea, náuseas, vómitos, mareo e interferencia con la visión

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N61-2 Sensaciones térmicas y modelos informáticos

Colaboración de Arthur DuBois

Las sensaciones térmicas referidas por personas sedentarias que llevan ropa de verano se corresponden estrechamente a las predichas por modelos informáticos que simulan los cambios en la circulación entre el centro y la superficie del cuerpo a unas temperaturas ambientales calurosas o frías. La temperatura de la piel y de la ropa se puede medir a cierta distancia utilizando un asequible detector por infrarrojos, disponible en tiendas de productos para automóviles, ya que se usa para medir la temperatura de los motores.

N61-3 Trabajo físico y control consciente de la temperatura central del cuerpo

Colaboración de Arthur DuBois

Para realizar una labor que precise un esfuerzo físico mientras se está expuesto al calor o al frío es necesario valorar la temperatura ambiental, la velocidad del viento, la humedad, la ropa que se lleva y si el trabajo es ligero (en una mesa de trabajo), moderado (caminar con una carga de 3 kg) o intenso (trabajar con un pico y una pala). A partir de estas consideraciones se puede predecir el ciclo de trabajo aceptable; por ejemplo, un 75% de trabajo y un 25% de recuperación, donde recuperación se considera un período de descanso para calentarse si se está trabajando en un entorno frío o para enfriarse si se está trabajando en un entorno caluroso. Durante un período de hasta 3 semanas la aclimatación al calor mejora la tolerancia para trabajar en un ambiente caluroso.

N61-4 Efecto de la enfermedad sobre la respuesta aguda a la hipercapnia

Colaboración de Arthur DuBois

¿Cómo responden los sujetos ante un aumento del nivel de CO_2 en el aire que los rodea? A continuación se ofrece un ejemplo. Una **persona normal** que respire CO_2 al 3% durante 5 o 6 minutos experimentará una ventilación total ($\dot{V}_T$ o volumen de ventilación por minuto) de 8 l/min; si tras un descanso la persona respira CO_2 al 5% la $\dot{V}_T$ será de 27 l/min, y si tras otro descanso respira CO_2 al 7,5% se producirá una $\dot{V}_T$ de 48 l/min.

Después se repite el experimento con una persona que sufre **enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).** Para los mismos tres niveles de CO_2 este paciente con EPOC presentará unos valores de $\dot{V}_T$ de 12, 19 y 27 l/min en lugar de 8, 27 y 48 l/min. La razón por la cual (con CO_2 al 3%) el paciente tiene una $\dot{V}_T$ superior (12 l/min) que la persona normal (8 l/min) es que el paciente con EPOC presenta un desequilibrio de la $\dot{V}/\dot{Q}$ y, por tanto, hipoxemia arterial. Pero los incrementos en respuesta al CO_2 al 5 y al 7,5% están claramente deprimidos en el paciente con EPOC en comparación con el control, debido a una combinación de obstrucción mecánica y una menor capacidad de respuesta al CO_2 (debido a la compensación metabólica de la acidosis respiratoria).

Por último se repite el experimento con una persona que sufre una **depresión del centro respiratorio.** Para los mismos tres niveles de CO_2 este paciente tendrá unos valores de $\dot{V}_T$ de 11, 11 y 12 l/min. Dicho de otro modo, este paciente prácticamente no mostrará ningún aumento de la $\dot{V}_T$ como respuesta a la inhalación de CO_2.

En algunos casos, sobre todo si el individuo se encuentra **anestesiado,** es necesario asumir el trabajo mecánico de la respiración mediante un ventilador por bomba ajustado para aportar la ventilación suficiente en litros por minuto, como para mantener el nivel de CO_2 arterial a aproximadamente 40 mmHg (que corresponde a un nivel de CO_2 alveolar del ~5,6% de gas seco al final de la espiración no forzada en unos pulmones sanos). Se usa una válvula de seguridad accionada por resorte para impedir que el ventilador transmita demasiada presión, lo que podría provocar un estallido pulmonar, y una alarma que se activa en caso de que el ventilador no consiga proporcionar la ventilación necesaria.

N61-5 Método del estado estacionario para calcular la ventilación de un cuarto

Colaboración de Arthur DuBois

Supongamos que el ocupante de una habitación tiene una tasa metabólica en reposo que produce 200 ml/min (en condiciones estándar de temperatura, presión y gas seco [STPD]) de CO_2 y retira 250 ml/min (STPD) de O_2. STPD es la medida en ml de gas seco a 760 mmHg (o torr) y 0 °C. Sin embargo, si la temperatura ambiente fuera de 24 °C y la humedad relativa del 50%, la tasa metabólica en reposo tendría que aumentar alrededor de un 10%, de forma que la $\dot{V}_{CO_2}$ sería de aproximadamente 220 ml/min (0,220 l/min) y la $\dot{V}_{O_2}$ sería de unos 275 ml/min (0,275 l/min).

Además, supongamos que el aire (temperatura ambiente de 24 °C y humedad relativa del 50%) entra y sale de esta habitación a una tasa de 100 l/min: esta es la **ventilación del cuarto ($\dot{V}_{cuarto}$).** El aire puro tiene una concentración de CO_2 cercana a cero y un 20,9% de O_2. La ventilación pulmonar del *ocupante* elevaría el CO_2 del aire del interior del cuarto y del aire que sale del cuarto en (0,220 l/min)/(100 l/min) = 0,22% y reduciría el O_2 en (0,275 l/min)/(100 l/min) = 0,275%. Así el O_2 inspirado se reduciría del 20,9% al (20,9% – 0,27%) = 20,63%; esta concentración de O_2 (y también el aumento correspondiente en la concentración de CO_2) sería fácilmente tolerable por el ocupante. No obstante, imaginemos que la persona esté haciendo ejercicio, multiplicando por 10 la tasa metabólica, o que haya 10 personas en el cuarto en situación de reposo. El nivel de CO_2 aumentaría a 10 personas × 0,22%/persona = 2,2% y el O_2 descendería a 20,9% − (10 personas × 0,275%/persona) = 20,9 – 2,75 = 18,15%. Dada la concentración estándar mínima de O_2 del 19,5%, claramente habría que aumentar la ventilación del cuarto.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N61-6 Método de disminución exponencial para determinar la ventilación de un cuarto

Colaboración de Arthur DuBois

El principio

La ecuación que describe el aclaramiento de un volumen (V) por parte de un flujo ($\dot{V}$) es:

$$\dot{V} = \frac{V}{\tau} \qquad \textbf{(NE 61-1)}$$

Aquí τ es la constante de tiempo. Por ejemplo, imaginemos que hemos disuelto colorante en un recipiente de 1 litro lleno de agua. Si ahora añadimos agua limpia al recipiente a un ritmo de 1 l/min y al mismo tiempo eliminamos 1 l/min de la mezcla creada, la concentración del colorante se reducirá de forma exponencial con una constante de tiempo de (V/$\dot{V}$) = (1 l)/(1 l/min) = 1 min. Un minuto después de haber iniciado el flujo (es decir, después de 1 constante de tiempo) la concentración de colorante habrá descendido a 1/*e* de su valor inicial. Se podría calcular esta constante de tiempo comparando las concentraciones de colorante obtenidas en dos momentos determinados. Por ejemplo, si $C_{inicial}$ es la concentración inicial del colorante y C_{final} es la concentración de colorante después de un tiempo Δt, entonces

$$\tau = \frac{\Delta t}{\ln\left(\frac{C_{inicial}}{C_{final}}\right)} \qquad \textbf{(NE 61-2)}$$

Al sustituir la ecuación NE 61-2 en la ecuación NE 61-1 obtendremos:

$$\dot{V} = \frac{V}{\Delta t}\ln\left(\frac{C_{inicial}}{C_{final}}\right) \qquad \textbf{(NE 61-3)}$$

Esta última es análoga a la ecuación 61-2 del texto.

Las implicaciones

En la ecuación 61-3 hemos visto que la ventilación del hipotético cuarto (V_{cuarto}) es de 1.871 l/min. Esta cantidad de ventilación sería adecuada para una persona que haga ejercicio a 10 met (es decir, con una tasa metabólica 10 veces mayor que el metabolismo en reposo), ya que la producción de CO_2 de 2,20 l/min **N61-5** sería diluida por los 1.871 l/min de ventilación, aumentando la concentración de CO_2 en el cuarto al 0,12%. De forma similar, la captación de O_2 de 2,75 l/min **N61-5** (diluida por los 1.871 l/min) reduciría su aporte del 20,9% al (20,9% - 0,15%) = 20,75%. Tanto el nivel de CO_2 calculado como el de O_2 calculado se toleran con facilidad. Hay que destacar que la ventilación del cuarto de 1.871 l/min en este ejemplo es 18 veces mayor que la de la habitación del ejemplo de **N61-5**, en la que el ocupante tenía que funcionar con una ventilación del cuarto de tan solo 100 l/min.

N61-7 Cálculo de la presión parcial letal de CO

Colaboración de Arthur DuBois

Para calcular la concentración de carboxihemoglobina (HbCO) hay que recordar que cuando la Hb está expuesta al CO, la concentración de HbCO es igual a la concentración de HbO_2 cuando la Hb está expuesta a una concentración de oxígeno 210 veces superior a la concentración de CO. Por ejemplo, en estado de equilibrio, la Hb está saturada al 50% con O_2 cuando la P_{O_2} es de 28 mmHg. De forma semejante, la Hb está saturada al 50% con CO a una P_{CO} de 28/210 mmHg, que equivaldría a 0,13 mmHg de CO. Dado que una atmosfera de presión equivale a 760 mmHg, 0,13 mmHg de CO corresponden a 0,13/760 de una atmósfera de CO, es decir, la 0,000170 parte de una atmósfera o 170 ppm de CO.

N61-8 Efectos de la intoxicación por CO en pacientes con flujo coronario reducido

Colaboración de Arthur DuBois

El músculo cardíaco extrae la mayor parte del oxígeno que contiene la sangre que recibe mediante la circulación coronaria. Con el ejercicio la autorregulación del flujo coronario suele aportar más oxígeno al miocardio, al aumentar el flujo coronario. Sin embargo, en la angina estable la tasa fija de flujo coronario impide la autorregulación. Por tanto, cuando la carboxihemoglobina (HbCO) reduce la capacidad de la sangre arterial para liberar el O_2 debido al desplazamiento hacia la izquierda de la curva de disociación de la Hb-O_2 (v. págs. 654-655), el músculo cardíaco se ve privado de oxígeno y aparece el dolor anginoso con esfuerzos mínimos.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

nocturna. Las víctimas con un flujo sanguíneo coronario limitado podrían sufrir una angina. N61-8 Tras 4 horas de exposición (es decir, una semivida) la saturación de CO sería de ½ × 50% = 25%. Los síntomas serían más graves, como deterioro de la actividad mental y pérdida de conciencia.

Valores límite umbral e índices de exposición biológica Los valores límite umbral (TLV por sus siglas en inglés, *threshold limit values*) son los niveles ambientales razonables de sustancias tóxicas o agentes físicos (p. ej., calor o ruido) a los que pueden exponerse los trabajadores de una industria (a lo largo de toda su vida laboral) sin sufrir un daño previsible. En lugar de tener que medir concentraciones en el aire o en los alimentos, se pueden usar **índices biológicos de exposición (IBE)** para limitar la exposición a sustancias tóxicas mediante la detección de cambios en el cuerpo (*biomarcadores de exposición;* p. ej., niveles de carboxihemoglobina en la sangre) que se correlacionan con la intensidad y duración de la exposición a sustancias tóxicas (p. ej., CO). N61-9

Los tejidos deben vencer la fuerza G producida por la gravedad y otros mecanismos de aceleración

Al permanecer inmóviles sobre la superficie de la Tierra a nivel del mar, experimentamos una fuerza gravitacional *(F)* N61-10 (nuestro peso) que es el producto de nuestra masa *(m)* por la aceleración debida a la gravedad ($g = 9{,}8\ m \cdot s^{-2}$):

$$\underbrace{F}_{\text{newtons}} = \underbrace{m}_{\text{kg}} \times \underbrace{g}_{m \cdot s^{-2}} \qquad \textbf{(61-4)}$$

En una situación concreta podemos sufrir una aceleración diferente *(a)* de la debida a la gravedad. La **fuerza G** es un número adimensional que describe la fuerza *(m · a)* que experimentamos en una situación particular con respecto a la fuerza gravitacional *(m · g):*

$$G = \frac{m \cdot a}{m \cdot g} = \frac{a}{g} \qquad \textbf{(61-5)}$$

De esta forma, normalmente experimentamos una fuerza de +1G que nos haría caer con una aceleración de $9{,}8\ m \cdot s^{-2}$ si no estuviéramos sujetos de algún modo.

Las aceleraciones distintas de la debida a la gravedad también afectan a la fisiología. Un acelerómetro sujeto con una correa nos demostraría que podemos saltar hacia arriba con una aceleración de ~3G. También demostraría que al aterrizar golpearíamos el suelo con una fuerza de +3G, una fuerza que nuestros huesos y demás tejidos pueden tolerar si flexionamos las articulaciones. En las páginas 1232-1233 se habla de las fuerzas G desde el punto de vista de los viajes aéreos y espaciales.

Con una fuerza de +1G, cada centímetro cuadrado de una sección transversal de un cuerpo vertebral, por ejemplo, puede resistir la fuerza compresiva generada por una masa de unos 20 kg antes de que las trabéculas empiecen a aplastarse. N61-11 Por tanto, a +1G un cuerpo vertebral con una superficie de 10 cm^2 podría soportar la fuerza compresiva generada por una masa de ~200 kg, mucho más que suficiente para sostener los 35 kg que pesa la mitad superior del cuerpo de una persona de 70 kg. De hecho, esta fuerza sería suficiente para soportar una fuerza G de (200 kg)/(35 kg) = +5,7G, siempre que la columna vertebral esté recta. Sin embargo, si la columna vertebral no está recta, la capacidad de aguante sería de +3G, o aproximadamente la aceleración lograda al saltar y aterrizar con los pies con la espalda flexionada. Cuando un piloto se lanza desde un asiento eyectable, el impulso de los cartuchos explosivos acelera el asiento hacia arriba, lo que podría aplastar un cuerpo vertebral a menos que el piloto mantenga la espalda recta.

Al envejecer, los huesos tienden a desmineralizarse, debilitándose (v. pág. 1243). Al bajar un bordillo, una persona mayor con huesos desmineralizados puede romperse el cuello del fémur o sufrir un aplastamiento vertebral. La desmineralización de las vértebras también reduce la estatura. Otras causas de desmineralización son la inmovilización y los viajes espaciales. En un estudio, un período de 6-7 semanas de inmovilización en cama llevó a una pérdida de 14 g de calcio en los huesos, 1,7 kg de músculos, el 21% de la fuerza del músculo gastrocnemio y el 6% de volumen sanguíneo medio. Los sujetos se desmayaban cuando se giraba la tabla sobre la que estaban acostados para ponerlos de pie de forma brusca. Tras volver a caminar, los sujetos necesitaron 4 semanas para recuperar una fuerza muscular normal.

La presión parcial de los gases (distintos del agua) en el cuerpo depende de la P_B

Como se explica en los dos apartados siguientes, unos valores extremadamente altos o bajos de P_B exponen a la fisiología del cuerpo a unos desafíos especiales, sobre todo la fisiología de los gases. N26-8 La **ley de Dalton** (v. cuadro 26-2 cuadro 26-2) afirma que la P_B es la suma de las **presiones parciales** de cada gas presente en la mezcla del aire. Así, en el caso del aire *seco* normal (v. tabla 26-1), la mayor parte de la P_B a nivel del mar de 760 mmHg se debe al N_2 (~593 mmHg) y al O_2 (~159 mmHg), con una contribución menor de gases traza como argón (~7 mmHg) y CO_2 (~0,2 mmHg). Al aumentar la P_B como en el buceo, o al descender la P_B como al ascender a grandes altitudes, la presión parcial de cada gas integrante del aire ambiente seco cambia de forma proporcional al cambio en la P_B. Con unos valores elevados de P_B esto es especialmente importante para la P_{N_2} y la P_{O_2} ambiente, que pueden aumentar hasta alcanzar niveles tóxicos. Con unos valores bajos de P_B la relación es importante para la P_{O_2} ambiente, que puede descender hasta niveles lo suficientemente bajos como para comprometer la saturación de O_2 de la Hb (v. págs. 649-652) y, por tanto, el aporte de O_2 a los tejidos.

La proporcionalidad entre la P_B y la presión parcial de los gases constituyentes desaparece en presencia de agua líquida. Cuando un gas se encuentra en equilibrio con el agua líquida (como sucede con el aire inspirado al llegar a la tráquea; v. pág. 600), la presión parcial del vapor de agua (P_{H_2O}) no depende de la P_B, sino de la temperatura. Así, la P_{H_2O} se convierte en una fracción insignificante de la P_B a las elevadas presiones asociadas al buceo profundo, mientras que la P_{H_2O} cobra una importancia cada vez mayor al ascender en altitud.

FISIOLOGÍA DEL BUCEO

La inmersión aumenta la P_B, comprimiendo los gases en los pulmones

La P_B media a nivel del mar es de 760 mmHg. Dicho de otro modo, al permanecer de pie a nivel del mar, la columna de aire que se extiende desde los pies hacia arriba durante varias decenas de kilómetros atravesando la atmósfera ejerce una presión de 1 atmósfera (atm). En el pozo de una mina a gran profundidad, sobre el que la columna de aire es aún más alta, la P_B es todavía mayor. Sin embargo, al bucear en aguas profundas es cuando los humanos pueden experimentar aumentos extremos de P_B. Una columna de agua dulce que se extienda 10,3 m desde la superficie de la Tierra hacia arriba ejerce una presión adicional de 760 mmHg; lo mismo

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N61-9 Valores límite umbral e índices de exposición biológica

Colaboración de Arthur DuBois

Se puede consultar una lista de valores límite umbral e índices de exposición biológica aplicable a la exposición ambiental en la American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH), con sede en Cincinnati, Ohio (http://www.acgih.org/home, consultada en febrero de 2015).

N61-10 Las leyes del movimiento

Colaboración de Arthur DuBois

La **primera ley del movimiento** de Newton establece el concepto de la *inercia:* todo cuerpo en reposo continúa en reposo y todo cuerpo en movimiento permanece en movimiento (a la misma velocidad) a menos que sea forzado a cambiar ese estado por fuerzas externas.

La **segunda ley del movimiento** trata sobre los cambios en el *momento lineal,* que es el producto de la masa por la velocidad. Dado que la velocidad posee tanto magnitud como dirección, el momento también las posee. Cuando una fuerza externa (que también posee una magnitud y una dirección) actúa sobre un cuerpo, el cambio en el momento lineal del cuerpo se produce en la dirección de la fuerza. Además, el momento lineal varía a un ritmo proporcional a la magnitud de la fuerza. Así, el cambio en el momento lineal (es decir, la velocidad) de una nave espacial depende de la magnitud, la dirección y la duración de la fuerza (es decir, el impulso) ejercido por el motor.

La **tercera ley del movimiento** establece que la aplicación de una fuerza externa genera una fuerza de inercia equivalente pero opuesta («a toda acción se opone siempre una reacción igual y opuesta»).

N61-11 Fuerzas soportadas por un cuerpo vertebral

Colaboración de Arthur DuBois

En el texto se analiza la masa corporal que podría soportar un cuerpo vertebral a +1G. Otra forma de plantear el problema sería determinar la presión máxima que puede soportar un cuerpo vertebral.

A +1G, cada centímetro cuadrado de un cuerpo vertebral, por ejemplo, puede soportar la fuerza compresiva generada por una masa de ~20 kg antes de que las trabéculas empiecen a aplastarse. Dicho de otra forma, un cuerpo vertebral puede soportar una presión compresiva de

$$P_{Máx.} = \frac{F_{Máx.}}{Área} = \frac{Masa \times Aceleración}{Área} = \frac{(20\,kg)\cdot(9{,}8\,m\cdot cm^{-2})}{cm^2} = \frac{196\,N}{cm^2}$$

(NE 61-4)

Por tanto, un cuerpo vertebral con un área transversal de 10 cm^2 podría soportar una fuerza máxima ($F_{Máx.}$) de

$$F_{Máx.} = P_{Máx.} \times Área = \left(196\,\frac{N}{cm^2}\right)\cdot(10\,cm^2) = 1.960\,N$$

(NE 61-5)

Esta $F_{Máx.}$ es más que suficiente para soportar la mitad superior del cuerpo de una persona de 70 kg (es decir, 35 kg). Dado que un cuerpo vertebral con un área transversal de 10 cm^2 podría soportar una masa de 20 kg/cm^2 × 10 cm^2 = 200 kg a 1 × G, también podría soportar una aceleración en dirección craneal de (200 kg/35 kg) = +5,7G, siempre que la columna vertebral se encuentre recta.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

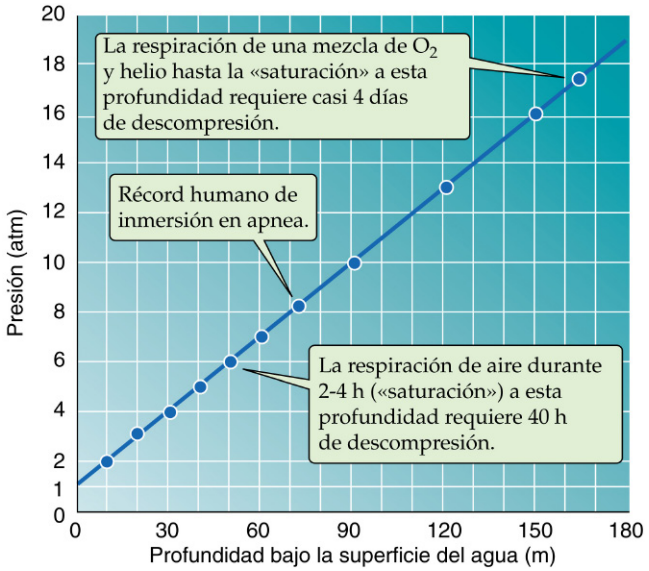


Figura 61-1 Presión en función de la profundidad de inmersión. La presión en la superficie del océano es de 1 atm y aumenta en 1 atm por cada 10 m de inmersión en agua de mar.

que la columna de aire que se extiende decenas de kilómetros desde el nivel del mar hacia el cielo. Lo mismo sucede con una columna de agua que se extiende desde la superficie de un lago hasta una profundidad de 10,3 m. En el caso del agua de mar, cuya densidad es aproximadamente un 2,5% mayor que la del agua dulce, la columna solo debe medir 10 m para ejercer 1 atm de presión. Dado que el agua líquida es prácticamente incompresible, la P_B aumenta de forma lineal con la altura (peso) de la columna de agua (fig. 61-1). A diez metros por debajo de la superficie del mar la P_B es de 2 atm: 1 atm por la presión atmosférica y 1 atm por la columna de agua. Al aumentar la profundidad a 20 m y luego a 30 m la P_B aumenta a 3 atm, luego a 4 atm, y así sucesivamente.

La mayor presión externa del agua no comprime de forma perceptible los *componentes líquidos y sólidos* del cuerpo hasta una profundidad de aproximadamente 1,5 km. Sin embargo, la presión externa comprime todos los compartimentos *aéreos* del cuerpo hasta un grado que depende de la distensibilidad de cada compartimento. En cavidades distensibles como los intestinos, la presión externa comprime rápidamente los gases internos. En cavidades relativamente rígidas, o en las que no se pueden equilibrar inmediatamente con la presión externa, el aumento de la presión externa puede distorsionar las paredes de la cavidad y provocar dolor o daños. Por ejemplo, si la trompa de Eustaquio está cerrada, la presión del oído medio no se puede equilibrar con la presión externa, con la consecuencia de que el espacio del oído medio se llenará de sangre o se romperá la membrana timpánica.

Según la **ley de Boyle,** N26-8 la presión y el volumen varían de forma inversa entre sí. Por tanto, si la pared torácica fuera totalmente distensible, una inmersión en apnea de 10 m por debajo de la superficie duplicaría la presión y comprimiría el aire de los pulmones hasta la mitad de su volumen original. Los mamíferos acuáticos pueden sumergirse hasta profundidades extremas porque la flexibilidad de sus costillas les permite vaciar los pulmones. Por ejemplo, las ballenas pueden prolongar una inmersión en apnea hasta 2 horas, descendiendo a profundidades de hasta 900 m (91 atm) sin sufrir ningún efecto nocivo. La pared torácica humana no permite el vaciado completo de los pulmones, salvo en algunos individuos entrenados; de hecho, el récord de inmersión en apnea por un humano supera los 200 m por debajo de la superficie. N61-12

En una **inmersión en apnea** lo suficientemente profunda como para duplicar la P_B, la P_{CO_2} alveolar también se duplicará hasta alcanzar 80 mmHg (v. pág. 1225). Dado que este valor es considerablemente mayor que la P_{CO_2} de la sangre venosa mixta a nivel del mar (46 mmHg), la dirección de la difusión de CO_2 a través de la barrera hematogaseosa se invierte, el CO_2 alveolar pasa a la sangre de los capilares pulmonares, y así la P_{CO_2} arterial aumenta. Llegado el momento, el CO_2 generado metabólicamente se acumula en la sangre y termina elevando la P_{CO_2} venosa mixta a valores superiores a la P_{CO_2} alveolar, por lo que la difusión de CO_2 de nuevo invierte su dirección y el CO_2 difunde al interior de los alvéolos. El aumento de la P_{CO_2} arterial puede reducir la duración de la inmersión al incrementar el estímulo ventilatorio (v. pág. 716). Durante la fase de ascenso rápido de una inmersión en apnea, el descenso de la P_B provoca una caída en la P_{CO_2} y la P_{O_2} alveolar, lo que favorece la salida de ambos gases de la sangre y, por tanto, un rápido descenso tanto de la P_{CO_2} como de la P_{O_2} arterial (a). La reducción de la P_{aCO_2} inhibe el estímulo para respirar. El descenso de la P_{aO_2} (y por tanto de la P_{O_2} cerebral) puede provocar un **desmayo en aguas profundas.** N61-13

Los buceadores autónomos respiran aire comprimido para mantener una expansión pulmonar normal

Los avances tecnológicos han hecho posible que los buceadores permanezcan bajo la superficie del agua durante períodos más prolongados de lo que permite la apnea. Uno de los primeros dispositivos empleados fue la **campana de buceo,** que rodeaba al buceador por todos los lados salvo por debajo. Se ha documentado la utilización de esta campana por Alejandro Magno en el 330 d. C., y posteriormente fue perfeccionada por *sir* Edmund Halley en 1716 (fig. 61-2). N61-14 A principios del siglo XIX se bombeaba aire comprimido desde encima de la superficie del agua mediante una manguera hacia el espacio existente por debajo de la campana, para evitar que el agua se metiese en ella. En todos estos casos el buceador respiraba aire a la misma presión que el agua que le rodeaba. Aunque tanto la presión que rodea el pecho del buceador como la existente en las vías respiratorias eran mucho mayores que a nivel del mar, el *gradiente* de presión a través de la pared torácica era normal. Así, los pulmones podían expandirse con normalidad.

Las condiciones son prácticamente iguales en un **cajón hidráulico** *(caisson)* moderno, una estructura enorme, hueca y presurizada que funciona como una gran campana de buceo. De nuevo, la presión en el interior del cajón (3-4 atm) debe ser lo suficientemente alta como para impedir que entre agua por la parte inferior del cajón. Varios obreros situados en el fondo del cajón pueden excavar en el fondo de un río para construir túneles o los cimientos de un puente.

Los avances tecnológicos también han llegado a los buceadores individuales, que al principio llevaban trajes de buceo con cascos esféricos en la cabeza (escafandras; fig. 61-3*A*). El aire contenido en el interior de estos cascos estaba presurizado para igualar de forma exacta la presión del agua en la que estaban buceando. En 1943 Jacques Cousteau perfeccionó el **buceo autónomo** (o **SCUBA,** del inglés *self-contained underwater breathing apparatus*), que sustituyó al engorroso aparataje y aumentó la movilidad y comodidad de la inmersión (v. fig. 61-3*B*). N61-15

La inmersión profunda durante períodos prolongados de tiempo requiere un entrenamiento y conlleva el riesgo de ahogamiento secundario a la fatiga muscular y la hipotermia. Gracias a la flotación del aire y al aislamiento térmico del traje de buceo se minimizan estos riesgos. Por motivos que serán evidentes, el uso de cualquiera de estas técnicas mientras se respira *aire normal* conlleva riesgos adicionales, como narcosis por nitrógeno, toxicidad por O_2 o problemas asociados a la descompresión.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N61-12 Reducción del volumen pulmonar con la profundidad de la inmersión

Colaboración de Arthur DuBois

Imagine que una persona a nivel del mar realiza una inspiración máxima, alcanzando la **capacidad pulmonar total** (**CPT;** v. pág. 602) de 6 litros. ¿Qué sucedería si, a continuación, este individuo se sumerge en agua de mar hasta una profundidad de 10 m? La P_B, así como la presión del aire de los pulmones, se duplica para alcanzar 2 atm a esta profundidad. Si la pared torácica fuese totalmente distensible, este aumento de la P_B reduciría el volumen pulmonar original a (6 litros)/2, o 3 litros. Este nuevo volumen pulmonar es tan solo el doble del **volumen residual (VR)** normal del pulmón, que suele ser de 1,5-1,9 litros (v. pág. 602).

Si el sujeto desciende otros 10 m hasta alcanzar una profundidad total de 20 m, la P_B aumentará a 3 atm. En estas condiciones, el volumen pulmonar descenderá a una tercera parte de su valor inicial, es decir, 2 litros.

Una inmersión de 30 m en total (P_B = 4 atm) reducirá el volumen pulmonar a una cuarta parte de su valor inicial, lo que equivale al VR normal.

El buceo libre o en apnea competitivo está organizado por dos organismos internacionales: la International Association for the Development of Apnea (AIDA) y la World Underwater Federation (CMAS). Estas organizaciones reconocen distintas disciplinas, basándose en los métodos permitidos de descenso y ascenso. En la categoría de apnea sin límites, Herbert Nitsch alcanzó una profundidad de 214 m en 2007.

Si se utiliza un sistema de buceo autónomo (v. pág. 1226) para respirar aire comprimido, los pulmones volverán a expandirse hasta un volumen normal. En el caso de que el individuo, situado a profundidad, realizase una inspiración máxima hasta la CPT, se quitara la boquilla del equipo de buceo autónomo y ascendiese rápidamente hasta la superficie, el aire de los pulmones se expandiría hasta un volumen mayor del fisiológico. Por tanto, el individuo tendría que exhalar durante el ascenso para evitar un exceso de expansión pulmonar.

N61-13 Desvanecimiento en aguas poco profundas

Colaboración de Arthur DuBois

Supongamos que una persona hiperventila en exceso antes de hacer una inspiración profunda para bucear una larga distancia. Durante el ejercicio realizado bajo el agua, la P_{O_2} descenderá y la persona puede sufrir una hipoxia antes de que la P_{CO_2} aumente lo suficiente como para estimular el impulso de la ventilación que hará que el nadador salga a la superficie. El resultado puede ser un desvanecimiento en aguas poco profundas y, en caso de que no haya medios de asistencia cercanos, el sujeto podría ahogarse.

Tal vez sea intuitivo respirar en exceso al prepararse para una larga inmersión, pero hay que tener en cuenta que todo exceso es malo: dos respiraciones profundas serían aceptables, pero la hiperventilación prolongada podría ser fatal.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N61-14 La campana de buceo

Colaboración de Arthur DuBois y traducido por Ulrich Hopfer

A continuación se ofrece la traducción de un fragmento de un libro (escrito en alemán) titulado *Enfermedades de la presión del aire, con especial consideración de la llamada enfermedad del cajón hidráulico,* escrito por el Dr. Richard Heller, el Dr. Wilhelm Mager y Hermann von Schroetter, PhD, MD.

«Existen varias reseñas que indican que Aristóteles tuvo la idea de suministrar aire a los buceadores mediante un tubo de aire. Figuier también describió el uso de un aparato de inmersión a comienzos del siglo XVII en Venecia. Este aparato se denominaba **«cornamusa»** o **«capuchón»** y utilizaba un fuelle para aportar aire*. Sin embargo, la primera información veraz de la que se dispone es la de que Denys Papin tuvo la idea de renovar el aire de las campanas de buceo mediante el uso de fuelles y válvulas, para así prolongar el tiempo que se podía permanecer bajo el agua.

»Por tanto, con Papin y Halley comienza una nueva era para el buceo; el último puso la idea en práctica en 1716. El nuevo período trae consigo los progresos más importantes en este campo.

»La invención de la cornamusa, así como los inventos de Papin y Halley, constituyen los inicios de los equipos de buceo que se usan en la actualidad.

»Ya en 1672 Papin hablaba, en una publicación teórica junto a Huygens, sobre la influencia de los cambios en la presión del aire, y ofrecía una posible explicación de por qué los animales mueren al estar sometidos a una válvula de ventilación de una cámara de vacío.

»Edmond Halley, famoso astrónomo y secretario de la Sociedad Inglesa de Ciencias, escribió sus experiencias en 1716 en las *Transactions anglib,* bajo el título de *El arte de vivir bajo el agua.*

»A poca profundidad el aire suministrado a la campana de buceo se obtenía mediante dos mangueras de cuero, una de las cuales se usaba para bombear aire con un fuelle, mientras que la otra permitía que saliera el aire. Este mecanismo con fuelles no funcionaba a profundidades superiores a 3 brazas (es decir, 18 pies o ~5,5 m). A esta profundidad se usaban barriles llenos de aire que se sumergían en el agua, mientras que el aire utilizado se eliminaba hacia el agua a través de una válvula. En 1721 Halley descendió junto con otras 4 personas a una profundidad de 9-10 brazas, unos 17 m; hubo que utilizar 7-8 barriles de aire.

»Su campana de buceo estaba hecha de madera, tenía 8 pies de altura y forma de cono truncado, con 3 pies de diámetro en el vértice y 5 pies en la base (v. fig. 61-2). La campana de buceo tenía una tapa de plomo. En la parte inferior se sujetaban más pesos de plomo para que la campana pudiera hundirse hasta el fondo del mar […] En el techo había un cristal que servía de ventana. En la cúpula había una válvula por la que podía salir el aire caliente utilizado. En el extremo libre de la campana se anclaba una especie de plataforma con cuerdas, que se fijaba en su sitio con pesos. Los buceadores usaban esta plataforma.

»Todo el equipo estaba sujeto al sistema elevador de un barco utilizado para desplazar la campana hasta su destino. Para renovar el aire mientras la campana se encontraba bajo el agua Halley utilizó dos pequeños barriles de 160 litros cada uno, que descendían con la ayuda de pesos. Los barriles estaban conectados a la campana mediante un tubo de cuero calafateado con cera y aceite que salía de la tapa del barril. El barril tenía un agujero en el fondo que permitía entrar el agua, generando la presión necesaria para desplazar el aire hacia la campana.

»Los barriles se subían a la superficie, se rellenaban de aire y se volvían a bajar al recibir una señal. El buceador acoplaba los tubos, los metía en la campana y regulaba el flujo de aire mediante válvulas situadas en el extremo de los tubos.

»No obstante, tal como describió Halley, los buceadores padecían el aumento importante de la temperatura en el interior de la campana debido a la compresión del aire, de forma que era difícil la permanencia en la campana. Además, describe que los trabajadores experimentaban dolor de oídos y hemorragias nasales al regresar a la superficie.

»En esta época también se hicieron grandes progresos en los viajes por aire. El 8 de agosto de 1709, el sacerdote portugués Bartolomeu Lourenço de Gusmão logró elevarse en el aire con una aeronave construida por él mismo en la Casa de Indias de Lisboa, delante del rey Juan V y toda su corte. Lamentablemente, quedó atrapado en el tejado del palacio y se estrelló. Su dispositivo estaba hecho de papel rígido y se elevaba gracias al aire caliente. Como sucede a menudo en la historia, este gran invento quedó paralizado por una pequeña y desgraciada obstrucción, de forma que el inventor fue olvidado.»

*Este aparato aparentemente contenía un tubo con una dilatación en su extremo inferior que podía cubrir la cabeza del buceador. El tubo llevaba aire impulsado por fuelles, mientras que otro tubo devolvía el aire espirado a la superficie.

N61-15 Escafandras y el sistema de buceo autónomo

Colaboración de Arthur DuBois

En la escafandra mostrada en la figura 61-3*A* se situaba una válvula de retención en el punto en que la manguera de aire se junta con el casco. Este dispositivo impedía que el aire saliera del casco en caso de que la manguera se rompiese.

El sistema de buceo autónomo o SCUBA diseñado por Jacques Cousteau (v. fig. 61-3*B*) consta de cinco elementos principales:

1. Un depósito de gas comprimido a una presión superior a las mayores presiones a las que se enfrentará el buceador durante la inmersión.
2. Una válvula reductora de presión, que traslada el gas del depósito hacia la manguera del buceador a una presión de 6-7 atm.
3. Una válvula «de demanda» para efectuar la inspiración, cuya apertura se activa por un ligero descenso en la presión ocasionado por la inspiración del buceador. Esta válvula suministra la mezcla de aire al buceador a presión ambiente.
4. Una válvula de expulsión que permite liberar el aire espirado a una presión ligeramente superior a la presión ambiente.
5. Una máscara o boquilla con un sistema de suministro de gas que posee un pequeño espacio muerto ventilatorio (v. pág. 675).

booksmedicos.org

booksmedicos.org

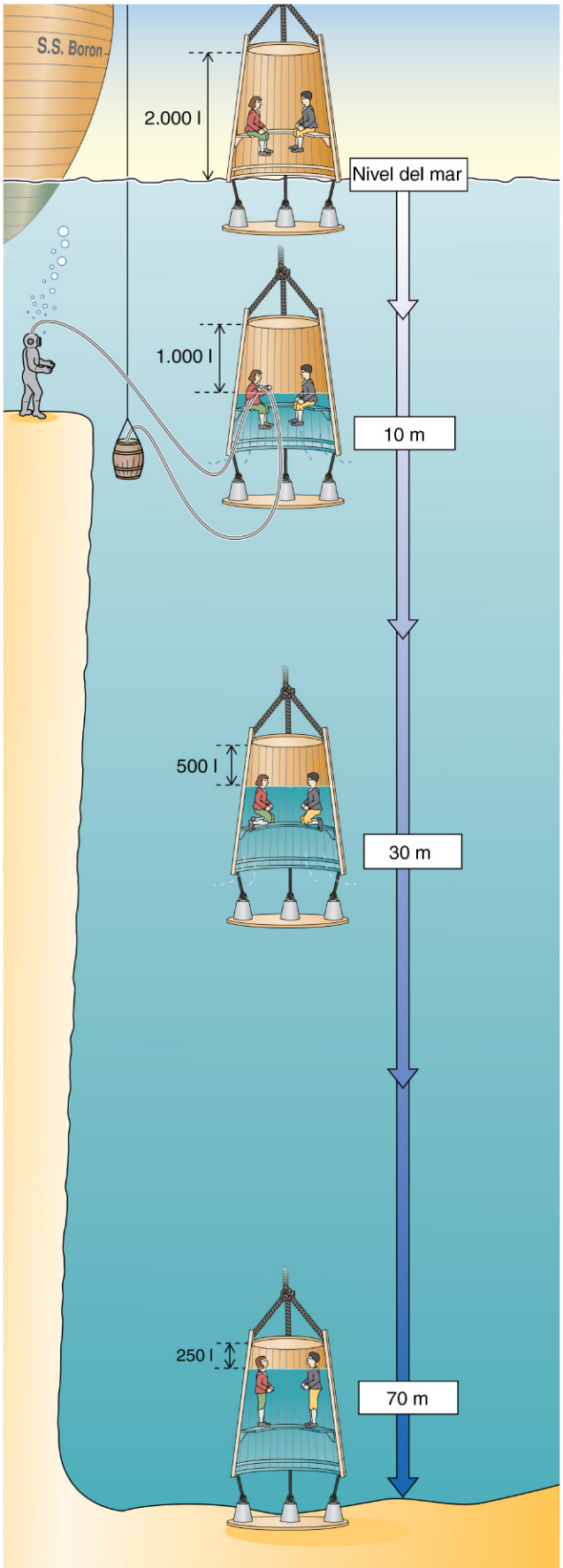


Figura 61-2 Campana de buceo. Entre 1716 y 1721 Halley, el astrónomo que dio su nombre al cometa, diseñó y construyó una campana de buceo hecha de madera con una abertura en el fondo. Como la profundidad de la campana es relativamente pequeña (unos 12 m), el agua solo ascendía en parte a su interior. En el sistema de Halley el aire se reponía gracias a un barril abierto por el fondo y lastrado con plomo para que se hundiese por debajo de la campana de buceo. Así, la presión del aire en el interior del barril era superior que en la campana. El buceador usaba una válvula para regular el flujo de aire que entraba en la campana. Este diseño estuvo en uso durante un siglo, hasta que se dispuso de una práctica bomba que bombeaba el aire directamente desde la superficie. La parte inferior de la figura ilustra lo que habría sucedido si la campana de Halley hubiese descendido a profundidades mucho mayores. A mayor profundidad, mayor es la presión del agua. Como la presión del aire dentro de la campana debe ser igual a la presión del agua, el volumen de aire desciende progresivamente a mayores profundidades y el nivel del agua asciende en el interior de la campana. N61-14

El aumento de la P_{N_2} puede provocar narcosis

El descenso bajo el agua hace que la P_{N_2} inspirada (casi 600 mmHg a nivel del mar; v. tabla 26-1) aumente al incrementarse la P_B. Según la **ley de Henry** (v. cuadro 26-2), el aumento de la P_{N_2} hará que se disuelva más N_2 en la sangre capilar pulmonar y, en última instancia, en los tejidos del cuerpo. La $[N_2]$ disuelta en los distintos compartimentos comienza a aumentar inmediatamente, pero puede tardar varias horas en alcanzar los valores predichos por la ley de Henry. Debido a su gran liposolubilidad, el N_2 se disuelve inmediatamente en los adipocitos y en las membranas lipídicas. Una P_{N_2} elevada reduce la conductancia iónica de las membranas, y por tanto la excitabilidad neuronal, mediante mecanismos similares a los de los gases anestésicos. El buceo a grandes profundidades (p. ej., 4-5 atm) mientras se respira aire comprimido produce **narcosis por nitrógeno.** Una narcosis por nitrógeno leve recuerda a una intoxicación etílica (con pérdida de las inhibiciones psicosociales). Según la «ley de los martinis», cada 15 m de profundidad se producen los efectos de beberse un martini más. La narcosis progresiva aparece al aumentar la profundidad o el tiempo de inmersión y se acompaña de letargo y mareo, fatiga de rápida aparición y, por último, pérdida de consciencia. Como se desarrolla de forma insidiosa, la narcosis por nitrógeno supone una amenaza letal para los buceadores que no son conscientes de este peligro.

El aumento de la P_{O_2} alveolar puede provocar toxicidad por O_2

A nivel del mar, el aire seco inspirado tiene una P_{O_2} de 159 mmHg. Sin embargo, la P_{O_2} *alveolar* (A) de una persona sana a nivel del mar es de ~101 mmHg; la diferencia con respecto a los 159 mmHg se justifica por la humidificación en las vías respiratorias y la eliminación de O_2 por el intercambio gaseoso con la sangre (v. pág. 681). La P_{aO_2} a nivel del mar es muy parecida a la P_{AO_2} (con una diferencia de ~10 mmHg) y casi satura la Hb, produciendo un contenido arterial de O_2 de unos 20 ml/dl de sangre (fig. 61-4, curva roja). Al aumentar la P_B (y por tanto la P_{O_2} arterial) a grandes profundidades, el O_2 unido a la Hb aumenta muy poco. Sin embargo, según la ley de Henry (v. pág. 593), el O_2 que se encuentra físicamente disuelto en el agua de la sangre aumenta de forma lineal (v. fig. 61-4, línea negra). De este modo, el incremento en el contenido total de O_2 a profundidad refleja el O_2 disuelto (v. fig. 61-4, curva azul).

Durante una inmersión en apnea a 5 atm, o en una cámara hiperbárica presurizada a 5 atm, la P_{O_2} arterial asciende a ~700 mmHg, ligeramente por encima que al respirar O_2 al 100% a nivel del mar. La exposición a esta elevada P_{O_2} durante varias

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

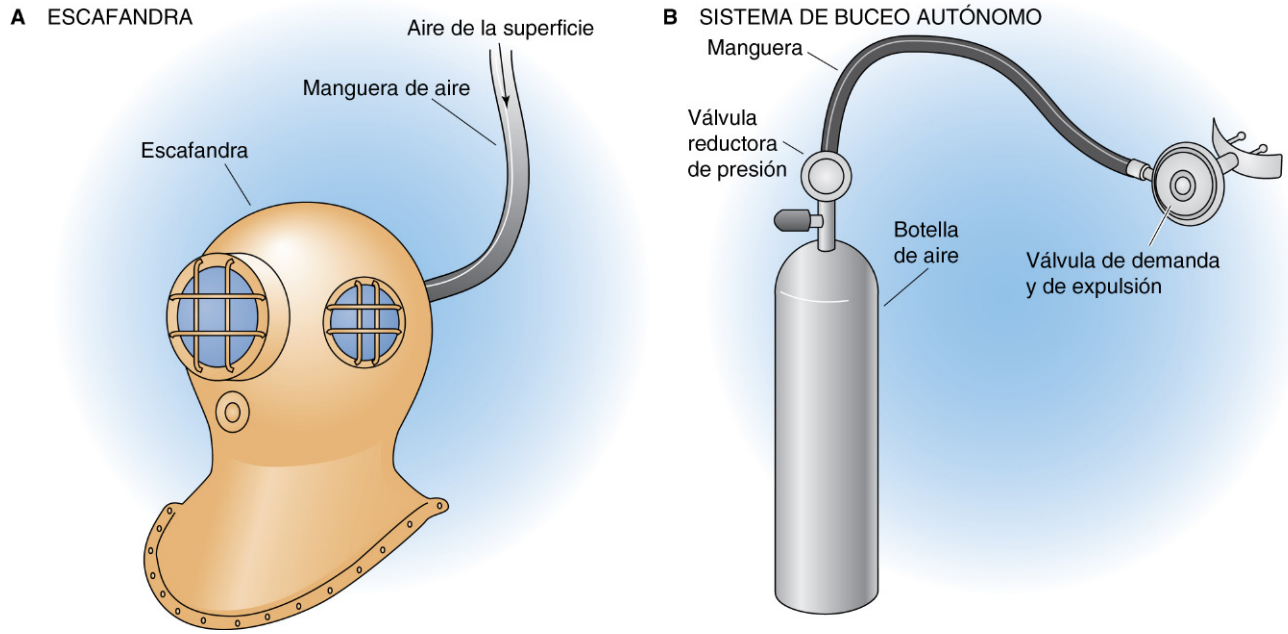


Figura 61-3 Dispositivos para respirar bajo el agua. **A,** El aire comprimido bombeado desde la superficie mantiene una presión en el interior de la escafandra ligeramente superior a la del agua que lo rodea. **B,** Buceo autónomo; SCUBA es el acrónimo en inglés de *self-contained underwater breathing apparatus*.

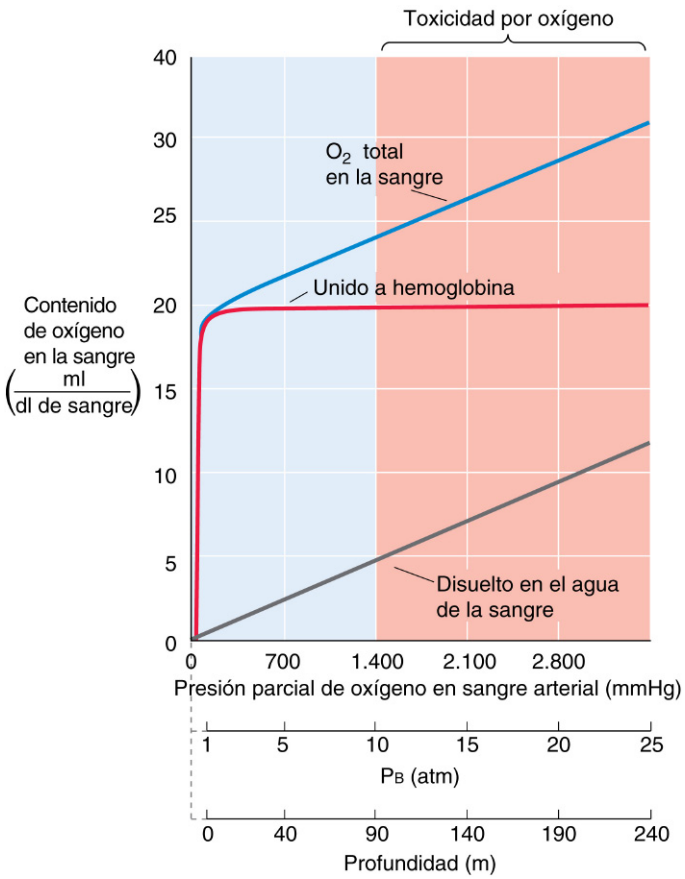


Figura 61-4 Contenido de O_2 en la sangre a altas presiones. La curva roja es la misma curva de disociación de la Hb-O_2 que aparece en la figura 29-3, salvo que se extiende a valores mucho mayores de P_{O_2}.

horas no tiene repercusiones nocivas. Sin embargo, una exposición prolongada daña el epitelio y el músculo liso de las vías respiratorias, provocando una inflamación de las membranas bronquiolares y alveolares y, por último, edema pulmonar, atelectasia, formación de fibrina y consolidación pulmonar. Estos efectos son el resultado de la inactivación de varias enzimas y de la oxidación de ciertos componentes celulares.

Una elevación de P_{O_2} prolongada también tiene efectos perjudiciales sobre otros tejidos aparte del pulmonar, como el sistema nervioso central (SNC). La exposición a una P_{O_2} ambiental de ~1.500 mmHg (p. ej., al respirar aire normal a ~10 atm) durante tan solo 30-45 minutos puede provocar convulsiones y coma. Los primeros síntomas de la **toxicidad por O_2** son calambres musculares, náuseas, desorientación e irritabilidad. Los efectos tóxicos del O_2 se producen porque los radicales libres (p. ej., anión superóxido y peróxido; v. págs. 1238-1239) oxidan el componente poliinsaturado de los ácidos grasos de las membranas celulares, así como enzimas que participan en el metabolismo energético. Con los niveles más moderados de P_{O_2} que suelen darse a nivel del mar, las enzimas antioxidantes como la superóxido dismutasa (v. pág. 1238) eliminan los relativamente escasos radicales formados. N61-16

El uso de helio en lugar de N_2 y O_2 evita la narcosis por nitrógeno y la toxicidad por O_2

Existen algunas ocupaciones (como trabajar en pozos mineros o en cajones flotantes y el buceo profundo) N61-17 que requieren permanecer durante períodos prolongados a una P_B superior a la del nivel del mar.

Durante una inmersión prolongada u otro tipo de exposición a altas presiones (que dure varias horas), los tejidos del cuerpo se *equilibran* de forma gradual con los gases a alta presión que se han estado respirando. Este estado de equilibrio se denomina con el inapropiado nombre de **saturación.** A nivel del mar, el cuerpo humano contiene normalmente alrededor de 1 litro de

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N61-16 Efecto del buceo autónomo sobre la P_{CO_2} alveolar

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

Si un buceador se sumergiera de forma instantánea a una profundidad de 10 m en agua de mar (es decir, duplicando la P_B) en ausencia de ventilación, la P_{CO_2} alveolar se duplicaría (v. pág. 1225). Si el buceador no está ventilando la P_{CO_2} alveolar superaría la P_{CO_2} de los capilares pulmonares. A consecuencia de ello, el CO_2 difundiría lentamente a la sangre y elevaría la $[CO_2]$ arterial. El resultado sería una acidosis respiratoria de instauración progresiva (v. pág. 633). Sin embargo, en la vida real, los buceadores autónomos respiran a medida que descienden en profundidad gradualmente. Esta ventilación impide que aumente la P_{CO_2} alveolar por encima del valor a nivel del mar. En el nuevo estado de equilibrio (asumiendo que tanto la tasa de producción de CO_2 del cuerpo $[V_{CO_2}]$ como la ventilación alveolar $[V_A]$ se mantengan constantes) la CO_2 alveolar a profundidad será la misma que a nivel del mar (v. ecuación 31-9).

N61-17 Ocupaciones de altas presiones

Colaboración de Arthur DuBois

Minería subterránea

En la minería subterránea los obreros descienden por un pozo a profundidades de hasta 2,4 km por debajo de la superficie. Igual que la P_B desciende al subir a grandes altitudes también aumenta cuando se desciende a una mina, duplicándose por cada 5,5 km de profundidad. Sin embargo, a 2,4 km por debajo de la superficie de la Tierra la P_B es de tan solo ~1,4 atm, lo que supone pocos problemas para el minero. Los mayores riesgos para la salud a los que se enfrenta un minero subterráneo derivan de la exposición a las elevadas temperaturas (la temperatura ambiente aumenta en 1 °C por cada ~300 m), de la humedad (los mineros utilizan pulverizadores de agua para minimizar la presencia de polvo) y de la inspiración de partículas.

Trabajo en cajón hidráulico

Los obreros que trabajan en cajones hidráulicos rara vez experimentan más de 3-4 atm, y solo durante breves períodos de tiempo. Dado que la narcosis por nitrógeno comienza al exponerse a ~5 atm de aire ambiente durante más de una hora y la toxicidad por oxígeno comienza a manifestarse a ~10 atm de aire ambiente después de >30 min, los obreros que trabajan en cajones hidráulicos evitan los efectos adversos de la mayor P_B mientras se encuentran *en* el cajón hidráulico. Sin embargo, las mayores dificultades surgen por la descompresión al *salir* del cajón hidráulico.

Trabajo en inmersión profunda

Los buceadores pueden pasar horas, días o incluso semanas a profundidades entre 60 y 300 m por debajo de la superficie del agua. Mientras trabajan llevan trajes de buzo y viven en cámaras de compresión cuando están «descansando». Los buceadores que pasan días o semanas sometidos a una elevada P_B deben respirar mezclas especiales de gases para evitar la narcosis por nitrógeno y la toxicidad por oxígeno.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N_2 disuelto, distribuido equitativamente entre el agua y la grasa del cuerpo. Al aumentar la P_{N_2} el N_2 se equilibra con los depósitos lipídicos del cuerpo muy despacio, ya que el tejido adiposo se encuentra relativamente poco perfundido. Aunque en una inmersión profunda de varios minutos no hay tiempo suficiente para equilibrar la grasa con el N_2, sí lo hay cuando dura varias horas. En estado de equilibrio (de acuerdo con la ley de Henry) el volumen de N_2 disuelto en estos tejidos es proporcional a la P_{N_2} alveolar. Por tanto, si el cuerpo normalmente disuelve 1 litro de N_2 a una P_B de 1 atm, disolverá 4 litros de N_2 a una P_B de 4 atm. Estos mismos principios se aplican al O_2, aunque con diferentes solubilidades y velocidades para alcanzar el equilibrio en los distintos tejidos.

Los efectos adversos del N_2 y el O_2 dependen de la cantidad de gas disuelto en los tejidos. A su vez, esta cantidad aumenta con la profundidad (es decir, con la presión parcial del gas) y con la duración (es decir, cuánto se acerca el gas al estado de equilibrio en los distintos tejidos) de la inmersión. Así, el período de tiempo durante el cual es seguro permanecer bajo el agua es inversamente proporcional a la profundidad de la inmersión.

Para evitar la **narcosis por nitrógeno** en condiciones de saturación durante la inmersión, los buceadores deben sustituir el N_2 por otro gas inerte, ya sea en parte o por completo. El helio es el gas sustitutivo de elección por cuatro motivos: N61-18

1. El efecto narcótico del helio es mucho menor que el del N_2.
2. El helio se disuelve en los tejidos en menor grado que el N_2.
3. La densidad del helio es menor que la del N_2, por lo que se reduce la resistencia efectiva de las vías respiratorias. Sin embargo, la menor densidad del helio favorece el enfriamiento por convección del «aire» que rodea el cuerpo, por lo que aumenta la pérdida de calor. De esta forma, la temperatura ambiente debe ser superior en una cámara de compresión con un alto contenido en helio.
4. En la fase de descompresión de una inmersión el helio sale de los tejidos más deprisa que el N_2, lo que mitiga muchos de los problemas asociados a la descompresión.

Para evitar la **toxicidad por O_2** en condiciones de saturación, los buceadores deben reducir la proporción de O_2 del aire inspirado (F_{IO_2}) en la mezcla de gases comprimidos. Así, a una P_B de 10 atm, una F_{IO_2} del 2% en helio proporcionará la misma P_{O_2} inspirada que el aire ambiente a nivel del mar (es decir, una F_{IO_2} del 20% a una P_B de 1 atm). Por supuesto, el buceador debe vigilar la P_{O_2} que inspira, ya que es el parámetro más importante desde el punto de vista fisiológico.

Tras una inmersión prolongada hay que descomprimir despacio para evitar la enfermedad por descompresión

Aunque los tres apartados previos se centran en los problemas a los que se enfrentan los buceadores *mientras* se encuentran a gran profundidad, también pueden aparecer serias dificultades si (*después* de una inmersión profunda en saturación) el buceador *vuelve* demasiado deprisa a la superficie. Al final de la inmersión en saturación, la P_{N_2} alcanza el mismo valor en los alvéolos que en la mayoría de los tejidos. Al descender la P_B durante la subida la P_{N_2} alveolar también descenderá, lo que crea un gradiente de P_{N_2} entre la sangre venosa mixta y el aire alveolar. El aclaramiento del N_2 de la sangre crea un gradiente de P_{N_2} entre los tejidos y la sangre. Para que el N_2 disuelto tenga tiempo suficiente para desplazarse de los tejidos a la sangre y de esta a los alvéolos, N61-19 el buceador debe ascender lentamente a la superficie (sin superar unos 3 m/h). Como el N_2 sale del agua mucho más deprisa que de la grasa, la eliminación total del N_2 consta de dos fases: algunos compartimentos se vacían más deprisa (p. ej., la sangre), mientras que otros se vacían más despacio (p. ej., articulaciones, grasa, globos oculares).

Un ascenso demasiado rápido hace que el N_2 de los tejidos (previamente disuelto a altas presiones) abandone la solución y forme burbujas a medida que desciende la P_B. Este proceso es idéntico a la formación de burbujas de gas cuando se abre una bebida carbonatada que ha sido cerrada a altas presiones. Este mismo problema puede aparecer en pilotos que se tiran en paracaídas desde una nave presurizada a gran altitud, y cuando los buceadores ascienden a una altitud importante o viajan en avión (es decir, al exponerse a una P_B inferior a la normal) demasiado pronto tras haber realizado una inmersión que, por sí sola, no haya planteado dificultades.

Durante una descompresión demasiado rápida se pueden formar burbujas en cualquier tejido en el que se haya disuelto previamente el N_2. El **síndrome por descompresión (SDC)** N61-20 es el término global utilizado para dos tipos principales de trastorno clínico:

1. La **enfermedad por descompresión (EDC)** está producida por la formación local de burbujas, ya sea en los tejidos o en la sangre venosa. En los tejidos, la distorsión provocada por estas burbujas puede alterar su funcionamiento, produciendo prurito o dolor. En el caso de las venas, las burbujas pueden obstruirlas, provocando la extravasación de los capilares. La **EDC** leve o **tipo I** puede producir dolores leves y breves («molestias»), prurito, erupción cutánea y dolores punzantes profundos *(bends)* debido a la formación de burbujas en músculos y articulaciones. La **EDC** grave o **tipo II** produce síntomas en el SNC, los pulmones y el sistema circulatorio. La afectación del SNC (que suele afectar a la médula espinal) refleja la formación de burbujas en las vainas de mielina de los axones, que afectan a la conducción nerviosa. Los síntomas pueden ir desde vértigo (bamboleo) hasta parálisis. Los síntomas pulmonares (asfixia o *chokes*) se deben a las burbujas originadas en las venas sistémicas que viajan en forma de émbolos gaseosos hasta alojarse en la circulación pulmonar, e incluyen dolor urente al inspirar, tos y dificultad respiratoria. En el sistema circulatorio las burbujas no solo pueden obstruir el flujo sanguíneo, sino que también pueden activar la cascada de la coagulación (v. págs. 440-444), con la consiguiente liberación de sustancias vasoactivas. El choque hipovolémico también forma parte de este síndrome.
2. La **embolia gaseosa arterial (EGA)** está provocada por la entrada de burbujas a la sangre arterial sistémica a través de desgarros en los alvéolos o de cortocircuitos de derecha a izquierda (p. ej., un foramen oval permeable), que luego quedan atrapadas en el cerebro u otros órganos. Las consecuencias de una embolia gaseosa arterial masiva pueden ser catastróficas a menos que la víctima sea tratada inmediatamente mediante recompresión.

La figura 61-5 muestra el tiempo máximo que un buceador puede permanecer a distintas profundidades (respirando aire normal) sin tener que someterse a un protocolo de recompresión durante el ascenso. Por ejemplo, una inmersión a 8 m puede tener una duración indefinida sin que se produzcan efectos perjudiciales durante el ascenso. Una inmersión de 25 minutos de duración no es suficiente para que los tejidos se saturen, a no ser que supere los 40 m. Sin embargo, una inmersión más prolongada a 40 m precisará un programa de descompresión. Por ejemplo, una inmersión de 20 minutos a una profundidad de 90 m requiere un tiempo de descompresión de casi 3 horas. De este modo, la velocidad a la que debe ascender el buceador para evitar el SDC dependerá tanto de la profundidad como de la duración de la inmersión. Los buceadores utilizan tablas detalladas para planificar la velocidad del ascenso después de una inmersión profunda.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N61-18 Propiedades del helio

Colaboración de Ethan Nadel

El helio es un gas inodoro, insípido e incoloro. En comparación con el N_2 posee una baja solubilidad en agua, lo que significa que se disuelve menos en los tejidos. De hecho, el helio tiene la menor solubilidad en agua de todos los gases.

La densidad del helio es casi un orden de magnitud menor que la del nitrógeno ($0{,}178 \times 10^{-3}$ g/cm^3 frente a $1{,}25 \times 10^{-3}$ g/cm^3), por lo que el número de Reynolds (*Re;* v. ecuación 27-11) es reducido por un factor similar. De esta forma, a la misma velocidad del aire, el helio es mucho menos propenso a superar *Re* y, por tanto, a formar un flujo turbulento. Dado que las turbulencias aumentan la resistencia efectiva de las vías respiratorias (v. pág. 617), el helio generará una menor resistencia efectiva de las vías respiratorias que el nitrógeno.

La viscosidad del helio (194 μP a 20 °C) no es muy distinta de la del nitrógeno (178 μP a 27,4 °C). Por tanto, según la ley de Poiseuille (v. ecuación 27-8), la resistencia en condiciones de flujo laminar sería muy parecida para el helio y para el nitrógeno, siempre que la longitud y el radio de las vías respiratorias permaneciesen invariables.

BIBLIOGRAFÍA

Lenntech: Helium—He: Chemical properties of helium—health effects of helium. http://www.lenntech.com/Periodic-chart-elements/He-en.htm. Consultado el 13 de julio de 2015.

Lenntech: Nitrogen—N: Chemical properties of nitrogen—health effects of nitrogen—environmental effects of nitrogen. http://www.lenntech.com/Periodic-chart-elements/N-en.htm. Consultado el 13 de julio de 2015.

Weast RC: Handbook of Chemistry and Physics, 59th ed. Boca Raton, FL, 1978-1979, CRC Press.

N61-19 Aclaramiento de nitrógeno: la ventana de oxígeno

Colaboración de Arthur DuBois

El exceso de nitrógeno se puede eliminar sin que se formen burbujas en la sangre venosa gracias a la denominada **ventana de oxígeno.** Esta ventana se produce porque la suma de las presiones de gas en la sangre venosa que *abandona los tejidos* es menor que la suma de las presiones de gas en la sangre arterial que *entra a los tejidos.* El motivo de que esto suceda es que (para una persona en reposo a nivel del mar) la presión parcial de oxígeno desciende desde el nivel arterial de 100 mmHg a una tensión venosa de 40 mmHg, mientras que la tensión de dióxido de carbono solo aumenta de 40 a 46 mmHg; esta diferencia deja una «ventana» de 100 – 40 – 6 = 54 mmHg, la llamada ventana de oxígeno, en la cual el nitrógeno puede desplazarse desde los tejidos hacia la sangre (en una cantidad correspondiente a la presión parcial de 54 mmHg en la sangre) sin elevar la suma de presiones de los gases por encima de la presión del agua que rodea al cuerpo. El nitrógeno disuelto a 54 mmHg es transportado desde los tejidos hasta el aire alveolar sin formar burbujas en el torrente sanguíneo, a medida que la persona asciende a un ritmo de 3 m/h tras una inmersión en saturación, porque en 1 hora el nitrógeno disuelto transportado a los pulmones en la ventana de oxígeno se espira y abandona el cuerpo.

N61-20 Disbarismo

Para saber más acerca del **disbarismo** (problemas médicos producidos por cambios en la presión barométrica [es decir, ambiental]) puede acceder a http://emedicine.medscape.com/article/769902-overview (consultada en julio de 2015).

Para saber más sobre el **síndrome por descompresión** visite http://www.medscape.com/viewarticle/710379_6 (consultada en julio de 2015).

Para saber más sobre la **enfermedad por descompresión** visite http://emedicine.medscape.com/article/769717-overview (consultada en julio de 2015).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

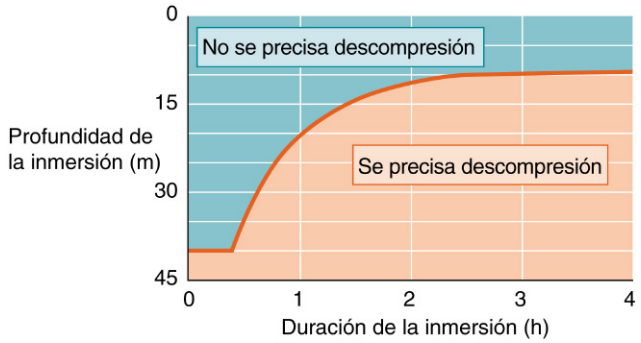


Figura 61-5 Necesidad de descompresión en función de la profundidad y la duración de la inmersión. Si la inmersión es lo bastante breve o poco profunda no hace falta descomprimir *(zona azul)*. En caso de una mayor profundidad o duración es necesario un protocolo de descompresión *(zona salmón)*. (Datos de Duffner GJ: Medical problems involved in underwater compression and decompression. Ciba Clin Symp 10:99-117, 1958.)

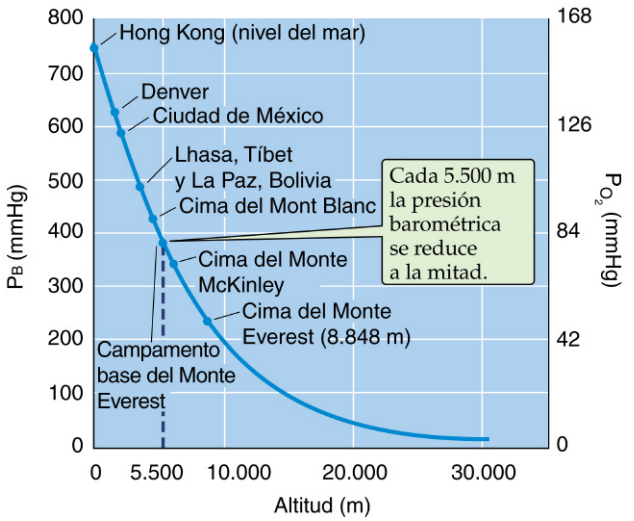


Figura 61-6 P_B y P_{O_2} en aire seco en función de la altitud.

El mejor tratamiento del SDC es *recomprimir* al buceador en una cámara hiperbárica. La recompresión vuelve a someter a los gases a una presión elevada, forzándolos a disolverse de nuevo en los tejidos, un proceso que alivia muchos síntomas de forma instantánea. Una vez el buceador está sometido a una presión alta, se puede realizar la descompresión a un ritmo prudente y bajo supervisión. N61-21

FISIOLOGÍA DE LA GRAN ALTITUD

La P_B y la P_{O_2} ambiental en la cima del Monte Everest tienen aproximadamente una tercera parte de su valor a nivel del mar

A diferencia de una columna de agua, que es relativamente incompresible y posee una densidad uniforme, la columna de aire de la atmósfera es compresible y su densidad se reduce de forma exponencial al ascender con respecto al nivel del mar. La mitad de la masa de la atmósfera terrestre se encuentra en los 5.500 m inferiores. Otra cuarta parte está contenida en los 5.500 m siguientes (es decir, entre 5.500 y 11.000 m de altitud). Dicho de otro modo, al aumentar la altitud, el número de moléculas de gas que hacen presión sobre un escalador también se reduce de forma exponencial; la P_B se reduce a la mitad por cada ~5.500 m de ascenso (fig. 61-6).

Campamento base del Everest A 5.500 m de altitud (que también resulta ser la altitud a la que se encuentra el primer campamento base utilizado en la mayoría de los ascensos al Everest) la P_B tiene la mitad de su valor a nivel del mar ($P_B \cong 380$ mmHg), igual que la P_{O_2} ambiente ($P_{O_2} \cong 80$ mmHg). A esta altitud, el aporte arterial de O_2 (contenido en O_2 en la sangre arterial × gasto cardíaco) aún es capaz de cubrir las demandas de O_2 de la mayor parte de las personas sanas y activas, incluso con una actividad física ligera. Sin embargo, las respuestas compensadoras del cuerpo a la reducción de la P_{O_2} ambiental a gran altitud varían dependiendo del individuo. Por tanto, la exposición a una altitud de 5.500 m puede ser problemática para una parte importante de la población.

Cima del Monte Everest La cima del Everest (a 8.848 m sobre el nivel del mar) es el punto más alto de la Tierra. La P_B en la cima es de unos 255 mmHg, aproximadamente una tercera parte de la P_B al nivel del mar, y la P_{O_2} ambiente es de tan solo unos 53 mmHg. Para un escalador situado en la cima del Everest la P_{O_2} del aire *humidificado* inspirado que entra en los alvéolos es menor aún, debido a los efectos del vapor de agua ($P_{H_2O} = 47$ mmHg a 37 °C). Así, la P_{O_2} inspirada equivale a 21% × (255 − 47) = 44 mmHg, en comparación con los 149 mmHg a nivel del mar (v. tabla 26-1). Por tanto, la hipoxia es un grave problema en la cima del Everest.

Viajes aéreos Las cabinas presurizadas de los aviones de pasajeros mantienen una presión ambiente equivalente a unos 1.800 m de altitud (~79% de la presión a nivel del mar) en los vuelos transcontinentales, o unos 2.400 m de altitud (~74% de la presión a nivel del mar) en los vuelos transoceánicos. Teniendo en cuenta que la mayoría de la gente no necesita O_2 suplementario al respirar aire en Denver (~1.500 m) ni en ciertas estaciones de esquí (~3.000 m), la mayor parte de los pasajeros de un avión no sufre problemas por la ligera reducción en la saturación arterial de O_2 (89% de saturación a 3.000 m) que se asocia a estas cabinas presurizadas. Sin embargo, los pasajeros con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (v. cuadro 27-2) pueden precisar O_2 suplementario a bordo del avión, aunque no lo necesiten a nivel del mar.

Hasta altitudes moderadas el contenido arterial de O_2 desciende relativamente menos que la P_B debido a la forma de la curva de disociación de la Hb-O_2

Aunque la P_B y la P_{O_2} ambiental descienden en un mismo porcentaje al aumentar la altitud, la saturación de O_2 de la hemoglobina en la sangre arterial desciende relativamente poco hasta una altitud de unos 3.000 m. El motivo es que a esta altitud la P_{O_2} arterial es de 60-70 mmHg, lo que corresponde al segmento relativamente plano de la curva de disociación de la Hb-O_2 (v. fig. 29-3), por lo que el contenido *arterial* de O_2 se ve poco afectado. Por tanto, las características de la Hb protegen el contenido arterial de O_2 a pesar de que existan reducciones moderadas de la P_{O_2}. A altitudes superiores, en las que el contenido arterial de O_2 desciende más bruscamente, se recomienda que los aviadores respiren O_2 suplementario.

Aunque la cantidad de O_2 en la sangre que sale del pulmón es importante, es aún más importante la cantidad de O_2 que absorben los tejidos sistémicos. Esta absorción es el producto del gasto cardíaco y la diferencia arteriovenosa (a-v) en el contenido en O_2 (v. ecuación 29-7). A nivel del mar la P_{O_2} arterial es de ~100 mmHg, que se corresponde con una saturación de la Hb del ~97,5%, mientras que la P_{O_2} en sangre venosa mixta es de ~40 mmHg, que se corresponde con una saturación de la Hb del ~75%. La diferencia entre el contenido arterial y venoso de O_2 es del ~22,5% de la

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N61-21 Protocolos de recompresión

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

Tratamiento de la Armada estadounidense, tabla 6: se comenta en la revisión realizada por Vann y colaboradores referida en la bibliografía siguiente (v. fig. 5); se suele usar para tratar la EDC tipo II. Otras tablas de la Armada describen protocolos de tratamiento para otras situaciones.

BIBLIOGRAFÍA

United States Navy: US Navy Diving Manual, 6th rev, vol 5, Diving Medicine and Recompression Chamber Operations. NAVSEA 0910-LP-106-0957. Washington, DC, Naval Sea Systems Command, 2008.

Vann RD, Butler FK, Mitchell SJ, Moon RE. Decompression illness. Lancet 2011;377:153-64.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

capacidad máxima de la Hb para transportar O_2. Sin embargo, a 3.000 m del altitud la Po_2 arterial desciende a ~60 mmHg, que puede corresponder a una saturación de la Hb de tan solo el 88%. Esta reducción del contenido de O_2 de la sangre se denomina **hipoxemia.** Si se asume que los demás factores no varían (p. ej., utilización de O_2 por los tejidos, hematocrito, niveles de 2,3-bifosfoglicerato, pH, gasto cardíaco), la diferencia a-v mixta en la saturación de la Hb seguirá siendo del 22,5%. Así, la sangre venosa mixta a 3.000 m debe tener una saturación de la Hb del 88% − 25% = 65,5%, que corresponde a una Po_2 de ~33 mmHg. Por consiguiente, la diferencia a-v en la *presión parcial* de O_2 es mucho mayor a nivel del mar (100 – 40 = 60 mmHg) que a 3.000 m (60 – 33 = 27 mmHg), a pesar de que la diferencia a-v en el *contenido* de O_2 sea la misma. La razón de esta discrepancia es que la curva de disociación de la Hb-O_2 tiene más pendiente en la zona cubierta por los valores de Po_2 a gran altitud. N61-22

A muy alta altitud entra en juego otro factor. La captación de O_2 por la sangre de los capilares pulmonares es más lenta a grandes altitudes, lo que refleja el menor gradiente de O_2 existente entre el alvéolo y la sangre (v. fig. 30-10*D*). A consecuencia de ello, a una altitud lo suficientemente elevada, sobre todo durante el ejercicio, el O_2 no es capaz de alcanzar el equilibrio de difusión entre el aire alveolar y la sangre de los capilares pulmonares en el momento en que la sangre llega al extremo del capilar. Por tanto, al aumentar la altitud no solo desciende la Po_2 alveolar (y, por tanto, la máxima Po_2 arterial alcanzable) de una forma predecible, sino que también baja la Po_2 arterial real en mayor medida, debido a que la sangre de los capilares pulmonares no consigue equilibrarse con el aire alveolar.

Durante los primeros días en altura aparecen ajustes como taquicardia e hiperventilación para compensar la hipoxemia

Una reducción de la Po_2 arterial estimula los quimiorreceptores periféricos (v. págs. 710-713), provocando un aumento inmediato de la ventilación, que tiene dos efectos. El primero es acercar la Po_2 alveolar (y, por tanto, la Po_2 arterial) a la Po_2 ambiental. El segundo es que la hiperventilación elimina CO_2, provocando una alcalosis respiratoria (v. pág. 680) que inhibe los quimiorreceptores periféricos, y sobre todo los centrales, reduciendo así el estímulo ventilatorio (v. págs. 709-717). De esta forma, la $\dot{V}_T$ durante una exposición brusca a una altitud de 4.500 m solo duplica la del nivel del mar, mientras que por sí misma la hipoxia habría producido una estimulación mucho mayor. El mayor estímulo ventilatorio que aparece en la exposición brusca a la altitud se acompaña de un aumento de la frecuencia cardíaca, tal vez debido a la mayor activación simpática asociada a la hipoxemia aguda (v. pág. 545). El aumento del gasto cardíaco resultante aumenta el aporte de O_2.

Entre los días y las semanas siguientes en que se permanece a una altura de 4.500 m, la **aclimatación** hace que la ventilación aumente de forma progresiva, tanto como aumentó durante la respuesta aguda. A consecuencia de ello, la Po_2 sigue subiendo y la Pco_2 sigue bajando. Se cree que son dos mecanismos los que provocan esta fase más lenta de aumento de la ventilación. El primero es que el pH del líquido cefalorraquídeo (LCR) disminuye, lo que contrarresta la alcalosis respiratoria inducida por el aumento de la ventilación, neutralizando así la inhibición de los quimiorreceptores centrales. Sin embargo, la secuencia temporal del descenso del pH del LCR no se corresponde exactamente con la del aumento de la ventilación. El pH en el lugar exacto donde se encuentran los quimiorreceptores centrales tal vez descienda siguiendo la cronología correcta. La hipoxia de larga duración parece aumentar la sensibilidad de los quimiorreceptores periféricos a la hipoxia, y este efecto parece explicar mejor la aclimatación.

En el segundo mecanismo de aclimatación los riñones responden a lo largo de varios días a la alcalosis respiratoria, disminuyendo el ritmo de secreción ácida (v. págs. 832-833), de forma que el pH de la sangre desciende hacia un nivel normal (compensación metabólica de la alcalosis respiratoria). Otro resultado de esta compensación es que el HCO_3^- no reabsorbido produce una diuresis osmótica y una orina alcalina. La consecuencia de reducir el pH tanto del LCR como del plasma es que se elimina parte de la inhibición provocada por el pH alcalino, permitiendo que la hipoxia estimule más la ventilación.

Un caso extremo de adaptación a las grandes alturas es el que se observa en las personas que escalan montañas muy altas. En 1981 un equipo de fisiólogos ascendió a la cima del Everest. Aunque durante el ascenso utilizaron O_2 suplementario, en la cima recogieron muestras de gas alveolar mientras respiraban aire ambiental, guardando el aire exhalado en un contenedor metálico al vacío. La Pco_2 alveolar en la cima era minúscula, de unos 7-8 mmHg, equivalentes al 20% del valor de 40 mmHg a nivel del mar. Por tanto, asumiendo una tasa de producción de CO_2 normal, la ventilación alveolar de los escaladores habría sido 5 veces mayor de lo normal (v. págs. 679-680). Dado que el trabajo realizado en la respiración forzada y el mayor gasto cardíaco en la cima (estimulados por la hipoxia) aumentaría considerablemente la producción de CO_2, el incremento de la ventilación alveolar debe haber sido mucho más del quíntuple.

La Po_2 alveolar de los escaladores en la cima del Everest era de ~28 mmHg, que es la mínima para aportar un contenido de O_2 arterial suficiente como para mantener las necesidades metabólicas en reposo en la cima. Sin embargo, el término *reposo* es engañoso, ya que el esfuerzo respiratorio y el gasto cardíaco se encuentran notablemente elevados.

Las adaptaciones a largo plazo a la altitud incluyen el aumento del hematocrito, de la capacidad de difusión pulmonar, de la capilaridad y de las enzimas oxidativas

Aunque el aumento de la ventilación y del gasto cardíaco ayuda a mantener el aporte de O_2 durante la hipoxia aguda, es muy costoso desde el punto de vista energético y no se puede mantener durante períodos prolongados. Al permanecer de forma prolongada a gran altitud, el descenso de la Po_2 arterial desencadena importantes adaptaciones que mejoran el aporte de O_2 a los tejidos a un coste mucho menor del exigido por las estrategias compensadoras a corto plazo. Muchas de estas adaptaciones están mediadas por un aumento del **factor inducible por hipoxia 1 (HIF-1),** un factor de transcripción que activa genes que participan en la eritropoyesis, la angiogénesis y otros procesos.

Hematocrito La masa de glóbulos rojos aumenta lentamente con una hipoxemia prolongada. La concentración de Hb en la sangre aumenta desde un nivel de 14-15 g/dl a nivel del mar hasta más de 18 g/dl y el hematocrito aumenta del 40-45% a más del 55%. Normalmente, el cuerpo regula la masa de glóbulos rojos para que se mantenga dentro de unos límites bastante estrictos. Sin embargo, la hipoxia renal y la noradrenalina estimulan la producción y liberación de **eritropoyetina (EPO)** por parte de las células similares a fibroblastos del riñón (v. págs. 431-433). La EPO es un factor de crecimiento que estimula la producción de proeritroblastos en la médula ósea y también favorece el desarrollo acelerado de glóbulos rojos a partir de sus células progenitoras. N18-2

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N61-22 Gradientes de P_{O_2} capilar-tisular

Colaboración de Arthur DuBois

La tensión de oxígeno (o presión parcial, P_{O_2}) en la sangre venosa mixta (una medida de la P_{O_2} media al final de los capilares) suele ser de 40 mmHg, suficiente para permitir que el O_2 difunda al interior de las células de los tejidos. Aunque las mitocondrias pueden reducir su consumo de O_2 hasta niveles muy bajos, el *gradiente radial de difusión de O_2* entre la sangre capilar y la superficie celular apenas es suficiente cuando la P_{O_2} de la sangre venosa mixta es ≤20 mmHg. La **acidosis láctica** sería un indicador de hipoxia tisular.

Se usan electrodos de oxígeno para medir la P_{O_2} en muestras de sangre arterial o venosa. La diferencia entre la P_{O_2} en la sangre arterial y la venosa mixta es una medida del *gradiente axial de O_2* medio a lo largo de los capilares sistémicos. Hay que tener en cuenta que los pulsioxímetros de dedal miden la saturación de la oxihemoglobina en la sangre *pulsátil* (es decir, arterial) que pasa por los tejidos del dedo (v. cuadro 29-2).

A gran altitud, el descenso de la P_{O_2} arterial produce una hiperventilación refleja que reduce la P_{CO_2} arterial y, por tanto, la tisular, aumentando la afinidad de la Hb por el oxígeno. Este efecto de Bohr (v. pág. 652) por sí solo reduciría aún más la P_{O_2} tisular. Por el contrario, al aumentar la P_{CO_2} tisular se incrementa la P_{O_2} tisular al desplazar el O_2 de la Hb.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Capacidad de difusión pulmonar La aclimatación a las grandes alturas también duplica o triplica la capacidad de difusión pulmonar (v. pág. 668). Gran parte de este aumento parece deberse al mayor volumen de sangre en los capilares pulmonares (v. pág. 664) y al aumento asociado del área de superficie capilar disponible para la difusión (v. pág. 661). Esta superficie se extiende más aún, ya que la hipoxia estimula un aumento en la profundidad de la inspiración. Por último, una hipertrofia del ventrículo derecho eleva la presión arterial pulmonar, incrementando la perfusión de las regiones pulmonares superiores (v. fig. 31-9).

Densidad de capilares La hipoxia provoca un marcado aumento de la vascularización de los tejidos. La **angiogénesis** tisular (v. págs. 481-482) se produce tras varios días de exposición a la hipoxia, desencadenada por factores de crecimiento liberados por los tejidos hipóxicos. Entre estos factores angiogénicos se encuentra el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), el factor de crecimiento fibroblástico (FGF) y la angiogenina.

Enzimas oxidativas La hipoxia favorece la expresión de enzimas oxidativas en las mitocondrias, mejorando así la capacidad de los tejidos para extraer el O_2 de la sangre (v. págs. 1220-1222). Por tanto, la aclimatación a las grandes alturas no solo aumenta el aporte de O_2 a la periferia, sino también la captación de O_2 por parte de los tejidos.

La gran altitud provoca síntomas leves en la mayoría de la gente y mal de montaña agudo o crónico en individuos susceptibles

Síntomas de hipoxia Las primeras pruebas documentadas de los efectos nocivos de la gran altitud se remontan al año 35 a. C., cuando los viajeros chinos llamaban al Himalaya «montañas del dolor de cabeza». La escalada recreativa se popularizó a mediados del siglo XIX y hoy en día, con los medios actuales de transporte, mucha gente puede viajar a estaciones de montaña. De hecho, se puede ascender de forma pasiva desde el nivel del mar hasta una gran altitud en cuestión de minutos (p. ej., en globo) u horas. Un ascenso rápido puede precipitar una serie de *síntomas* relativamente *leves:* mareo, fatiga, cefalea, náuseas y un deterioro cognitivo progresivo. Estos efectos desagradables de la hipoxia aguda se incrementan al aumentar la altitud. En algunas personas pueden aparecer a tan solo 2.100 m de altitud y en la mayoría de la gente aparecen a más de 3.500 m de altitud. Al principio, estos síntomas reflejan una respuesta inadecuada (hiperventilación compensadora) a la hipoxemia que provoca un aporte insuficiente de O_2 al cerebro. A largo plazo los síntomas pueden deberse a un *edema cerebral* leve, probablemente debido a la dilatación de las arteriolas cerebrales con el consiguiente aumento de la presión de filtración capilar y una mayor trasudación (v. pág. 468).

Mal de montaña agudo Algunas personas que ascienden muy deprisa a altitudes aparentemente moderadas como 3.000 o 3.500 m desarrollan mal de montaña agudo (MMA). Los síntomas que aparecen son más graves que los descritos en el párrafo anterior, e incluyen cefalea, fatiga, vértigo, disnea, trastornos del sueño, edema periférico, náuseas y vómitos. Los síntomas suelen desarrollarse el primer día y duran entre 3 y 5 días. El principal problema en el MMA es la hipoxia, y los síntomas probablemente tienen su origen en dos causas. Se cree que la primera es un **edema cerebral** progresivo y más grave. La segunda causa de los síntomas es el **edema pulmonar,** que se produce por la vasoconstricción pulmonar inducida por la hipoxia (v. pág. 687), que a su vez aumenta la resistencia vascular pulmonar total, la presión capilar pulmonar y la trasudación. Algunas personas presentan una respuesta vascular pulmonar exagerada a la hipoxia, por lo que son especialmente susceptibles al MMA. El edema cerebral o pulmonar puede ser fatal si la exposición a la hipoxia no se revierte inmediatamente, primero respirando O_2 suplementario y luego haciendo que el individuo descienda de la gran altitud.

Aunque el hecho de estar en buena forma física protege en cierta medida frente al MMA, el factor más importante es una diferencia constitucional no definida. Las personas menos propensas a desarrollar los síntomas ventilan más como respuesta a la hipoxia, y por tanto tienden a tener una mayor P_{O_2} y una menor P_{CO_2}. La mayor P_{O_2} y la menor P_{CO_2} hacen que se produzca una menor vasodilatación cerebral, y cuanto más alta sea la P_{O_2} menor será la vasoconstricción pulmonar. N61-23

Mal de montaña crónico Puede aparecer un mal de montaña crónico después de haber vivido durante un tiempo prolongado a gran altitud. La causa de este trastorno es un exceso de producción de glóbulos rojos como respuesta exagerada a la hipoxia. En estas condiciones el hematocrito puede superar el 60% **(policitemia),** lo que aumenta considerablemente la viscosidad de la sangre y la resistencia vascular, con el consiguiente riesgo de trombosis intravascular. La combinación de la vasoconstricción pulmonar hipóxica y la mayor viscosidad de la sangre es especialmente onerosa para la mitad derecha del corazón, que experimenta un aumento de la carga considerable. Estas situaciones acaban provocando una *insuficiencia cardíaca congestiva* del ventrículo derecho. N61-23

FISIOLOGÍA DE LA AVIACIÓN Y DEL ESPACIO

La aceleración en una dirección desplaza el volumen de sangre en la dirección opuesta

Para acelerar un cohete desde el estado de reposo hay que aplicar la suficiente fuerza como para vencer su fuerza de inercia (es decir, su peso, el producto de su masa y la aceleración causada por la gravedad), así como las fuerzas de fricción del entorno. Este requisito es simplemente una forma distinta de formular la *segunda ley* de Newton del movimiento. N61-10 Cuando el cohete acelera en sentido vertical, los astronautas que se encuentran en su interior experimentan una *fuerza* de inercia *G* (v. pág. 1225) o, como establece la *tercera ley* de Newton, una fuerza que presiona a los astronautas contra los asientos en dirección contraria a la de la aceleración del cohete.

Antes de despegar el astronauta solo experimenta la fuerza de la gravedad, +1G. Cuando el cohete despega del suelo el astronauta está sometido a fuerzas G mayores. En los primeros cohetes los astronautas a veces experimentaban fuerzas de hasta +10G. Las fuerzas G máximas en el transbordador espacial solo alcanzaban alrededor de +4G (fig. 61-7). De forma similar, los pilotos de aeronaves de alto rendimiento experimentan fuerzas G *positivas* al salir de una maniobra en picado, y todos hemos sufrido fuerzas G *negativas* al viajar en un avión que atraviesa turbulencias, pierde altitud súbitamente y nos levanta del asiento. Aunque las fuerzas G a menudo pueden tener efectos importantes sobre los pilotos de aeronaves, los astronautas solo se ven afectados durante las fases de despegue y de regreso del vuelo espacial. Para asegurarse de que la influencia de los efectos de la aceleración sobre la función corporal sea mínima los astronautas se sientan con la espalda

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N61-23 Enfermedades de las grandes altitudes

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

Para saber más sobre el **mal de montaña agudo (MMA),** el **edema cerebral de altura (ECA)** y el **edema pulmonar de altura (EPA)** visite http://www.everestnews.com/stories2005/illness01112005.htm (consultada en febrero de 2015).

Para saber más sobre el mal de montaña crónico (MMC) consulte los artículos de León-Velarde y colaboradores (la versión de consenso) y de Zubieta-Castillo y colaboradores (un punto de vista alternativo).

BIBLIOGRAFÍA

León-Velarde F, Maggiorini M, Reeves JT, et al. Consensus statement on chronic and subacute high altitude diseases. High Alt Med Biol 2005;6:147-57.

Zubieta-Castillo G Sr, Zubieta-Calleja G Jr, Zubieta-Calleja L. Chronic mountain sickness: The reaction of physical disorders to chronic hypoxia. J Physiol Pharmacol 2006;57(Suppl 4):431-42.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

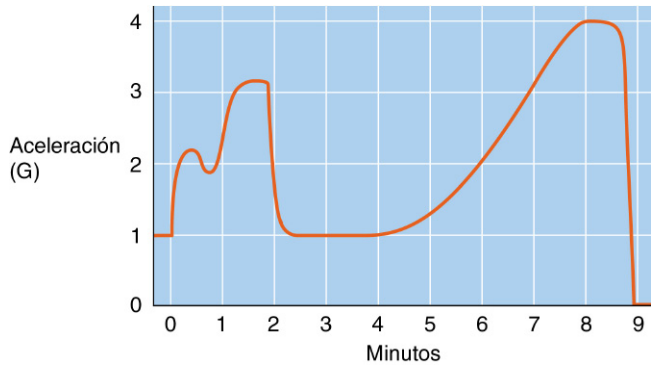


Figura 61-7 Fuerzas G durante el ascenso al espacio en la lanzadera espacial. Antes del despegue los astronautas experimentan +1G, la aceleración debida a la gravedad de la Tierra. Tras el despegue el combustible sólido arde durante unos 2 minutos, durante los cuales la fuerza G aumenta hasta más de +3G. Tras la combustión la fuerza G vuelve a descender a +1G. A partir de ahí el motor principal aumenta gradualmente la fuerza G hasta alrededor de +4G antes de alcanzar su límite. Estos datos sobre la fuerza G se midieron en una centrífuga humana imitando el perfil de un lanzamiento. (Datos de Buckey JC, Goble RL, Blomqvist CG: A new device for continuous ambulatory central venous pressure measurement. Med Instrum 21:238-243, 1987.)

perpendicular a la dirección de la fuerza de aceleración, de modo que la fuerza G actúa atravesando el pecho desde delante hacia atrás. N61-24

Las fuerzas G propulsan los tejidos del cuerpo en la dirección contraria a la de la aceleración; estas fuerzas comprimen las partes blandas contra los elementos estructurales subyacentes (p. ej., hueso) o alejan estos tejidos de los elementos estructurales suprayacentes. Además, las fuerzas G tienden a desplazar el volumen de la sangre, alejándolo de la dirección de la aceleración, añadiéndose así a las otras fuerzas que determinan la presión arterial (v. pág. 414).

En los aviones de alto rendimiento, los rápidos movimientos asociados a cambios en la dirección del vuelo o en la altitud producen fuerzas G de una magnitud considerable durante varios minutos, superando los 8G. Incluso en aviones relativamente primitivos las maniobras acrobáticas pueden desplazar el volumen de sangre, alejándolo de la cabeza y provocando reducciones transitorias del flujo cerebral y del aporte de O_2. Si estas reducciones son lo suficientemente importantes pueden producir pérdida de consciencia. Los primeros indicios de este hecho son la contracción del campo visual (es decir, pérdida de la visión periférica) y la pérdida de la percepción del color al verse la retina privada de O_2, un fenómeno llamado ***gray-out*** (visión en gris). El término ***blackout*** (desvanecimiento) describe la pérdida total de consciencia que se produce durante una aceleración que dura entre decenas de segundos y minutos. Los pilotos que presentan *gray-out* o *blackout* se exponen a un grave peligro. Ya en la Segunda Guerra Mundial los pilotos de combate utilizaban trajes anti-G que aplicaban una contrapresión en los miembros inferiores durante las ajustadas maniobras repetitivas realizadas en los combates aéreos. La contrapresión se oponía a la acumulación de sangre en las extremidades y mantenía el llenado cardíaco, el gasto cardíaco y el flujo de sangre al cerebro dentro de unos niveles suficientes, evitando así la tendencia al *gray-out*.

La ingravidez produce un desplazamiento cefálico del volumen de sangre y un aumento de la diuresis

Un astronauta dentro de una nave espacial en órbita experimenta ingravidez, un estado de fuerza G cercana a cero, también llamado ambiente **microgravitatorio.** Aunque un astronauta a una altitud de 200 km sigue experimentando aproximadamente el 94% de la fuerza gravitacional de la Tierra a nivel del mar (es decir, el astronauta posee peso), la fuerza centrífuga de la trayectoria orbitaria de la nave contrarresta la fuerza gravitacional terrestre, por lo que el astronauta no experimenta ninguna fuerza de aceleración neta y tiene la sensación de no pesar. No obstante, esta ingravidez difiere de la verdadera gravedad cero existente en el «espacio exterior».

Estamos adaptados para vivir a +1G, y el tono de las arteriolas de los miembros inferiores evita que la sangre se remanse en los vasos de capacitancia, garantizando un retorno venoso adecuado a la parte derecha del corazón (v. pág. 576). Los efectos agudos de la microgravedad sobre el sistema circulatorio son exactamente los que cabría esperar de un sistema diseñado para oponerse al efecto de la gravedad en una persona que permanece de pie: el volumen sanguíneo se redistribuye en dirección cefálica. Este desplazamiento del volumen de sangre (que lo aleja de los vasos de capacitancia de las piernas) expande el **volumen sanguíneo central,** aumentando la precarga cardíaca y la filtración de agua del plasma hacia el espacio intersticial de la zona facial. El edema resultante explica el aspecto facial abotargado que presentan los astronautas en microgravedad a las 24 horas del lanzamiento. Partiendo de este análisis podría pensarse que la **presión venosa central (PVC)** es mayor en el espacio; sin embargo, esta predicción ha resultado difícil de comprobar.

En estudios de laboratorio en los que se mantiene la cabeza inclinada por debajo del resto del cuerpo (un modelo que intenta imitar la exposición a la microgravedad), el desplazamiento cefálico del volumen sanguíneo produce el previsible aumento de la PVC y las rápidas respuestas reflejas a la aparente sobrecarga de volumen. En primer lugar, la mayor distensión de la aurícula derecha provoca la liberación del **péptido natriurético auricular** (**ANP;** v. pág. 547). En segundo lugar, la estimulación de los barorreceptores de baja presión inhibe la secreción de **hormona antidiurética,** o arginina-vasopresina (v. pág. 547) en la hipófisis posterior. Estos dos acontecimientos aumentan la excreción de agua y sal por los riñones (v. págs. 838-840), lo que tiende a corregir la sobrecarga de volumen percibida, y explica la tendencia de los astronautas a estar relativamente poco hidratados durante los vuelos espaciales.

En las naves espaciales en órbita el desplazamiento craneal del volumen sanguíneo, aun sin que aumente la PVC, produce un pequeño incremento de la presión arterial cerebral y, por tanto, del flujo sanguíneo cerebral. Estas alteraciones regionales del volumen y flujo sanguíneo no afectan de forma considerable a la resistencia periférica *total* en el espacio. Por tanto, la presión arterial media y el gasto cardíaco no difieren significativamente de sus valores en la superficie terrestre.

Los viajes espaciales provocan mareo cinético y reducen la masa muscular y ósea

A pesar de entrenarse (p. ej., en simuladores tridimensionales de movimiento), más de la mitad de los astronautas sufren mareo cinético en los primeros días que pasan en microgravedad. El **mareo cinético** (es decir, náuseas y vómitos) se produce debido a que el cerebro recibe informaciones sensoriales contradictorias acerca de la posición del cuerpo. En los viajes espaciales el mareo cinético se debe a la alteración de la estimulación inercial del sistema vestibular en ausencia de fuerzas gravitatorias normales. Casi todos los casos de mareo cinético se resuelven en las primeras 96 horas de exposición a la microgravedad, ya que el sistema vestibular o el SNC se adaptan a los nuevos datos que les llegan.

El aumento del flujo y volumen de sangre cerebral en la microgravedad, junto con la mayor filtración capilar de líquido procedente del espacio intravascular, contribuye a una mayor incidencia

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N61-24 Efectos de la aceleración sobre los astronautas

Colaboración de Arthur DuBois

Si nos sentamos en una centrífuga humana con una aceleración dirigida de la cabeza hacia los pies y el asiento es empujado en sentido cefálico por la misma fuerza, la sangre abandonará nuestra cabeza y perderíamos el conocimiento a +4G. Los pilotos de combate llevan unos ceñidos pantalones que contienen cámaras de aire hinchadas para mantener la circulación, lo que amplía la tolerancia a +2G adicionales. Algunos pilotos pueden soportar hasta +8G o +9G al trazar una curva cerrada, haciendo fuerza para provocar una vasoconstricción. Los astronautas, al despegar o aterrizar, se tumban en sentido transversal a la aceleración o deceleración para poder tolerar hasta 9G. Sin embargo, por encima de 10G apenas pueden mover la pared torácica para respirar.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

de cefalea, náuseas y mareo cinético, al menos en el período de transición a la microgravedad. Estos síntomas disminuyen el rendimiento, por lo que los astronautas intentan minimizar estos efectos limitando la ingesta de agua antes del lanzamiento.

Se producen otros muchos cambios durante una estancia prolongada en microgravedad, la mayor parte de los cuales se relacionan con que en el espacio el trabajo aeróbico es mucho menor, ya que la fuerza de la gravedad no se opone a la contracción muscular. Las principales alteraciones fisiológicas que aparecen son la reducción del contenido en agua del cuerpo, del volumen plasmático y de los glóbulos rojos, de los depósitos de nitrógeno en todo el cuerpo, de la masa muscular y del calcio y fósforo totales del cuerpo (que se asocian a la pérdida de masa ósea). Se piensa que la pérdida ósea es continua durante el tiempo que se permanece en un ambiente de ingravidez, mientras que los otros cambios solo se producen durante las primeras semanas en el espacio. La reducción del volumen plasmático y de glóbulos rojos provoca un marcado descenso del gasto cardíaco *máximo* (v. págs. 1214-1215), que determina la potencia aeróbica máxima. La reducción de masa muscular disminuye la fuerza máxima que puede desarrollar el músculo. De forma similar, la reducción de masa ósea disminuye la fuerza del hueso. Aunque estos cambios constituyen adaptaciones adecuadas a un ambiente de microgravedad, en el que una gran fuerza y una elevada capacidad aeróbica tienen poco valor intrínseco, son claramente desfavorables al volver a la superficie terrestre. El encamamiento prolongado imita la ingravidez al provocar que los huesos pierdan calcio y que los músculos pierdan proteínas.

El ejercicio compensa parcialmente el desacondicionamiento muscular producido durante el viaje espacial

La aplicación intermitente de una carga sobre los músculos, los huesos y el sistema cardiovascular evita (hasta cierto punto) los efectos de los viajes espaciales que producen el *desacondicionamiento* físico sobre la masa muscular y el rendimiento. Los astronautas utilizan cuerdas elásticas y bicicletas estáticas ergométricas (es decir, que miden el trabajo realizado) para obtener una resistencia contra la que ejercer una fuerza. El programa de ejercicio más eficaz parece ser caminar sobre una cinta accionada por un motor con la parte inferior del cuerpo encerrada en una **cámara de presión negativa.** Al reducir la presión de la cámara a 100 mmHg por debajo de la presión ambiental se crean diferencias de presión transmural a través de los vasos sanguíneos de los pies, semejantes a las diferencias de presión que se producen al permanecer de pie sobre la superficie terrestre. Sin embargo, este dispositivo provoca unas diferencias de presión transmural excesivas cerca de la cintura. Por este motivo, los astronautas también se ponen unos pantalones de presión positiva que comprimen los tejidos en 70 mmHg al nivel de la cintura y reducen la compresión de forma progresiva hasta llegar a 0 mmHg a la altura de los pies. El efecto neto de la cámara de presión negativa y los pantalones de presión positiva gradual es crear un gradiente fisiológico de presiones transmurales que vaya desde los dedos de los pies hasta la cintura y que atraviese los vasos sanguíneos de la mitad inferior del cuerpo. La actividad aeróbica, el impacto de los pies sobre la cinta de correr y la generación de gradientes de presión transmural fisiológicos parecen ser suficiente para simular el ejercicio a +1G. Este programa puede reducir o incluso eliminar los efectos desacondicionantes de los viajes espaciales.

El regreso a la Tierra requiere unas medidas especiales para mantener la presión arterial

Los problemas asociados al regreso reflejan el retorno a la gravedad completa de la superficie terrestre. Los efectos más impactantes son los debidos al menor volumen sanguíneo y al menor tono de los vasos de las piernas. Ambos factores contribuyen a reducciones en la precarga cardíaca, la tolerancia ortostática y la capacidad de ejercicio. Es una práctica habitual evitar que el público pueda ver a los astronautas justo después de su regreso a la superficie terrestre hasta que hayan recuperado una buena respuesta ortostática.

En los últimos años los astronautas han utilizado varias estrategias justo antes del regreso para contrarrestar las adaptaciones a la microgravedad. La medida frente a la intolerancia ortostática es la reposición del volumen sanguíneo antes del regreso. Una forma de atenuar la reducción del volumen sanguíneo producida en el viaje espacial es realizar un programa de ejercicios. Incluso un período breve (p. ej., 30 minutos) de ejercicio intenso expande el contenido en albúmina del plasma (v. pág. 1220), elevando la presión oncótica plasmática y el volumen plasmático un 10% en 24 horas. El problema de estos programas de ejercicios son las dificultades logísticas y la falta de motivación por parte de los astronautas. Una segunda forma de minimizar el volumen sanguíneo reducido es aumentar el consumo de sal y líquidos. Sin embargo, se ha visto que esta práctica es difícil de llevar a cabo, dado el aumento consiguiente de la diuresis. En la actualidad se forma a los astronautas acerca de los efectos de los viajes espaciales prolongados y se les mantiene en observación continua tras su regreso hasta que recuperan una respuesta ortostática normal. Esto suele suceder al cabo de varias horas o, como mucho, un día tras el regreso.

BIBLIOGRAFÍA

La lista de referencias está disponible en www.StudentConsult.com.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

BIBLIOGRAFÍA

Libros y revisiones

Bunn HF, Poyton RO. Oxygen sensing and molecular adaptation to hypoxia. Physiol Rev 1996;76:839-85.

Crystal RG, West JB. The Lung. New York: Raven Press; 1991.

Duffner GJ. Medical problems involved in underwater compression and decompression. Ciba Clin Symp 1958;10:99-117.

Krakauer J. Into Thin Air. New York: Anchor Books/Doubleday; 1997.

Monge C. Chronic mountain sickness. Physiol Rev 1943;23: 166-84.

Vann RD, Butler FK, Mitchell SJ, Moon RE. Decompression illness. Lancet 2011;377:153-64.

West JB. Man in space. News Physiol Sci 1986;1:189-92.

Artículos de revista

Cain SM, Dunn JE II. Low doses of acetazolamide to aid the accommodation of men to altitude. J Appl Physiol 1966;21:1195-200.

Schoene RB, Lahiri S, Hackett PH, et al. Relationship of hypoxic ventilatory response to exercise performance on Mount Everest. J Appl Physiol 1984;56:1478-83.

West JB. Human physiology at extreme altitudes on Mount Everest. Science 1984;223:784-8.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

CAPÍTULO 62

FISIOLOGÍA DEL ENVEJECIMIENTO

Edward J. Masoro

Sorprendentemente, la ciencia biomédica presta muy poca atención al notable cambio en la biología humana sucedido durante el siglo XX: el marcado aumento de la **esperanza de vida** de los humanos N62-1 en los países desarrollados. La esperanza de vida es la estimación de la duración media de la vida de las personas nacidas en un año natural determinado (p. ej., 1984) o que tienen una edad concreta (p. ej., 30 años), calculada a partir de las características de la mortalidad en toda la población en un año particular (p. ej., 2016). En Estados Unidos la esperanza de vida de los hombres ha ido aumentando progresivamente de los 47,9 años en 1900 a 76,4 años en 2012, y la de las mujeres ha pasado de 50,7 años en 1900 a 81,2 años en 2012. N62-2

CONCEPTOS REFERENTES AL ENVEJECIMIENTO

Durante el siglo XX, la estructura de la población de los países desarrollados se desplazó hacia los individuos de más edad

En 1900 el porcentaje de estadounidenses de 65 años o más era tan solo el 4%; en 2000 era el 12,4%. Se prevé que continúe esta tendencia en la estructura de edades (fig. 62.1). Además, dado que las mujeres tienen una mayor esperanza de vida, constituían el 70,5% de la población de más de 80 años en 1990 en los países desarrollados.

El cambio en la estructura por edades de la población estadounidense durante el siglo XX se debió solo en una pequeña parte al aumento de la esperanza de vida al nacer. Fue más importante la reducción progresiva de la tasa de natalidad. A consecuencia de ello, los ancianos representan una fracción cada vez mayor de la población, sobre todo en los países desarrollados. Ciertamente, en la figura 62-1 se aprecia claramente el efecto sobre la estructura de la población que produjo la generación nacida durante la explosión de natalidad *(baby boom)* surgida tras la Segunda Guerra Mundial. Si las tasas de natalidad no descienden mucho más, los cambios futuros en la estructura por edades de la población estadounidense dependerán principalmente de un mayor aumento de la esperanza de vida. N62-3

La definición, la incidencia y la medición del envejecimiento son temas fundamentales aunque controvertidos

La **edad** de un organismo suele referirse a la duración del tiempo durante el cual ha existido el individuo. Los biogerontólogos y el público en general usan la palabra envejecimiento (*aging* en inglés) para referirse al proceso de la **senectud.** Por ejemplo, decimos que una persona no aparenta su edad, una expresión que indica que los procesos de la senectud parecen suceder más lentamente en esa persona. El **envejecimiento** (sinónimo de senectud que se utilizará en este capítulo) *son los cambios producidos por el deterioro progresivo durante la etapa adulta de la vida, que son la base de una susceptibilidad cada vez mayor a los retos a los que se enfrenta el organismo, y que por tanto reducen la capacidad de supervivencia del organismo.*

Los biogerontólogos diferencian entre **edad biológica** y **edad cronológica.** Aunque podamos reconocer fácilmente la edad biológica de los miembros de nuestra familia, amigos y mascotas, sería útil disponer de una medida cuantitativa del ritmo de envejecimiento de un *individuo.* En principio, los **biomarcadores de envejecimiento** (los cambios morfológicos y funcionales que suceden con el tiempo en el organismo adulto) podrían servir como medida del deterioro senil. Por desgracia, aún no se ha establecido un conjunto consensuado de biomarcadores de envejecimiento, por lo que actualmente es imposible cuantificar el envejecimiento de los individuos.

Aunque es difícil medir el envejecimiento de los *individuos,* desde hace mucho se ha podido medir el ritmo al que envejecen las *poblaciones.* En 1825, Benjamin Gompertz, un actuario británico, publicó un artículo sobre la **tasa de mortalidad específica por edades,** es decir, el porcentaje de la población incluida en un intervalo de edad (p. ej., 60 a 61 años) que muere durante ese intervalo de edad. En la población británica Gompertz descubrió que, tras el inicio de la vida adulta, la tasa de mortalidad específica por edades aumenta exponencialmente al aumentar la edad del adulto. Esto mismo sucede en otras poblaciones humanas (fig. 62-2) y en muchas poblaciones de animales. Basándose en el supuesto de que la tasa de mortalidad refleja la vulnerabilidad producida por la senectud, se ha aceptado de forma general que la pendiente de la curva de la figura 62-2 refleja la tasa de envejecimiento de la población. Aunque durante mucho tiempo se han considerado los análisis gompertzianos y otros análisis relacionados como el patrón de referencia para medir el envejecimiento de la población, algunos biogerontólogos se han opuesto a este método.

El envejecimiento es un rasgo evolutivo

La mayoría de los biólogos evolutivos ya no aceptan la creencia, en su momento popular, de que el envejecimiento es una adaptación evolutiva con un programa genético similar al que existe para el desarrollo. El punto de vista actual defiende que el envejecimiento ha evolucionado por defecto a consecuencia de la ausencia de **fuerzas de selección natural** que, de existir, habrían eliminado las mutaciones que promueven la senectud. Por ejemplo, consideremos una cohorte de una especie que alcanza la madurez reproductiva a la edad X. A esa edad, todos los miembros de la cohorte se dedicarán a generar una descendencia. Además, supongamos que esa especie evoluciona en un entorno hostil, lo cual es el caso de la mayoría

© 2017. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N62-1 Esperanza de vida

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

Los datos sobre esperanza de vida en humanos (como los que se mencionan en los primeros párrafos de este capítulo) se calculan a partir de los datos de mortalidad de un año concreto (p. ej., 2002); es decir, se obtienen las edades de todas las personas que han muerto en un año concreto. Es importante destacar que algunos de los individuos que murieron en 2002 habían nacido en 2002, mientras que otros nacieron en 1900. El primer paso para determinar la esperanza de vida es utilizar los datos de mortalidad de 2002, por ejemplo, para calcular las tasas de mortalidad específicas por edades, a partir de las cuales se pueden obtener otros datos estadísticos. Por ejemplo, se puede calcular la esperanza de vida para una edad específica. La **esperanza de vida al nacer** en 2002 en Estados Unidos era de 74,5 años para los hombres y de 79,9 años para las mujeres. Sin embargo, según los datos de 2012, la esperanza de vida al nacer en Estados Unidos ya ha aumentado a 76,4 años para los hombres y 81,2 para las mujeres. Evidentemente, estas esperanzas de vida no son predicciones acerca de cuánto va a vivir una persona que hoy está viva, sino que son tasas de mortalidad detenidas en el tiempo.

Otra forma de abordar el problema es analizar una **cohorte extinta,** como la de los nacidos en el año 1800. En función de la edad a la que fallecieron los miembros de esta cohorte podríamos calcular la verdadera esperanza de vida de los que nacieron en el año 1800. Hay que señalar que es imposible (hoy) predecir la verdadera esperanza de vida de los nacidos en el año 2000, ya que esta cohorte no se encuentra extinta.

BIBLIOGRAFÍA

Arias E. United States life tables, 2004. Natl Vital Stat Rep 2007;56(9):1-40. http://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr56/nvsr56_09.pdf. Consultada el 16 de julio de 2015.

Heron MP, Hoyert DL, Murphy SL, et al. Deaths: Final data for 2006. Natl Vital Stat Rep 2009;57(14):1-135. http://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr57/nvsr57_14.pdf. Consultada el 16 de julio de 2015.

Wikipedia. s.v. Life expectancy. Última modificación el 15 de julio de 2015. http://en.wikipedia.org/wiki/Life_expectancy. Consultada el 16 de julio de 2015.

N62-2 Instituto Nacional del Envejecimiento

Colaboración de Edward Masoro

Como respuesta al aumento de la esperanza de vida, Estados Unidos fundó en 1974 el Instituto Nacional del Envejecimiento (NIA) como parte de los National Institutes of Health. El NIA ha ejercido una enorme influencia en Estados Unidos y el resto del mundo al promover la investigación del envejecimiento y el desarrollo de la medicina geriátrica.

N62-3 Impacto socioeconómico del envejecimiento de la población

Colaboración de Edward Masoro

Existe cierta preocupación acerca de que el porcentaje cada vez mayor de la población de más de 65 años pueda tener un impacto socioeconómico negativo. Parte del posible problema es cultural, en el sentido de que los individuos esperan jubilarse alrededor de los 65 años. Además, al envejecer se produce un deterioro progresivo de la capacidad fisiológica y hay una mayor prevalencia de enfermedades asociadas a la edad. Así, a edades avanzadas los individuos necesitan más ayudas en su vida diaria y más asistencia sanitaria. En Estados Unidos, los ingresos hospitalarios en 1993 de mayores de 65 años fueron más del doble de los ingresos de personas entre 45 y 64 años.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

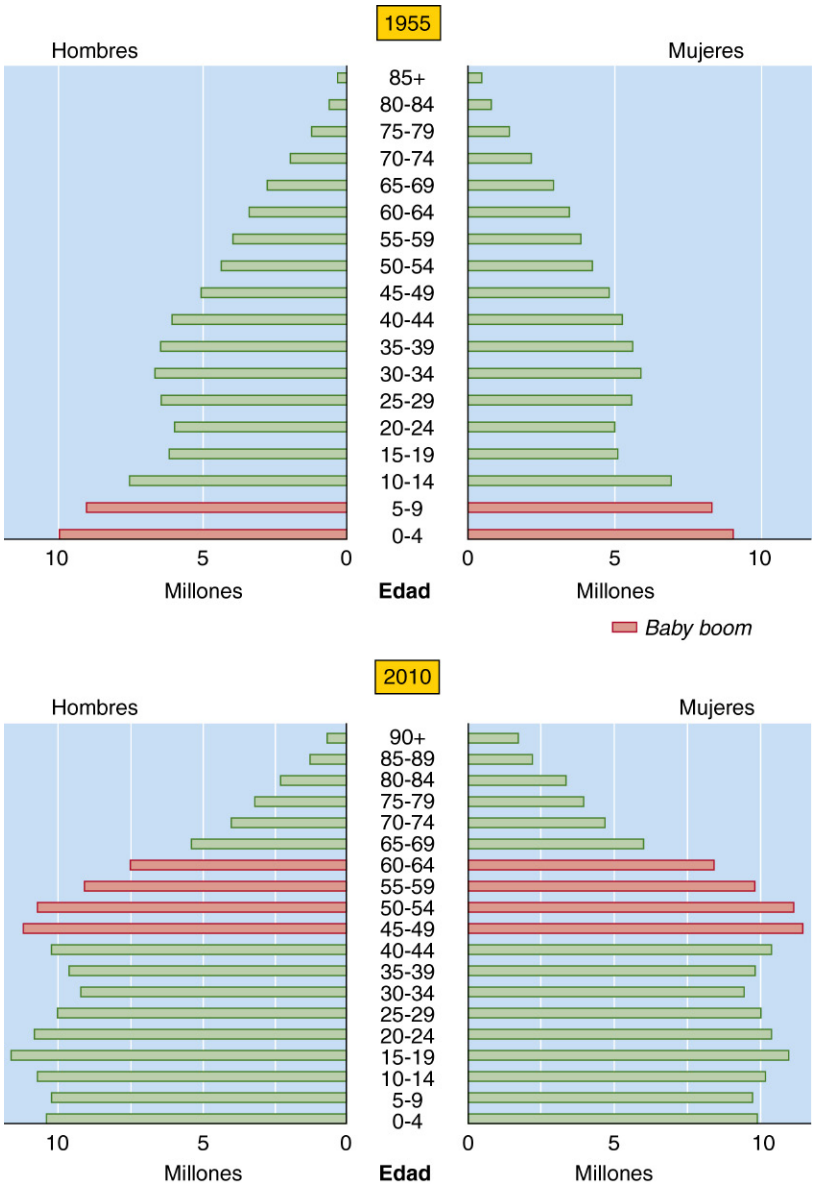


Figura 62-1 Estructura por edades de la población de Estados Unidos en 1955 y estructura prevista para 2010. (De Tauber C: Sixty-five Plus in America. Washington, DC. US Bureau of the Census, 1992; revisado en 1993.)

de las especies. A medida que la edad de esta cohorte aumenta a partir de X, cada vez sobrevivirán menos miembros, de forma que todos los miembros de la cohorte morirán antes de que aparezca la senectud. En esta cohorte, los genes que promueven acciones nocivas y que se expresan solo a edades avanzadas no estarían sujetos a la selección natural. Si ahora desplazamos la descendencia de la cohorte a un ambiente altamente protegido, muchos de ellos llegarán a vivir hasta una edad a la que los genes deletéreos podrán expresar sus efectos, surgiendo así el **fenotipo del envejecimiento.** Este concepto general ha llevado a los biólogos a proponer tres mecanismos genéticos que se comentan en los apartados siguientes. Estos mecanismos no son mutuamente excluyentes, y todos ellos están respaldados por estudios experimentales.

En 1952, Peter Medawar N62-4 propuso una variante del modelo anterior, que ahora se denomina **mecanismo de acumulación de mutaciones.** Sostenía que la mayoría de las mutaciones deletéreas que tienen lugar en los gametos harán que la descendencia sea defectuosa durante la mayor parte de su vida y que la selección natural elimina estos genes de la población. Sin embargo, una pequeña cantidad de los genes mutantes no ejercerá sus efectos deletéreos hasta edades avanzadas, y la selección natural no sería capaz de eliminar dichos genes.

George Williams propuso otra variante en 1957. Enunció el postulado de que los genes que ejercen acciones deletéreas al final de la vida en realidad mejoran el estado físico evolutivo al comienzo de la vida adulta. La selección natural favorece enormemente estos alelos porque promueven la capacidad del adulto joven para generar descendencia y porque tienen un impacto negativo solo después de haberse reproducido: esta es la teoría de la **pleiotropía antagónica.** Desde este punto de vista, el envejecimiento es un subproducto de la selección natural.

En 1977, Tom Kirkwood propuso la **teoría del soma perecedero,** según la cual la función vital fundamental de los organismos es crear descendencia. La selección natural distribuiría el uso de la

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N62-4 Peter Medawar

Para obtener más información sobre Peter Medawar y su trabajo sobre la tolerancia inmunitaria adquirida, por el que compartió un Premio Nobel, consulte http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1960/medawar-facts.html (consultada en febrero de 2015).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

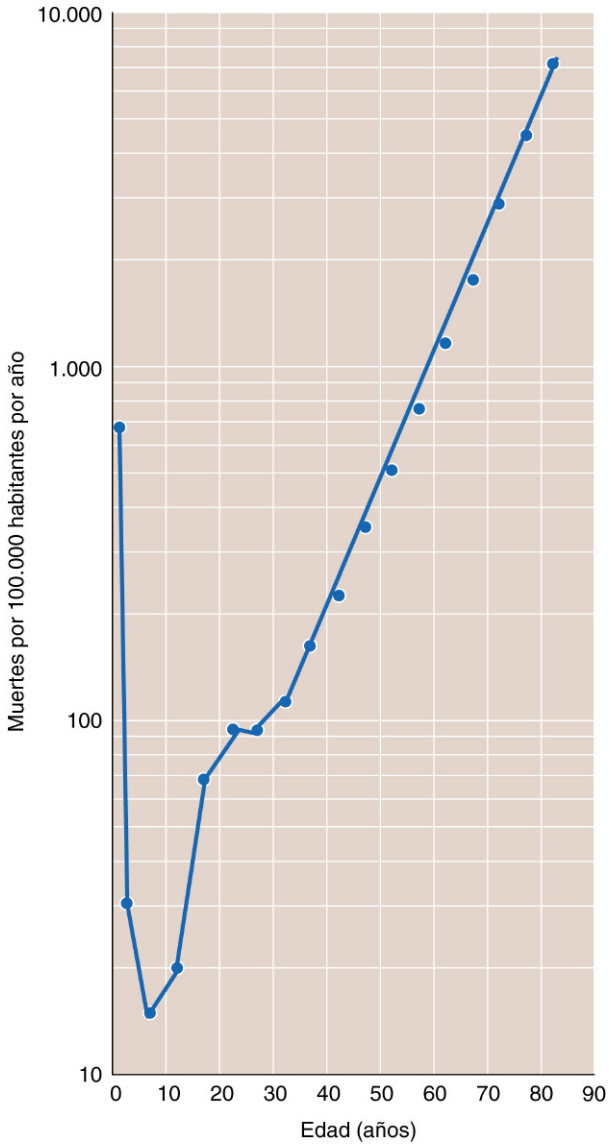


Figura 62-2 Mortalidad específica por edades de la población estadounidense (hombres y mujeres) para el año 2002. Los datos son previsiones realizadas a partir del censo estadounidense de 2000.

energía disponible entre la reproducción y el mantenimiento del cuerpo (es decir, somático) para maximizar el tiempo durante el cual el individuo puede reproducirse. A consecuencia de ello, hay menos energía disponible para el mantenimiento somático de la que sería necesaria para sobrevivir de forma indefinida. Esta teoría también propone que un entorno hostil aumenta la proporción de energía gastada en la reproducción, dejando una fracción menor para el mantenimiento somático.

Los estudios sobre el envejecimiento humano pueden ser transversales o longitudinales

La medición de los efectos del envejecimiento sobre la fisiología humana plantea una dificultad a los investigadores: la duración de la vida de los sujetos es mayor que la vida científica del investigador.

Diseño transversal La forma habitual de abordar la dificultad mencionada es un diseño transversal, en el que los investigadores estudian cohortes con distintos rangos de edad (p. ej., entre 20 y 29 años, entre 30 y 39 años) durante un breve período de tiempo (p. ej., un año natural). Sin embargo, este diseño presenta dos posibles factores de confusión. Uno es el **efecto cohorte;** es decir, diferentes cohortes tendrán diferentes interacciones con su entorno. Por ejemplo, en estudios sobre los efectos del envejecimiento sobre la capacidad cognitiva, un factor de confusión podría ser que las cohortes más jóvenes se hubieran beneficiado de un grado educativo relativamente superior. Si es consciente de un posible factor de confusión, el investigador puede modificar el diseño del estudio para evitarlo.

El segundo factor de confusión posible es la **mortalidad selectiva:** los individuos con factores de riesgo para padecer enfermedades que provocan la muerte a una edad relativamente menor están insuficientemente representados en los grupos de mayor edad. Por ejemplo, en un estudio sobre el efecto de la edad sobre las lipoproteínas plasmáticas, la mortalidad a una edad temprana por trastornos cardiovasculares eliminaría de forma preferente a los individuos con niveles más altos de lipoproteínas de baja densidad.

Diseño longitudinal Para evitar los factores de confusión que pueden darse en los diseños transversales, los investigadores pueden estudiar repetidamente a un sujeto a lo largo de una parte significativa de su vida. Sin embargo, este estudio longitudinal plantea otros problemas. Los estudios longitudinales a largo plazo requieren una estructura organizativa especial que sobreviva a un investigador individual, para garantizar que se complete el estudio. Los estudios longitudinales son muy costosos, incluso los más cortos. Algunos problemas son inherentes al curso temporal de los estudios longitudinales, como el efecto de las medidas repetidas sobre la función valorada, los cambios en el estilo de vida del sujeto (p. ej., en la dieta), el abandono del estudio por parte de los pacientes y los cambios en el personal profesional y en las tecnologías.

Sigue siendo una cuestión controvertida si las enfermedades asociadas a la edad forman parte integrante del envejecimiento

Las **enfermedades asociadas a la edad** son aquellas que no provocan morbilidad o mortalidad hasta edades avanzadas. Entre ellas se encuentran la enfermedad coronaria, el accidente cerebrovascular, muchos cánceres, la diabetes tipo 2, la osteoartritis, la osteoporosis, las cataratas, la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson. Estas enfermedades, que pueden presentarse de forma aguda o crónica, son el resultado de procesos prolongados (p. ej., aterogénesis).

La mayoría de los gerontólogos son de la opinión de que las enfermedades asociadas a la edad *no* forman parte integrante del envejecimiento. Estos gerontólogos han desarrollado el concepto de envejecimiento primario y secundario para explicar por qué las enfermedades asociadas a la edad aparecen en casi todas las personas ancianas. El **envejecimiento primario** se refiere a los cambios *intrínsecos* que se producen con la edad, sin relación con la enfermedad ni con influencias ambientales. El **envejecimiento secundario** se refiere a los cambios causados por la interacción del envejecimiento primario con las influencias del entorno o con procesos patológicos.

Por el contrario, algunos gerontólogos se adhieren al punto de vista expresado por Robin Holliday: «la distinción entre los cambios asociados a la edad que no son patológicos y aquellos que son patológicos no es fundamental para nada». Además, los mecanismos genéticos propuestos para la evolución del envejecimiento (v. pág. 1235) pueden aplicarse igualmente a los procesos subyacentes tanto al envejecimiento primario como al secundario.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

MECANISMOS CELULARES Y MOLECULARES DE ENVEJECIMIENTO

En este apartado se plantean tres grandes clases de procesos celulares y moleculares que pueden ser causas inmediatas del envejecimiento del organismo: 1) el daño causado por el estrés oxidativo y otros factores; 2) una reparación inadecuada del daño, y 3) la desregulación del número celular. Ninguno de estos es *el* mecanismo subyacente al envejecimiento. Probablemente el mecanismo básico del envejecimiento es el desequilibrio prolongado entre daños y reparaciones. Durante el crecimiento y el desarrollo el programa genético no solo crea una estructura compleja, sino que también repara las moléculas que resultan dañadas en el proceso. Tras el desarrollo sigue un breve período de vida adulta, durante el cual existe un equilibrio entre daños y reparaciones, y por último comienza un prolongado desequilibrio a favor de los daños.

Los factores subyacentes al desequilibrio varían entre las especies y entre los distintos individuos de una misma especie a consecuencia de la variabilidad tanto genética como ambiental. Por ejemplo, el estrés oxidativo es uno de los muchos procesos dañinos subyacentes al envejecimiento, pero el genoma y el ambiente de un individuo determinan el grado en el que puede constituir un factor causal importante.

El estrés oxidativo y los procesos relacionados que dañan las macromoléculas pueden ser un factor causal del envejecimiento

En 1928, Raymond Pearl propuso que los organismos tenían una cantidad limitada de un «principio vital», que se agota a un ritmo proporcional al del gasto energético. Aunque esta teoría del «ritmo de vida» sobre el envejecimiento, que en su momento fue predominante, ha sido desechada en la actualidad, algunos de sus conceptos ayudaron a generar la **teoría del estrés oxidativo en el envejecimiento.** N62-5

Especies reactivas de oxígeno Como se muestra en la figura 62-3*A*, las **especies reactivas de oxígeno (ROS)** incluyen moléculas como el **peróxido de hidrógeno (H_2O_2),** radicales libres neutros como el **radical hidroxilo (·OH)** y radicales aniónicos como el **anión superóxido ($O_2^{\cdot-}$).** Los **radicales libres** tienen un electrón desapareado en su órbita externa, que se muestra en rojo en la figura 62-3*A*. Estos radicales libres son sumamente inestables, ya que reaccionan con una molécula diana para capturar un electrón y así convertirse en una molécula estable que solo contenga electrones apareados en su capa externa. Sin embargo, la molécula diana se convierte en un radical libre e inicia una reacción en cadena que continúa hasta que se encuentran dos radicales libres que crean un producto mediante un enlace covalente. Las ROS (sobre todo el ·OH, que es el más reactivo de todas ellas) pueden dañar moléculas muy importantes desde el punto de vista biológico, como proteínas, lípidos y ADN. Sin embargo, las ROS también participan en funciones fisiológicas relevantes, como la oxidación de aniones yoduro por la peroxidasa tiroidea para formar hormona tiroidea (v. págs. 1006-1010), así como la destrucción de ciertas bacterias por la nicotinamida adenina dinucleótido fostato (NADPH) oxidasa y la mieloperoxidasa de los fagocitos. N62-6 Por último, el óxido nítrico, la molécula señalizadora altamente reactiva (v. pág. 66), también es un radical libre (v. fig. 62-3*A*). N62-7

Cuantitativamente, la fuente más importante de ROS es la cadena de transporte de electrones mitocondrial (v. pág. 118). Los complejos I y II de la cadena de transporte de electrones generan $O_2^{\cdot-}$ como subproductos (v. fig. 62-3*B*). La enzima **superóxido dismutasa (SOD)** convierte $O_2^{\cdot-}$ en peróxido de hidrógeno, que a su vez puede originar el ·OH, altamente reactivo.

Solo una pequeña parte del oxígeno utilizado en el metabolismo aeróbico (<1%) genera ROS. Sin embargo, incluso esa cantidad podría ser letal en ausencia de mecanismos protectores. Afortunadamente, los organismos disponen de dos potentes defensas antioxidantes. La principal consiste en enzimas, en concreto la SOD, la catalasa y la glutatión-peroxidasa (fig. 62-4). En menor medida, los antioxidantes de bajo peso molecular, como las vitaminas C y E, participan en la defensa frente a los radicales producidos mediante el metabolismo.

Dado que estos mecanismos de defensa antioxidantes no ofrecen una protección total, el concepto predominante de la teoría del estrés oxidativo es que un desequilibrio entre la producción y la

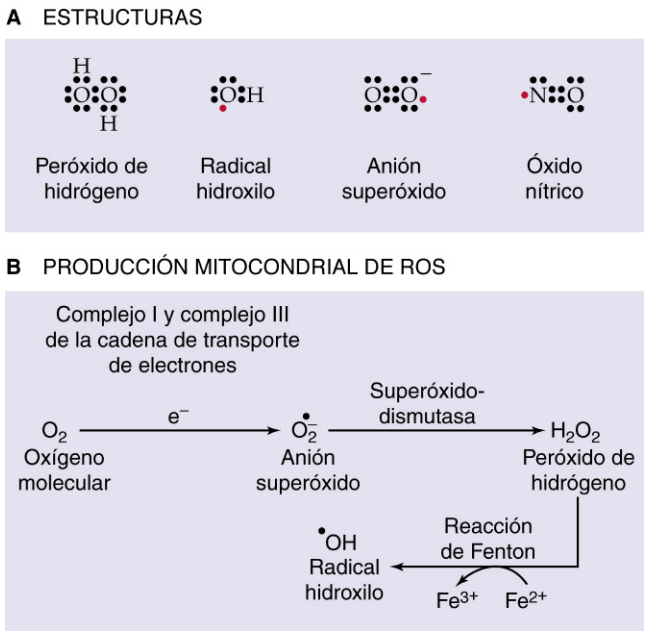


Figura 62-3 Especies reactivas de oxígeno.

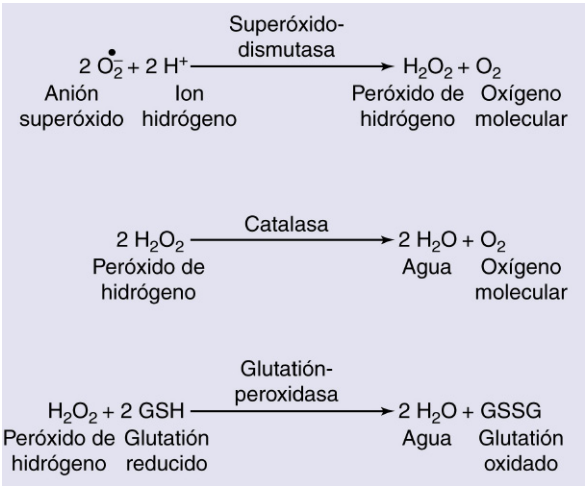


Figura 62-4 Defensas enzimáticas frente a las ROS. Las SOD eliminan el radial superóxido pero generan peróxido de hidrógeno que, como se muestra en la figura 62-3B, puede originar el radical hidroxilo, altamente reactivo, mediante la reacción de Fenton. El peróxido de hidrógeno es eliminado por la catalasa o la glutatión-peroxidasa, que da lugar a productos relativamente inocuos: agua, oxígeno molecular y glutatión oxidado.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N62-5 Teoría de los radicales libres en el envejecimiento

Colaboración de Edward Masoro

La teoría de los radicales libres en el envejecimiento también contribuyó a desarrollar la teoría del estrés oxidativo en el envejecimiento. En 1954, Denham Harman publicó un artículo en el que exponía la **teoría de los radicales libres en el envejecimiento.** Los radicales libres son sustancias químicas altamente reactivas que contienen electrones desapareados en su órbita externa. Harman propuso que, en los organismos vivos, los radicales libres se generan tanto a partir de fuentes endógenas como exógenas. Propuso la teoría de que estas entidades altamente reactivas dañan moléculas biológicamente importantes, provocando el envejecimiento.

N62-6 Funciones fisiológicas de las ROS

Para obtener más información acerca de las ROS y sus funciones fisiológicas consulte la siguiente página web, en concreto el análisis titulado «ROS are essential»: http://users.rnc.com/jkimball.ma.ultranet/BiologyPages/R/ROS.html (consultada en febrero de 2015).

N62-7 Óxido nítrico

Para obtener más información acerca de las propiedades químicas y fisiológicas del óxido nítrico (NO) consulte las siguientes páginas web:

1. http://users.rcn.com/jkimball.ma.ultranet/BiologyPages/N/NO.html (consultada en febrero de 2015).
2. http://herkules.oulu.fi/isbn9514268512/html/i231674.html (consultada en febrero de 2015).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

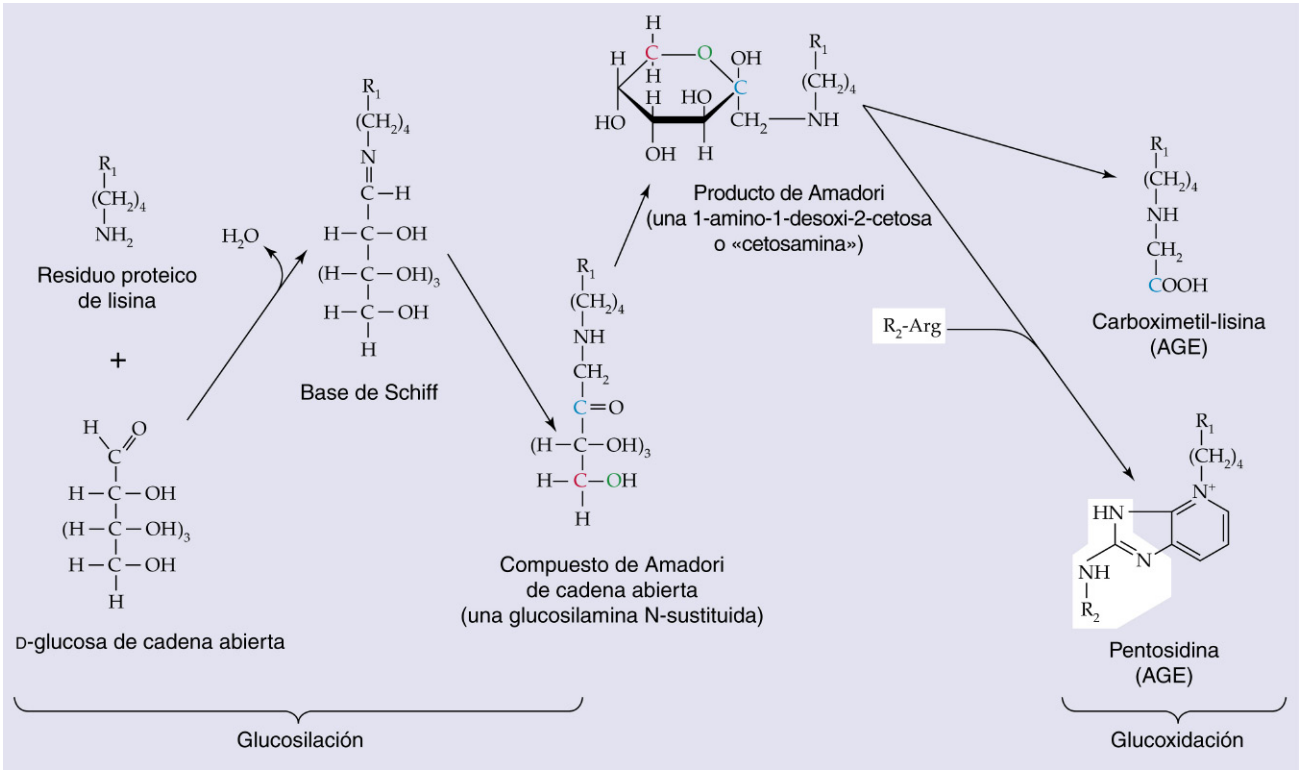


Figura 62-5 Ejemplos de glucosilación, glucoxidación y formación de AGE. R_1 y R_2 se refieren a dos proteínas diferentes o a dos dominios diferentes de una misma proteína.

eliminación de ROS por las defensas antioxidantes es la principal causa del envejecimiento. Sin embargo, estudios recientes con ratones obtenidos mediante ingeniería genética (que presentan un defecto o un exceso de enzimas antioxidantes) no respaldan esta teoría.

Glucosilación y glucoxidación La **glucosilación** se refiere a las reacciones no enzimáticas entre los grupos carbonilo de los azúcares reductores (p. ej., glucosa) y los grupos amino de las macromoléculas (p. ej., proteínas, ADN) para formar **productos finales de glucosilación avanzada (AGE).** La figura 62-5 muestra la interacción de la D-glucosa de cadena abierta con un residuo de lisina de una proteína, originando una base de Schiff y agua. La base de Schiff es sometida a una reestructuración intramolecular para formar un compuesto de Amadori de cadena abierta, que tras pasar por la transposición de Amadori, forma una estructura en forma de anillo llamada **producto de Amadori.** Al cocinar los alimentos los productos de Amadori pasan por una serie de reacciones adicionales que originan polímeros y copolímeros llamados melanoidinas, que son las que aportan la coloración marrón a los alimentos cocinados. N62-8 En los humanos el producto de Amadori puede sufrir una serie de reestructuraciones intramoleculares e intermoleculares que incluyen la oxidación **(glucoxidación)** para formar moléculas AGE. Por ejemplo, el producto de Amadori de la figura 62-5 puede formar **carboximetil-lisina** o reaccionar con un residuo de arginina de la misma proteína o de otra distinta para formar un enlace cruzado, dando lugar a la **pentosidina.**

La formación de AGE es especialmente importante para las proteínas longevas, y parece participar en las complicaciones a largo plazo de la diabetes. La similitud entre el fenotipo del envejecimiento y el del paciente diabético llevó a Anthony Cerami a proponer la **hipótesis del envejecimiento por glucosilación.** Aunque la glucosa no es el único azúcar reductor implicado en la glucosilación, sí es uno de los más importantes. Por tanto, el nivel de **glucemia** es un factor fundamental en la glucosilación, y los períodos de hiperglucemia son tal vez la razón por la que la glucosilación (incluida la glucosilación de la hemoglobina; v. cuadro 29-1) está aumentada en los pacientes diabéticos. Las proteínas que contienen AGE muestran una alteración de sus propiedades estructurales y funcionales. Por ejemplo, es probable que la formación de AGE en las proteínas del cristalino contribuya a su opacificación asociada a la edad. Además, a edades avanzadas, la mayor rigidez del colágeno en los tejidos conjuntivos (p. ej., vasos sanguíneos; v. págs. 458-459) también puede deberse en parte a la formación de enlaces cruzados en el colágeno mediada por AGE. La lesión del ADN mediada por AGE puede producir alteraciones de la función genómica.

Lesión mitocondrial Dado que las mitocondrias son la principal *fuente* de ROS, también es probable que sean la principal *diana* del daño oxidativo. La lesión del ADN mitocondrial (ADNmt) aumenta enormemente con la edad, ya que, a diferencia del ADN genómico, el ADNmt no se encuentra protegido por histonas (v. págs. 75-76). Según la **teoría mitocondrial del envejecimiento,** la lesión del ADNmt reduce la capacidad de las mitocondrias para generar ATP, y esta menor producción de ATP provoca la pérdida de la función celular y, por tanto, el envejecimiento.

Mutaciones somáticas La lesión del ADN genómico y mitocondrial puede producirse a consecuencia de la radiación o de otros agentes ambientales, como sustancias químicas tóxicas. En los últimos años se ha reconocido que el estrés oxidativo es la principal fuente de daño del ADN. Las células pueden reparar gran parte del daño ocasionado al ADN, y el grado de lesión se encuentra en un estado de equilibrio entre los procesos lesivos y los reparadores. Según la **teoría del envejecimiento por el daño del ADN,** las

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N62-8 Reacción de Maillard

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

En la reacción de Maillard el grupo amino de un aminoácido reacciona con el grupo carbonilo de un azúcar. Como se muestra en la parte izquierda de la figura 62-5, los productos son agua y una glucosilamina N-sustituida (es decir, un compuesto de Amadori de cadena abierta). Esta reacción, descubierta por el fisiólogo Louis Camille Maillard (v. http://en.wikipedia.org/wiki/Louis_Camille_Maillard) en la década de 1910, es la responsable del color marrón de las tostadas y del color de la carne a la brasa. Para obtener más información acerca de la reacción consulte las siguientes páginas web:

1. http://en.wikipedia.org/wiki/Maillard_reaction
2. http://brewery.org/library/Maillard_CS0497.html

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

lesiones acumuladas del ADN interfieren con su replicación y transcripción, afectando así a la capacidad de funcionamiento de las células y provocando el envejecimiento. Además, esta pérdida de función aumenta al incrementarse con la edad el daño del ADN. Sin embargo, no está claro que las lesiones y mutaciones del ADN de las células somáticas sean suficientes para provocar el deterioro funcional del organismo que caracteriza al fenotipo del envejecimiento.

La insuficiencia de los procesos reparadores puede contribuir al fenotipo del envejecimiento

Muchos biogerontólogos creen que la pérdida progresiva de la capacidad para reparar los daños asociada a la edad es incluso más importante que los propios daños en sí. N62-9

Reparación del ADN Como ya se ha indicado, el grado de daño en el ADN depende del balance entre los procesos lesivos y reparadores. La **teoría del envejecimiento de la reparación del ADN** propone que la reparación del ADN disminuye al aumentar la edad, incrementando el daño en el ADN y comprometiendo así la integridad del genoma. Como la reparación del ADN es un proceso complejo es difícil medirlo *in vivo*. Además, no es solo la velocidad de las reparaciones la que contribuye al envejecimiento, sino también la precisión de dichas reparaciones. Sobre todo en las células madre, un ADN no reparado o mal reparado puede desempeñar un papel importante en el envejecimiento.

Homeostasis de las proteínas Además del estrés oxidativo y la glucosilación no enzimática hay muchos otros procesos (como desamidación, racemización e isomerización) que pueden deteriorar las proteínas, provocando cambios en sus estructuras secundaria y terciaria, así como su agregación y fragmentación. La degradación proteolítica y la reposición de proteínas (el **recambio proteico**) protegen al organismo de la acumulación excesiva de proteínas alteradas.

Como se señalaba al comienzo de la página 33, las células poseen mecanismos para controlar y mantener la calidad de su proteoma. Una de las principales funciones de estos mecanismos es mantener la conformación adecuada de las proteínas ante factores que tienden a hacer que se desplieguen o que se plieguen incorrectamente, anulando su función y a menudo convirtiendo a la proteína en un agente tóxico. El descenso asociado a la edad de las proteínas chaperonas (que participan en el plegamiento y replegamiento de las proteínas) podría ser un factor que contribuya a la acumulación de oligómeros y agregados proteicos. Se piensa que los pequeños oligómeros, y no las fibras amiloides maduras, son la especie más tóxica en algunas enfermedades asociadas a la edad, como la enfermedad de Alzheimer. El sistema ubiquitina/proteasoma (v. págs. 33-34) degrada muchas de las proteínas no vueltas a plegar por las chaperonas. La actividad catalítica del proteasoma puede disminuir con la edad.

El ritmo de recambio proteico en todo el cuerpo se reduce con la edad en los humanos. De este modo, la vida media de la mayoría de los tipos de proteínas, aunque no de todas, aumenta con la edad. Las proteínas longevas de la matriz extracelular, en concreto el colágeno y la elastina, sufren cambios asociados a la edad, como oxidación, glucosilación y entrecruzamiento. Es posible que estos cambios alteren la proliferación, migración y respuesta a las señales extracelulares de las células incluidas en la matriz.

Autofagia Las proteínas dañadas que no son vueltas a plegar o degradadas por el sistema ubiquitina/proteasoma pueden ser descompuestas por las proteasas lisosómicas. Además de proteasas, los lisosomas contienen enzimas que pueden degradar lípidos, hidratos de carbono y ácidos nucleicos. La degradación de los componentes celulares por parte de los lisosomas se denomina autofagia, de la cual existen tres tipos.

La **macroautofagia** consiste en que estructuras membranosas envuelven a proteínas y otros componentes del citosol de forma que estos quedan en el interior de vesículas de doble membrana llamadas autofagosomas, cuya membrana externa se fusiona a continuación con un lisosoma. Las enzimas lisosómicas degradan el cargamento citosólico.

En la **microautofagia** la propia membrana del lisosoma envuelve las moléculas dañadas del citosol, exponiéndolas a las enzimas lisosómicas.

En la **autofagia mediada por chaperona** un complejo formado por una proteína citosólica dañada y una chaperona se une a un receptor situado en la membrana lisosómica. Entonces, la maquinaria del lisosoma despliega la proteína y la traslada al interior del lisosoma.

Con la edad los lisosomas de la mayoría de los tejidos experimentan cambios notables, como la expansión del compartimento lisosómico, cambios en las actividades de las enzimas lisosómicas y la acumulación de productos lisosómicos no degradados en forma de lipofuscina. La pérdida de la función lisosómica afecta gravemente a los tres tipos de autofagia. Además puede haber otros defectos asociados a la edad que afecten específicamente a la macroautofagia y a la autofagia mediada por chaperonas.

La disfunción de la homeostasis del número celular puede ser un factor principal para el envejecimiento

Para la mayoría de los tipos celulares el número total de células se mantiene casi constante durante la mayor parte de la vida adulta. Un desequilibrio a favor de la *división celular* provoca hiperplasia (v. pág. 990), como la que sucede en la próstata de los ancianos, o neoplasia (es decir, formación de células nuevas y anómalas), un proceso patológico cuya frecuencia también aumenta con la edad. Un desequilibrio a favor de la *eliminación celular* produce una reducción del número de células, como el que se aparece en algunos músculos esqueléticos con la edad. Por supuesto, en los tipos celulares verdaderamente posmitóticos en la vida adulta, la pérdida de células asociada a la edad provoca una reducción de su número.

Limitaciones de la división celular En 1961, Leonard Hayflick y Paul Moorhead descubrieron que los fibroblastos humanos en cultivo solo podían dividirse un número limitado de veces, un fenómeno conocido como **límite de Hayflick,** que también puede aplicarse a muchos otros tipos de células somáticas en cultivo. Aunque Hayflick planteó la hipótesis de que esta proliferación celular limitada en cultivo era un modelo de envejecimiento «en probeta», los datos más recientes indican que el sistema de cultivo celular *in vitro* no sirve como modelo de envejecimiento de los órganos. No obstante, el intenso estudio del límite de Hayflick llevó a considerar la función de los **telómeros** en el envejecimiento.

Los **telómeros** son elementos situados al final de los cromosomas lineales que constan de secuencias repetidas específicas de ADN y de las proteínas asociadas. A finales de la década de 1980, Calvin Harley descubrió que los telómeros de las células humanas en cultivo se acortaban con cada división mitótica. Cuando los telómeros se acortan a una longitud determinada la célula ya no puede dividirse, lo que ofrece una probable explicación para el límite de Hayflick. Dichas células también muestran otros cambios funcionales.

¿Son relevantes para la senectud de los órganos los hallazgos relativos a los telómeros en sistemas de cultivo? Una reducción en

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N62-9 Incompetencia de los procesos reparadores asociada a la edad

Colaboración de Edward Masoro

Los que creen en el concepto de envejecimiento primario y secundario piensan que, dado que los procesos reparadores son un componente intrínseco de un organismo, su funcionamiento inadecuado formaría parte del **envejecimiento primario.** Algunos biogerontólogos distinguidos no consideran útil el concepto de envejecimiento primario y secundario. Por otra parte, otros biogerontólogos distinguidos, algunos de ellos en el campo médico, siguen adhiriéndose a este concepto.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

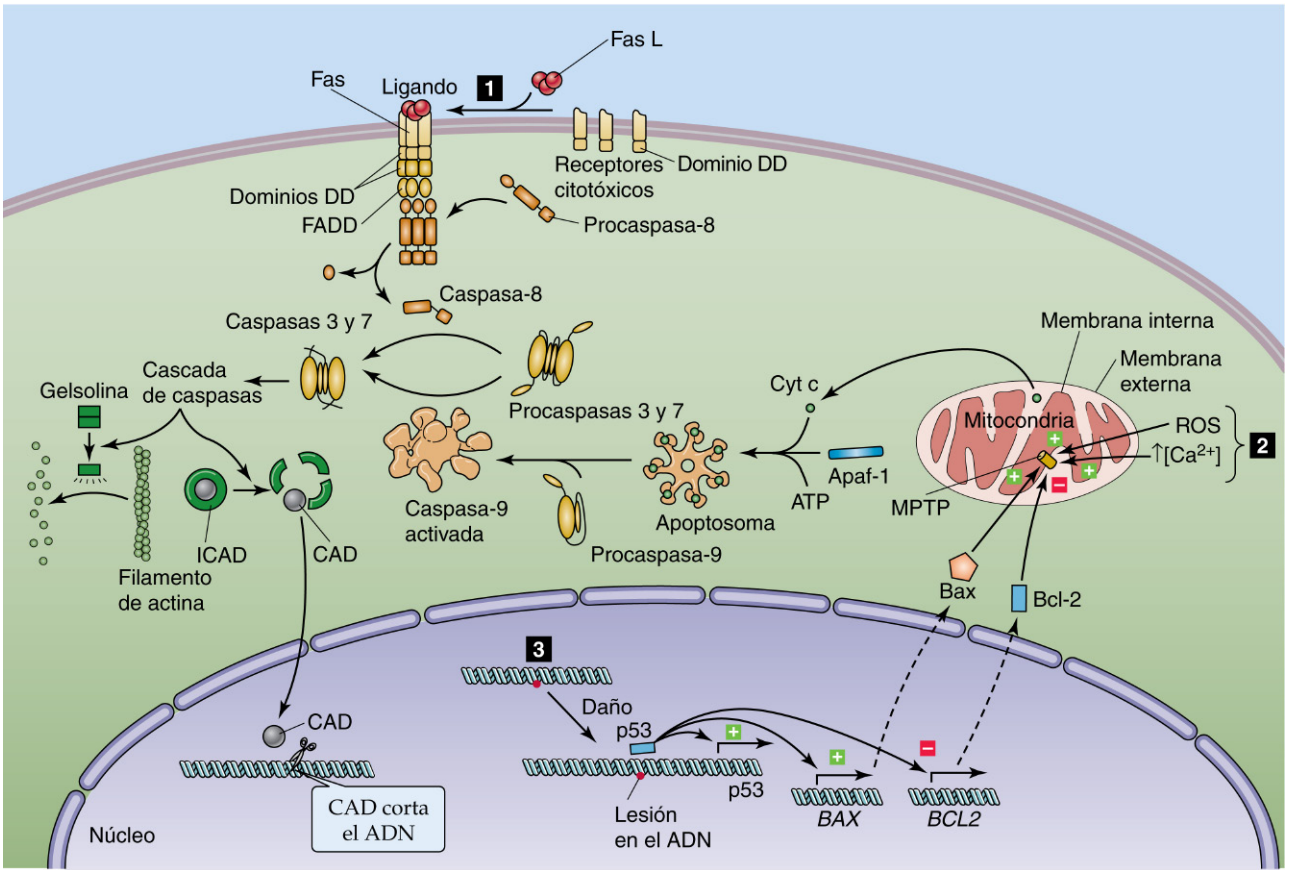


Figura 62-6 Vías de señalización apoptótica. Bax, proteína X asociada a Bcl-2 (proteína proapoptótica); Bcl-2, linfoma de células B 2 (proteína antiapoptótica); Cyt c, citocromo c.

la longitud de los telómeros podría desempeñar un papel en los tipos celulares cuyo número desciende con la edad. Evidentemente, una reducción en la longitud de los telómeros no puede ser un factor para el envejecimiento de las células verdaderamente posmitóticas durante la vida adulta. Los telómeros no se acortan en la línea germinal que, a diferencia de las células somáticas, contiene un nivel significativo de **telomerasa,** una enzima que cataliza la extensión de la longitud del telómero. Las células cancerosas también son ricas en telomerasa. En 2009, Elizabeth Blackburn, Carol Greider y Jack Szostak compartieron el Premio Nobel de Fisiología o Medicina por su trabajo sobre los telómeros y la telomerasa. N62-10

Aunque no se asocia a una desregulación importante del número de células, el envejecimiento puede alterar el aumento de la proliferación que es necesario en determinadas circunstancias. Por ejemplo, al envejecer el sistema inmunitario es menos eficaz en la protección del organismo frente a la infección. Un factor importante puede ser que el estímulo antigénico sea menos eficaz a la hora de estimular la proliferación de linfocitos T, tal vez debido a una reducción de la longitud de los telómeros de los linfocitos T asociada a la edad.

Eliminación de células La necrosis, la apoptosis y la necroptosis son los procesos principales mediante los cuales el cuerpo pierde células. La **necrosis,** una respuesta celular a una agresión grave, se manifiesta por la degradación incontrolada de la estructura celular, lisis celular y una respuesta inflamatoria. Las características morfológicas de la necrosis son la tumefacción celular y la pérdida de la integridad de la membrana.

La **apoptosis** es una forma de muerte celular programada (v. pág. 22). N62-11 Tiene una participación esencial en la organogénesis y la renovación de tejidos, y también se produce como respuesta a un daño relativamente leve. La apoptosis requiere ATP, está regulada genéticamente y se caracteriza por la preservación de los orgánulos, conservación de la integridad de la membrana, ausencia de inflamación, contracción celular y fragmentación de la célula en múltiples cuerpos apoptóticos rodeados por membranas. Los macrófagos o las células colindantes eliminan los cuerpos apoptóticos mediante fagocitosis.

La apoptosis se produce por la interacción de tres vías (fig. 62-2). N62-12 En primer lugar, en la **vía extrínseca** moléculas de señalización extracelulares se unen a un tipo de receptores de la superficie celular llamados **receptores citotóxicos (*death receptors,* DR)** pertenecientes a la familia del receptor del factor de necrosis tumoral (TNFR), que constituyen ejemplos de receptores que actúan al menos en parte mediante proteólisis regulada (v. pág. 48). Entre los DR se encuentran Fas, TNFR1, DR3, DR4 y DR5, todos los cuales poseen un **dominio citosólico tipo DD *(death domain).*** En el caso del receptor **Fas,** el ligando homotrimérico llamado **FasL** se une a tres moléculas Fas, formando un trímero de complejos ligando-receptor. Esta agregación permite que los dominios DD de Fas se unan a los dominios DD de una proteína adaptadora intracelular llamada FADD (*death domain* asociado a Fas). Los dominios DD efectores de FADD reclutan varias copias de **procaspasa-8,** cuya agregación provoca su escisión autoproteolítica, liberando así **caspasa-8** activa. Esta **caspasa iniciadora** pertenece a la familia de enzimas proteolíticas **caspasas.** N62-13 Un número relativamente pequeño de moléculas de caspasa-8, producidas mediante

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N62-10 Elizabeth H. Blackburn, Carol W. Greider y Jack W. Szostak

Para obtener más información acerca de Elizabeth H. Blackburn, Carol W. Greider y Jack W. Szostak y el trabajo que les hizo merecedores del Premio Nobel consulte http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2009/ (consultada en julio de 2015).

N62-11 Apoptosis

Para obtener un resumen sobre la apoptosis consulte http://herkules.oulu.fi/isnb951426676/mtml/i267388.html (consultada en febrero de 2015).

N62-12 Interacción de vías

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

Para obtener un ejemplo de interacción de vías en un diagrama conectado véase la figura 25-1*C*.

N62-13 Caspasas

Colaboración de Edward Masoro

Las caspasas son proteasas con un residuo de cisteína (Cys) en su centro activo. Escinden un sustrato proteico a la altura de un residuo de aspartato (Asp). La Cys y el Asp son el origen del nombre **caspasa.** Existen como precursores inactivos llamados **procaspasas** o **zimógenos de las caspasas.** La enzima se convierte en activa solo tras la escisión de la procaspasa.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

escisión proteolítica, activan un número mucho mayor de **caspasas ejecutoras,** entre las que se encuentran las caspasas 3 y 7, así como otra caspasa iniciadora llamada caspasa-9. La cascada amplificada provoca la proteólisis de numerosas proteínas citosólicas y nucleares, conduciendo a la apoptosis. Un sustrato de las caspasas es una **gelsolina** que, una vez escindida, secciona los filamentos de actina, provocando la pérdida de la forma celular normal. Otro sustrato es el **inhibidor de la desoxirribonucleasa activada por caspasa (ICAD),** que normalmente se une a la **desoxirribonucleasa activada por caspasa (CAD)** inhibiéndola. La escisión del ICAD libera CAD activa, que se trasloca al núcleo y corta el ADN cromosómico. N62-14

La segunda vía se inicia con el deterioro de las mitocondrias (v. fig. 62-6) provocado por agentes como las ROS, el aumento de la $[Ca^{2+}]$ en la matriz mitocondrial y las caspasas. El resultado es la apertura de un gran poro en la membrana mitocondrial interna (el **poro de transición de permeabilidad mitocondrial, MPTP**) seguida de hinchazón mitocondrial, rotura de la membrana mitocondrial externa y liberación de citocromo c al citosol. Allí, el **factor activador de proteasas apoptóticas (Apaf-1)** forma un complejo con el citocromo c y el ATP, produciendo una estructura en forma de rueda que contiene siete moléculas de cada tipo, el llamado **apoptosoma.** Esta estructura recluta siete moléculas de procaspasa-9, con la consiguiente formación de caspasa-9 activa y la apoptosis de la célula.

La tercera vía se desencadena por daño en el ADN nuclear (v. fig. 62-6). La proteína supresora tumoral p53 se acumula en el núcleo en respuesta al daño en el ADN. En caso de lesión moderada del ADN p53 estimula la transcripción de p21, que a su vez inhibe el ciclo celular. En caso de que el ADN sufra un daño más grave el p53 se acumula hasta niveles más altos, estimula la transcripción de la proteína proapoptótica **Bax** y reduce la transcripción de la proteína antiapoptótica **Bcl-2.** Se cree que el aumento de la proporción Bax/Bcl-2 activa el MPTP, precipitando los acontecimientos que conducen a la apoptosis descritos en la segunda vía. Por último, p53 también regula al alza a Fas, lo que refuerza la primera vía.

La desregulación de la apoptosis favorece el envejecimiento. La incapacidad de la apoptosis para eliminar células dañadas podría resultar en un funcionamiento anómalo o aumentar el riesgo de cáncer. Un exceso de apoptosis reduciría el número de células de forma innecesaria.

La **necroptosis** es otra forma importante de muerte celular regulada. Igual que la apoptosis, la necroptosis es una secuencia sumamente organizada de reacciones de señalización intracelular. Concretamente, la necroptosis se activa como respuesta a muchos de los mismos factores estresantes microbianos o ambientales que desencadenan la apoptosis. En las células en las que el estímulo estresante o infeccioso inhibe las caspasas iniciadoras (p. ej., caspasa-8; v. págs. 1241-1242) o las caspasas ejecutoras (p. ej., caspasa-3; v. págs. 1241-1242), las células activan la cascada necroptótica como alternativa a la apoptosis. En realidad, algunos patógenos microbianos expresan potentes inhibidores de las caspasas de la célula hospedadoras, lo que les permite establecer nichos de replicación protegidos en el interior de las células infectadas. La intervención de la vía necroptótica facilita la muerte de las células infectadas con la consiguiente liberación de los patógenos internalizados a los compartimentos extracelulares, donde numerosos mecanismos inmunitarios innatos los destruirán rápidamente. Estos mecanismos incluyen la citólisis mediada por el complemento y la producción de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno mediada por neutrófilos (v. págs. 1238-1239). Entre los productos genéticos pronecroptóticos identificados recientemente se encuentran las proteína cinasas RIP1 y RIP3 y la proteína similar a las cinasas de linaje mixto (MLKL), que parece actuar como una porina endógena (v. pág. 109) al ser reclutada por la membrana plasmática. Las lesiones por isquemia-reperfusión de órganos como el cerebro, el riñón y el hígado pueden activar la necroptosis y, por tanto, la muerte celular.

ENVEJECIMIENTO DE LOS SISTEMAS FISIOLÓGICOS HUMANOS

Los cambios asociados a la edad que se acaban de describir a nivel celular y molecular también pueden manifestarse como deterioro de los sistemas fisiológicos. Aunque aquí se comentan los cambios asociados a la edad *habituales* en los sistemas fisiológicos, la magnitud del cambio entre individuos puede oscilar entre ser prácticamente imperceptible hasta muy marcado. En realidad, un subconjunto de individuos experimenta un deterioro fisiológico mínimo: estas personas envejecen «con éxito». Muchos sujetos muestran un marcado deterioro con la edad en todos los sistemas fisiológicos (cuadro 62-1), mientras que otros individuos muestran un deterioro mínimo o ausente en uno o varios sistemas. Aunque la naturaleza del proceso de envejecimiento es parecida en ambos sexos (excepto, por supuesto, para el sistema reproductor) existen importantes diferencias cuantitativas. Dada la gran capacidad de reserva o la redundancia de algunos sistemas fisiológicos, el efecto del envejecimiento sobre un

CUADRO 62-1 Fragilidad

La fragilidad es un síndrome geriátrico muy prevalente a edades avanzadas. Se calcula que el 7% de las personas de más de 65 años y el 20% de las que superan los 80 años sufren fragilidad. Según los criterios de Fried existe fragilidad cuando se cumplen al menos tres de las características siguientes*:

- Pérdida de peso involuntaria (4 kg en el último año).
- Agotamiento descrito por el paciente.
- Debilidad (fuerza de agarre reducida).
- Lentitud al caminar.
- Baja actividad física.

Los individuos que se definen como frágiles en función de estos criterios presentan un riesgo aumentado de caídas, discapacidad agravada, hospitalización y muerte. La debilidad es distinta de las enfermedades asociadas a la edad y no es un sinónimo de **discapacidad** (es decir, la incapacidad para realizar una o varias de las denominadas actividades de la vida diaria). En una cohorte identificada como frágil, aproximadamente el 27% de los sujetos no sufría comorbilidades ni discapacidades. Sin embargo, tanto las comorbilidades como las discapacidades son factores de riesgo para padecer fragilidad, y la discapacidad es uno de los posibles desenlaces adversos de la fragilidad.

Aunque durante mucho tiempo se ha pensado que la pérdida de peso involuntaria de larga evolución se debía a una menor ingesta de alimento, los conocimientos más recientes indican que no es así. Por ejemplo, no suelen ser eficaces los intentos por aumentar la ingesta del paciente. Además, las ratas de edades avanzadas sufren una prolongada pérdida de peso terminal, a pesar de que muchas de ellas muestran un *aumento* y no una reducción de la ingesta alimentaria coincidente con la pérdida de peso (un fenómeno que no se relaciona con un proceso patológico concreto). La probabilidad y el grado de fragilidad aumentan de forma más marcada al incrementarse el número de procesos fisiológicos anormales.

*La siguiente lista está tomada de Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al: Frailty in older adults. Evidence for a phenotype. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 56:M146–M157, 2001.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N62-14 ICAD y CAD

Colaboración de Emile Boulpaep y Walter Boron

La **CAD** (ADNasa activada por caspasas) también se conoce como factor de fragmentación del ADN 40 (DFF40) porque tiene una masa de 40 kDa. Es codificada por el gen *DFFB*.

El **ICAD** (inhibidor de la ADNasa activada por caspasas) también se conoce como factor de fragmentación del ADN 45 (DFF45) porque su masa es de 45 kDa. Es codificado por el gen *DFFA*.

BIBLIOGRAFÍA

Wikipedia s. v. DFFA. Última modificación el 5 de mayo de 2015. http://en.wikipedia.org/wiki/Inhibitor_of_caspase-activated_DNase. Consultada el 15 de julio de 2015.

Wikipedia s. v. DFFB. Última modificación el 5 de mayo de 2015. http://en.wikipedia.org/wiki/DFFB. Consultada el 15 de julio de 2015.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

proceso fisiológico a menudo no se manifiesta hasta que el individuo se enfrenta a un reto extraordinario o hasta que el funcionamiento desciende por debajo de un nivel crítico.

Al envejecer se pierde peso y masa corporal magra, pero la grasa aumenta y se redistribuye

Las mujeres alcanzan su estatura máxima a los 16-17 años y los hombres a los 18-19. Tras alcanzar este máximo la estatura empieza a reducirse, debido sobre todo a la compresión de los discos cartilaginosos situados entre las vértebras y a la pérdida de hueso vertebral. Este descenso comienza alrededor de los 20 años en las mujeres y de los 25 en los hombres. Al llegar a los 70 años la estatura ha descendido entre un 2,5 y un 5% con respecto al nivel máximo.

En la mayoría de los estadounidenses la **masa corporal** aumenta hasta la mediana edad en ambos sexos y empieza a declinar tras los 70 años. La **masa libre de grasa** se define como la masa corporal menos la **masa grasa del tejido adiposo** y la **masa corporal magra** se define como la masa libre de grasa menos la suma de la masa ósea y la masa grasa no procedente del tejido adiposo. Tanto la masa libre de grasa como la masa corporal magra descienden progresivamente a lo largo de la mayor parte de la vida adulta en ambos sexos. Aunque un estilo de vida sedentario puede contribuir a esta pérdida, las personas que han practicado el atletismo durante gran parte de su vida también experimentan una pérdida progresiva de la masa libre de grasa y de la masa corporal magra con la edad.

La grasa del tejido adiposo aumenta durante la vida adulta, aunque en muy distinto grado dependiendo de los sujetos. Aunque el sedentarismo puede contribuir a ello, también los individuos en buena forma física que no experimentan un aumento de la masa corporal con la edad, muestran un ligero incremento aunque progresivo de la masa grasa del tejido adiposo (paralelo al mencionado descenso de la masa corporal libre de grasa). Además, la distribución de la grasa corporal cambia con la edad, acumulándose alrededor de las vísceras abdominales y en el tejido subcutáneo del abdomen. Al mismo tiempo se produce una reducción de la grasa situada en las extremidades y en la cara; la pérdida de grasa facial puede provocar un aspecto demacrado. El tejido adiposo visceral es una fuente importante de citocinas (a menudo llamadas adipocinas) que promueven la inflamación, la cual a su vez podría participar en la aparición y progresión de la senectud.

El envejecimiento adelgaza la piel y aumenta la debilidad, fragilidad y rigidez del sistema musculoesquelético

Piel Como se deduce fácilmente a partir de los anuncios de productos cosméticos, la mayoría de las personas utilizan la piel como indicador del envejecimiento. El envejecimiento intrínseco (v. pág. 1237) es evidente en las zonas de piel protegidas del sol, como las nalgas. El daño adicional producido por la exposición prolongada a la radiación solar ultravioleta se denomina *fotoenvejecimiento.*

En el envejecimiento intrínseco el grosor de la **epidermis** (v. págs. 382-384) se reduce ligeramente, sin que se produzcan cambios en la capa epidérmica más externa, la capa córnea. El ritmo al que se generan queratinocitos, que finalizan su vida en la capa córnea, se reduce con la edad, lo cual prolonga la permanencia de los componentes en la capa córnea. El número cada vez menor de melanocitos reduce la fotoprotección, y la reducción del número de células de Langerhans reduce la vigilancia inmunitaria.

El envejecimiento intrínseco de la **dermis** afecta principalmente a la matriz extracelular. Se reduce la cantidad de elastina y colágeno y sus estructuras varían. La composición de los glucosaminoglucanos también cambia. N62-15 A consecuencia de ello, la dermis se adelgaza en un 20% y se vuelve más rígida, menos maleable y, por tanto, más vulnerable a las lesiones.

El fotoenvejecimiento aumenta la intensidad de la mayoría de los cambios intrínsecos a la edad tanto en la epidermis como en la dermis, y posee efectos adicionales. Por ejemplo, el fotoenvejecimiento provoca arrugas gruesas, que no se producen, o solo mínimamente, debido al envejecimiento intrínseco.

El envejecimiento también reduce el número y el funcionamiento de las glándulas sudoríparas, así como la producción de sebo por las glándulas sebáceas. El número de melanocitos activos en los folículos pilosos disminuye, provocando la aparición de canas. El crecimiento de las uñas también se hace más lento con la edad.

Músculo esquelético Con el envejecimiento se produce una pérdida sostenida de la masa de músculo esquelético **(sarcopenia),** sobre todo por encima de los 50 años, que refleja principalmente una reducción del número y, en menor medida, del tamaño de las fibras musculares. La sarcopenia se debe en parte a la inactividad, pero también a la pérdida progresiva de las motoneuronas que inervan las unidades motoras tipo II (v. págs. 228-229 y 1205-1206), que son reclutadas con menos frecuencia. Al perder su nervio motor, las fibras musculares afectadas se atrofian y mueren o bien pasan a ser inervadas por un brote surgido de un axón sano cercano. Este proceso de reinervación provoca en última instancia la aparición de unidades motoras mayores, con la consiguiente merma del control motor fino. La reducción de la fuerza y la potencia muscular suele ser una causa importante de discapacidad en los ancianos. Sin embargo, el entrenamiento de la fuerza en las personas mayores puede aumentar el *tamaño* de las fibras y, por tanto, incrementar la masa muscular.

Hueso El remodelado óseo (v. págs. 1057-1058) se produce durante toda la vida adulta; implica la actividad coordinada de los **osteoclastos,** que reabsorben hueso, y de los **osteoblastos,** que forman hueso. Al comienzo de la vida adulta la resorción y la formación de hueso se encuentran equilibradas. Sin embargo, al final de la tercera década de la vida la resorción supera a la formación, provocando una pérdida lenta y progresiva de masa ósea. Probablemente esta pérdida se deba a la acción de las ROS sobre los osteoblastos, al descenso del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1) y al aumento de la hormona paratiroidea. En las mujeres la pérdida ósea se acelera entre 5 y 10 años tras la menopausia debido a unos menores niveles de estrógenos y unos mayores niveles de hormona foliculoestimulante (FSH). Después de este período posmenopáusico el ritmo de pérdida ósea con la edad se iguala al de los hombres. Además de los factores indicados para la pérdida ósea en las personas en la tercera y cuarta década de su vida, los bajos niveles de estrógeno y testosterona también influyen a edades avanzadas. La pérdida ósea puede progresar a **osteoporosis** (v. cuadro 52-3), definida por la Organización Mundial de la Salud como una densidad mineral ósea ≥2,25 desviaciones estándar por debajo de los valores medios para adultos jóvenes. La osteoporosis, que es uno de los grandes problemas de la medicina geriátrica, conlleva un mayor riesgo de fracturas óseas.

Articulaciones sinoviales La articulación sinovial permite el movimiento libre de los huesos unidos por la articulación. Al aumentar la edad en el adulto la flexibilidad de la articulación se reduce, debido principalmente al envejecimiento del **cartílago articular.** Este cartílago se adelgaza y muestra unas características mecánicas alteradas, como una menor rigidez tensora, resistencia a la fatiga y fuerza. Estos cambios se deben en parte al menor contenido en agua. El envejecimiento altera el funcionamiento de los **condrocitos,** aumenta

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N62-15 Efecto del envejecimiento sobre la composición de los glucosaminoglucanos

Colaboración de Edward Masoro

Como se indica en el texto, la composición de los glucosaminoglucanos varía con la edad. Sin embargo, la historia es complicada. Los niveles de **ácido hialurónico** y del proteoglucano **versicano** (que contiene **condroitín-sulfato [CS]** y **dermatán-sulfato [DS]**) se reducen. Por otra parte, el nivel del proteoglucano **decorina** (que también contiene CS y DS) aumenta.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

el entrecruzamiento del colágeno y provoca la pérdida de proteoglucanos. Sin duda, los cambios en el cartílago articular asociados a la edad desempeñan un papel esencial en el desarrollo de la **osteoartritis.**

Los ancianos sanos experimentan deficiencias en la transducción sensorial y en la velocidad del procesamiento central

Es un error común creer que la edad avanzada provoca un marcado deterioro del sistema nervioso. En ausencia de trastornos neurodegenerativos como la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson, el deterioro del sistema nervioso con la edad es mucho menos grave de lo que a menudo se piensa.

Funciones sensitivas La mayoría de los sistemas sensoriales muestran cierto grado de deterioro con la edad. La sensibilidad al **tacto** disminuye, al igual que la capacidad para sentir la vibración y para distinguir dos puntos de contacto espacialmente distintos. La propiocepción, que incluye el sistema vestibular del oído interno, también se deteriora en cierta medida. Como se comenta en la página 1194, la pérdida de la capacidad termorreguladora, un grave problema para muchos ancianos, se produce en parte por una menor capacidad para notar el calor y el frío.

La pérdida **auditiva,** sobre todo de los sonidos de altas frecuencias, es una consecuencia casi universal de la edad avanzada. Este deterioro suele producirse por la pérdida de células ciliadas del órgano de Corti (v. págs. 377-378), pero también puede derivar de la pérdida de neuronas en el nervio auditivo o de un menor aporte de sangre a la cóclea. Un procesamiento central deficiente puede hacer que a algunos ancianos les cueste discriminar entre las palabras habladas y el ruido de fondo.

La **visión** también se deteriora con la edad. Durante la vida adulta se pierde progresivamente la capacidad de acomodación (**presbicia;** v. pág. 362). Casi todos los ancianos presentan un número reducido de conos en la retina, una menor capacidad de variar el tamaño de la pupila como respuesta a la intensidad de la luz y una menor capacidad de los bastones de la retina para adaptarse a una intensidad lumínica baja (v. págs. 368-369). Además, las enfermedades asociadas a la edad (cataratas, glaucoma y degeneración macular) pueden reducir notablemente la visión de muchos ancianos.

La capacidad de detectar y distinguir entre los **sabores** dulce, agrio, salado y amargo (v. pág. 356) se deteriora en cierto grado a edades avanzadas, junto con una marcada reducción del **olfato** (v. págs. 354-356). Dado que el «sabor» implica tanto al gusto como al olfato, muchos ancianos viven en un mundo de alimentos con sabores muy suaves.

Funciones motoras Uno de los principales efectos del envejecimiento es el enlentecimiento del **tiempo de reacción:** el tiempo que transcurre entre la aparición de un estímulo y la respuesta motora frente a él. Este retraso puede observarse en respuestas simples, y se hace más pronunciado a medida que aumenta la complejidad de la respuesta (p. ej., cuando hay que elegir entre varias posibles respuestas). Así, un signo característico del envejecimiento del sistema nervioso es el enlentecimiento del **procesamiento central.** Uno de los resultados es que los ancianos tienden a ejecutar los movimientos más despacio que los jóvenes.

La capacidad para mantener la postura y el equilibrio se deteriora al aumentar la edad. El enlentecimiento del procesamiento central es una de las causas, pero la menor fuerza muscular y el deterioro de la visión y de la propiocepción también contribuyen en gran medida. No es de extrañar que los ancianos tengan una elevada incidencia de caídas. Aun cuando son *capaces* de caminar a una velocidad normal, el anciano sano *tiende* a caminar más despacio que los jóvenes, efectuando pasos más cortos y más frecuentes. Este patrón de la marcha es menos agotador para una persona cuyas articulaciones de la rodilla y del tobillo son menos flexibles, ayuda a mantener el equilibrio y facilita que el sistema sensorial deteriorado controle los riesgos de una forma más eficaz.

Funciones cognitivas Aunque los profanos en la materia suelen creer que las funciones cognitivas (p. ej., inteligencia, memoria, aprendizaje) se reducen a edades avanzadas, el deterioro cognitivo no es importante en ausencia de demencia. El deterioro que sí aparece en los ancianos sanos puede reflejar el enlentecimiento del procesamiento central. La capacidad para aplicar los conocimientos no disminuye en los ancianos sanos, pero la capacidad para resolver problemas nuevos sí se reduce. Ciertos tipos de memoria se deterioran a edades avanzadas, como acordarse de dónde se han dejado las llaves del coche, pero otros tipos no se pierden, como la recuperación de información conceptual. Las personas mayores son capaces de aprender, pero lo hacen más despacio que las personas jóvenes.

El envejecimiento reduce la distensibilidad arterial y aumenta los desajustes entre ventilación y perfusión

La aterosclerosis puede producir un marcado deterioro de la función cardiovascular en los ancianos, y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (v. pág. 619) puede hacer lo mismo en la función pulmonar. Sin embargo, en ausencia de dichas enfermedades, los cambios asociados a la edad en estos sistemas fisiológicos son moderados.

Función cardiovascular Como se explica en las páginas 458-459, el envejecimiento reduce la distensibilidad de las arterias. Esta menor distensibilidad aumenta la presión sistólica, reduce ligeramente la presión diastólica y aumenta así la presión diferencial. La poscarga (v. pág. 526), que es la resistencia a la eyección de sangre desde el ventrículo izquierdo, aumenta con la edad, principalmente debido a la menor distensibilidad arterial. El aumento de la poscarga provoca un engrosamiento de la pared del ventrículo izquierdo mediante el aumento del tamaño de los miocitos, pero no de su número.

La precarga, que es el volumen de sangre que queda en el ventrículo izquierdo al final de la diástole (v. pág. 526), no varía con la edad cuando el sujeto está en reposo. Aunque desciende el llenado diastólico temprano, un aumento compensador de la contracción de la aurícula izquierda mejora el llenado al final de la diástole.

Muchos ancianos sufren hipotensión postural (v. pág. 576) debido a una reducción del reflejo barorreceptor asociada a la edad.

Función pulmonar La fuerza y la resistencia de los músculos respiratorios se reducen con la edad, principalmente debido a la atrofia de las fibras musculares tipo IIa. Tanto los volúmenes pulmonares estáticos como los espiratorios forzados (p. ej., FEV_1; v. pág. 602) se reducen gradualmente con la edad. Además, las vías respiratorias pequeñas presentan una mayor tendencia al colapso (atelectasia) debido a la degeneración del colágeno y de la elastina que contribuyen a mantenerlas abiertas. El resultado es una peor ventilación de las regiones pulmonares dependientes, un desajuste entre ventilación y perfusión y una menor P_{O_2} arterial en reposo. A pesar de estos deterioros funcionales los ancianos sanos no experimentan una insuficiencia de la ventilación ni del intercambio gaseoso. Sin embargo, al exponerse a alteraciones homeostáticas (como las que suceden con una salud precaria) los ancianos pueden ver comprometida su función pulmonar.

Ejercicio La captación máxima de O_2 ($\dot{V}O_{2máx.}$; v. págs. 1213-1214) se reduce progresivamente con el envejecimiento en los sujetos

booksmedicos.org

booksmedicos.org

físicamente entrenados, y más aún en los individuos no entrenados de la misma edad cronológica. La reducción de la masa muscular, así como el empeoramiento de la función cardiovascular y pulmonar probablemente contribuyen al descenso de la $\dot{V}O_{2máx.}$; la importancia relativa de cada factor varía dependiendo del individuo.

El sistema cardiovascular responde al ejercicio de forma distinta en los ancianos y en los jóvenes. Para un aumento determinado del gasto cardíaco la frecuencia cardíaca se incrementa menos y el volumen sistólico aumenta más en los ancianos. Dado que el corazón del anciano es menos sensible a la estimulación adrenérgica, el aumento del volumen sistólico se debe principalmente al mecanismo de Frank-Starling (v. págs. 524-526). Por tanto, durante el ejercicio aumentan los volúmenes diastólico final y sistólico final del ventrículo izquierdo, y desciende la fracción de eyección máxima del ventrículo izquierdo.

Los ancianos muestran una reducción de la capacidad de difusión pulmonar (D_L), en parte a consecuencia del menor volumen capilar alveolar, y un mayor desajuste entre ventilación y perfusión. Estas alteraciones de la función pulmonar se han implicado en la reducción de la $\dot{V}O_{2máx.}$.

La capacidad del cuerpo para responder al acondicionamiento físico se reduce con la edad. Sin embargo, el músculo esquelético y el sistema cardiovascular siguen respondiendo al ejercicio hasta la décima década de la vida.

La tasa de filtración glomerular desciende con la edad en muchas personas, pero no en todas

Por término medio, el flujo de sangre renal desciende progresivamente con la edad. Los niveles basales de renina y angiotensina II son más bajos en los adultos más mayores. Los estudios transversales demuestran que la tasa de filtración glomerular (TFG) empieza a reducirse a los 30 años de edad y a partir de entonces desciende de forma lineal con respecto a la edad. No obstante, el análisis de los datos longitudinales del Baltimore Longitudinal Study of Aging revela que un tercio de los participantes mostraba la reducción de la TFG prevista a partir del análisis transversal, otro tercio mostraba una reducción más pronunciada y el tercio restante no mostraba reducción alguna. De todo ello se deduce que la reducción de la TFG asociada a la edad no es inevitable.

Los estudios transversales indican que las funciones de transporte en el túbulo renal disminuyen con la edad. Los riñones no responden con la misma eficacia a los cambios en la carga de sodio, no diluyen o concentran la orina tan eficazmente y también aparece cierto deterioro en la capacidad de excretar potasio, fósforo e hidrogeniones.

Muchos ancianos experimentan síntomas vesicales como urgencia miccional, nicturia y aumento de la frecuencia miccional. La capacidad y distensibilidad de la vejiga urinaria disminuyen a edades avanzadas y el número de contracciones desinhibidas o inadecuadas del detrusor aumenta. Estos cambios dificultan el aplazamiento de la evacuación, un síntoma conocido como **urgencia miccional.** La reducción de la actividad del detrusor puede contribuir a una menor tasa de vaciamiento de la vejiga, así como al aumento del volumen vesical residual posmiccional, es decir, a una evacuación inadecuada que incrementa la **frecuencia urinaria.** N62-16 La disfunción sensorial también puede ser una causa de las situaciones patológicas mencionadas.

El envejecimiento influye poco en la función gastrointestinal

A pesar de que los problemas digestivos son la segunda causa más frecuente de hospitalización de pacientes ancianos, el aparato digestivo de los ancianos funciona igual de bien que el de los jóvenes. Aunque antes se pensaba que la pérdida de la capacidad para secretar ácidos gástricos formaba parte del envejecimiento, ahora se sabe que esta pérdida se limita a las personas infectadas por *Helicobacter pylori* (v. cuadro 42-3). La pérdida de músculo esquelético a ambos extremos del tubo digestivo puede reducir levemente su funcionamiento debido a la edad (es decir, masticación, deglución, continencia fecal). N62-17 Se reduce mínimamente la secreción de las glándulas exocrinas. La masa hepática y el flujo sanguíneo hepático, así como la eliminación de ciertos fármacos, disminuyen de forma significativa. Además, los ancianos experimentan un retraso de la regeneración hepática tras sufrir una lesión.

El envejecimiento reduce moderadamente la mayoría de las funciones endocrinas

El consumo total de energía se reduce con la edad, debido principalmente a la menor actividad física. El descenso de la **tasa metabólica en reposo** (**TMR;** v. pág. 1170) asociado a la edad refleja la disminución de la masa libre de grasa (v. pág. 1243); es decir, la TMR por kilogramo de masa libre de grasa no se reduce.

Insulina La menor **tolerancia a la glucosa** (v. fig. 51-3) que suele aparecer con el envejecimiento se debe principalmente a una mayor **resistencia a la insulina,** que a su vez se debe sobre todo a una mayor adiposidad y a una menor actividad física. Sin embargo, el propio envejecimiento desempeña un pequeño papel. Además, los ancianos muestran un descenso de la secreción de insulina asociado a la edad que no parece atribuible a los factores dependientes del estilo de vida que provocan la resistencia insulínica.

Hormona del crecimiento e IGF-1 El envejecimiento reduce la concentración de hormona del crecimiento (GH) generada por la acción pulsátil de las células somatotropas. Una consecuencia de ello es una marcada reducción de las concentraciones plasmáticas de IGF-1 (v. pág. 997). Sin embargo, no se sabe con certeza si estas alteraciones tienen alguna repercusión en el deterioro fisiológico asociado a la edad.

Esteroides suprarrenales La secreción basal, circadiana y estimulada de **cortisol** presenta pocos cambios asociados a la edad. La secreción de **aldosterona** también se conserva bastante bien. Por el contrario, la concentración plasmática de la hormona suprarrenal **dehidroepiandrosterona** (v. pág. 1097) se reduce notablemente con la edad.

Hormonas tiroideas La función tiroidea aparentemente no se ve afectada por la edad hasta la novena década de la vida. No obstante, en los centenarios pueden reducirse los niveles plasmáticos de hormona estimulante de la tiroides (TSH) debido a una menor secreción, y los niveles de triyodotironina libre pueden descender debido al deterioro de la desyodasa 5′/3′ (v. pág. 1010).

Hormona paratiroidea Los niveles plasmáticos de hormona **paratiroidea** aumentan a edades avanzadas debido a un mayor ritmo de secreción por parte de las glándulas paratiroideas.

Hormonas gonadales La capacidad reproductora de las mujeres se interrumpe bruscamente alrededor de los 50 años con la aparición de la **menopausia** (v. págs. 1127-1128). Los hombres no experimentan un cambio brusco de la función reproductora durante la mediana edad. Sin embargo, sí se produce una reducción

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N62-16 Efecto del envejecimiento sobre la función vesical

Colaboración de Edward Masoro

Con la edad se produce un descenso del flujo de orina en ambos sexos. En los hombres la **hipertrofia benigna de próstata (HBP)** es el principal factor, ya que provoca un aumento del volumen vesical residual tras la micción. Sin embargo, también se produce en ocasiones un ligero aumento con la edad en las mujeres.

N62-17 Efecto del envejecimiento sobre el aparato digestivo

Colaboración de Edward Masoro

El envejecimiento se asocia con una pérdida de masa de los músculos esqueléticos situados a ambos extremos del tubo digestivo. En el extremo oral, los músculos que participan en la masticación y en la fase orofaríngea de la deglución tienden a reducir su masa. Sin embargo, esta pérdida no es tan importante como para producir morbilidad.

La frecuencia de la incontinencia fecal aumenta con la edad. El problema está escasamente representado en las publicaciones porque a menudo se oculta, incluso por parte de los médicos. La debilidad del esfínter anal externo suele ser un importante factor que contribuye a la incontinencia.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

progresiva de las funciones reproductoras y asociadas en los hombres, a la que suele denominarse **andropausia** (v. cuadro 54-1).

ENVEJECER LENTAMENTE

El modo de ralentizar el proceso del envejecimiento para así prolongar la vida ha sido uno de los objetivos del ser humano a lo largo de toda la historia documentada, y probablemente también en épocas preliterarias. El notable aumento de la esperanza de vida sucedido en el siglo xx podría considerarse como un logro de este objetivo. Sin embargo, gran parte de ese aumento se debe a la prevención de muertes prematuras asociadas a infecciones y otros riesgos ambientales. Aún está por determinar en qué medida el aumento se relaciona con un proceso de envejecimiento más lento. En realidad, a lo largo de los siglos la esperanza de vida de las personas más ancianas entre las distintas poblaciones humanas ha variado muy poco, aunque sí ha aumentado significativamente el porcentaje de la población que alcanza estas edades avanzadas. Por el contrario, las manipulaciones tanto ambientales como genéticas han logrado ampliar notablemente la esperanza de vida máxima de una población en otras especies.

La restricción calórica ralentiza el envejecimiento y prolonga la vida en varias especies, incluidos algunos mamíferos

La restricción de la ingesta de alimento de las ratas, si se inicia pronto tras el destete, aumenta tanto la esperanza de vida media como la máxima en ambos sexos de varias razas de ratas, como publicó por primera vez Clive McCay en 1935. N62-18 El marcado aumento de la longevidad de la rata queda ilustrado gráficamente por las curvas de supervivencia de la figura 62-7. La manipulación de los componentes (proteínas, grasas, hidratos de carbono, minerales y vitaminas) de una dieta purificada administrada a las ratas, reveló que el efecto de prolongar la vida de la restricción de la ingesta en las ratas dependía de la restricción calórica y no de un componente específico de la dieta.

La reducción de la ingesta de alimento también prolonga la vida de ratones, N62-19 hámsteres, perros, peces, varias especies de

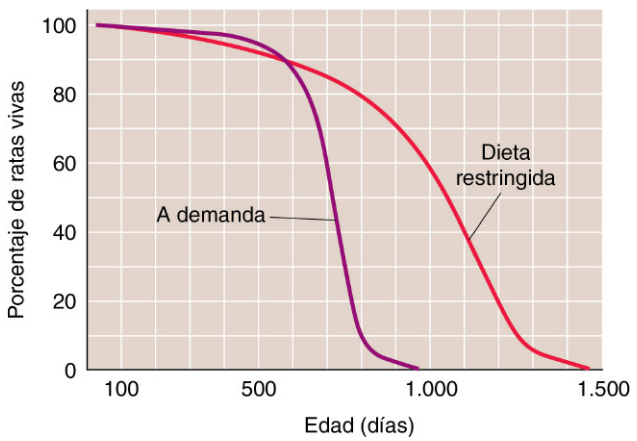


Figura 62-7 Curvas de supervivencia para una población de 115 ratas F344 macho alimentadas a demanda y 115 ratas F344 macho con una ingesta restringida (es decir, el 60% de la ingesta a demanda) iniciada a las 6 semanas de vida. Es de destacar que tanto la duración media de la vida como la duración máxima de la vida son notablemente mayores en la población restringida. (Datos de Yu BP, Masoro EJ, Murata I, y cols.: Life span of SPF Fischer 344 male rats fed ad libitum or restricted diets: Longevity, growth, lean body mass, and disease. J Gerontol 37:130-141, 1982. Copyright The Gerontological Society of America. Reproducida con la autorización del editor.)

animales invertebrados y levaduras. Varios estudios con macacos Rhesus, aún en curso, indican que la restricción calórica también podría prolongar la vida de primates no humanos.

La restricción de alimento, ¿amplía la vida mediante procesos de ralentización del envejecimiento? Esta es una pregunta difícil de responder debido a la falta de consenso sobre cómo medir el envejecimiento de los individuos o de las poblaciones. No obstante, la mayoría de los biogerontólogos piensan que la restricción de alimento sí retarda los procesos de envejecimiento, por dos razones. La primera es que, en comparación con roedores de la misma edad alimentados a demanda, aquellos sometidos a regímenes de restricción calórica para prolongar la vida conservan unos procesos fisiológicos más parecidos a los de los animales jóvenes. La segunda es que la restricción calórica para prolongar la vida retrasa la aparición de la mayoría de las enfermedades asociadas a la edad, incluidas enfermedades neoplásicas, degenerativas e inmunitarias.

Durante los últimos 70 años se han postulado muchas hipótesis acerca de los mecanismos biológicos subyacentes a la acción prolongadora de la vida de la restricción del alimento, pero ninguna se ha consolidado. McCay propuso que la restricción calórica prolonga la vida mediante un retraso del crecimiento. Sin embargo, observaciones posteriores demostraron que la restricción de alimento, aunque se inicie en ratas adultas jóvenes o en ratones de mediana edad, prolonga la vida de forma significativa. Otra de las primeras hipótesis fue que la restricción de alimento prolonga la vida al reducir notablemente la masa grasa adiposa. No obstante, en ratas y ratones se pueden disociar los efectos de la restricción de alimento sobre la longevidad de sus efectos sobre la masa grasa.

Actualmente la opinión más generalizada es que la restricción de alimento prolonga la vida al reducir el estrés oxidativo (v. págs. 1238-1239). En realidad, la restricción de alimento para prolongar la vida sí reduce la acumulación del daño oxidativo asociado a la edad. También provoca una reducción mantenida de los niveles plasmáticos de glucosa, lo que disminuye la glucosilación y la glucoxidación (v. pág. 1239), así como una reducción acentuada y mantenida de los niveles plasmáticos de insulina e IGF-1. Los estudios genéticos indican claramente que la reducción de la señalización de la insulina e IGF-1 (v. págs. 996 y 1041-1042) prolonga la vida. Por tanto, la reducción de los niveles de insulina e IGF-1 podrían contribuir en gran medida a la prolongación de la vida mediante la restricción de alimento.

La inhibición de la vía mTOR (v. fig. 51-6) mediante la administración de rapamicina prolonga la vida en ratones de 600 días de vida. N62-20 Esta vía mTOR detecta el estado de los nutrientes y participa en la regulación del crecimiento y la división de las células eucariotas. Por tanto, es posible que la inhibición de la vía mTOR tenga una función en la prolongación de la vida asociada a la restricción calórica.

Otra teoría referente a la acción antienvejecimiento de la restricción calórica es la **hormesis,** que se define como los efectos beneficiosos resultantes de las respuestas celulares a un estrés ligero y repetido, que podría estimular procesos de mantenimiento y reparación, retrasando así el envejecimiento. La restricción de alimento a niveles en que prolonga la vida es un estrés leve que se repite a diario. Además, los roedores a los que se restringe la ingesta presentan una mayor capacidad de hacer frente a agentes dañinos agudos e intensos, como la cirugía, sustancias químicas tóxicas y temperaturas ambientales elevadas.

Las alteraciones genéticas pueden prolongar la vida en varias especies

La restricción calórica es un ejemplo de factor ambiental que determina la longevidad. También se sabe que la genética influye de

booksmedicos.org

booksmedicos.org

N62-18 Clive McCay

Para obtener más información sobre los artículos científicos de Clive McCay (1920-1967) consulte http://rmc.library.cornell.edu/EAD/htmldocs/RMA01087.html (consultada en febrero de 2015).

N62-19 Efectos de la restricción calórica en ratones

Colaboración de Edward Masoro

Un estudio reciente realizado por James Nelson y colaboradores, en el que se usaron 41 cepas endogámicas de ratones, indica que la prolongación de la vida inducida por la restricción calórica en distintos genotipos de ratones es menos frecuente de lo que se pensaba hasta ahora. Para determinar cuán frecuente es la prolongación de la vida a causa de la restricción calórica entre distintas especies serán necesarios muchos más estudios.

BIBLIOGRAFÍA

Liao CY, Rikke BA, Johnson TE, et al. Genetic variation in the murine lifespan response to dietary restriction: From life extension to life shortening. Aging Cell 2010;9:92-5.

N62-20 Cinasas TOR y el proceso de envejecimiento

Colaboración de Edward Masoro

Para poder sobrevivir, los organismos deben ser capaces de responder a una disponibilidad variable de nutrientes mediante la transición del estado anabólico al catabólico. Los sistemas de proteína-cinasas **mTOR** (diana de la rapamicina de mamífero) influyen de forma esencial para que los organismos puedan llevar a cabo esta transición. La rapamicina (producida por una bacteria del suelo y que posee propiedades antifúngicas, anticancerosas e inmunosupresoras) inhibe las proteína cinasas mTOR.

En los mamíferos, mTOR se encuentra en dos complejos multiproteína: mTORC1 y mTORC2. Los componentes proteicos de **mTORC1** son mTOR, Raptor (proteína de andamiaje), Pras40 (inhibidor de mTORC1), Deptor (inhibidor de mTOR), mLST8 (función desconocida) y tt1 y tel2 (proteínas de estabilidad y ensamblaje). Los componentes de **mTORC2** son mTOR, Rictor (proteína de andamiaje), mSn1 (proteína de andamiaje), Protor 1/2 (colabora en la activación de SGK1), Deptor, mLST8, tti1 y tel2.

La actividad de mTORC1 es estimulada por los aminoácidos, el nivel de energía, factores de crecimiento y el oxígeno, y es inhibida por el estrés. A su vez, mTORC1 favorece el crecimiento, la progresión del ciclo celular, la biosíntesis de macromoléculas y el metabolismo, e inhibe la autofagia.

La actividad de mTORC2 es estimulada por los factores del crecimiento. A su vez, mTORC2 favorece el metabolismo, la organización del citoesqueleto y la supervivencia celular.

Estas acciones de los complejos TOR implican una serie de vías de señalización que son objeto de constantes investigaciones.

Durante mucho tiempo se afirmó que la rapamicina solo inhibía la actividad de TORC1. Sin embargo, ahora se sabe que el uso constante de rapamicina también inhibe TORC2, lo que complica la interpretación de los estudios basados en las acciones de este inhibidor.

En 2003 se sugirió por primera vez que TOR podría participar de alguna forma en el envejecimiento, cuando Vellai y colaboradores publicaron que una deficiencia de las cinasas TOR duplica la duración de la vida de *C. elegans*. Un año más tarde Kapahi y colaboradores publicaron que la inhibición de las cinasas TOR prolonga la vida de la *Drosophila*. Y en 2005, Kaeberlein y colaboradores publicaron que la deleción de TORC1 aumenta la duración de la vida replicativa de las levaduras. En 2009, Harrison y colaboradores publicaron que la administración de rapamicina a ratones genéticamente heterogéneos al final de su vida (600 días de edad) prolongaba la misma en un 14% en las hembras y en un 9% en los machos.

En un estudio publicado recientemente, Lamming y colaboradores planteaban la hipótesis de que la rapamicina prolonga la vida de las hembras más que la de los machos porque inhibe tanto TORC1 como TORC2. De hecho, al reducir o eliminar el componente Rictor de TORC2 en ratones mediante cualquiera de los tres procedimientos posibles, hallaron que la prolongación de la vida se reducía de forma significativa en los ratones macho, pero las hembras no se vieron afectadas.

Aunque aún queda mucho por saber sobre la función de las cinasas TOR en el envejecimiento, está claro que, mediante sus vías de señalización, participan de forma esencial en el proceso del envejecimiento. Con toda seguridad, los estudios dirigidos a definir estas redes en relación con el envejecimiento serán un objetivo importante en las futuras investigaciones biogerontológicas.

BIBLIOGRAFÍA

Harrison DE, Strong R, Sharp ZD, et al. Rapamycin fed late in life extends the life span in genetically heterogeneous mice. Nature 2009;460:392-5.

Kaeberlein M, Powers RW, Steffen KK, et al. Regulation of yeast replicative life span by TOR and Sch 9 in response to nutrients. Science 2005;310:1193-6.

Kapahi P, Zid BM, Harper T, et al. Regulation of lifespan in Drosophila by modulation of genes in the TOR signaling pathway. Curr Biol 2004;14:885-90.

Lamming DW, Mihaylova MM, Katajosto P, et al. Depletion of Rictor, an essential protein component of TORC2, decreases male lifespan. Aging Cell 2014;13:911-7.

Lamming DW, Ye L, Katajisto P, et al. Rapamycin-induced insulin resistance is mediated by mTORC2 loss and uncoupled from longevity. Science 2012;335:1638-43.

Laplante M, Sabatini DM. mTOR signaling in growth control and disease. Cell 2012;149:274-93.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

una forma esencial. Por ejemplo, la enorme diferencia observada en la esperanza de vida entre distintas especies (desde menos de 100 días en la *Drosophila melanogaster* hasta más de 100 años en los humanos, pasando por especies intermedias como los ratones, que viven menos de 5 años) se debe principalmente, si no de forma exclusiva, a diferencias genéticas. Además, la reproducción selectiva dentro de una especie puede originar poblaciones con longevidades notablemente distintas.

Es probable que la longevidad dependa de múltiples genes. Por tanto, fue toda una sorpresa cuando Friedman y Johnson publicaron en 1988 que la mutación del gen a*ge-1* del gusano nematodo *Caenorhabditis elegans* provocaba un notable aumento de la longevidad. El gen *age-1* codifica una fosfatidilinositol-3-cinasa (v. pág. 1042), que forma parte de la vía de la insulina. Hay que señalar que *C. elegans,* al igual que otros invertebrados, no dispone de vías de señalización independientes para la insulina (v. págs. 1041-1042) y el IGF-1 (v. pág. 996), como sí sucede en los mamíferos. La mutación de *age-1* estudiada por Friedman y Johnson provoca cierta pérdida de la función, es decir, se trata de una mutación débil. Muchas, pero no todas, de las otras manipulaciones de genes únicos que se ha descubierto que prolongan la vida de *C. elegans, D. melanogaster, Saccharomyces cerevisiae* y de ratones consisten en una pérdida parcial de la función de la vía de señalización de la insulina o IGF-1.

Los ratones enanos Ames poseen una mutación puntual recesiva en el gen *Prop-1,* que provoca la incapacidad de la hipófisis para producir GH, TSH y prolactina. Estos ratones presentan unos niveles bajos de hormona tiroidea, IGF-1 e insulina. Significativamente, estos ratones enanos tienen una mayor esperanza de vida con respecto a otros ratones de la misma camada que no son homocigotos para esta mutación.

Varios estudios que emplean ratones en los que se ha eliminado el gen *GHR/BP,* que codifica el receptor de la GH y el producto de su escisión proteolítica, la proteína de unión de la GH, apoyan la participación de una menor señalización de tipo insulina en la prolongación de la vida. El ratón carente del gen muestra un retraso del crecimiento, unos niveles plasmáticos de GH elevados, unos niveles plasmáticos de IGF-1 reducidos y una vida significativamente más larga. La reducción de la expresión del receptor de la insulina en un 85-90% en el tejido adiposo de ratones produjo una prolongación significativa de la vida. Por último, la sobreexpresión del gen ***KLOTHO*** N36-12 en ratones aumenta los niveles plasmáticos de proteína Klotho, que suprime la señalización de la insulina y del IGF-1, lo que prolonga la vida de los ratones.

En las levaduras la expresión excesiva del gen *sir2* aumenta el nivel de una proteína de la familia de las sirtuinas llamada Sir2 y alarga la vida replicativa de *S. cerevisiae.* Sir2 es una desacetilasa que estabiliza el ADN ribosómico. Es posible que la Sir2 también desempeñe un papel en otras especies. De hecho, al estimular genes ortólogos de la Sir2 aumenta la esperanza de vida de *C. elegans, D. melanogaster* y líneas celulares humanas. Sin embargo, no está claro que las sirtuinas tengan importancia en la acción prolongadora de la vida de la restricción calórica.

Las intervenciones propuestas para ralentizar el envejecimiento y prolongar la vida son controvertidas

Ya se ha comentado que las manipulaciones de la dieta, las intervenciones farmacológicas y las alteraciones genéticas para prolongar la vida parecen tener en común que modifican vías de señalización. Dado que estas vías de señalización probablemente interactúan en gran medida, es interesante especular que forman parte de una red de señalización de la longevidad.

La práctica de la **medicina antienvejecimiento** está ganando popularidad y tiene una importante función en la prevención de la aparición y progresión de ciertas enfermedades asociadas a la edad. Por ejemplo, el ejercicio y la dieta pueden reducir la incidencia de enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular y diabetes tipo 2. Sin embargo, algunos médicos especialistas en medicina antienvejecimiento, así como proveedores de medicamentos y nutracéuticos, afirman disponer de «soluciones mágicas» que ralentizan o incluso revierten el envejecimiento. Estas supuestas soluciones mágicas incluyen antioxidantes (p. ej., vitaminas E y C), aminoácidos (p. ej., metionina), fármacos (p. ej., deprenilo) y hormonas (p. ej., melatonina, dehidroepiandrosterona, GH, estrógeno y testosterona). No existen pruebas fiables de que ninguno de estos agentes revierta o ni siquiera ralentice el envejecimiento humano. Al margen de la cuestión de la eficacia, también está la posibilidad de que estas supuestas soluciones mágicas provoquen efectos adversos a largo plazo. Un buen ejemplo de ello es el tratamiento combinado de estrógeno y progestágeno. Aunque se proclama que alivia los síntomas de la menopausia, este tratamiento hormonal sustitutivo se usó durante mucho tiempo hasta que un estudio bien diseñado descubrió sus efectos dañinos sobre el sistema cardiovascular. Teniendo en cuenta los estudios realizados en animales que indican claramente que la señalización de la insulina e IGF-1 promueve el envejecimiento, es motivo de preocupación el uso actual de GH recombinante. Aunque la GH aumenta la masa magra corporal de los ancianos, son necesarios estudios bien diseñados antes de que se pueda utilizar la GH como tratamiento antienvejecimiento.

BIBLIOGRAFÍA

La lista de referencias está disponible en www.StudentConsult.com.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

BIBLIOGRAFÍA

Libros y revisiones

Feng X, McDonald JM. Disorders of bone remodeling. Annu Rev Pathol 2011;6:121-45.

Finch CE. Inflammation in aging processes: An integrative and ecological perspective. In: Masoro EJ, Austad SN, editors. Handbook of the Biology of Aging. 7th ed. San Diego: Academic Press; 2011. p. 275-96.

Finkel T, Holbrook NJ. Oxidants, oxidative stress, and the biology of aging. Nature 2000;408:239-47.

Green DR, Galluzzi L, Kroemer G. Mitochondria and the autophagy-inflammation-cell death axis in organismal aging. Science 2011;333:1109-12.

Holliday R. The close relationship between biological aging and age-associated pathologies in humans. J. Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2004;59:543-6.

Kim S-H, Komiker P, Campisi J. Telomeres, aging, and cancer: In search of a happy ending. Oncogene 2002;21:503-11.

Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: Major shareholders in cardiovascular disease enterprise. Part I: Aging arteries: A "set up" for vascular disease. Circulation 2003;107:139-46.

Liang H, Masoro EJ, Nelson JF, et al. Genetic mouse models of extended lifespan. Exp. Gerontol 2003;38:1353-64.

Masoro EJ. Caloric Restriction: A Key to Understanding and Modulating Aging. Amsterdam: Elsevier; 2002.

Masoro EJ. Caloric restriction-induced life extension of rats and mice: A critique of proposed mechanisms. Biochim Biophys Acta 2009;1790:1040-8.

Masoro EJ, editor. Handbook of Physiology, Section 11: Aging. New York: Oxford University Press (for American Physiological Society); 1995.

McClearn GE. Biomarkers of age and aging. Exp. Gerontol. 1997;32:87-94.

Olshansky SJ, Hayflick L, Perls TT, editors. Anti-aging medicine: The hype and the reality—Part I. J. Gerontol A Biol Sci Med Sci 2004;59(theme issue):513-86.

Olshansky SJ, Hayflick L, Perls TT, editors. Anti-aging medicine: The hype and the reality—Part II. J. Gerontol A Biol Sci Med Sci 2004;59(theme issue):649-708.

Perez VF, Bokov A, Van Remmen H, et al. Is the oxidative stress of aging theory dead? Biochim Biophys Acta 2009;1790:1005-14.

Rose MR. Evolutionary Biology of Aging. New York: Oxford University Press; 1991.

Tait SWG, Ichim G, Green DR. Die another way—non-apoptotic mechanisms of cell death. J Cell Sci 2014;127:2135-44.

Zhang Y, Herman B. Ageing and apoptosis. Mech Ageing Dev 2002;123:245-60.

Artículos de revista

Cristofalo VJ, Allen RG, Pignolo RJ, et al. Relationship between donor age and the replicative lifespan of human cells in culture: A reevaluation. Proc Natl Acad Sci U S A 1998;95:10620-5.

Fontana L, Weiss EP, Villareal D, et al. Long-term effects of caloric and protein restriction on serum IGF-1 and IGFBP-3 concentration in humans. Aging Cell 2008;7:681-7.

Fried LP, Xue Q-L, Cappola AR, et al. Nonlinear multisystem physiological dysregulation associated with frailty in older women: Implications for etiology and treatment. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2009;64:1049-52.

Frontera WR, Hughes VA, Rielding RA, et al. Aging of skeletal muscle: A 12-year longitudinal study. J Appl Physiol 2000;88:1321-6.

Harrison DE, Strong R, Sharp ZD, et al. Rapamycin fed late in life extends lifespan in genetically heterogeneous mice. Nature 2009;460:392-5.

Hughes KA, Alipaz JA, Drnevich JM, Reynolds RM. A test of evolutionary theories of aging. Proc Natl Acad Sci U S A 2002;99:14286-91.

Jones RP, Christou C, Jordan J, Seals R. Baroreflex buffering is reduced with age in healthy men. Circulation 2003;107:1770-4.

Kurosu H, Yamamoto M, Clark JD, et al. Suppression of aging in mice by the hormone Klotho. Science 2005;309:1829-33.

Liao C-Y, Rikke BA, Johnson TE, et al. Genetic variation in the murine lifespan response to dietary restriction: From life extension to life shortening. Aging Cell 2010;9:92-5.

Lindeman RD, Tobin J, Shock NW. Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age. J Am Geriatr Soc 1985;33:278-85.

Pongor S, Ulrich PC, Bencsath FA, Cerami A. Aging of proteins: Isolation and identification of a fluorescent chromophore from the reaction of polypeptides with glucose. Proc Natl Acad Sci U S A 1984;81:2684-8.

Sun X, Chen Y, Chen X. Changes in glomerular filtration rate in healthy adults with aging. Nephrology 2009;14:506-13.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Página deliberadamente en blanco

booksmedicos.org

booksmedicos.org

ÍNDICE ALFABÉTICO

booksmedicos.org

Números

1,25-dihidroxivitamina D, 730
2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG), 434, 654
2N (número diploide), 1072-1073
3′ foco aceptor de empalme, 96
4-aminopiridina (4-AP), 196
5 α-reductasa, 1099, 1085.*e1c*
5′ foco donante de empalme, 96
5-lipooxigenasa, 64
11-*cis* retinal, 368
11-desoxicorticosterona (DOC), 1027
11-desoxicortisol, 1021
11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa (11β-HSD), 766.*e1c*, 1021, 1030.*e1c*
15-hidroxiprostaglandina-deshidrogenasa, 1030.*e1c*
17α-hidroxiprogesterona, 1021, 1117
21α-hidroxilasa, déficit, 1086*c*
^{133}Xe, gammagrafía, 683.*e1c*

A

a, pico (máximo), 516
A-a, diferencia, 694.*e4c*
ABCG5, 957
ABCG8, 957
Aberración, cromática, 370
Absorción, 468, 899, 914-943
  activa, 962
  anabolismo y, 1179.*e1c*. *Véase también* Anabolismo
  capacidad de absorción, 901
  digestión de nutrientes, 914-943. *Véase también* Nutrientes, digestión
    asimilación, 914
    generalidades, 914
    necesidades nutricionales, 941-943
    procesos de absorción, 914
    procesos digestivos, 914
    recursos, 943
  pasiva, 962
    potasio (K^+), 798-799, 798*f*, 798.*e1c*
    túbulo, 730-735
AC, inhibidores, 835
Acalasia, 859*c*
Acaloramiento metabólico, tasa, 1097.*e1c*
Aceleración, 1223
Acetato
  de desmopresina, 819*c*
  de desoxicorticosterona (DOCA), 800-801
Acetil-CoA, 1047
  carboxilasa, 1048
  isoformas de carboxilasa, 1178.*e1c*
  sintetasa, 931.*e1c*
Acetilación, 88, 94
Acetilcolina (ACh), 210, 341, 539, 853, 856, 867, 873-874, 882-883
  receptor(es), 882-883. *Véase también* Receptor(es)
    muscarínico, 341
  transportador, vesicular, 342.*e1c*, 539.*e1c*
Acetilcolinesterasa (AChE), 210, 221.*e1c*
Acetoacetato, 968, 1185
Acetona, 1185
Acidemia, 794
Ácido(s), 628
  acetoacético, 1051-1052
  ajustable, 823
  amino. *Véase también* Aminoácido(s)
    clasificación, 14*t*
    de la cadena lateral, 13-15, 14*t*
  araquidónico (AA), 61
  ascórbico, 1167.*e1c*
  beta (β)-hidroxibutírico, 1051-1052
  biliares, primarios, 959
  carbónico, 655
  cargadores, 127, 644-645, 645.*e1c*
  cítrico, ciclo, 779
  débiles, 628-629
  definición, 628
  fíbrico, derivados, 968.*e1c*
  fisiología acidobásica, 628-646
    acidosis
      metabólica, 634*t*, 639*f*, 635.*e1*
      respiratoria, 646, 646*f*
    actividades de los iones de hidrógeno, 628, 629*t*, 628.*e1c*, 629.*e1c*
    álcalis (bases), definición, 628
    alcalosis
      metabólica, 634*t*, 635, 640*f*, 635.*e1c*
      respiratoria, 634
    amortiguadores y amortiguación, 628-633, 631*f*-632*f*, 629.*e1c*
    base
      débil, conjugada, 628-629
      definición, 628
    bicarbonato, 630-633, 628.*e1c*, 814.*e1c*
    compensación metabólica, 641-642, 641*f*-642*f*, 646
    diagramas de Davenport, 635-644, 635*t*, 636*f*, 643*f*, 637.*e1c*
    diferencia de iones fuerte (DIF), 638, 638*c*
    escala de pH, 628
    generalidades, 628
    líquido(s)
      corporales, 629*t*
      intercelular, regulación del pH, 644-646
    pH, 628-633, 629*t*, 628.*e1c*
    química de, 633-635
    recursos, 646
    soluciones desequilibradas, 630.*e1c*-630.*e2c*
    trastornos de, 634*t*
gammaaminobutírico, 714
glicirretínico, 766.*e1c*, 1030.*e1c*
glicirrícico, 766.*e1c*, 1030.*e1c*
glutámico descarboxilasa, 290
graso(s), 9, 1172, 1172*f*, 1177*f*, 930.*e1c*
  anfipáticos, 9, 9*f*
  cadena corta, 927.*e1c*
  cadena larga (LCFA), 967
  cadena media, 927.*e1c*
  esenciales, 941
  fosfolípidos y, 8-9, 9*f*. *Véase también* Fosfolípido(s)
  grupos de, 9, 9*f*
  hidrófobos, 9, 9*f*
  insaturados, 925
  jabones, 928
  longitud de la cadena, 1204.*e1c*
  omega-3, 926.*e1c*
  proteínas de unión a (FABP), 930-931, 954, 967
  proteínas transportadoras (FATP), 930, 967
  saturados, 925
  translocasa (FAT), 930, 967
hialurónico, 1243.*e1c*
intraluminal, 874
láctico, acumulación, 1213
neutralización, 874-876
  acomodación gástrica, 877
  barrera de difusión, 874, 875*f*
  complejo mioeléctrico/motor migratorio (CMM), 877
  estimulación vagal, 874
  patrones de suministro, 877
  propulsión, 877-878
  reflejo vagovagal, 877
  relajación receptiva, 877
  retropulsión, 877-878, 878*f*
  secretina, 876
nicotínico, 968.*e1c*
no volátiles, 821
prototipos, extrusores, 644-645
reguladores de extrusión, 127, 644-645, 645.*e1c*
retinoico, 71, 970
  receptor α (RARα), 93
secreción, 865-872
  bomba H-K, 865-866, 865.*e1c*
  bomba Na-K, 865
  células parietales, 865
  neumonía, 865.*e1c*
  pH gástrico, 865.*e1c*
sobrecarga crónica, 645
transporte, 821-835. *Véase también* Transporte

Nota: los números de página seguidos de la letra «c» indican cuadros, de la letra «f» figuras, de la letra «t» tablas y de la letra «e» material online.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Acidosis, 712*f*, 803
  cetoacidosis diabética, 1045*c*
  láctica, 1176, 1231.*e*1*c*
  metabólica, 634*t*, 635, 639*f*, 716, 635.*e*1
    intracelular, 645
  respiratoria, 633, 634*t*, 646, 646*f*, 680
    intracelular, 646
  respuestas integradas, 707-708
  tubular renal
    distal, 827, 827.*e*1*c*
    proximal, 829
  urémica, 821.*e*1*c*
Acilo, grupos, 9, 9*f*
Acinares, unidades, 946
Aclaramiento, 731
  de agua
    libre, 807, 807.*e*1*c*
    menos osmolar, 807.*e*1*c*
  ecuación, 731, 731.*e*1*c*
  efectivo de agua menos osmolar, 807.*e*1*c*
  renal, 730-735, 731*f*, 731*t*
Aclimatación, 4, 1219, 1231
Acomodación, 362
  gástrica, 877
Acoplamiento
  eléctrico paracelular, 755
  excitación-contracción, 229, 229.*e*1*c*
  excitación-secreción (ES), 190
  farmacomecánico, 247-248
  no osmótico, 902.*e*1*c*
Acromegalia, 990, 1053
Acrosina, 1129.*e*1*c*
Acrosoma, 1103
ACT, 135, 102.*e*1*c*
ACTH. *V.* Hormona(s), adrenocorticotropa (ACTH)
  secreción pulsátil, 1026
Actina, 19, 232, 237.*e*1*c*
  filamentos, 45
Activación, 180
  de componentes distales en la cascada de la coagulación, 443
  frente a inactivación, 180
Activador del plasminógeno
  de tipo urocinasa (u-PA), 445
  tisular (t-PA), 445
Actividad(es), 628.*e*1*c*
  de onda lenta, 858
  desencadenada, 505.*e*1*c*
Activinas, 1111
Acto sexual, 1104-1107, 1105*f*, 1106*c*-1107*c*, 1104.*e*1*c*, 1106.*e*1*c*, 1107.*e*1*c*
Actuación *cis*, 78
Acuaporinas (AQP), 110, 958, 902.*e*1*c*
Acuarético, 847*c*
Acueducto cerebral de Silvio, 277
Adaptabilidad, 4
Adaptación, 1219, 1221*f*
  enzimática, 1219, 1221*f*
  lenta, REP, 717.*e*1*c*
  rápida, 384
  relanzada, 384
Adenilato
  ciclasa, 53, 56, 358, 1061
  cinasa, 1209
Adenomas, unilaterales productores de aldosterona, 1029.*e*1*c*
Adenosina, 561, 559.*e*1*c*
  trifosfato (ATP), 1174, 1213, 960.*e*1*c*, 1174.*e*1*c*
Adhesión
  cinturón, 27
  focal, 50
Adipocitos, 1047-1050, 1049*f*
  marrones, 1201
ADN
  bucles, 79
  metiltransferasa 1 (DNMT1), 96
  teorías del envejecimiento
    daños, 1239
    reparación, 1240
ADP
  cíclico-ribosa (ADPcR), 60
  liberación, 235
  Adrenalina, 343, 540, 553, 620, 803, 984, 1018, 1030-1031, 1166, 1182, 1210, 794.*e*1*c*
  liberación, 583
Adrenarquia, 1087-1091
Adrenorreceptores, 984-985, 985*f*, 1033. *Véase también* Receptor(es)
Aerosoles, 600
Aferencia, 391
  específica, 330
  sensitiva, 390
Afibrinogenemia, congénita, 437.*e*1*c*
Afinidad, 114
Aflatoxinas, 927
AGE. *V.* Glucosilación, avanzada, productos finales (AGE)
Agitación, 858-862, 876-877
Agonistas, 226
  acciones, 873
Agregóforos, 818
Agrio, 356
Agt, 553.*e*1*c*
Agua, 476, 376.*e*1*c*
  canales, 762
    AQP1, 435
  controversia de la bomba de agua, 906*c*
  corporal total (ACT), 100
  fracción de agua filtrada reabsorbida, 733
  integración del equilibrio entre agua y sales, 836-849
  interacciones del dióxido de carbono (CO_2), 630*f*
  libre, 806
    de solutos, 806, 1218
  pérdidas insensibles, 1168.*e*1*c*
  transporte, 102-140. *Véase también* Transporte
Agujero oval, 1158.*e*1*c*
AINE, 64
Aire, 376.*e*1*c*
  alveolar, 677
  bomba, 596
  composición, 590-592, 591*t*
  «desflogisticado», 590
  espirado mixto, 677
  fijo, 590
  inflamable, 590.*e*1*c*
  inspirado, 691
  no vital, 590
Aislantes, elementos, 80
Ajuste del CO_2, 633
Alanina, 1176, 1189
Albúmina, 429, 1119, 1182
  contenido, 1220
Alcalemia, 794
Alcalinización, inducida por despolarización, 645
Álcalis (bases), 628
Alcalosis
  de contracción, 635.*e*1*c*
  metabólica, 634*t*, 635, 640*f*, 635.*e*1*c*
  respiratoria, 634, 634*t*, 680
Aldosa-reductasa, 132
Aldosterona, 766, 800-801, 895, 985-986, 1018, 1027, 1245, 794.*e*1*c*, 800.*e*1*c*
  antagonistas, 1029*c*
Aleteo nasal, 1156.*e*2*c*
Alfa (α)-adrenérgico, 889
  receptores, 1035.*e*1*c*. *Véase también* Receptor(es)
Alfa (α)-amilasa, 893
  pancreática, 916
  salival, 916
Alfa (α)-glicerol fosfato, 1181.*e*1*c*
Alimentación
  estados, 861-862, 861*f*
  insulina, 1041
  patrones de alimentación, 877
Almacenamiento, fase, 738
Almidón, 914
Alometría, 1170.*e*1*c*
Alteración mecánica, 852, 1053
Altura(s)
  grandes, 672
  mal de, agudo, 1232.*e*1*c*
Alvéolo(s), 599
  no perfundidos, 691.*e*1*c*
Amadori, producto, 1239
Amargo, 356
Ambiental, fisiología, 1223-1234
  de espacio, 1232-1234
  de grandes alturas, 1230-1232
  de la inmersión, 1225-1230
  del vuelo, 1232-1234
  generalidades, 1223
  recursos, 1234
AMH. *V.* Hormona(s), antimülleriana (AMH)
Amida, grupo, 317.*e*2*c*
Amígdala, 270, 577
Amilasa(s), 873-874, 887-888, 887*t*
  pancreática alfa (α), 916
  salival alfa (α), 916
Amiloide, 88.*e*1*c*
Amilopectina, 914
Amilorida, 758, 789
Amilosa, 914
Aminas, 47
  bioactivas, 856
  hormonas, 984-985. *Véase también* Hormona(s)
    adrenalina, 984
    adrenorreceptores, 984-985, 985*f*. *Véase también* Receptor(es)
    catecolaminas, 1013
      hormonas, 984
      receptores, 984-985, 985*f*. *Véase también* Receptor(es)

booksmedicos.org

booksmedicos.org

células neuroendocrinas, 984
dopamina, 984
frente a hormonas esteroideas, 986*t*. *Véase también* Hormona(s), esteroideas
gránulos cromafines, 984
médula suprarrenal, 984
noradrenalina, 984
serotonina, 984
tirosina, 984
triptófano, 984
Aminoácido(s), 315
clasificación, 14*t*
de la cadena lateral, 13-15, 14*t*
descarboxilasa, 1031
esenciales, 1172*t*
gluconeogénicos, 1176.*e1c*
metabolismo, 966*f*
neutros, 774
no esenciales, 1172*t*
transporte basolateral, 925*c*
Amortiguación, 515.*e1c*
capacidad de (β), 629
espacial, 289
y amortiguadores, 628-633, 631*f*-632*f*, 629.*e1c*
Amortiguador, 628
AMP cinasa, 1220
AMPA, 323
AMPc, 51, 89, 873
Amplificación, 314
área de superficie, 595
Amplificador coclear, 380, 382
Amplitud, 513
y liberación de ACTH, 1111.*e1c*
Ampolla, 375
de Vater, 949
Anabolismo, 1011, 1179-1182. *Véase también* Metabolismo
absorción, 1179.*e1c*. *Véase también* Absorción
digestión, 1179.*e1c*
ingestión de fructosa, 1181*c*
procesos anabólicos, 1170
tejido adiposo, 1181
vías, directa frente a indirecta, 1179
Anafase, 1073
Anafilaxia, sustancia de reacción lenta, 64
Análisis de sistemas, 572
Anatomía, anómala, 501
Anatoxina(s), 227
Anclaje mecánico, 620
Andrógenos, 1088-1091
características sexuales androgénicas, 1088-1091
proteínas de unión, 1086, 1095. *Véase también* Proteína(s)
receptores (RA), 1085, 1099, 1085.*e1c*. *Véase también* Receptor(es)
resistencia completa, 1085.*e1c*
síndrome de insensibilidad, 1085, 1085.*e1c*
suprarrenales, 1018
Andropausia, 1245-1246
Androstenediona, 1021, 1097-1099, 1117
Anemia, 595, 651, 671, 673, 1157*c*, 1168.*e1c*
de la inflamación, 940*c*
deportiva, 1220
hemolítica, 649*c*
megaloblástica, 863.*e1c*, 921.*e1c*
perniciosa, 937, 863.*e1c*, 921.*e1c*
Anencefalia, 265*c*
Anestésicos locales, 187
Aneurismas, 460
Anfipático, 9
Angina de pecho, 67, 560, 564
Angiogénesis, 412, 481, 1232
Angiogenina, 482, 482.*e1c*
Angiografía, 426
Angiohemofilia, 439.*e1c*
Angioplastia coronaria transluminal percutánea, 564
Angiopoyetinas, 482
Angiostatina, 482
Angiotensina
I, 841, 553.*e1c*, 1028.*e1c*
II, 765, 841, 1028.*e1c*
III, 553.*e1c*, 1028.*e1c*
IV, 553.*e1c*, 1028.*e1c*
enzima convertidora (ECA), 553.*e1c*
Angiotensinógeno (Agt), 841, 1028, 553.*e1c*, 1028.*e1c*
Anguila eléctrica, 183.*e1c*
Anhidrasa carbónica, 434, 630, 656, 866, 635.*e2*
Anhidrosis, 351*c*
Anillo, auriculoventricular, 483
Anión, 104
hiato (aniónico), 105
Anoctamina, 165, 358
Anosmia, 1113*c*
ANP, 66.*e1c*. *Véase también* Péptido(s), natriurético, auricular
Anquirina, 19, 302
Antagónica, pleiotropía, 1236
Antagonistas, 177-178, 226
acciones, 976-977
de canales, 177-178
del Ca^{2+} de tipo L, 488
Antiarrítmicos, 487
Anticuerpos, maternos, 1167
Antidiuresis, 808
Antidrómica, conducción, 302
Antiinflamatorios no esteroideos (AINE), 64
Helicobacter pylori, 876, 876*c*
Antioxidantes, receptor «scavenger» (neutralizador)-tipo B1 (SR-B1), 969, 969.*e1c*. *Véase también* Receptor(es)
Antitrombina III (AT III), 445
Antro, 863, 864*f*, 865, 869*f*. *Véase también* Estómago
Aparato yuxtaglomerular, 727, 841
Apnea, 700, 704*c*, 1159.*e1*
del sueño
central, 719*c*
obstructiva, 718-720, 719*c*
recurrente, 1168.*e1c*
Apneusis, 708.*e1c*
inspiratoria, 702
Apoceruloplasmina (apo-Cp), 970, 971*c*
Apoproteínas, 614, 1047, 614.*e1c*. *Véase también* Proteína(s)
Apoptosis, 22, 267, 1241-1242, 1241*f*
Apoptosoma, 1242
Apotransferrina, 42
Apraxia,respiratoria, 718-720
APV, 324
AQP. *V.* Acuaporinas (AQP)
AQP2, densidad, 818.*e1c*
AR. *V.* Andrógenos
Área(s)
cardioinhibidora, 537
de sección transversal, 447
postrema, 877*c*
preóptica/hipotálamo anterior (POAH), 1198.*e1c*, 1200.*e1c*
tegmentaria ventral, 313
vasomotora, 537, 537.*e1c*
Arginina, 774
vasopresina, 808, 1233
Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe, 553.*e1c*
ARN
de transferencia (ARNt), 73-74
mitocondrial, 22
interferencia del, 99, 99.*e1c*
pequeño (ARNsi), 99.*e1c*
mensajero (ARNm), 73-74, 947-948
degradación, 77
maduro75
polimerasa, holoenzima, 78
procesamiento, 76
Arrastre de solventes, 467, 755, 770, 902-903, 908
Arreflexia, 394*c*
Arrestina, 368
Arritmia(s), 195*c*, 496
cardíacas, 195*c*
inducidas por fármacos, 195*c*
sinusal, 351*c*, 497
Arteria(s), 447-461, 722-723. *Véase también* Sistema(s), cardiovascular
bronquiales, 599, 599*f*, 693
celíaca, 565
circunfleja izquierda, 560
coronaria
derecha, 560
izquierda, 560
descendente anterior izquierda, 560
hepática, 946
mesentéricas superior e inferior, 565
nutricias, 562
pulmonares, 599, 599*f*, 684
renal, 722
terminales, 461
umbilicales, 1137
Arteriola(s), 461
aferentes, 722-723, 724*f*-725*f*
eferentes, 722-723, 724*f*-725*f*
hepática terminal, 946
terminales, 562
Arteriovenosa (a-v), diferencia, 464
Articulaciones, 389
Artritis, reumatoide, 65*c*
Asa, de Henle, 729, 754
ASBT. *V.* Transportador(es), apical de ácidos biliares dependientes de sodio (ASBT)
Ascitis, 471*c*, 568, 569*c*, 1003.*e1c*
Asfixia, fetal, 1157, 1157*c*
Asimétrico, 221
Asimilación, 852-853, 914
Asma, 65, 619*c*-620*c*, 620

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe, 553.*e1c*
Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu, 553.*e1c*
Aspartato, 318
  aminotransferasa, 1185.*e2c*
Aspirina (ácido acetilsalicílico), 64
Astigmatismo, 362
Astrocito(s), 189.*e1c*
  fibrosos, 288
AT_1, 553.*e1c*
  receptor, 1028, 1028.*e1c*
AT_{1A}, receptores, 553
AT_2, 553.*e1c*
Atadura, mecánica, 620
Ataxia, 192*c*
  episódica, de tipo 2 (EA2), 192*c*
  espinocerebelosa de tipo 6, 192*c*
Atelectasia, 608-610, 692, 616.*e1c*
Atonía, 394*c*
ATP. *V.* Adenosina, trifosfato (ATP)
  sintetasa, 118.*e2c*
  unión, 234
ATPasas, 115
  de tipo P, 117, 865-866, 957
ATPS, 594, 601, 594.*e1c*, 594.*e3c*. *Véase también* Temperatura, ambiente, y presión saturada con vapor de agua (ATPS)
Atrapamiento medular, 796-797
  de K^+, 796
Atraque, 221
Atresia, 1122
Atrofia, 394*c*
Audición, 1244
  ayudas, 382.*e1c*
Audiograma, de tonos puros, 376
Auditivo, 374
Aurículas, 507
Auscultación método, 421
Autocrino(s), 47
  efectos, 994
Autodigestión, 892*t*, 922. *Véase también* Digestión
Autofagia, 22, 892, 1240
  macroautofagia, 1240
  mediada por chaperonas, 1240
  microautofagia, 1240
Autorregulación, 481, 559, 750
Autosomas, 1072
a-v, diferencia, 426
av, mínimo, 516
aVF, 494
aVL, 494
aVR, 494
Axón, diámetro, 200
Axonema, 25
AYG. *V.* Aparato yuxtaglomerular (AYG)
Ayuno, 999
  estado, 861-862, 861*f*
  niveles de glucagón, 1052.*e1c*. *Véase también* Glucagón
  períodos, 889
Azúcares
  cadenas ligadas a O, 38
  ligados a N, 32

B

Bajada de la leche, reflejo, 1150
Balance, de sodio positivo, 837
Balsas, 13.*e1c*
  de lípidos, 229.*e1c*
Banda 3, 19
Banda 4, 1, 19
Bandas A, 233
Banting, Frederick, 1035-1050, 1035.*e1c*, 1036.*e1c*
Barbitúricos, 326, 719*c*
Bariátrica, cirugía, 933.*e1c*
Barométrica, presión, 1223
Barorreceptor(es), 730, 838. *Véase también* Receptor(es)
  control de la presión arterial, 534
  de presión alta, 584
  de presión baja, 584
  renales, 730
Barorreflejo, 534.*e1c*
  arterial, 583
Barrera(s), 44
  de difusión gástrica, 874. *Véase también* Difusión
  hematoencefálica, 284, 558
  hematotesticular, 1101
Base(s), 628
  débil, 628-629
    conjugada, 628-629
  definición, 628
  fisiología acidobásica, 628-646
    acidosis metabólica, 634*t*, 639*f*, 635.*e*1
    acidosis respiratoria, 646, 646*f*
    actividades de iones de hidrógeno, 628, 629*t*, 628.*e1c*, 629.*e1c*
    alcalosis metabólica, 634*t*, 635, 640*f*, 635.*e1c*
    alcalosis respiratoria, 634
    amortiguadores y amortiguación, 628-633, 631*f*-632*f*, 629.*e1c*
    bases (álcalis), definición, 628
    bicarbonato, 630-633, 628.*e1c*, 814.*e1c*
    compensación metabólica, 641-642, 641*f*-642*f*, 646
    diagramas de Davenport, 635-644, 635*t*, 636*f*, 643*f*, 637.*e1c*
    diferencia de iones fuerte (DIF), 638, 638*c*
    escala de pH, 628
    generalidades, 628
    líquido intercelular, regulación del pH, 644-646
    líquidos corporales, 629*t*
    pH, 628-633, 629*t*, 628.*e1c*
    química de, 633-635
    recursos, 646
    soluciones desequilibradas, 630.*e1c*-630.*e2c*
    trastornos de, 634*t*
  no volátiles, 821
  transporte de, 821-835. *Véase también* Transporte
Benzimidazoles, sustituidos, 865-866
Benzodiazepinas, 326
Bernard, Claude, 3-4
Bernoulli, efecto, 420
Berson, Solomon, 976
Best, Charles, 1035-1050, 1035.*e1c*
Beta (β)-arrestina, 56
Beta (β)-bloqueantes, 1037*e1c*
Beta (β)-catenina, 50, 1136.*e*1
Beta (β)-cetoacil CoA transferasa, 1187
Beta (β)-endorfina, 1023
Beta (β)-lipotropina (β-LPH), 1023.
Bicapa(s), 9-12, 9*f*. *Véase también* Fosfolípido(s)
  de lípidos, plana, 145
Bicarbonato, 630-633, 655-656, 888, 628.*e1c*, 814.*e1c*
Bifosfonatos, 1069*c*
Biliar
  árbol, 944-949, 949*f*
  vesícula, 949, 961, 961*f*
Bilirrubina
  conjugada, 953*c*
  no conjugada, 953*c*
Bilis, 948-949
  canalicular, 958
  formación, 958-962
    ácidos biliares, 951, 958-959, 959*f*
    bilis canalicular, 958
    colestasis, 962*c*
    colesterol, 958-959
    composición de la bilis, 958-962, 958*t*
    flujo biliar, 959-960, 959*f*, 960.*e1c*
    fosfolípidos, 958-959. *Véase también* Fosfolípido(s)
    secretina, 960-961, 960*f*
    vesícula biliar, 961, 961*f*
  sales, 928
  secuestradores de ácido, 968.*e1c*
Biliverdina, 952*f*, 953*c*
Biogénesis, mitocondrial, 1220-1222, 1221*f*
Biomarcadores, del envejecimiento, 1235
Bipedestación, 471*c*
Bipolar, 259, 363
BK_{Ca}, 162, 196, 196.*e1c*
Black, Joseph, 590, 590.*e1c*
Blanqueador, 368
Blastema, metanéfrico, 724.*e1c*
Blastocisto, 1132
Bloqueado, estado, 237.*e1c*
Bloqueo(s)
  AV, 502
  completo, 502
  de rama, 502
  dependiente del ritmo, 502
  intermitente, 501
  intracelular, 196
  parcial (incompleto), 497
  tipo Mobitz I y II, 502
  unidireccional, 502
Bobinas, enrolladas, 83
Bocio, 1006, 1009*c*, 1016, 1016*f*, 1017*c*
Bomba(s), 17, 115
  de calcio, 938
  de H de tipo V, 127
  exportadora de sales biliares (BSEP), 957
  muscular, 583
  vacuolares de tipo H, 219, 881
Borde en cepillo, 45
Bostezo, 704*c*, 718*c*-719*c*, 616.*e1c*
Botones, 210
Botulismo, 224
Bradicinina, 553
Broncogramas, aéreos, 1156

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Bronquiolos, 597
respiratorios, 597-599
terminales, 597
Bronquios, 597
Bronquitis crónica, 619*c*
Brotes eritroides, unidades formadoras (BFU-E), 431
BSEP, 957
BTPS, 594*c*, 601, 594.*e*1*c*, 594.*e*3*c*. *Véase también* Temperatura, y presión corporales, saturado con vapor de agua (BTPS)
Buceo, con tubo, 678
Bucle
cardiovascular, 476
de reflujo jerárquicos, 856.*e*1*c*
linfático, 476
Bulbo ventrolateral (BVL), 713
Bulbopontina, región, estimulación, 537.*e*1*c*
Bulbos, terminales de Krause, 384
Burbujas, 400
bZIP. *V.* Cremallera, básica (bZIP)

C

c, pico, 516
C1, área, 537, 537.*e*1*c*
CA I, déficit
antagonistas del canal del Ca^{2+}, 192
Ca, 237.*e*1*c*
Ca^{2+}, 237.*e*1*c*
canal de liberación de Ca^{2+}, 230
canal del Ca^{2+}, 184
chispas de Ca^{2+}, 242, 230.*e*1*c*
corriente de Ca^{2+} activada por la liberación de Ca^{2+} (I_{CRAC}), 247
corrientes de K^+ activadas por Ca^{2+}, 193
estado activado por Ca^{2+}, 237.*e*1*c*
fibras C, 302
liberación de Ca^{2+} inducida por Ca^{2+} (CICR), 242, 522, 229.*e*1*c*
ondas de Ca^{2+}, 244
Ca^{2+}, entrada operada por depósitos (SOCE), 247
Cabeza, grupo, 9, 9*f*. *Véase también* Fosfolípido(s)
Cable
activo, 299
teoría, 176, 201-203, 202*t*, 297, 202.*e*1*c*
CaCC. *V.* Calcio (Ca^{2+})
Cadena(s)
de tipo α, 649*c*
de tipo β, 649*c*
ligera, 26
esencial y reguladora, 234
reguladora, de la miosina, 234.*e*1*c*
Cadherina, 17, 45, 50
Cajón hidráulico (*caisson)*, 1226
Calbindina, 938, 1065
Calcineurina, 58
Calcio (Ca^{2+}), 888, 1167
canales
de Cl^- activados por Ca^{2+} (CaCC), 960.*e*1*c*
dependientes del voltaje, 182-185, 190*t*, 191*f*. *Véase también* Voltaje, dependencia
genéticamente defectuosos, 192*c*
concentraciones, 888
transporte, 770-791. *Véase también* Transporte
unidades de liberación (CRU), 230.*e*1*c*
Calcitonina, 975, 975*t*, 1006
Cálculos biliares, formación, 961, 964*c*
Caldesmón, 248
Calentamiento, 600
funciones, 600
Cálices
mayores, 722
frente a menores, 722
menores, 722
Calicreína, 442, 729
Caliuresis, 799-800
Caliuréticos, productos, 800.*e*1*c*
Calmodulina (CaM), 60, 126, 247, 1182.*e*1*c*
Calnexina, 37
Calor
agotamiento, 1198
ecuación del equilibrio térmico, 1194-1195, 1195.*e*1*c*
específico, 590.*e*1*c*
golpe de, 1195*c*, 1198
índice, 1197
latente, 590.*e*1*c*
modelos de transferencia, 1194-1198
carga de calor, interna frente a externa, 1197-1198
conducción, 1196-1197
convección, 1195-1196
ecuación del equilibrio térmico, 1194-1195, 1195.*e*1*c*
entornos térmicos neutros, 1196
evaporación, 1196-1197
pasiva no regulada, 1195*f*
radiación, 1196-1197
temperatura corporal media, 1197.*e*1*c*
producción, 1195
radiante
pérdida, 1196
sobrecarga, 1196
receptores, 386, 1198-1199
sobrecarga
externa, 1197-1198
interna, 1197-1198
interna frente a externa, 1197-1198
tasa de almacenamiento, 1195
Calórica, prueba, 371.*e*1*c*
Calorimetría
directa, 1011-1012
frente a indirecta, 1011-1012
indirecta, 1011-1012
Calostro, 1146, 1148*t*, 1166
Calponina, 248
Calreticulina, 37, 237
Calsecuestrina (CSQ), 237
Calstabina, 2, 531*c*
Cámara
anterior, 361
posterior, 361
CaMKII, 331
Campo
eléctrico (E), 144, 144.*e*1*c*, 147
receptivo, 363, 384
Canal(es)
antagonistas, 177-178
catiónico(s), 127
activados por glutamato, 165
dependientes de ligando purinérgicos, 165
no selectivo, 212
compuertas dependientes de AMPA, 324
con puertas
de kainato, 324
de ligando, 158
con selectividad para aniones, 127
de Ca^{2+}
de tipo L, 229
genéticamente defectuosos, 192*c*
voltaje-dependientes (Cav), 190
de Cl^-, 127, 759
de Hering, 948-949
de K_{Ca} de conductancia
grande, 193
intermedia, 193
de Na^+
voltaje-dependientes (Nav), 187
y Ca^{2+}, 162.*e*1*c*
de transducción abiertos en células pilosas
externas, 379
internas, 380
dependientes de NMDA, 324
dependientes del voltaje, 182-199
de calcio (Ca^{2+}), 182-185, 190*t*, 191*f*
de potasio (K^+), 182-185
de sodio (Na^+), 182-185
defectos genéticos, 188*c*-189*c*
dominios sensores del voltaje, 184, 184*f*
estructuras cristalinas, 186*f*, 185.*e*1*t*-185.*e*2*t*, 185.*e*3*c*-185.*e*4*c*
filtros de selectividad, 184, 184*f*, 184.*e*1*c*
pruebas de, 182.*e*1*c*
sensores del voltaje, 184, 184*f*
epiteliales de Na^+, 758, 800, 48.*e*1*c*, 88.*e*1*c*, 554.*e*1*c*
heterotípico, 159
homotípico, 159
iónicos, 56, 110
con puertas
de ligandos, 48
regulado por nucleótidos cíclicos (CNG), 57
K_{ATP}, 198
Kir, 193
número (*N)*, 157
Canalicular, período, del desarrollo cardiopulmonar, 1155
Canalículos, 948-949
Canalopatías, 161*c*
Capa
de la teca, 1122
muscular, 852
no agitada, 592
Capacidad
inspiratoria (CI), 602
pulmonar, 601-605, 601*f*, 603*f*
total (CPT), 602, 608-610, 1226.*e*1*c*
residual funcional (CRF), 602, 606-607
vital (CV), 602
Capacitación, 1129
Capacitancia, 150, 202.*e*1*c*, 1149.*e*1*c*
Capilares, 102
continuos, 462
discontinuos, 462
fenestrados, 711
verdaderos, 461

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Capsaicina, 356
Cápsula, de Bowman, 723-724, 724*f*-725*f*
Captación
  basolateral, 799.*e*1*c*
  sistemas de alta afinidad, 290
  yodo radioactivo, 1017
Captura, energía, 1179-1182. *Véase también* Energía
  absorción, 1179.*e*1*c*. *Véase también* Absorción
  digestión, 1179.*e*1*c*. *Véase también* Digestión
  ingestión de fructosa, 1181*c*
  procesos anabólicos, 1170
  tejido adiposo, 1181
  vías, directa frente a indirecta, 1179
Capuchón, 1226.*e*2*c*
Caquexia, del cáncer, 1003.*e*1*c*
Características sexuales
  anabólicas, 1088-1091
  androgénicas, 1088-1091
  secundarias, 1078-1080, 1088-1091, 1088.*e*1*c*
Carbamilcolina, 226
Carbohidratos, 1170
  digestión de nutrientes y, 919-920. *Véase también* Nutrientes, digestión
    absorción, 919-920. *Véase también* Absorción
    digestión de membrana, 915-918
    hidrólisis, 914-915
    procesos de digestión, 914-918, 915*f*-916*f*, 915*t*
  metabolismo, 1012, 1170. *Véase también* Metabolismo
Carbonato, 655
Carbono omega, 926.*e*1*c*
Carboxil éster hidrolasa, 928
Carboximetil-lisina, 1239
Cardias gástrico, 863, 864*f*
Cardioacelerador, 537
Cardiopatía congénita, 1164*c*
Cardiotrofina 1 (CT-1), 531*c*
Carga, 149.*e*1*c*
  de solutos, 732
  eléctrica, 742
  filtrada, 732-733
    en una sola nefrona, 734
  unitaria, 141
Cargador ácido, 644
Caribdotoxinas, 196
Cariotipo, 1073
Carnitina aciltransferasa I, 1047, 1185
Carotídeos, cuerpos, 710-712
Cartílago articular, 1243
Caseína, 1148
Caspasa(s), 1241, 1241.*e*1*c*
  ejecutoras, 1242
  iniciador, 1241
Caspasa-8, 1241
Catabólicos, procesos, 1170
Catabolismo, 1011, 1182-1188, 1183*f*-1184*f*. *Véase también* Metabolismo
  aeróbico, 1185
  cocientes respiratorios (CR), 1188, 1188*t*
  oxidación, 1187-1188, 1187*t*-1188*t*
  sistemas de lanzadera, 1185.*e*2*c*
Catalíticas, funciones, 865
Catalítico, 442
Catástrofes, por clostridios, 224*c*
Catecolaminas, 315, 1013, 1030
  comparaciones, 975, 975*t*
  hormonas, 984
  receptores, 984-985, 985*f*. *Véase también* Receptor(es)
Catecol-*O*-metiltransferasa (COMT), 1032
Cateninas, 50
Catión, 104
Caudal VRG, 706
Cav, 165
Cavendish, Henry, 590, 590.*e*1*c*
Caveolas, 43, 246, 461, 13.*e*1*c*, 229.*e*1*c*
Caveolinas, 43, 13.*e*1*c*
Cayado aórtico, 535
CBP (proteína de unión a CREB), 84
CCK. *V.* Colecistocinina (CCK)
CD36, 930
CD45, 58, 71
Ceguera, nocturna estacionaria congénita ligada al X, 192*c*
Celecoxib, 64
Célula(s). *Véase también* Fisiología, celular y molecular
  acinar, 879, 880*f*
  alfa (α)-intercaladas, 834
  amacrinas, 363
  basal, 354
  beta (β)-intercaladas, 834
  C, 1006
  caliciformes, 881-882
  cáliz, 881-882
  comunicación intercelular, 1035
  conductos, 881, 894-895, 895*f*. *Véase también* Conducto(s)
  cromafines, 343, 1030
  D, 865, 892
  de Browicz-Kupffer, 946, 946.*e*1*c*
  de Ito. *V.* Célula(s), estrelladas
  de Kupffer, 946, 946.*e*1*c*
  de la granulosa, 1112, 1117
    antrales, 1122
    murales, 1122
  de la teca, 1112, 1117
  de Leydig, 1078, 1095, 1097, 1096.*e*1*c*
  de los islotes, 1035, 1036*f*, 1036*t*
  de marcapasos, 542
  de Müller, 288
  de Purkinje, 327, 332
  de Schwann, 161*c*, 293
  de Sertoli, 1078, 1100-1101, 1096.*e*1*c*
  de soporte, 354
  deciduales, 1125, 1136
  del conducto estriado, 895
  del cúmulo de la granulosa, 1122
  del músculo liso vascular (CMLV), 453
  del receptor olfatorio, 354
  delta (δ), 1035
  endocrinas, 864*f*, 865
  endoteliales, 452, 726, 946
  entornos de, 3-4
  ependimarias, 282
  epiteliales, 26, 126
    en la cripta intestinal, 925
    superficiales, 863
  estrelladas, 259, 946, 970
  excitables, 126
F, 1035
fenestrada, 711
fisiología. *V.* Fisiología, celular y molecular
folicular, 1006
G, 865
  antrales, 868
  duodenales, 868
ganglionar, 363
  retiniana intrínsecamente fotosensible (ipRGC), 363
geometría, 173
germinales, 1072-1073, 1076-1078, 1077*f*
  hemocitoblastos de corta duración (ST-HSC), 431
  primordiales, 1076-1078, 1077*f*, 1120, 1074.*e*1*c*
gliales
  de Bergmann, 288
  radiales, 265, 288
glómicas, 545, 711, 711.*e*1*c*
glomo, 711, 711.*e*1*c*
granulares, 727, 841, 1029
hijas, 1073
horizontales, 363
I, 889, 1041
inmunitarias, 910
intercaladas, 729
intersticiales de Cajal, 244
isleta, 1035, 1036*f*, 1036*t*
limitaciones de la división, 1240-1242
líquido
  extracelular (LEC), 8
  intercelular, regulación del pH, 644-646
luteínicas de la granulosa, 1124
M, 922
mastocito, 857-858
mecanismos de envejecimiento, 1238-1242
mesangiales, 727
microglía, 269
miocárdicas, 542
mioepiteliales, 898
mioepitelioides, 452
neuroendocrinas, 984
neuroepiteliales, 263
organización de, 2-3
  fundamentos, 2
  membranas biológicas, 2-5. *Véase también* Membrana(s), biológicas
oscuras vestibulares, 374
oxínticas, 864, 864*f*
parafoliculares, 1006
parietales, 864-865, 864*f*-865*f*
  activas, 865*f*
  en reposo, 865*f*
  secreción ácida, 865-872
pépticas, 864, 864*f*
pilosas, 371
  externas, 372, 378
  internas, 372, 378
piramidales, 259
plasmáticas, 435
postsináptica, 204
presinápticas, 204
principal, 729, 758, 766, 799, 864-865, 864*f*

booksmedicos.org

booksmedicos.org

progenitora, 43, 266, 899, 1021, 1026-1027, 1111, 1113, 1117, 1124, 1144-1145, 263.*e1c*
comprometidas, 431
hemocitoblastos de larga duración (LT-HSC), 431
receptoras, 354
S, 876
secretora, 974-975
de moco, 864*f*, 865
similares a las enterocromafines (ECL), 853, 864*f*, 865
somáticas, 1072-1073
superficies de, 8
sustentaculares, 711
tecaluteínicas, 1124
termosensibles, 583
vellosas, 923-925
Centriolos, 23
Centro
apnéustico, 702
cardiovascular medular, 577
de coordinación, 534
miccional pontino (CMP), 738
neumotáxico, 702
respiratorio deprimido, 1224.*e1c*
Centrosoma, 23
Cerebrocerebelo, 270
Ceruloplasmina, 970
Cérvix (cuello uterino), 1108
Cetoacidosis diabética, 1045*c*
Cetogénesis, 1051-1053
Cetogénico(s), 1176
aminoácidos, 1176.*e1c*
Cetónicos, cuerpos, 968, 1051, 1185
CFTR, 886*c*
CGP. *V.* Célula(s), germinales, primordiales
Chaperonas, 33
molecular, 90-91
Chasquido, de apertura, 511
Chispas, de calcio, 522
Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI), 130, 741.*e1c*
CI. *V.* Capacidad, inspiratoria (CI)
Cianosis, 652, 1156.*e2c*
Cicatriz, glial astrocítica, 269
Ciclo(s)
cardíaco, 507
de alanina-glucosa, 1211.*e1c*
de Cori, 1211.*e1c*
de entrecruzamiento, 1204
de glucosa-alanina, 1189, 1211
de glutamato-glutamina, 290
improductivos, 1012
Ciclooxigenasa, 62, 62.*e1c*
Ciencia, del deporte, 1204-1222
captación máxima de oxígeno (O_2), 1213-1215, 1213*f*
ciclo cruzado, 1204
cociente de inervación, 1204.*e1c*
entrenamiento de resistencia (aeróbico), 1219-1222
adaptación enzimática, 1219, 1221*f*
aumento del contenido de albúmina, 1220
biogénesis mitocondrial, 1220-1222, 1221*f*
difusión del oxígeno (O_2), 1220
efectos del entrenamiento, 1219
proteína del factor de transcripción mitocondrial A (TFAM), 1220-1222
fatiga muscular, 1212-1213
acumulación de ácido láctico, 1213
central, 1212
consumo de glucógeno, 1213
de alta frecuencia, 1212
de baja frecuencia, 1212
definición, 1212
factores, 1212
mecanismos, 1213.*e1c*
periférica, 1212
función muscular, 1204-1208
hipoxia arterial inducida por el ejercicio (HIE), 1214.*e1c*
recursos, 1222
reubicación del glucógeno, 1211.*e1c*
sudoración, 1215-1219, 1216*f*
aclimatación, 1219
dependencia del flujo, 1218-1219, 1218*f*
glándulas sudoríparas apocrinas, 1215-1216, 1217*f*
glándulas sudoríparas ecrinas, 1215-1216, 1217*f*
unidades motoras, 1204-1208
Cifoescoliosis, 611*c*
Cigoto, 1074, 1132
Cilindro, tisular, 463
Cilio(s), 25
central, 43, 765
Cinasa(s), 321
A, proteína de anclaje (AKAP), 57
CaM (CaMK), 60
del receptor beta (β)-adrenérgico (βARK), 56
dependiente de GMPc, 66
Cinesina, 258
Cinética, 108
energía, 420, 521
Cinetosis, 1233
Cininas, 553, 730
Cininasas, 554
Cininógenos, 553
CIP. *V.* Insensibilidad, al dolor asociada a canalopatía (CIP)
Circuito(s), 390
cerrado, 604
local, 390
Circulación
definición del sistema circulatorio, 635.*e2*
enterohepática, 962-964, 963*f*
absorción activa y pasiva, 962
de los ácidos biliares, 962-964
difusión iónica y no iónica, 962
especial, 556-571
microcirculación, 461-482
pulmonar, 600-601, 600*t*
Círculo de Willis, 557
Circunferencial (θ), 457.*e2c*
Cisteinil-leucotrieno, receptores, 65
Cisternas terminales, 229
Cistinuria, 777*c*, 924*c*
Cistometrograma, 738, 738*f*
Citocinas, 431
Citocromos, 955
P-450 oxidasas, 1021
Citoesqueleto, 23
de actina, 50
subcortical, 19
Citotrofoblasto, 1136
Citrato, 1176.*e1c*
liasa, 1178
sintetasa, 1185
Clatrina, 36
Claudinas, 44, 461, 791
Cl-HCO_3, intercambiadores impulsados por Na^+, 127
Clítoris, 1083, 1108
Cloridorrea congénita, 906*c*
Cloro, 837
CMM. *V.* Complejo, motor/mioeléctrico migratorio (CMM)
CNG, 165, 358
CNP, 66.*e1c*
CNQX, 324
CO, aumento de su contenido en la sangre venosa mixta, 668.*e1c*
CO_2, 681. *Véase también* Dióxido de carbono (CO_2)
contenido arterial mixto, 694.*e3c*
disuelto, 656
total, 631, 655
Coactivadores, 83-84, 91
Coágulo sanguíneo, 440
Coatómero, 36
Cobalamina, 934-937
Cobre, bomba ATP7B, 118
Cocaína, 188*f*
Cociente
de intercambio respiratorio, 1214
respiratorio (CR), 681, 1188, 1188*t*, 676.*e1c*
ventilación-perfusión ($\dot{V}_A/Q$), 690
Cóclea, 374, 377
Codificación de la tasa, 1205
Código de colocación, 380
Coeficiente
de cribado, 742
de permeabilidad al agua, 468.*e1c*
de reflexión (σ), 468
para el soluto X (σ), 468.*e1c*
de solubilidad (s), 629
Cola, poli(A), 75
Colágeno, 440
Colangiocitos, 948-949, 960-961, 960*f*, 960.*e1c*
Colapso, 459.*e2c*
Colecistocinina (CCK), 567, 868, 567.*e1c*
acciones, 857, 857*t*, 882-883, 889, 949, 1041, 857.*e1c*
control endocrino, 975, 975*t*
receptor CCK_2, 882-883, 883.*e1c*
Colectores linfáticos, 475
Cólera, 56, 855
Colestasis, 962*c*
Colesterol, 931, 957, 1097
7α-hidroxilasa (CYP7A1), 959.*e*1, 959.*e1c*
enterocitos y, 930.*e*1
esterificación intestinal, 931.*e1c*
formación de bilis, 958-959
metabolismo, 967*f*, 969-970, 969*c*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Colina
acetiltransferasa, 210, 342.*e1c*
axonal, 255
Colipasa, 928
Colitis ulcerosa, 65*c*
Colocalización, 315, 344
Coloide
presión osmótica (π_c), 470.*e1c*
tiroideo, 1006
Colon
distal, 862
proximal, 862
Colonias
factores estimuladores, 431
unidades formadoras (CFU), 431
Columna(s)
celular intermediolateral, 335
corticoespinal, 271
descendentes, 271
tractos, ascendentes, 271
vertebral intermediolateral, 577
Coma, mixedematoso, 1013*c*. *Véase también* Mixedema
Comando, central, 581
Comodidad, 602
Compactación, 293
Compartimento, RS periférico, 247
Compensación
metabólica, 641-642, 641*f*-642*f*, 646
de la acidosis respiratoria, 641
respiratoria a la acidosis metabólica primaria, 642
Competencia, 86
Competición, 4, 85-86
Complejo
de Bötzinger, 706, 705.*e1c*, 706.*e1c*
de elongación, 85
de poto nuclear (CPN), 21, 110
de pre-Bötzinger, 706, 705.*e1c*, 706.*e1c*
motor/mioeléctrico migratorio (CMM), 861, 877
prosencefálico basal, 314
silenciador inducido por ARN (RISC), 99
unión al complejo de remodelación de la cromatina, 92
Complemento, cascada, 110
Complexina, 221
Comportamiento de vigilia intacto de animales y seres humanos, 702.*e1c*
Compuertas, 44
voltaje-dependientes, 181.*e1c*
Compuesto(s), 590.*e2c*
carbamino, 655, 656
químicos, 590.*e2c*
Comunicación
cruzada, 51, 306, 1095-1096
humoral, 1035
intercelular, 1035
nerviosa, 1035
recíproca, 398
Comunicante, unión, 204, 242, 289, 483, 729, 1145
Concentración(es)
de amortiguador total (TB), 628-633
frente a dilución, de la orina, 806-820
isométricas, 238
total, 1054
Conceptos
básicos, 2-5
aclimatación, 4
adaptabilidad, 4
bucles de retroalimentación, negativos frente a positivos, 4. *Véase también* Retroalimentación
competición, 4
entornos celulares, 3-4
equilibrio, 4
estado de equilibrio, 4
fisiología, definición, 2-5
genómica fisiológica, 2-3
jerarquía, 4
mecanismos de la homeostasia, 4
medio interno frente a medio externo, 3-4
principios fisicoquímicos, 4-5
prioridades, 4
puntos de ajuste, 4
referencias para, 5
fundacionales, 2-5
aclimatación, 4
adaptabilidad, 4
bucles de retroalimentación, negativos frente a positivos, 4. *Véase también* Retroalimentación
competición, 4
entornos celulares, 3-4
equilibrio, 4
estado de equilibrio, 4
fisiología, definición, 2-5
genómica fisiológica, 2-3
jerarquía, 4
mecanismos de homeostasia, 4
medio interno frente a medio externo, 3-4
principios fisicoquímicos, 4-5
prioridades, 4
puntos de ajuste, 4
referencias, 5
fundamentales, 2-5
aclimatación, 4
adaptabilidad, 4
bucles de retroalimentación, negativos frente a positivos, 4
competición, 4
definición de fisiología, 2-5
entornos celulares, 3-4
equilibrio, 4
estado de equilibrio, 4
genómica fisiológica, 2-3
jerarquía, 4
mecanismos de la homeostasia, 4
medio interno frente a medio externo, 3-4
principios fisicoquímicos, 4-5
prioridades, 4
puntos de ajuste, 4
referencias, 5
Condensador, 149
Condiciones, estáticas, 609
Condrocitos, 1243
Condroitín-sulfato, 1243.*e1c*
Conducción, 1195-1197
electrónica, 176
multiiónica, 189
ralentizada, 501
saltatoria, 200-201, 293
Conducta, 390
Conductancia, 149, 621, 147.*e1c*, 149.*e1c*
de membrana, 176-177
pequeña, canales de K_{Ca}, 193
unitaria (*g*), 154
Conductas-no ventilatorias complejas, 720
Conductillos, 948
Conductividad, hidráulica, 128
Conducto(s)
alveolares, 597-599
arterioso, 1158
auditivo externo, 376
biliares terminales, 948-949
células ductales, 881
cístico, 949
colector medular, 729, 975
externo (CCME), 727.*e1c*
interno (CCMI), 770, 727.*e1c*
común (colédoco)
biliar, 949
hepático, 949
conductillos, eferentes, 1078-1080
conductos genitales embrionarios, 1078-1079, 1079*f*
de Müller, 1078, 1080
de Wolff, 1079-1080
eferentes, 1078-1080, 1102
eyaculador, 1080, 1103
genitales embrionarios, 1078-1079, 1079*f*
intercalados, 879-882, 894-895, 895*f*
interlobulares, 879, 880*f*, 948-949
intralobulares, 879, 880*f*
perilobulares, 948-949
principal, 879
Conexinas (Cx), 159
Conexiones, inhibidoras, 403
Conexones, 159
Conjugación, 1016
Cono de crecimiento, 26
Constante
de disociación, 629
de espacio, 202
de tiempo (τ), 150, 622, 683.*e2c*
dieléctrica (ε*r*), 141, 141.*e1c*
Constricción, bronquiolar, 692
Contracción(es), 735
alcalosis, 635.*e1c*
concéntrica, 1206
de Braxton Hicks, 1144
de células ciliadas externas acentúan el movimiento ascendente de la membrana basilar, 380
excéntrica, 1207
isométrica, 1206
isovolumétrica, 520
lenta, 1205
miogénica, 481
rápida, 1205
rítmica, 858
tónicas, 858
ureteral, 735
Contractilidad, 528, 546

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Control
de los potenciales de membrana, 173.*e1c*. *Véase también* Potencial(es), de acción/excitabilidad eléctrica
integrado, 572-587. *Véase también* Sistema(s), cardiovascular
intracrino, 1085.*e1c*
ventilación, 700-720. *Véase también* Ventilación
Convección, 467, 592, 1195-1196
definición, 592-593
forzada, 1197
intensificación de la difusión, 592-595
natural, 1197
respiración y, 592-595
Convergencia, 322
Convulsión(es), tonicoclónicas generalizadas, 192*c*
Cooperatividad, 330, 650
Corazón, 410, 577
derecho, 410, 421
fisiología cardíaca, 228-251
izquierdo, 410, 421
sistema cardiovascular, 507-532
Cordón umbilical, prolapso, 1157
Corina, 66.*e1c*
Córnea, 361, 361.*e1c*
Corona radiada, 1123
Corpúsculo(s)
de Meissner, 384
de Pacini, 384
de Ruffini, 384
renal, 724
Correpresores, 83-84
Corriente(s), 149
capacitativa (I_c), 150, 151.*e1c*
de Ca^{2+}, 485
de circuito local, 199
de entrada y salida, 182
de marcapasos, 244, 485
de membrana total (I_m), 152
de placa motora (CPM), 210-211, 211*f*
de tipo A transitoria, 707
de toda la célula, 154
dependencia, 177-180
electrotónicas, 202
extracelular, 484
hacia el exterior, 147, 147.*e1c*
hacia el interior, 147, 147.*e1c*
intracelular, 484
iónica total, 175*f*
M, 343
macroscópica, 154
oscura, 365
repolarizante de K^+, 488
transitoria hacia el interior, 506
unitaria (*i*), 154
Corriente-voltaje, relaciones macroscópicas, 180
Corte y empalme
alternativo, 96-98, 97*f*
pre-ARNm, 74-75, 96, 96.*e1c*
Cortes
cerebrales, 702.*e1c*
sucesivos del cerebro y la médula, 537.*e1c*
Corteza, 577, 722
cerebral, 269, 544
prefrontal media, 571
suprarrenal, 985, 1019*f*
Corti, órgano, 379
Corticoides, 912
Corticosterona, 1027
Cortisol, 985-986, 1018, 1245, 766.*e1c*, 1030.*e1c*
Cortisona, 668
Cortocircuito(s), 599, 692.*e1c*, 694.*e3c*
derecha a izquierda, 1158
fisiológicos, 599
Cotransmisión, 344
Cotransportador(es), 1006, 1213.*e1c*
acoplados al Na^+ para monocarboxilatos, dicarboxilatos y tricarboxilatos, 122
de aminoácidos impulsados por H^+, 123
de iones metálicos divalentes (DMT1), 123, 939-941
del fosfato inorgánico (NaPi), 122
electrógeno Na/HCO_3 1 (NBCe1), 756
K/Cl, 127, 759
familia (KCC), 123
unidireccional, 1006
COX-1, 64
COX-2, 64
CR. *V.* Cociente, respiratorio (CR)
Craneosacro, 338
CRE (elemento de respuesta al AMPc), 89
Creatinina, 741
aclaramiento (C_{Cr}), 741
cinasa, 1209
concentración plasmática (P_{Cr}), 741.*e1c*
endógena, 741
fosfato, 741
CREB (proteína de unión al elemento de respuesta del AMPc), 89
Crecimiento
hormona (GH), 974, 1182. *Véase también* Hormona(s)
liberadora de la hormona (GHRH), 975, 975*t*, 992. *Véase también* Hormona(s)
lineal, 990
longitudinal, 1000
radial, 1000
regulación, 990-1005. *Véase también* Regulación
restricción, 1153*c*
Cremallera
básica (bZIP), 83
familia de la leucina, 83
Cresta
ampular, 375
gonadal, 1077
neural, 261
Cretinismo, 1006, 1009*c*, 1013-1014
CRF. *V.* Capacidad, residual funcional
Cribado, 467, 467.*e1c*
Crinofagia, 892
Crioglobulinas, 439
Criptas, 852, 901
de Lieberkühn, 899
heterogeneidad de vellosidades/superficie de las criptas, 902
Cristalino, 361
Cromatina, 21, 75-76, 76*f*
alteraciones estructurales, 94
eucromatina, 76
heterocromatina, 76
remodelación, 76-78, 84
Cromatólisis, 268*c*
Cromosoma(s)
sexuales, 1072
X
anillo, 1075*c*
deleción parcial, 1075*c*
Y, 1075-1076
Cronaxia, 176.*e1c*
Cruces entre procesos, 1073
Cuantificación, receptores, 988*c*, 988*f*
Cuenco de calcio, 185.*e3c*
Cuerpo(s)
albicans, 1124
aórticos, 710-712
basal, 25
calloso, 270
de Barr, 1075
de Pacchioni, 279.*e1c*
del estómago, 863, 868, 869*f*
densos, 247
extraño, 619*c*, 692
laminares, 614-615
lúteo, 1111, 1124
polares
primeros, 1123, 1074.*e1c*
segundos, 1074.*e1c*
Culombios (C), 141
por segundo, 147.*e1c*
Cúmulo, oóforo, 1123
Cúpula, 375
Curva(s)
con desplazamiento ascendente con descenso, 657
de ajuste, 636-637
de disociación del CO, 657
de duración y fuerza, 176, 176*f*
de presión y volumen, 519, 528
de rendimiento ventricular, 525
óhmica *I-V*, 196, 180.*e1c*
CV. *V.* Capacidad, vital (CV)
CYP7A1. *V.* Colesterol

D

DAG. *V.* Diacilgliceroles (DAG)
Dale, Henry H, 205.*e1c*
Dantroleno, 238*c*
Daño mitocondrial, 1239
Davenport, diagramas, 635-644, 635*t*, 636*f*, 643*f*, 637.*e1c*
Decibelios, nivel de presión sonora (dB SPL), 376, 376.*e1c*
Decidua
basal, 1133
capsular, 1133
parietal, 1133
Decidualización, 1133, 1133.*e1c*
Decorina, 1243.*e1c*
Defectos, genéticos, 188*c*-189*c*
Defensa no inmunológica, procesos, 855
Deficiencias
5α-reductasa, 1085.*e1c*
déficit de 21α-hidroxilasa, 1086*c*
endocrina múltiple, 1013*c*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Deficiencias *(cont.)*
lactasa, 1208.*e1c*
síndrome de inmunodeficiencia adquirida, 942
yodo, 1006-1010
Déficit, endocrino múltiple, 1013*c*
Degeneración
de terminales sinápticos distales a la lesión, 268*c*
transneuronal
anterógrada, 268*c*
retrógrada, 268*c*
walleriana, 268*c*
Deglución, 858-859
centro, 859
Deglutorio, centro, 859
Dehidroepiandrosterona, 1021, 1117, 1245
DEKA, locus, 184.*e1c*
Dendrodendrítica, 310
Dendrograma, 161
Dendrotoxina, 196, 222-227, 222*f*
Denosumab, 1058
Densidad postsináptica, 310
Dependencia. *Véase también* Potencial(es), de acción/excitabilidad eléctrica
corriente, 177-180
del esfuerzo, 627
flujo, 1218-1219, 1218*f*
tiempo, 177-180
voltaje, 178-180
Depresión, 216, 329, 216.*e1c*
de larga duración, 331
sináptica, 216-217, 216.*e1c*
Derivación, 831
de la hexosa monofosfato, 1041.*e1c*, 1171.*e1c*
de las extremidades, 493
especiales, 494
Dermatán sulfato, 1243.*e1c*
Dermatoma, 273
Dermis, 384, 1243
Derrame pleural, 597
Desarrollo, 403
órganos sexuales accesorios, 1078-1080, 1081*f*
conductos
de Müller, 1080
de Wolff, 1079-1080
genitales embrionarios, 1078-1079, 1079*f*
gónadas embrionarias, 1078
hormona antimülleriana (AMH), 1080
sustancia inhibidora mülleriana (MIS), 1080
testosterona, 1080
primitivo
ovarios, 1078
testículos, 1078
Desdoblamiento fisiológico, 511
Desecho, productos, 959
Desensibilización, 883
del AChR, 226
Desequilibrio de filtración, 745
Desfiladero, foco activo, 221.*e1c*
Deshidratación, 1200
clínica, 1215
Desmayo, 576
Desmosomas, 242
Desoxicolato, 964
Desoxirribonucleasa activada por caspasa, 1242
Desplazamiento, en el agua plasmática, 1215
Despolarización, 153, 501
alcalinización inducida por, 645
apertura de los canales de Ca^{2+} dependientes del voltaje, 380
bloqueos, 227.*e1c*
contracción de la proteína motora prestina, 380
subumbral, 174
transitoria, 173
Despolarizante, 484-485
Despolarizar, 295
Desprendimiento prematuro de placenta, 1157*c*
Destello, 230
Desvanecimientos, 1233
en aguas profundas, 1226
Desyodasa, 1010, 1010*f*, 1010.*e1c*
Detector, 534
de coincidencia, 406
Deturgescencia, 361.*e1c*
d-glicerol-1-fosfato, 1181.*e1c*
Diabetes
cetoacidosis y, 1045*c*
de tipo 2, 1045*c*
enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA), 1047.*e1c*
hiperglucemia, 1036-1037, 1037*c*
hipoglucemia, 1037*c*, 1037.*e1c*
insípida, 819*c*, 789.*e1c*
nefrogénica, 819*c*
insulina y, 1035-1050. *Véase también* Insulina
mellitus, 819*c*
insulinodependiente/de tipo 1 (DMID), 1035, 1045*c*
pruebas de tolerancia a la glucosa
intravenosa (i.v.), 1038-1039
oral, 1038-1039, 1038*f*
síndrome metabólico, 1045*c*
sulfonilureas (SUR) y, 1039-1041, 1039*c*
Diafragma, 607
hendido, 727, 727.*e1c*
Diagrama(s)
conectado, 572
de longitud-tensión pasiva, 524
de tensión y longitud activa, 524
de Wiggers, 508.*e1c*
elástico, 457.*e3c*
Diarrea, 855, 908*c*
osmótica, 908*c*
secretora, 908*c*
secundaria, 908*c*
Diástasis, 508
Diástole, 507
Dicarboxilatos, 783.*e1c*
Dicromacia, 371*c*
Diencéfalo, 261
Dieta
fibra, 914-915
hierro, 971
hiperproteica, 752
Diferencia
alvéolo-arterial (A-a), 694.*e2c*, 694.*e4c*
arteriovenosa (a-v), 464
de iones fuerte (DIF), 638, 638*c*
Diferenciación sexual, 1072-1091. *Véase también* Sexual, diferenciación
Difosfato, nucleósido azucarado, 38.*e1c*
Difteria, 1167
Difuminación, 1233
Difusión, 464, 590, 660, 770
barrera, gástrica, 874
capacidad, 660
de membrana (D_M), 663
coeficiente, 108, 465.*e1c*
electrodifusión, 797-799
equilibrio, 665, 672-673
facilitada, 114, 770.*e1c*
fosfolípido, 10-11
iónica, 962
limitada, 666
modelo de flujo difusivo, 1215
no iónica, 962
potenciales, 146
simple, 108
respiración y, 590-592, 591*f*
proteína, 15-16, 15*f*
oxígeno (O_2), 1220
Digestión, 914-943. *Véase también* Sistema(s), gastrointestinal (GI)
anabolismo y, 1179.*e1c*
captura de energía, 1179.*e1c*. *Véase también* Energía
de membrana, 915, 1204-1205
nutrientes, 914-943
asimilación, 914
autodigestión, 892*t*, 922
generalidades, 914
necesidades nutricionales, 941-943
procesos de absorción, 914
procesos digestivos, 914
recursos, 943
Digitación viscosa, 875
Dihidrodiol-deshidrogenasa, 954
Dihidrofolato (DHF), 934, 1085
Dihidrotestosterona (DHT), 1085, 1087-1091, 1085.*e1c*
Dihidroxiacetona-fosfato, 1166.*e1c*
Diisopropil-fluorofosfato (DFP), 226
Dimerización, 72, 90
Dimorfismo, sexual, 1072
Dinámica, 606
Dineína, 25
cerebral, 259
citoplásmica, 25
Dinucléotido
de flavina adenina reducido, 1185
de nicotinamida
adenina reducido (NADH)-citocromo b5 reductasa (cytb5:E.C.1.6.2.2), 647.*e1c*
reducido, 1174
Dióxido de carbono (CO_2), 590, 590.*e1c*
ajustes, 633
amortiguación y, 633-635
descubrimiento, 590, 590.*e1c*
disuelto, 655
flujo, 634
interacciones con el agua, 630*f*
reacciones de hidratación, 630, 630*f*
soluciones desequilibradas, 630.*e1c*-630.*e2c*

booksmedicos.org

booksmedicos.org

total, 631
transporte, 647-659. *Véase también* Transporte
Dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC), 614*f*, 1156, 614.*e*1, 614.*e*1*c*, 1156.*e*1*c*
Dipeptidasa, 64.*e*1*c*
Diploide, número (2N), 1072-1073
Dirección, 493
de más a menos (retrógrada), 25
de menos a más (ortógrada), 25
Disbarismo, 1229.*e*1*c*
Discapacidad, 1242*c*
Discontinuidades, 466
Discos
de Merkel, 384
intercalados, 242
Disgenesia
gonadal, 1076*c*
pura, 1076*c*
muscular, 231*c*
Disminución, 668.*e*1*c*
del diámetro capilar mientras se mantiene constante, 668.*e*2*c*
Disnea, 701*c*
Disociación
AV, 502
constante, 628-629
reacciones, 630
Disrafismo, 265*c*
Distancia axial (*x*), 464
Distensibilidad, 454, 514
absoluta, 454
alta, 684
dinámica, 624, 624*f*, 683.*e*2*c*
estática, 610, 682
normalizada, 454
pulmonar, 602
ventricular, 546
Distensión, 689, 871
Distorsión, productos, 380.*e*1*c*
Distribución
de Boltzmann, 181.*e*1*c*
de Poisson, 215.*e*1*c*
de ventilación y perfusión, mecanismo de regulación local, 596
Distrofias, corneales, 361.*e*1*c*
DIT. *V.* Diyodotironina (DIT)
Diuresis
acuosa, 762*c*, 808
osmótica, 762*c*, 819*c*
Diuréticos, 829
de asa, 757, 835
tiazídicos, 800.*e*1*c*
Divergencia, 322
División(es)
celular asimétrica, 263.*e*1*c*
de reducción, 1073
entérica, 334
parasimpáticas, 334
simétrica, 263.*e*1*c*
simpáticas, 334
Diyodotironina (DIT), 1007-1008
DMT1. *V.* Cotransportador(es), de iones metálicos divalentes (DMT1)
DOCA. *V.* Acetato, de desoxicorticosterona (DOCA)
Dogma central de la biología molecular, 73-74
Dolor
fibras, 736
referido, 339
Dominio(s), 68
de muerte citosólica, 1241-1242
de tetramerización, 185.*e*3*c*
de tiempo amplio, 314
de unión al ADN, 82
del regulador de la conductancia de K^+, 185.*e*3*c*
M2, 326
PTB (unión a fosfotirosina), 68
sensor del voltaje, 184, 184*f*
Dopamina, 313, 984, 1031, 1148
β-hidroxilasa, 1031
DPPC. *V.* Dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC)
DPT, vacunaciones, 224.*e*1*c*
Drosha, 99
d-Tubocurarina, 226
Dulce, 356
Duodeno, 865, 874-876
DUOX2. *V.* Oxidasa dual 2 (DUOX2)
Duramadre, 278

E

E_1-E_2 ATPasas, 117
ECA, inhibidores, 1029*c*
ECA2, 553.*e*1*c*
E-cadherina, 17, 44-45, 1136.*e*1
Ecocardiografía
bidimensional, 519
Doppler, 427
unidimensional (o modo M), 519
Ecuación
de Bohr, 678
de campo constante, 148
de la corriente, de Goldman-Hodgkin-Katz (GHK), 147
de la ventilación alveolar, 679
de Nernst, 107, 146
del aclaramiento, 731
del cortocircuito, 692.*e*1*c*
del gas alveolar, 681
del voltaje de Goldman-Hodgkin-Katz (GHK), 212.*e*1*c*
Edad
biológica, 1235
cronológica, 1235
Edema
cerebral, 283*c*, 471*c*, 1232
de altura (ECA), 1232.*e*1*c*
con fóvea, 839*c*
corneal, 361.*e*1*c*
intersticial, 1003.*e*1*c*
pulmonar, 471*c*, 611*c*, 1232
de altura (EPA), 1232.*e*1*c*
EECC, 279.*e*1*c*
EEI. *V.* Esfínter(es), esofágico, inferior (EEI)
EES. *V.* Esfínter(es) esofágico, superior (EES)
EET, 64, 65, 64.*e*1*c*
Efecto(s)
Bohr, 652, 677.*e*1*c*
Bohr-CO_2, 653
de cohortes, 1237
directos, de baja, 559.*e*1*c*
Donnan, 470
Haldane, 657
individual, 811
inotrópico
negativo, 542
positivo, 493, 526, 542
paracrinos, 910, 994
Efectores, 534
térmicos, 1200-1201
Eferencia(s), 391
Eficiencia mecánica, 522
Efrina, 50
EHGNA. *V.* Enfermedad(es), del hígado graso no alcohólico (EHGNA)
Eicosanoides, 61
Eje(s)
cerebrointestinal, 856-858
hipotalámico-hipofisario-gonadal, 1092-1097, 1093*f*-1094*f*, 1096*f*, 1095.*e*1*c*, 1096.*e*1*c*
hipotalámico-hipofisario-tiroideo, 1014-1017, 1015*f*-1016*f*, 1017*c*
renina-angiotensina-aldosterona, 841
Ejercicio, 672, 1033
reflejo presor, 581
ELA. *V.* Esclerosis, lateral amiotrófica (ELA)
Elastina, 452
Eléctricas, anguilas, 183.*e*1*c*
Eléctrico
órgano, 183.*e*1*c*
potencial, diferencia ($\Delta\psi$), 144.*e*1*c*
Electrocardiograma, 484
Electrodifusión, 146, 797-799. *Véase también* Difusión
Electrodos, 493
Electrofisiología, 483-506. *Véase también* Sistema(s), cardiovascular
de la membrana, 141-165
Electrógenos, NBC, 122
Electrolitos, movimiento, 899-913
Electromiografía (electromiograma) (EMG), 223*c*, 223.*e*1*c*
Electromotilidad, 380
Electrones, cadena de transporte, 115
Electroquímica
diferencia de energía potencial, 105
fuerza impulsora para el
Ca^{2+} ($V_m - E_{Ca}$), 111
Cl^- ($V_m - E_{Cl}$), 111
H^+, 111
Na^+ ($V_m - E_{Na}$), 111
Electrotónico, 199
Elementos, 590.*e*2*c*
de respuesta al hierro (IRE), 99
formes, 429
químicos, 590.*e*2*c*
reguladores, 74, 78-81
negativos (NRE), 79
Eliminación de N_2 durante 7 minutos, 683.*e*1*c*
Embarazo, 471*c*, 1129-1150
humano, duración media, 1142
Embolia
gaseosa, arterial, 1229
pulmonar, 600, 679
Embrión, implantación, 1108
Emesis, 877*c*
EMG. *V.* Electromiografía (electromiograma) (EMG)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Emisiones otoacústicas, 380
  producto de la distorsión, 380.*e1c*
  transitorias, 380.*e1c*
Emulsificación, 927
ENaC, 165
Enanismo, 1014
  de Laron, 997*c*
  hipofisario, 990
Encefalinas, 856
Encefalopatía infantil, 188*c*-189*c*
Enclavamiento, presión, 519
Endocannabinoides, 317
Endocítica, vesícula, 22
Endocitosis, 40, 1016, 220.*e1c*
  absortiva, 958
  de fase fluida, 41, 958
  mediada por receptores, 42, 778, 958
Endocrino, 47, 853
  control, 974-989
    definición, 974
    generalidades, 974
    hormonas, 975-976. *Véase también* Hormona(s)
      acciones antagonistas, 976-977
      acciones complementarias, 976-977
      aminas, 984-985. *Véase también* Hormona(s), aminas
      calcitonina, 975, 975*t*
      catecolaminas, 975, 975*t*
      clasificación química, 975, 975*t*
      colecistocinina (CCK), 975, 975*t*
      control de retroalimentación, 977-978, 978*f*
      corticotropina (ACTH), 975, 975*t*
      del crecimiento (GH), 974-975
      esteroideas, 975, 975*t*, 985-989. *Véase también* Hormona(s), esteroideas
      estimulante de la tiroides (tirotropina) (TSH), 975, 975*t*
      foliculoestimulante (FSH), 975, 975*t*
      gonadotropina, 975, 975*t*
      inmunoanálisis, 976, 977*f*
      liberadora, de la hormona del crecimiento (somatoliberina) (GHRH), 975, 975*t*
      medición, 976, 977*f*
      neoplásica, 975*c*
      no unida/libre, 976
      paratiroidea (paratirina) (PTH), 975, 975*t*
      péptido, 975, 975*t*, 981-984. *Véase también* Hormona(s), peptídicas
        similar al glucagón tipo 1 (GLP-1), 975, 975*t*
      prolactina (PRL), 975, 975*t*
      proteínas de unión, 976
      proteínas transportadoras, 976
      secretina, 975, 975*t*
      somatostatina, 975, 975*t*
      tiroideas, 975, 975*t*, 985-989
      tirotropina, 975, 975*t*
    páncreas, endocrino, 1035-1053. *Véase también* Páncreas, endocrino
    principios de la función endocrina, 974-981
    glándulas, endocrinas, 974
    señalización, química, 974-975
    vías
      autocrinas, 974-975
      endocrinas, 974-975
      paracrinas, 974-975
    recursos, 989
    transducción de la señal, 974. *Véase también* Señal(es), transducción
  efectos, 994
  páncreas, 1035-1053
    generalidades, 1035
    glucagón, 1050-1053, 1050*f*, 1052*f*, 1051.*e1c*, 1052.*e1c*. *Véase también* Glucagón
      ayunas, 1052.*e1c*
      cetogénesis, 1051-1053
      glucocorticoides, 1051.*e1c*
      glucogénesis, 1051, 1051.*e1c*
      oxidación grasa, 1051-1053
      secreción, 1050-1051
      sistema de transducción de señal, 1052*f*
    insulina, 1035-1050. *Véase también* Insulina
      adipocitos, 1047-1050, 1049*f*
      alimentación y, 1041
      células de los islotes, 1035, 1036*f*, 1036*t*
      concentraciones plasmáticas de glucosa, 1038-1039
      derivación de la hexosa monofosfato, 1041.*e1c*
      diabetes. *V.* Diabetes
      efectos del estado nutricional, 1036*t*
      efectos sobre el músculo, 1047, 1048*f*
      enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA), 1047.*e1c*
      funciones, 1036-1037, 1036*t*
      glucogenólisis, 1044-1045
      hepatocitos, 1045, 1046*f*
      hiperglucemia, 1036-1037, 1037*c*
      hipoglucemia, 1037*c*, 1037.*e1c*
      lipogénesis, 1047
      metabolismo de la glucosa, 1039-1041
      metabolismo de las proteínas, 1047
      no humana frente a mutante, 1039*c*
      péptidos C, 1037-1038
      proinsulina, 1037-1038
      pruebas de tolerancia a la glucosa intravenosa, 1038-1039
      oral, 1038-1039, 1038*f*
      receptores, 1041-1042, 1042*c*, 1042*f*
      receptores IGF-1, 1042.*e1c*
      regulación a la baja, 1044, 1044*f*
      resistencia, 1044
      secreción, 1037-1038, 1040*f*, 1035.*e1c*
      síntesis, 1037-1038, 1037*f*
      síntesis de glucógeno, 1044-1045
      sistema de transducción de señales, 1043*f*, 1042.*e1c*
      sulfonilureas (SUR), 1039-1041, 1039*c*
      triacilgliceroles, 1044-1047
      vía de las pentosas fosfato, 1041.*e1c*
    islotes de Langerhans, 1035
    recursos, 1053
    somatostatina, 1053
    tejido endocrino frente a paracrino, 1035
    vínculos de comunicación, 1035
  tejido, 1035
Endolinfa, 372, 378
  movimiento por debajo de la membrana tectorial, 380
Endometrial, ciclo, fase secretora, 1110, 1125
Endometrio, 1108
  capa funcional, 1111, 1126
Endometriosis, 1113*c*
Endomisio, 228
Endoneuro, 271
Endopeptidasas, 922. *Véase también* Peptidasas
  neutras (NEP), 553.*e1c*, 1028.*e1c*
Endorfinas, 315
Endosoma, 21, 42, 96-98
  prelisosomales, 40
Endostatina, 482
Endotelinas (ET), 553
Endotelio, corneal, 361.*e1c*
Energético, equilibrio positivo, 1001, 1173
Energía, 107.*e1c*. *Véase también* Metabolismo
  captura, 1179-1182
    absorción, 1179.*e1c*
    digestión, 1179.*e1c*
    ingestión de fructosa, 1181*c*
    procesos anabólicos, 1170
    vías, directas frente a indirectas, 1179
  equilibrio, 1172-1174
    definición, 1172-1173, 1173*f*
    energía libre de Gibbs (G), 1173
    equilibrio nitrogenado, 1173
    hidrólisis de ATP, 1174, 1174.*e1c*
    positivo frente a negativo, 1173
    termodinámica, primera ley, 1172
    termodinámica, segunda ley, 1173
  formas, 1170-1172
    ácidos grasos, 1172, 1172*f*, 1177*f*
    aminoácidos, esenciales frente a no esenciales, 1172*t*
    carbohidratos, 1170
    derivación de la hexosa monofosfato, 1171.*e1c*
    glucogenólisis, 1170, 1171*f*
    ley de Kleiber, 1170.*e1c*
    lípidos, 1171*t*
    ruta de las pentosas fosfato, 1171.*e1c*
    síntesis de glucógeno, 1170, 1171*f*, 1171*t*
    supercompensación de glucógeno, 1171.*e1c*
    triacilgliceroles (TAG), 1172, 1172*f*, 1178, 1179.*e1c*

booksmedicos.org

booksmedicos.org

interconversión, 1174-1179
glucogénesis, 1174*f*-1175*f*, 1176
glucólisis, 1174-1176, 1174*f*-1175*f*, 1174.*e*1*c*
jerarquía, 1179
regulación recíproca, 1178
liberación, 1182-1188, 1183*f*-1184*f*
cocientes respiratorios (CR), 1188, 1188*t*
oxidación, 1187-1188, 1187*t*-1188*t*
sistemas de lanzadera, 1185.*e*2*c*
potencial, 420
Enfermedad(es)
asociadas a la edad, 1237
celíaca, 933*c*
de Addison, 898, 1019*c*
de Alzheimer, 257, 48.*e*1*c*, 88.*e*1*c*
de Crohn, 65*c*
de Cushing, 1019*c*
de Graves, 1013*c*, 1017*c*
de Hartnup, 777*c*, 924*c*
de Hirschsprung, 340*c*, 862, 862*c*, 862.*e*1*c*
de la célula I, 41*c*
de los cuerpos centrales (CCD), 238
de Lou Gehrig, 611*c*
de Paget del hueso, 1069*c*
de Parkinson, 270
de Raynaud, 460
de Tay-Sachs, 41
de Wilson, 971*c*
del hígado graso no alcohólico (EHGNA), 1181c, 1047.*e*1c
desmielinizantes, 304
por descompresión, 1229, 1229.*e*1*c*
por reflujo gastroesofágico (ERGE), 858
pulmonar
obstructiva, 619*c*, 620
crónica (EPOC), 619, 673, 1224.*e*1*c*
restrictiva, 610, 611*c*
Enfisema, 610, 619*c*, 626
Enterocinasa, 892
Enterocitos linfáticos, 931-932
Enterocolitis necrosante, 1168.*e*1*c*
Enterocromafines, células similares a las (ECL), 853, 864*f*, 865, 868
Enterohepática, circulación, 951, 962-964, 963*f*
absorción. *Véase también* Absorción
activa, 962
pasiva, 962
de ácidos biliares, 962-964. *Véase también* Bilis
difusión. *Véase también* Difusión
iónica, 962
no iónica, 962
Enterotoxina, 905*c*, 911
Entorno(s)
celulares, 3-4. *Véase también* Fisiología, celular y molecular
térmico neutro, 1196
Entrada de Ca^{2+} capacitativa, 247
Entrecruzamientos débiles, formación, 235
Entrenamiento
aeróbico, 1208, 1219-1222, 1208.*e*1*c*. *Véase también* Fisiología, del ejercicio
adaptación enzimática, 1219, 1221*f*
biogénesis mitocondrial, 1220-1222, 1221*f*
contenido de albúmina, 1220
difusión del oxígeno (O_2), 1220
efectos del entrenamiento, 1219
anaeróbico, 1208, 1208.*e*1*c*
efectos, 1219
Envejecimiento, 1235
fisiología, 1235-1247
generalidades, 1235
mecanismos celulares y moleculares, 1238-1242
apoptosis, 1241-1242, 1241*f*
autofagia, 1240
macroautofagia, 1240
mediada por chaperonas, 1240
microautofagia, 1240
daño mitocondrial, 1239
especies reactivas de oxígeno (ROS), 1238-1239, 1238*f*, 1238.*e*1*c*
estrés oxidativo, 1238-1240
glucosilación, 1239, 1239*f*
glucoxidación, 1239, 1239*f*
homeostasis proteica, 1240
incompetencia del proceso de reparación, 1240
limitaciones de la división celular, 1240-1242
límite de Hayflick, 1240-1242
mutaciones somáticas, 1239-1240
necrosis, 1241-1242
radicales libres, 1238-1239, 1238*f*, 1238.*e*1*c*
reacción de Maillard, 1239.*e*1*c*
recambio proteico, 1240
telómeros, 1240-1242
primario, 1240.*e*1*c*
teorías del envejecimiento, 1239
daños del ADN, 1239
mitocondrial, 1239
reparación del ADN, 1240
hipótesis de la glucosilación, 1239
mitocondrial, teoría, 1239
primario, 1237, 1240.*e*1*c*
secundario, 1237
Enzima(s)
convertidora de la angiotensina, 841, 1028.*e*1*c*
de escisión de la cadena lateral del citocromo P-450, 1097
EP. *V.* Eritermalgia primaria (EP)
EPAC, 884.*e*1*c*
Epidermis, 384, 1243
Epidídimo, 1102, 1104.*e*1*c*
Epigenética(s)
marcas, 94
regulación, 94-96
Epilepsia, 289.*e*1*c*
generalizada, con convulsiones febriles, 192*c*
prolongadas en edad (GEFS +), 188*c*-189*c*
mioclónica juvenil, 192*c*
Epimisio, 228
Epineuro, 271
Epitelio, 43
ciliar, 361
corneal, 361.*e*1*c*
de transición, 735
hermético, 137
filtrante, 137
olfatorio principal, 354
EPO, 431. *Véase también* Eritropoyetina (EPO)
EPOC, 619*c*. *Véase también* Patologías, crónicas
Epoxigenasa, 64, 64.*e*1*c*
Equilibrio, 4, 106, 145
acidobásico, 628-646
de filtración, 744-745
de Gibbs-Donnan, 129
de sales y agua, 836-849
energético, 1172-1174
ecuación, 1195.*e*1*c*
negativo, 1173
estudios, 942
glomerulotubular (balance) (GT), 763
hidroelectrolítico, 855
nitrogenado, 1173
sales y agua, integración, 836-849
ERAD, 34
ERGE. *V.* Enfermedad(es), por reflujo gastroesofágico (ERGE)
Erik Adolf von Willebrand, 439.*e*1*c*
Eritermalgia primaria (EP), 188*c*-189*c*
Eritroblastos policromáticos, 433
Eritrocitos, 647
Eritromelalgia, 189.*e*1*c*
familiar, 188*c*-189*c*
Eritropoyesis, 431
Eritropoyetina (EPO), 730, 1231
Esbozo (primordio), 1077-1078
Escalenos, 607
Escalofríos, 1201
Escisión, de la cadena lateral (SSC), 1021
Esclerosis
lateral amiotrófica (ELA), 611*c*
múltiple, 203, 304
Escorbuto, en los lactantes, 1167.*e*1*c*
Escotadura, 48.*e*1*c*, 88.*e*1*c*
dícrota, 509
Escotópicas, condiciones, 369
Esfingolípidos, 10, 11*f*. *Véase también* Lípido(s)
Esfingomielinas, 10, 11*f*
Esfínter(es), 858-862
acalasia, 859, 859*c*
anal externo, 860, 860*f*
anal interno, 860, 860*f*
de Oddi, 949, 961
esofágico
inferior (EEI), 858-860
superior (EES), 858-859
externo, 736, 860
funciones, 859-860
ileocecal, 860
localizaciones, 859-860
pilórico, 860
precapilar, 461
uretral, 736-737, 737*t*
Esfuerzo, independencia, 627
Espacio
de Bowman, 723-724, 724*f*-725*f*
de Disse, 945

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Espacio *(cont.)*
de la matriz mitocondrial interna, 22
extracelular cerebral (EECC), 279
intermembranoso, 22
intervelloso, 1136
intrapleural, 606
muerto, 677, 677.*e1c*
alveolar, 679
anatómico, 597, 675, 679
subaracnoideo, 277
Espalda, músculos, 607
Espasmo arterial coronario, 501*c*
Espasticidad, 394*c*
Espectrina, 19
Espermarquia, 1088
Espermátides, 1100, 1074.*e1c*
Espermatocitogénesis, 1100.*e1c*
Espermatocitos
primarios, 1074.*e1c*
frente a secundarios, 1100, 1074.*e1c*
secundarios, 1074.*e1c*
Espermatogénesis, 1101*f*-1103*f*, 1102*c*, 1102*t*-1103*t*, 1100.*e1c*, 1101.*e1c*, 1103.*e1c*
Espermatogonia, 1073, 1074.*e1c*
Espermatozoides, 1072
cambios bioquímicos, 1103.*e1c*
cambios nucleares, 1103.*e1c*
Espermatozoos, 1092, 1100
Espermiación, 1100, 1100.*e1c*
Espermidina, 197.*e1c*
Espermina, 197.*e1c*
Espermiogénesis, 1100, 1100.*e1c*
Espigas radiales, 25
Espina, 310
bífida, 265*c*
dendrítica, 256, 310
Espinocerebelo, 270
Espiración, 607-608, 608*f*
músculos accesorios de, 608
Espirómetro, 601-605, 601*f*
Espondilitis, anquilosante, 611*c*
Estadios de cebado, 221
cebador 1, 221
cebador 2, 221
Estado(s)
$3Na^+$, 117
abierto, 156
afectivo, modificación, 720
cerrado, 154
completamente activado, 237.*e1c*
de cerrojo, 249
de equilibrio, 4, 106
desocluido
E_1 ATP ·, $2K^+$, 117
E_2-P ·, $3Na^+$, 117
dictioteno, 1121
E_2-P vacío, 117
ocluido
E_2 ($2K^+$), 117
E_1-P · ($3Na^+$), 117
relajado (R), 648
Estado E_1 ATP unido a ATP, 117
Estapedio, 377
Esteatorrea, 855
Estercobilina, 953*c*
Estereoespecificidad, 919.*e1c*, 1213.*e1c*
Estereovellosidades, 372
Esterificación intestinal, 931.*e1c*
Esternocleidomastoideo, 607
Esteroides, 47
Esteroidogénica, proteína reguladora aguda (StAR), 1097
Esterol(es)
proteína transportadora, 2, 1097
proteínas de unión al elemento regulador de (SREBP), 87, 117, 968.*e1c*
Estigma, 1123
Estimulación
de alta frecuencia, 327
de baja frecuencia, 327
Estiramiento, reflejo, 392
Estómago. *Véase también* Función(es), gástrica
anatomía funcional, 863-865, 864*f*
antro, 863, 864*f*, 865
células epiteliales de superficie, 863
glándulas gástricas, 863, 864*f*
mucosa, 863
porciones proximales frente a distales, 863-865
segmentos, 863, 864*f*
llenado frente a vaciado, 876-878
Estornudos, 718*c*-719*c*
Estradiol, 985-986, 1068, 1110, 1116, 1117, 1124
Estremecimientos, 417
Estrés
circunferencial, 457.*e1c*
de tensión, 415
deformación, 456, 456.*e1c*, 457.*e2c*
del RE, 33
oxidativo, 1238-1240
Estrías vasculares, 378
Estribo, 376
movimiento hacia fuera, 379
Estriol, 1117, 1140
Estrógenos, 1069, 1088-1091, 1111, 1116-1117, 1145
Estroma, 361.*e1c*
Estrona, 1117
Estructura(s)
cristalinas, 186*f*, 185.*e1t*-185.*e2t*, 185.*e3c*-185.*e4c*. *Véase también* Voltaje, dependencia
cuaternaria, 33
terciaria, 32
Estudio de modificación de la dieta en la nefropatía (*Modification of Diet in Renal Disease* [MDRD]), 741.*e1c*
ET-1, 480
Eucromatina, 76. *Véase también* Cromatina
Eupnea, 700, 704*c*
Evaporación, 1196-1197
Excitabilidad eléctrica/potenciales de acción, 173-203
canales con puertas dependientes del voltaje, 182-199
calcio (Ca^{2+}), 182-185, 190*t*, 191*f*
defectos genéticos, 188*c*-189*c*
dominios sensores del voltaje, 184, 184*f*
estructuras cristalinas, 186*f*, 185.*e1t*-185.*e2t*, 185.*e3c*-185.*e4c*
filtros de selectividad, 184, 184*f*, 184.*e1c*
potasio (K^+), 182-185
pruebas, 182.*e1c*
sensores del voltaje, 184, 184*f*
sodio (Na^+), 182-185
corriente iónica total, 175*f*
definición, 173
dependencia del voltaje, 178-180
distribución de Boltzmann, 181.*e1c*
formas, 173
genérica, 174*f*
mecanismos, 173-182
activación frente a inactivación, 180
cambios de voltaje graduados, 174
conductancia de membrana, 176-177
curvas de fuerza y duración, 176, 176*f*
dependencia de la corriente, 177-180
dependencia del tiempo, 177-180
despolarización transitoria, 173
exceso, 173
generalidades, 173, 174*f*-175*f*
geometría celular, 173
hiperpolarización, 173-174, 198.*e1c*
potenciales de membrana que controlan, 173.*e1c*
resistencia, 173
rodopsinas, 173.*e1c*
voltaje umbral, 173
motilidad gastrointestinal (GI), 858
propagación, 199-203, 200*f*, 199.*e1c*
propiedades, 175*f*
puertas dependientes del voltaje, 181.*e1c*
recursos, 199-201
técnica de fijación de voltaje con dos electrodos, 177.*e1c*
teoría del cable, 201-203, 202*t*, 202.*e1c*
ureteral, 735
Excitación-contracción (EC), 522
Excitación selectiva de neuronas postsinápticas, 314
acoplamiento, 190
Excitatorio, 318
Excitotoxicidad, 291*c*
Excrecencias, genitales, 1084
Excreción
fraccionada, 733
regulación, 799-805
urinaria neta, 732-733, 732*f*
tasas, 731
Exocitosis, 35, 880-881
compuesta, 873
Exocrinas, glándulas, 879-898. *Véase también* Glándula(s)
Exoftalmos, 1017*c*
Exones, 74
cassette, 97
mutuamente excluyentes, 97-98
Exopeptidasas, 922. *Véase también* Peptidasas
Exosomas, 21
Exotoxina bacteriana, 911
Expansión, lineal de las vías respiratorias abiertas, 610

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Experimentos de Jost, 1081*f*
Explosión, 459.*e*2*c*
Expresión, génica, 73
  específica de tejidos, 73. *Véase también* Regulación, expresión génica
Extensiones, aminoterminales, 28
Extinción, 85-86
Extracción, 498*c*, 1214
Extracitoplásmicas, superficies, 865-866
Extrahepáticos, conductos biliares, 962*c*
Extrusión, de múltiples fármacos y toxinas 1 (MATE1), 957
Eyaculación, 1107, 1107.*e*1*c*
Eyección
  disminuida, 509
  rápida, 509

F

F, actina, 25
FABP. *V.* Ácido(s), graso(s)
Facilitación, 216, 329, 216.*e*1*c*
Factor(es)
  activador de la proteasa apoptósica, 1242
  asociados al TBP (TAF), 78
  de crecimiento, 1095
    1 y 2 de tipo insulínico, 995
    derivados de las plaquetas (PDGF), 974-975
    fibroblastos, 974-975, 1067
  de magnificación, 399
  de transcripción
    generales, 78
    quimérica, 93*c*
  del viento helado, 1197
  físico, 763
  inhibidor de la prolactina, 1149-1150
  liberadores de CCK, 889
  químicos, 478
  tisular, 442
  von Willebrand (vWF), 439
Fagocitosis, de restos, 268*c*
Familia(s)
  cambio de tipo de emparejamiento/no fermentadoras de sacarosa (SWI/SNF), 84
  de factores de transcripción hélice-bucle-hélice básica (bHLH), 83
  del receptor del factor de necrosis tumoral (TNFR), 1067
  del receptor pentamérico Cys-loop, 165, 212-213
  hélice-giro-hélice de factores de transcripción (HTH), 83
Fasciculaciones, 274*c*
Fasciculinas, 227
Fascículo, 228
Fase(s), 507, 513
  0 a 4, 485
  activa, 591*f*, 592.*e*1
  cefálica, 890-892
  desplazamiento, 515.*e*1*c*
  espiratoria, 706-709, 706*f*, 706.*e*2*c*
    primera (E_1), 706.*e*2*c*
    segunda (E_2), 706.*e*2*c*
  evacuación, 738
  gástrica, 890-892
  inspiratoria, 706-709, 706*f*, 706.*e*2*c*
  proliferativa, del ciclo endometrial, 1110
FAT. *V.* Ácido(s), graso(s), translocasa (FAT)
Fatiga
  central, 1212. *Véase también* Fatiga, muscular
  de frecuencia baja, 1212. *Véase también* Fatiga, muscular
  muscular, 1212-1213
    acumulación de ácido láctico, 1213
    alta frecuencia, 1212
    baja frecuencia, 1212
    central, 1212
    consumo
      de ATP, 1213
      glucógeno, 1213
    definición, 1212
    factores, 1212
    mecanismos, 1213.*e*1*c*
    periférica, 1212
  periférica, 1212. *Véase también* Fatiga, muscular
  rápida, 1206
FATP. *V.* Ácido(s), graso(s)
FATP5, proteína transportadora de ácidos grasos, 5, 1183*f*
FBPasa. *V.* Fructosa-1,6-bisfosfatasa (FBPasa)
Fecundación, 1129-1150. *Véase también* Sistema(s), reproductor
  in vitro, 1129, 1130*c*
fem, 149
Feminización testicular, 1085.*e*1*c*
Fenestraciones, 461, 724*f*-725*f*, 726
Fenestrados, capilares, 462
Feniletanolamina-*N*-metiltransferasa (PNMT), 1031
Fenómeno de escalera, 528
Feocromocitoma, 1034*c*
Ferritina, 941
Ferroportina, transportador 1 (FPN1), 941
Ferroxidasa hefestina, 941
Fetal, restricción del crecimiento, 1153
FF, 745.*e*1*c*
FGF, 481
FGF23, 787
Fibra(s)
  aferentes, 879, 880*f*
  ascendentes, 327
  C, 719.*e*1*c*
  de colágeno, 453
  de contracción lenta, 249
  de contracción rápida, 249
  de estrés, 26
  eferentes, 879, 880*f*
  elásticas, 452
  intrafusales, 388
  muscular, 228
    tipos, 1205
  paralelas, 331
  parasimpáticas, 737*f*, 879, 880*f*, 1127
  preganglionares, simpáticas, 857
  simpáticas, 737*f*, 857, 879, 880*f*
  zonales, 362
Fibrilación, 274*c*
  auricular, 493*c*, 504
  ventricular, 505
Fibrina
  estable, 443
  monómeros, 443
  polímeros, 443
Fibrinógeno, 429
Fibrocitos, 378
Fibrosis pulmonar, 606-607, 610
  intersticial difusa, 611*c*, 673
Fiebre, 1201-1203
Filamento(s)
  elástico, 234
  finos, 25, 232
  gruesos, 25, 233
  intermedios, 45
Filtración, 468, 730
  fracción, microscópica (ff), 744.*e*1*c*
  glomerular, tasa, 739-753. *Véase también* Tasa(s), de filtración glomerular (TFG)
    barrera, 724*f*-725*f*, 726
    definición, 730-731
Filtrado, 600
  glomerular, 739. *Véase también* Tasa(s), de filtración glomerular (TFG)
Filtro(s)
  de paso bajo, 298
  de selectividad, 110, 184, 184*f*, 184.*e*1*c*
    iónica, 185.*e*4*c*
Fimbrias, 1080
Fire, Andrew, 100.*e*1*c*
Fisiología
  cardíaca, 228-251
  celular y molecular. *Véase también* Célula(s)
    electrofisiología, membrana, 141-165
    excitabilidad eléctrica, 173-203
    organización funcional, 8-46
    potenciales de acción, 173-203
    regulación, expresión génica, 73-101
    transducción de la señal, 47-72
    transmisión sináptica, 204-227
    transporte de agua, 102-140
    transporte de solutos, 102-140
    uniones neuromusculares, 204-227
  conceptos
    definición, 2-5
    fisiología de la vida cotidiana
      ambiental, 1223-1234
      ciencias del deporte, 1204-1222
      del ejercicio, 1204-1222
      del envejecimiento, 1235-1247
      metabolismo, 1170-1192
      regulación de la temperatura corporal, 1193-1203
    fundacional, 2-5
    sistema cardiovascular
      arterias, 447-460
      circulaciones especiales, 556-571
      control integrado, 572-587
      corazón, 507-532
      electrofisiología, 483-506
      gasto cardíaco, 533-555
      microcirculación, 461-482
      organización, 410-428
      regulación de la presión arterial, 533-555
      sangre, 429-446
      venas, 447-460

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Fisiología *(cont.)*
sistema endocrino
glándulas paratiroides, 1054-1069
glándulas suprarrenales, 1018-1034
glándulas tiroides, 1006-1017
organización, 974-989
páncreas endocrino, 1035-1053
regulación de la masa corporal, 990-1005
regulación del crecimiento, 990-1005
vitamina D, 1054-1069
sistema gastrointestinal (GI)
absorción, 914-943
digestión de nutrientes, 914-943
función gástrica, 863-878
función hepatobiliar, 944-971
glándulas exocrinas, 879-898
líquido intestinal, 899-913
movimiento de electrolitos, 899-913
organización, 852-862
sistema nervioso
circuitos del sistema nervioso central (SNC), 390-407
fisiología de las neuronas, 295-306
microentornos neuronales, 275-294
organización, 254-274
sistema nervioso autónomo (SNA), 334-352
transducción sensitiva, 353-389
transmisión simpática, 307-333
sistema reproductor
diferenciación sexual, 1072-1091
embarazo, 1129-1150
fecundación, 1129-1150
femenino, 1108-1128
fisiología fetal, 1151-1168
fisiología neonatal, 1151-1168
hombre, 1092-1107
lactancia, 1129-1150
sistema respiratorio
control de la ventilación, 700-720
fisiología acidobásica, 628-646
intercambio gaseoso, 660-674
mecánica de la ventilación, 606-627
organización, 590-605
transporte de dióxido de carbono (CO_2), 647-659
transporte de oxígeno (O_2), 647-659
ventilación frente a perfusión, 675-699
sistema urinario
concentración frente a dilución de la orina, 806-820
filtración glomerular, 739-753
flujo sanguíneo renal, 739-753
integración del equilibrio de sales y agua, 836-849
organización, 722-738
transporte
de ácidos, 821-835
de bases, 821-835
de calcio (Ca^{2+}), 770-791
de cloro (Cl^-), 754-769
de fosfato, 770-791
de glucosa, 770-791
de magnesio (Mg^{2+}), 770-791
de potasio (K^+), 792-805
de sodio (Na^+), 754-769
de solutos orgánicos, 770-791
de urea, 770-791
de grandes alturas, 1230-1232
de la vida diaria
ambiental, 1223-1234
ciencia del deporte, 1204-1222
del ejercicio, 1204-1222
del envejecimiento, 1235-1247
metabolismo, 1170-1192
regulación de la temperatura corporal, 1193-1203
del ejercicio, 1204-1222
captación máxima de oxígeno (O_2), 1213-1215, 1213*f*
ciclo entrecruzado, 1204
entrenamiento, de resistencia (aeróbico), 1219-1222
adaptación enzimática, 1219, 1221*f*
biogénesis mitocondrial, 1220-1222, 1221*f*
contenido de albúmina, 1220
difusión del oxígeno (O_2), 1220
efectos del entrenamiento, 1219
factor de transcripción mitocondrial A (TFAM), 1220-1222
fatiga muscular, 1212-1213
acumulación de ácido láctico, 1213
alta frecuencia, 1212
baja frecuencia, 1212
central, 1212
consumo de ATP, 1213
consumo de glucógeno, 1213
definición, 1212
factores, 1212
mecanismos, 1213.*e*1*c*
periférica, 1212
función muscular, 1204-1208
hipoxia arterial inducida por el ejercicio (HIE), 1214.*e*1*c*
recursos, 1222
reubicación del glucógeno, 1211.*e*1*c*
tasa de inervación, 1204.*e*1*c*
sudoración, 1215-1219, 1216*f*
aclimatación, 1219
dependencia del flujo, 1218-1219, 1218*f*
glándulas sudoríparas
apocrinas, 1215-1216, 1217*f*
ecrinas, 1215-1216, 1217*f*
unidades motoras, 1204-1208
del espacio, 1232-1234
del músculo liso, 228-251
esquelética, 228-251
fetal, 1151-1168
molecular y celular
electrofisiología de membrana, 141-165
excitabilidad eléctrica, 173-203
organización funcional, 8-46
potenciales de acción, 173-203
regulación de la expresión génica, 73-101
transducción de la señal, 47-72
transmisión sináptica, 204-227
transporte de agua, 102-140
transporte de solutos, 102-140
uniones neuromusculares, 204-227
Fisostigmina, 226
Flexibilidad del esqueleto, 602
Flogisto, 590
Flujo, 108, 412, 465, 591*f*, 592, 595, 634, 660, 465.*e*1*c*, 595.*e*1*c*
aéreo transicional, 617
biliar, 959-960, 959*f*, 960.*e*1*c*
de aire máximo, 620.*e*1*c*
de CO, bajo, 665
de volumen total, 447
definición, 591*f*, 592
dependencia, 1218-1219, 1218*f*
en un solo vaso, 448
laminar, 617, 619*f*
neto, 106
pasivo, 595
plasmático renal (FPR), 731, 745
proteína génica, 73-78
sanguíneo, 739-753
cerebral, 579
coronario, 426
cutáneo, 577, 1200-1201
del músculo esquelético, 577
hepático, 426
regional, 426
renal, 426, 739-753
y esplácnico, 577
unidireccional, 106
Flujómetros, 617
de ultrasonidos, 423
electromagnéticos, 422
Flúter (aleteo), auricular, 493*c*
Foco auditivo, 382
Fodrina, 27
Folato, 1143
poliglutamato, 934
Folicular, fase del ciclo ovárico, 1110, 1114
Folículo(s), 385
de Graaf, 1122
preovulatorio, 1122
primordiales, 1078
terciarios, 1122
Foliculogénesis, 1088, 1121-1122
Folistatina, 1114
Fones, escala, 376.*e*1*c*
Fondo gástrico, 863, 864*f*
Foramen(es)
de Luschka, 277
de Magendie, 277
de Monro, 277
Forkhead O box (FOXO), 1051.*e*1*c*
Formación reticular, 270
Fosfágenos, 1209
Fosfatasa, 48
alcalina, 5′-nucleotidasa, 17
Fosfatidilcolinas (PC), 10, 11*f*, 58, 957
Fosfatidiletanolaminas, 9, 9*f*
Fosfatidilinositoles, 10, 11*f*, 58
3,4,5-trifosfato (PI(3,4,5)P_3 o PIP_3), 58
3-cinasa (PI3K), 989, 1042, 1181
4,5-bifosfato (PI(4,5)P_2 o PIP_2), 58

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Fosfatidilserinas, 10, 11*f*
Fosfato, 9
  grupos, 9, 9*f*
  transporte, 770-791. *Véase también* Transporte
Fosfoazúcar transferasa, 41
Fosfocreatina, 1208
Fosfodiesterasa, 368
  de AMPc, 56
  de GMPc, 53, 58
Fosfoenolpiruvato carboxicinasa (PEPCK), 73, 1045, 1176, 1176*t*
Fosfofructocinasa, 1045, 1047, 1176, 1176.*e1c*, 1178.*e1c*
Fosfoglicerato-mutasa (PGM), 654.*e1c*
Fosfoinosítidos, 58.*e1c*
Fosfolamban (PLN), 243, 523
Fosfolipasas, 53
  A_2 (PLA_2), 62, 928
  C, 56, 1061
  D, 58
Fosfolípido(s), 8-9, 9*f*, 927, 959. *Véase también* Lípido(s)
  ácidos grasos. *Véase también* Ácido(s), graso(s)
    anfipáticos frente a hidrófobos, 9, 9*f*
    grupos, 9, 9*f*
  bicapas, 9-12, 9*f*
  difusión, 10-11
  en soluciones acuosas, 9-10
  esfingolípidos, 10, 11*f*
  esfingomielinas, 10, 11*f*
  estados de gel, 10
  estados sólidos, 10
  estructura, 9-10, 11*f*
  familia, 9
  fisicoquímica, 9-10
  fosfatidilcolinas, 10, 11*f*
  fosfatidiletanolaminas, 9, 9*f*
  fosfatidilinositoles, 10, 11*f*
  fosfatidilserinas, 10, 11*f*
  gangliósidos, 10, 11*f*
  glicerol, 9, 9*f*
  glucoesfingolípidos, 10, 11*f*
  grupos acilo, 9, 9*f*
  grupos de cabeza, 9, 9*f*
  grupos fosfato, 9, 9*f*
  micelas, 9-10, 9*f*
  monocapas, 9, 9*f*
  tasas de oscilación, 10-11, 12*f*
  temperaturas de transición, 10
Fosfoproteína, fosfatasa, inhibidor 1 (I-1), 58
Fosforilación, oxidativa, 1013
Fosforilasa
  a y *b*, 1182.*e1c*
  cinasa, 1051
Fósforo inorgánico (P_i), 785
Fosfotirosina, 68
  fosfatasas, 58
Fotópicas, condiciones, 369
Fotorreceptores, 363
Fóvea, 363
FPN1. *V.* Ferroportina, transportador 1 (FPN1)
FPR, 744.*e1c*, 745.*e1c*, 748.*e1c*. *Véase también* Flujo, plasmático renal (FPR)
  estándar, 744.*e1c*
FQ. *V.* Quística, fibrosis (FQ)
Fracción
  de agua filtrada reabsorbida, 733
  de eyección (FE), 426, 519
  de filtración (FF), 746, 764
  reabsorbida de soluto, 734-735
Franjas, 400
Frecuencia
  alta
    fatiga, 1212. *Véase también* Fatiga, muscular
    respiración, 624.*e1c*
  cardíaca (FC), 414, 546, 548
  de pulsos de GnRH, 111.*e1c*
  urinaria, 1245
Frío, receptores, 386, 1198-1199. *Véase también* Receptor(es)
Frontal, plano, 493
Frotis, sanguíneo periférico, 431
Fructosa, 914, 919, 1104, 1170
  ingestión, 1181*c*
Fructosa-1,6-bisfosfatasa (FBPasa), 1045, 1176, 1188*t*, 1178.*e1c*
Fructosa-2,6-bisfosfato, 1178, 1178.*e1c*
Fructosa-6-fosfato, 1166, 1041.*e1c*, 1171.*e1c*
Fuego, esencia, 590
Fuerza, 141, 456, 1225
  de constricción, 457.*e1c*
    por unidad de longitud, 457.*e1c*
  entrenamiento (anaeróbico), 1208, 1208.*e1c*
  impulsora, 105, 150
  muscular, 602
  neta hidrostática, 744
  oncótica, neta, 744
  sináptica, 328
Fugas, 755
Función(es)
  de hidratación, 600
  gástrica, 863-878
    anatomía funcional del estómago, 863-865, 864*f*
      antro, 865
      células epiteliales de superficie, 863
      glándulas gástricas, 863, 864*f*
      mucosa, 863
      porciones proximales frente a distales, 863-865
      segmentos, 863, 864*f*
    duodeno, 874-876
    estómago, llenado frente a vaciamiento, 876-878
    fundamentos, 863
    neutralización ácida, 874-876
      acomodación gástrica, 877
      barrera de difusión, 874, 875*f*. *Véase también* Difusión
      complejo motor/mioeléctrico migratorio, 877
      estimulación vagal, 874
      patrones de alimentación, 877
      propulsión, 877-878
      reflejo vagovagal, 877. *Véase también* Reflejo(s)
      relajación receptiva, 877
      retropulsión, 877-878, 878*f*
      secretina, 876
      triturado, 877-878, 878*f*
    protección del epitelio de superficie gástrico, 874-876
    recursos, 878
    secreción ácida, 865-872
      bomba de H-K, 865-866, 865.*e1c*
      bomba de Na-K, 865
      células parietales, 865
      neumonía, 865.*e1c*
      pH gástrico, 865.*e1c*
    secreción de pepsinógeno, 872-874. *Véase también* Pepsinógeno(s)
      acciones agonistas, 873
      activación, 873-874, 873*f*
      amilasa salival, 873-874
      AMPc y, 873
      exocitosis compuesta, 873
      pepsinas, 872-873
      pepsinógeno de nueva síntesis, 873
      pepsinógeno preformado, 873
      pH bajo, 873-874
  hepatobiliar, 944-971
    anatomía funcional hepática, 944-949, 945*f*
      árbol biliar, 944-949, 949*f*
      células de Kupffer, 946, 946.*e1c*
      espacio de Disse, 945
      hepatocitos, 944-946
      irrigación vascular, 947*f*
      luz canalicular, 944-946
      membranas apicales, 944-946
      membranas basolaterales, 944-946
      sinusoides, 944-946
    circulación enterohepática, 962-964, 963*f*
      absorción activa, 962
      absorción pasiva, 962
      de los ácidos biliares, 962-964
      difusión iónica, 962
      difusión no iónica, 962
    fisiología hepática, 944
    formación de la bilis, 958-962
      ácidos biliares, 958-959, 959*f*
      bilis canalicular, 958
      colestasis, 962*c*
      colesterol, 958-959
      composición de la bilis, 958-962, 958*t*
      flujo biliar, 959-960, 959*f*, 960.*e1c*
      fosfolípidos, 958-959. *Véase también* Fosfolípido(s)
      secretina, 960-961, 960*f*
      vesícula biliar, 961, 961*f*
    hígado como órgano metabólico, 964-971
      formación de glutamina, 98.*e1c*
      glucogenólisis, 964-965
      gluconeogénesis, 964-965
      glutatión, 967
      lipoproteínas, 966*t*. *Véase también* Lipoproteína(s)
      metabolismo
        de aminoácidos, 966*f*. *Véase también* Aminoácido(s)
        de las vitaminas liposolubles, 970
        del colesterol, 967*f*, 969-970, 969*c*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Función(es) *(cont.)*
síntesis proteica, 965-966, 965*t*, 96.*e*1*c*. *Véase también* Proteína(s)
transportadores de glutamato, 98.*e*1*c*
recursos, 971
inmunitaria, 855
renal, 729-730
y procesos biológicos
celular y molecular
electrofisiología, de la membrana, 141-165
excitabilidad eléctrica, 173-203
fisiología cardíaca, 228-251
fisiología del músculo liso, 228-251
fisiología esquelética, 228-251
organización funcional, 8-46
potenciales de acción, 173-203
regulación, expresión génica, 73-101
transducción de la señal, 47-72
transmisión sináptica, 204-227
transporte, de agua, 102-140
transporte, de solutos, 102-140
uniones neuromusculares, 204-227
fisiología de la vida cotidiana
ambiental, 1223-1234
ciencias del deporte, 1204-1222
del ejercicio, 1204-1222
del envejecimiento, 1235-1247
metabolismo, 1170-1192
regulación, temperatura corporal, 1193-1203
fundacional, 2-5
sistema cardiovascular
arterias, 447-460
circulación, especial, 556-571
circulación, microcirculación, 461-482
control integrado, 572-587
corazón, 507-532
electrofisiología del, 483-506
gasto cardíaco, 533-555
organización, 410-428
regulación, presión arterial, 533-555
sangre, 429-446
venas, 447-460
sistema endocrino
glándulas paratiroides, 1054-1069
glándulas suprarrenales, 1018-1034
glándulas tiroideas, 1006-1017
organización del, 974-989
páncreas endocrino, 1035-1053
regulación, crecimiento, 990-1005
regulación, masa corporal, 990-1005
vitamina D, 1054-1069
sistema gastrointestinal (GI)
absorción, 914-943
digestión de nutrientes, 914-943
función gástrica, 863-878
función hepatobiliar, 944-971
glándulas exocrinas, 879-898
líquido intestinal, 899-913
movimiento de electrolitos, 899-913
organización del, 852-862
sistema nervioso
circuitos del sistema nervioso central (SNC), 390-407
fisiología de las neuronas, 295-306
microentornos neuronales, 275-294
organización del, 254-274
sistema nervioso autónomo (SNA), 334-352
transducción sensitiva, 353-389
transmisión simpática, 307-333
sistema reproductor
diferenciación sexual, 1072-1091
embarazo, 1129-1150
fecundación, 1129-1150
femenina, 1108-1128
fisiología fetal, 1151-1168
fisiología neonatal, 1151-1168
lactancia, 1129-1150
masculina, 1092-1107
sistema respiratorio
control de la ventilación, 700-720
fisiología acidobásica, 628-646
intercambio gaseoso, 660-674
mecánica de la ventilación, 606-627
organización del, 590-605
transporte de dióxido de carbono (CO_2), 647-659
transporte de oxígeno (O_2), 647-659
ventilación frente a perfusión, 675-699
sistema urinario
concentración frente a dilución de la orina, 806-820
filtración glomerular, 739-753
flujo sanguíneo renal, 739-753
integración del equilibrio de sales y agua, 836-849
organización del, 722-738
transporte
de ácidos, 821-835
de bases, 821-835
de calcio (Ca^{2+}), 770-791
de cloro (Cl^-), 754-769
de fosfato, 770-791
de glucosa, 770-791
de magnesio (Mg^{2+}), 770-791
de potasio (K^+), 792-805
de sodio (Na^+), 754-769
de solutos orgánicos, 770-791
de urea, 770-791
Furina, 44.*e*1*c*, 88.*e*1*c*
Furosemida, 789
Fusión
capacidad, 660
consecución, 221
de vesículas sinápticas, liberación de glutamato, 380
frecuencia, 241

G

G. *V.* Energía, equilibrio, libre de Gibbs (G)
G, actina, 25
G6P. *V.* Glucosa
G6Pasa. *V.* Glucosa
GABA, 213, 319. *Véase también* Ácido(s), gammaaminobutírico (GABA)
neuronas, 1111.*e*1*c*
Galactosa, 919, 1170
Galope
presistólico, 511
protodiastólico, 511
GALT. *V.* Intestino
Gametogénesis, 1072-1073
Gametos, 1072
Ganglio(s)
autónomos, 350
basales, 270
celíaco, 342.*e*1*c*, 539.*e*1*c*
cervical
inferior, 335
medio, 335
superior, 335
espermático, 1105
estrellado, 335
hipogástrico, 1104
periféricos, 254
raíces dorsales, 271
terminales, 338
Gangliósidos, 10, 11*f*
Gas(es)
hidrógeno, 590.*e*1*c*
intercambio, 660-674
leyes, 592.*e*1*c*
mediciones de volúmenes, 594.*e*1*c*-594.*e*3*c*
seco, 592*f*, 594.*e*1*c*, 594.*e*3*c*
Gasometría, arterial, 700
Gasto, cardíaco (GC), 414, 533-555, 579, 1142-1143, 1158
aumento, 581
combinado, 1158
máximo, 1214
Gastrina, 857, 857*t*, 865, 867, 857.*e*1*c*
G-CSF, 431
Gel, estado, 10
Gelsolina, 1242
Gen(es), 74, 391
sensibles al interferón, 77, 90
Generación, número, 597
vías respiratorias, 597, 598*f*
Generador de patrón central, 390, 396, 700, 708.*e*1*c*
Génica, regulación de la expresión, 73-101
coactivadores, 83-84
correpresores, 83-84
elementos
promotores, 78-81, 78.*e*2*c*, 79.*e*1*c*
reguladores, 78-81
factores de transcripción, 81-88, 81*t*, 82*f*, 78.*e*1*c*-78.*e*2*c*
flujo de proteínas génicas, 73-78
cromatina, 75-76, 76*f*
definición de la expresión génica, 73
dogma central de la biología molecular, 73-74

booksmedicos.org

booksmedicos.org

expresión génica con especificidad tisular, 73
expresión génica inducible, 73
factores de transcripción, 78.*e1c*-78.*e2c*
fosfoenolpiruvato carboxicinasa (PEPCK), 73
histonas, 75-76
nucleosomas, 75-76
pasos, 76-78, 77*f*
procesos de transcripción, 73-74, 74*f*
unidades de transcripción, 74-75
generalidades, 73
recursos, 100
región de control de locus (LCR), 80-81, 80*f*, 80.*e1c*
regulación
epigenética, 94-96
postranscripcional, 96-100
terminología, 100-101
vías de transducción de la señal, 89-94, 89*f*. *Véase también* Señal(es), transducción
AMPc, 89
dimerización, 90
elementos de respuesta hormonal, 90-92
familia Janus cinasa (JAK), 90, 91*f*
genes sensibles al interferón, 77
receptores asociados a la tirosina-cinasa, 90
receptores nucleares, 90-92
Genitales externos
diferenciación, 1081-1084
femeninos, 1108
Genómica, 51
fisiológica, 2-3
Genotipo del envejecimiento, 1236
Gesell, Robert, 703.*e1c*
GHK, ecuación del voltaje, 148
GHRH. *V.* Hormona(s), liberadora, de la hormona del crecimiento (somatoliberina) (GHRH)
G_i, 52
GI, sistema. *V.* Sistema(s), gastrointestinal (GI)
Gibbs, energía libre (G), 1173
Gigantismo, 990
Gilman, Alfred, 52*c*
GIRK, 197
Glande del pene, 1083
Glándula(s)
enrollada, 216
exocrina, 879-898
gástrica, 863, 864*f*
mamaria, hormonas que afectan a la, 1148*t*
paratiroides, 1054-1069
salivales, 543, 543.*e1c*
sudoríparas
apocrina, 1215-1216, 1217*f*
ecrina, 1215-1216, 1217*f*
suprarrenal, 1018-1034
tiroides, 1006-1017
características, 1006
coloide tiroideo, 1006
eje hipotalámico-hipofisario-tiroideo, 1014-1017, 1015*f*-1016*f*, 1017*c*
estructura, 1007*f*
generalidades, 1006
globulina de unión a tiroxina (TBG), 1008-1009
hipotiroidismo, 1009*c*, 1013-1014, 1013*c*
hormonas tiroideas, 975, 975*t*, 985-989. *Véase también* Hormona(s)
acciones, 845*f*, 1010-1014, 1012*t*, 1013*c*, 1014*f*, 1017*c*, 1010.*e1c*, 1011.*e1c*
efectos fisiológicos, 1012*t*
estructura, 1007*f*
hormona estimulante de la tiroides (tirotropina) (TSH), 1014-1016, 1017*c*
libre/no unida frente a unida, 1008-1009
proteína 1 asociada al receptor (THRAP1), 100*c*
receptores (TR), 1010-1014. *Véase también* Receptor(es)
síntesis, 1006-1010, 1007*f*-1008*f*, 1009*c*, 1010*f*
tetrayodotironina/tiroxina (T_4), 1006-1010
triyodotironina (T_3), 1006-1010
triyodotironina inversa (rT_3), 1006-1010
localización, 1006
peroxidasa tiroidea (TPO), 1006-1007
recursos, 1017
tiroglobulina (Tg), 1006-1007
transtiretina (TTR), 1007-1008
valoraciones de la función tiroidea, 1017*c*
Glaucoma, 361
Glía, 254
limitante, 277
Gliceraldehído-3-fosfato, 1166.*e1c*
Glicerofosfolípidos, 927
Glicerol, 9, 1176
fosfolípidos, 9, 9*f*
Glicerol-3-fosfato, 1181.*e1c*
deshidrogenasa, 1185.*e2c*
lanzadera, 118.*e2c*
Glicina, 319
Gliptinas, 1041
Globina, 647
Globular, 221
Globulina(s), de unión/ligadora a, 429
corticoides (CBG), 1021
hormonas sexuales (SHBG), 1099, 1119
tiroxina (TBG), 1008-1009
Glóbulos rojos (eritrocitos), 429, 464
Glomerular
barrera de filtración, 726
cápsula, 723-724
marcador, 739
tasa de filtración (TFG), 739
Glomérulo, 723-724, 724*f*-725*f*, 729
maduro, 724*f*-725*f*
Glómicos, cuerpos, 570
Glosofaríngeo, 537
GLP-1. *V.* Glucagón
Glucagón, 892, 960, 1050-1053, 1050*f*, 1052*f*, 1182, 1210, 1051.*e1c*, 1052.*e1c*, 1178.*e1c*
ayunas, 1052.*e1c*
cetogénesis, 1051-1053
glucocorticoides, 1051.*e1c*
oxidación grasa, 1051-1053
péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1), 975, 975*t*, 1041
recién nacidos, 1166
secreción, 1050-1051
sistema de transducción de señales, 1052*f*
Glucemia, 1239
Glucocáliz, 726
Glucocinasa, 1044-1047, 1046*f*
Glucocorticoides, 801, 835, 912-913, 912*f*, 1018, 1153, 1051.*e1c*
elemento de respuesta (GRE), 85, 1022
Glucoesfingolípidos, 10, 11*f*
Glucogénesis, 1174*f*-1175*f*, 1176
Glucógeno, 288, 1179
ahorro, 1222
carbohidratos, 1170
fosforilasa, 1044-1047, 1046*f*, 1051
glucogenólisis, 1044-1045
hidratado, 1170
reubicación, 1211.*e1c*
síntesis, 1044-1045, 1170, 1171*f*, 1171*t*
sintetasa, 1044-1047, 1046*f*
supercompensación, 1171.*e1c*
Glucogenólisis, 964-965, 1044-1045, 1051, 1170, 1171*f*, 1209
Glucólisis, 965, 1174-1176, 1174*f*-1175*f*, 1209, 1174.*e1c*
Gluconeogénesis, 964-965, 1189, 1166.*e1c*
Glucoproteínas, 38
de Tamm-Horsfall (THP), 729-730, 729.*e1c*
II (GP2), 887-888, 887*t*
Glucosa, 914, 919, 1170
concentraciones plasmáticas, 1038-1039
curva de ajuste, 772
glucosa-6-fosfatasa (G6Pasa), 1044-1045, 1176
glucosa-6-fosfato (G6P), 1170
malabsorción de glucosa-galactosa, 1211.*e1c*
metabolismo, 1039-1041
niveles plasmáticos, 1189-1190
plasmática
concentraciones, 1038-1039
niveles, 1189-1190
pruebas de tolerancia a
intravenosa (i.v.), 1038-1039
oral, 1038-1039, 1038*f*
transportadores (GLUT)
GLUT1, 1181
GLUT3, 1181
GLUT4, 1047, 1181
transporte, 770-791. *Véase también* Transporte
Glucosaminoglucanos, 39
Glucósidos cardíacos, 117
Glucosilación, 32
avanzada, productos finales (AGE), 1239
compleja, 38
ligada a O, 88
Glucosilfosfatidilinositol (GPI), 13, 13*f*
Glucosuria renal primaria, 773.*e1c*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Glucoxidación, 1239, 1239*f*
GLUT, 772. *Véase también* Glucosa
  transportadores de la glucosa, 114
Glutamatérgico, 319
Glutamato, 283*c*, 318, 774
  neuronas, 1111.*e*1*c*
  receptores
    ionotrópicos, 323
    metabotrópicos (MGluRs), 323
  transportadores, 98.*e*1*c*
Glutamina, 1176, 1189, 98.*e*1*c*
  sintetasa, 290, 965.*e*1*c*
Glutatión, 434, 966-967
  reducido (GSH), 955
Glutatión-*S*-transferasa, 954, 64.*e*1*c*
GM-CSF, 431
G_{olf}, 358
Golgi, aparato, 33-34, 880
Gónada(s), 985, 1076-1078, 1077*f*
  diferenciación, 1076-1078
    células germinales primordiales (CGP), 1076-1078, 1077*f*
    desarrollo primitivo
      de los ovarios, 1078
      de los testículos, 1078
  embrionarias, 1078
  indiferentes, 1075
Gonadarquia, 1087-1091
Gonadotropina, 1088, 1089*f*
  coriónica humana (hCG), 1111, 1134, 1139, 1095.*e*1*c*
Gotículas de emulsión, 928-929
GP2. *V.* Glucoproteínas, II (GP2)
GPI, uniones, 32
GPR30, 989
Gradiente, 108
  alvéolo-arterial (A-a) para, 698
  de concentración, 465.*e*1*c*
  electroquímico, 105
Gráfica lineal, 572
Gramicidina, 145.*e*1*c*
Granulaciones
  aracnoideas, 279
  de Pacchioni, 279.*e*1*c*
Gránulo(s)
  cromafines, 984, 1031
  de almacenamiento denso, 440
  de núcleo denso, 436
  secretores, 880
    de núcleo denso, 218, 310
    inmaduros, 880
Granulocitos, 435
Grasa
  definición, 925-926, 965
  marrón, 1166
Gravedad, 606, 682, 687, 1223
GRB2, 69
GRE. *V.* Glucocorticoides, elementos de respuesta (GRE)
Gris, ramo comunicante, 336
Grosor (a), 661
  de la membrana, 108
GRP. *V.* Péptido(s), liberador de gastrina (GRP)
GrRH. *V.* Hormona(s), liberadora, de gonadotropina (GnRH)
Grupo(s)
  carbamino, 653
  funcional, 237.*e*1*c*
  respiratorio dorsal (GRD), 705, 705*f*, 705*t*, 705.*e*1*c*
  respiratorio ventral (GRV), intermedio, 706
G_s, 52
GTP, 23
GTPasa, 53
Guanilato-ciclasa
  activador, 2A, 857, 857*t*, 857.*e*1*c*
  constitutivamente activa, 368
  soluble, 554
Guanilina, 857, 857*t*, 857.*e*1*c*
Guanina, nucleótido, factores de intercambio (GEF), 56
Guevedoces, 1085*c*
Gustativas, 356
Gusto, 354, 1244

H

H,K-ATPasa, 865
H/oligopéptido, cotransportadores, 923. *Véase también* Péptido(s)
  PepT1, 123
H_2, receptores, 553
H_2O, 681
H_2O_2. *V.* Hidrógeno, peróxido (H_2O_2)
Habituación, 329
Haploide, número (N), 1072-1073
Haptocorrina, 937
HAT. *V.* Histonas, acetiltransferasas
Haz, de Bachmann, 490
HbA, 649*c*
hCG. *V.* Gonadotropina, coriónica humana (hCG)
HCN, 162, 488
HDL. *V.* Lipoproteínas, de alta densidad (HDL)
Hefestina, ferroxidasa, 941
Hélice(s)
  alfa (α) hidrófoba, 13, 13*f*
  anfipáticas, 17
Helicobacter pylori, 876, 876*c*
Helicotrema, 378
Helio, dilución, técnica, 604.*e*1*c*
Hematocrito, 100, 429
Hematoencefálica, barrera (BHE), 275, 713
Hematopoyesis, 431
Hemeritrinas, 595
Hemiplejía, 394*c*
Hemo, 647
  hierro, 939-941
  oxigenasa, 941
Hemocianina, 595
Hemocromatosis, 939-941, 940*c*
  hereditaria, 940*c*
Hemodilución, 585, 471.*e*1*c*
Hemodinámica, 447
Hemofilia, 444.*e*1*c*
  vascular, 439.*e*1*c*
Hemoglobina (Hb), 434, 585, 595, 647, 953, 1154
  atrapa continuamente el CO entrante, 665
  de componente menor, 649*c*
  disminuida (o totalmente eliminada), 668.*e*1*c*
  embrionaria, 649*c*
  falciforme, 649*c*
  fetal, 649*c*, 654
  forma adulta ($\alpha_2\beta_2$), 649*c*
  prenatal, 649*c*
Hemoglobinuria, paroxística nocturna, 33*c*
Hemólisis, 429
Hemostasia, 439
Henderson-Hasselbalch, 630, 630.*e*2*c*
Hendidura, 461
  de filtración, 727
  sináptica, 210, 310
Henle, asa de, 729
Hensina, 827.*e*1*c*
Heparán sulfato, 445
Heparina, 445
Hepatocitos, 944-946, 1045, 1046*f*
  heterogeneidad zonal, 946-948, 948*f*, 948*t*
  homeostasia del hierro, 971
  pericentrales, 946-948
  periportales, 946-948
Hepcidina, 940*c*, 941, 971
HETE, 64-65, 64.*e*1*c*
Heterocromatina, 76. *Véase también* Cromatina
  proteína 1 (HP1), 95
Heterodímeros, 83, 85, 90, 865
  compañero pequeño de (SHP), 964
Heterogeneidad
  celular, 902
  segmentaria, 901-902
Hexocinasa, 1047, 1176, 1176.*e*1*c*
Hexosaminidasa A (HEX A), 41*c*
HFE, gen, 940*c*
Hialuronidasa, 1129.*e*1*c*
Hidratación, 600
  reacciones, 630, 630*f*
Hidráulica, conductividad (L_p), 468, 468.*e*1*c*
Hidrocarburos, policíclicos, 927
Hidrocefalia, normotensiva, 279
Hidrogeniones (H^+), 961
  actividades, 628, 629*t*, 628.*e*1*c*, 629.*e*1*c*
Hidrógeno
  peróxido (H_2O_2), 1238-1239, 1238*f*
  secreción, 823
Hidrólisis
  ATP, 1174, 1174.*e*1*c*
  intraluminal, 1204-1205
Hidronefrosis, 735-736
Hidropenia, 808
Hidroxilación, 32, 955, 1097.*e*1*c*
Hidroxilo, radical, 1238-1239, 1238*f*
HIE. *V.* Hipoxia, arterial, inducida por el ejercicio (HIE)
Hierro, 1167
  dietético, 971
  elementos de respuesta (IRE), 99
  en el embarazo, 1143
  hemo, 939-941
  no hemo, 939-941
HIF-1β, 93
Hígado, 1022. *Véase también* Función(es), hepatobiliar
  como órgano metabólico, 964-971
  formación de glutamina, 98.*e*1*c*
  gluconeogénesis, 964-965
  glutatión, 967
  lipoproteína(s), 966*t*. *Véase también* Lipoproteína(s)

booksmedicos.org

booksmedicos.org

metabolismo
de los aminoácidos, 966*f*. *Véase también* Aminoácido(s)
de vitaminas liposolubles, 970
del colesterol, 967*f*, 969-970, 969*c*
síntesis proteica, 965-966, 965*t*, 96.*e*1*c*
transportadores de glutamato, 98.*e*1*c*
Hilio, 722
Himen, 1083
Hiperaldosteronismo, 847
primario, 1030
Hiperalgesia, 387
primaria, 387
secundaria, 387
Hiperaminoaciduria, 777*c*
Hiperargininemia, 777*c*
Hiperbilirrubinemia
conjugada, 957.*e*1
no conjugada, 953*c*
Hipercalcemia, 789.*e*1*c*
hipocalciúrica familiar (HHF), 1062*c*
Hipercapnia, 707-708, 712-713, 712*f*, 717*c*, 1159
isohídrica, 641, 653
Hipercolesterolemia, familiar (HCF), 42.*e*1*c*
Hiperglucemia, 1036-1037, 1037*c*
Hiperlipidemia, 968.*e*1*c*
Hipernatremia, 847
Hiperopia, 362
Hiperosmolaridad, 794.*e*1*c*
Hiperplasia, 990, 1016, 1151
suprarrenal congénita, 1086*c*
Hiperpolarización, 153, 173-174, 198.*e*1*c*
escalonada, 177-178
tardía, 173
Hiperpotasemia, 792-793, 802*c*, 794.*e*1*c*, 800.*e*1*c*
Hiperreflexia, 394*c*
Hipertensión
birrenal de Goldblatt, 839*c*
hereditaria, 1029.*e*1*c*
Hipertermia, 1201-1203
maligna, 679
Hipertonía, 394*c*
Hipertrofia, 990, 1151
benigna de próstata (HBP), 1245.*e*1*c*
concéntrica, 531*c*
excéntrica, 531*c*
fisiológica, 531*c*
Hiperventilación, 680, 704*c*
neurógena central, 704*c*
Hipoaldosteronismo, 802.*e*1*c*
Hipocampal, formación, 270
Hipocampo, 330
Hipofibrinogenemia congénita, 437.*e*1*c*
Hipófisis
anterior, 974-975, 1016
posterior, 840
Hipoglucemia, 1033, 1037*c*, 1037.*e*1*c*
Hipogonadismo hipogonadotrópico, 1113*c*
Hiponatremia, 820*c*
Hipoosmolar, 131
Hipopotasemia, 802*c*
Hipotálamo, 270, 348, 544, 978, 1014, 1023
Hipotensión
materna, 1157*c*
prolongada, 587
Hipotermia, 1201-1203
Hipótesis, de campo constante, 147
Hipotiroidismo, 1009*c*, 1013-1014, 1013*c*
Hipotonía, 394*c*
Hipoventilación, 680
Hipoxia, 707-708, 712-713, 712*f*, 1159, 1200, 1231
arterial, 672.*e*1*c*
inducida por el ejercicio (HIE), 1214.*e*1*c*
elemento de respuesta, 93
factor 1 inducible por, 1231
factor 1α (HIF-1α) inducible por, 93
Histamina, 553, 620
liberación, 583
receptor, 867
Histéresis, 610
Histidina, 654.*e*1*c*
Histonas, 75-76
acetilación, 92
acetiltransferasas (HAT), 84
código, 95
desacetilasas (HDAC), 86
metilación, 92
metiltransferasa (HMT), 95
H-K, bombas, 127, 865-866, 865.*e*1*c*
H-K, inhibidores de la bomba de, 865-866
HMG-CoA reductasa, 968.*e*1*c*
Hodgkin, Alan L, 177.*e*1*c*
Holoceruloplasmina (holo-CP), 970
Homeodominio, proteínas, 83. *Véase también* Proteína(s)
Homeostasia, 4
de combustible, 1170.*e*1*c*
equilibrio de potasio (K^+), 792
mecanismos, 4
proteica, 1240
Homeotermia, 1193-1194
homeotermos, 1193
poiquilotermos, 1193
tasa metabólica en reposo (TMR), 1194, 1195*t*
temperatura corporal central, 1193-1194, 1195.*e*1*c*
variaciones, 1194, 1194*t*
Homeotermos, 1193
Homodímeros, 83
Hormesis, 1246
Hormona(s), 47
adrenocorticotropa (ACTH), 975, 975*t*, 1022
alactopoyéticas, 1146, 1148*t*
aminas, 984-985
adrenalina, 984
catecolaminas, 984
células neuroendocrinas, 984
dopamina, 984
frente a hormonas esteroideas, 986*t*
gránulos cromafines, 984
médula suprarrenal, 984
noradrenalina, 984
receptores adrenérgicos, 984-985, 985*f*
receptores de catecolaminas, 984-985, 985*f*
serotonina, 984
tirosina, 984
triptófano, 984
antidiurética, 808
antimülleriana (AMH), 1080
concentradora de melanina (MCH), 1003
control endocrino, 974. *Véase también* Endocrino, control
definición, 974
elementos de respuesta, 72, 90-92, 986-988
esteroideas, 71, 975, 975*t*, 985-989, 986*t*, 1087-1088
acciones, 987*f*
aldosterona, 985-986
colesterol como precursor, 985-986, 986*f*
cortisol, 985-986
elementos de respuesta (CRE), 986-988
estradiol, 985-986
frente a hormonas
aminas, 986*t*
peptídicas, 986*t*
pregnenolona, 985
progesterona, 985-986
pubertad, 1087-1088. *Véase también* Pubertad
receptor de cuantificación, 988*c*, 988*f*
testosterona, 985-986
estimulante
de la tiroides (tirotropina) (TSH), 1014-1016, 1017*c*
de los melanocitos-γ (γ-MSH), 1023
foliculoestimulante (FSH), 975, 975*t*, 1094, 1110, 1096.*e*1*c*
galactocinéticas, 1146, 1148*t*
lactogénicas, 1146, 1148*t*
liberadora
de corticotropina (CRH), 1023
de gonadotropina (GnRH), 1088, 1092, 1111
péptido asociado a, 1092
de la hormona del crecimiento (somatoliberina) (GHRH), 975, 975*t*
de tirotropina (TRH), 707, 1014
libres/unidas, 976. *Véase también* Hormona(s)
luteinizante (luteotropina) (LH), 1094, 1110, 1095.*e*1*c*. *Véase también* Hormona(s)
mamogénicas, 1146, 1148*t*
neoplásica, 975*c*
no unidas/libres, 976. *Véase también* Hormona(s)
paratiroidea (paratirina) (PTH), 975, 975*t*. *Véase también* Hormona(s)
peptídicas, 857, 857*t*
PTH intacta, 1060
tiroideas. *Véase también* Glándula(s), tiroides
acciones, 845*f*, 1010-1014, 1012*t*, 1013*c*, 1014*f*, 1017*c*, 1010.*e*1*c*, 1011.*e*1*c*
efectos fisiológicos, 1012*t*
estructura, 1007*f*
hormona estimulante de la tiroides (tirotropina) (TSH), 1014-1016, 1017*c*
libres/no unidas frente a unidas, 1008-1009
proteína 1 asociada al receptor (THRAP1), 100*c*
receptores (TR), 1010-1014

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Hormona(s) *(cont.)*
síntesis de, 1006-1010, 1007*f*-1008*f*, 1009*c*, 1010*f*
tetrayodotironina/tiroxina (T_4), 1006-1010
triyodotironina (T_3), 1006-1010
triyodotironina inversa (rT_3), 1006-1010
Hoyuelos, 461
hsp90, 90-91
HSPG. *V.* Proteoglucanos, de heparán-sulfato (HSPG)
Huesecillos, 376
Hueso
compacto, 1056
cortical, 1056
esponjoso, 1057
laminar, 1056
medular, 1057
trabecular, 1057
Huevo(s), 1072, 1108
Húmedos, gases, 592*c*, 592*f*
Humor
acuoso, 361
vítreo, 361
Huso
fibras, 25
muscular, 388, 393
Huxley, Andrew F, 177.*e*1*c*

I

I, bandas, 233
Ibuprofeno, 64
IDL. *V.* Lipoproteína(s), de densidad intermedia (IDL)
IgA, 959
IGF-1, 68.*e*1*c*
IGF-1, receptores, 68, 996, 1042.*e*1*c*
IGF-2, receptores, 996
IK_{Ca}, 162, 196
IL-3, 431
IL-5, 431
IL-6, 70.*e*1*c*
IL-11, 70.*e*1*c*
Ila Faddevitch Tsion, 534.*e*1*c*
Impacto, 600
Impedancia
acústica, 376, 376.*e*1*c*
distensible, 418.*e*1*c*, 513.*e*1*c*
mecánica, 513, 418.*e*1*c*, 509.*e*1*c*, 513.*e*1*c*
viscosa (o de resistencia), 418.*e*1*c*, 513.*e*1*c*
Impermeabilidad, 11-12
Impresión genómica, 94, 1122, 94.*e*1*c*, 1122.*e*1*c*
Impronta, 94
genómica, 94, 94.*e*1*c*
Impulso
hipotalámico, 1200.*e*1*c*
tónico, 700
Inactivación, 180, 485
de los canales de Na^+, 226
de tipo C, 196
de tipo N, 195
frente a activación, 180
Incisura, 509
Incretinas, 1041
Incubación, 1134
Índice(s)
de exposición biológica, 1225
de masa corporal, 1003*c*
testicular, volumen del, 1088.*e*1*c*
Inducible, expresión génica, 73. *Véase también* Génica, regulación de la expresión
Inercial, 509.*e*1*c*
impedancia, 418.*e*1*c*, 513.*e*1*c*
Inervación
cociente, 228, 1204.*e*1*c*
parasimpática, 736-737, 857
recíproca, 394
simpática, 736
somática, 737
Infarto de miocardio, 560
Infección(es), oído medio (otitis media), 382.*e*1*c*
Inflamación, 387, 471*c*, 876*c*. *Véase también* Anemia
anemia, 940*c*
Ingesta calórica total, 941
Ingestión, 853-855
Inhibición
paradójica, 800.*e*1*c*
selectiva de neuronas postsinápticas, 314
Inhibidores, 71
de la desoxirribonucleasa activada por caspasa, 1241
de la vía del factor tisular (TFPI), 445
Inhibinas, 1095, 1097, 1111, 1114
Inhibitorio, 318
Iniciador (Inr), 79
Inmersión
cinturón, 1226, 1226.*e*2*c*
en apnea, 1226
fisiología, 1225-1230
refleja, 719
Insensibilidad, al dolor asociada a canalopatía (CIP), 188*c*-189*c*
Inspiración, 607-608, 608*f*
músculos, 607, 1156.*e*2*c*
Insuficiencia
cardíaca congestiva, 847
pancreática, 892.*e*1*c*
Insulina, 68, 889, 1035-1050, 1210, 68.*e*1*c*, 794.*e*1*c*, 1178.*e*1*c*. *Véase también* Páncreas, endocrino
adipocitos, 1047-1050, 1049*f*
alimentación, 1041
células de los islotes, 1035, 1036*f*, 1036*t*
concentraciones plasmáticas de glucosa, 1038-1039
crecimiento fetal, 1153-1154
derivación de la hexosa monofosfato, 1041.*e*1*c*
diabetes. *V.* Diabetes
efectos sobre
el estado nutricional, 1036*t*
el músculo, 1047, 1048*f*
enfermedad del hígado graso no alcohólico, 1181*c*, 1047.*e*1*c*
funciones, 1036-1037, 1036*t*
glucogenólisis, 1044-1045
hepatocitos, 1045, 1046*f*
hiperglucemia, 1036-1037, 1037*c*
hipoglucemia, 1037*c*, 1037.*e*1*c*
lipogénesis, 1047
metabolismo
de la glucosa, 1039-1041
de las proteínas, 1047
mutante, 1039*c*
no humana frente a mutante, 1039*c*
péptidos C, 1037-1038
proinsulina, 1037-1038
pruebas de tolerancia a la glucosa
intravenosa (i.v.), 1038-1039
oral, 1038-1039, 1038*f*
receptores, 1041-1042, 1042*c*, 1042*f*
IGF-1, 1042.*e*1*c*
recién nacidos, 1166
regulación a la baja, 1044, 1044*f*
resistencia, 1044, 1191, 1244
secreción, 1037-1038, 1040*f*, 1035.*e*1*c*
síntesis de, 1037-1038, 1037*f*
de glucógeno, 1044-1045
sistema de transducción de señal, 1043*f*, 1042.*e*1*c*
sulfonilureas (SUR), 1039-1041, 1039*c*
sustratos del receptor de (IRS), 1042
triacilgliceroles, 1044-1047
vías de las pentosas-fosfato, 1041.*e*1*c*
Insulinoma, 1053, 1037.*e*1*c*
Integración, equilibrio de sales y agua, 836-849
Integrinas, 17, 50
familia, 17, 1145
Interacción(es)
interproteicas cooperativas, 85
intersegmentaria, 271
iónicas, 19
suprasegmentaria, 271
Intercambiador, 38.*e*1*c*
AE1, de Cl-HCO_3, 434, 656, 832*c*
aniónicos (AE2 a AE3), 124
de Cl-HCO_3, 127, 885
impulsado por Na^+ (NDCBE), 123
de Cl-oxalato, 125
de glutamato-aspartato, 1185.*e*2*c*
Intercambio
contracorriente, 567
de formato de Cl, 125
gaseoso, 660-674
Interconexión, de segmentos raquídeos, 398
Interconversión, energía, 1174-1179. *Véase también* Energía
glucogénesis, 1174*f*-1175*f*, 1176
glucólisis, 1174-1176, 1174*f*-1175*f*, 1174.*e*1*c*
jerarquía, 1179
regulación recíproca, 1178
Interdigitaciones laterales, 45
Interespacio lateral, 764
Interfase, 1073
Interferón-γ, 1167
Interneuronas, 259, 700, 705, 855. *Véase también* Neurona(s)
Intersticial, 586
Intestinal, fase, 890-892
Intestino
eje intestinal-cerebral, 856-858
tejido linfoide asociado al (TLAI), 855
Intolerancia, proteica lisinúrica (IPL), 777*c*, 925*c*. *Véase también* Proteína(s)
Intoxicación, por CO, 654

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Intracelular, 586
Intrauterino, restricción del crecimiento, 1153*c*
Intrones, 74, 97
  retenidos, 97
Inulina, 732, 740
Invalidaciones, nasales, 45
Inyección, intracitoplasmática de espermatozoides, 1130*c*
Ion(es)
  canales iónicos con puertas de ligandos, 212-213, 212.*e1c*
  corriente iónica total, 175*f*
  diferencia de iones fuerte (DIF), 638, 638c
  difusión no iónica, 962
  hidrógeno, actividades de los, 628, 629*t*, 628.*e1c*, 629.*e1c*
  receptores ionotrópicos, 206-207, 208*f*
  superfamilia de canales iónicos parecidos a voltaje-dependientes (VGL), 182-185, 183*f*
Ionóforos, 114, 145.*e1c*
IP, receptores, 554
IP_3, receptor (ITPR), 60
IRE. *V.* Hierro, elementos de respuesta (IRE)
Iris, 362
IRS. *V.* Insulina, sustratos del receptor de (IRS)
IRS-1, 68.*e1c*
Islotes (islas)
  CpG, 95-96
  de Langerhans, 1035
Isoformas, 1178.*e1c*
Isomaltasa, 918, 1206, 1206.*e1c*
Isoosmolales, 133
Isopleta (isobara), 635
  de contenido de O_2 idéntico, 658
Isotónico, 528.*e1c*
Isquemia, 501*c*, 633
ITPR, 165

J

J (yuxtacapilares), receptores, 717-718. *Véase también* Receptor(es)
Jadeo, 678
Janus
  cinasa (JAK), familia, 90, 91*f*
    JAK1, 70
    JAK2, 70
  familia, 70
Jerarquía, 4

K

K^+
  canales, 184, 162.*e1c*
  corriente, 485
  transporte. *V.* Potasio (K^+), transporte
K2P, 162, 199
  canales, 193
Kainato, 324
Katz, Bernard, 215.*e2c*
K^{f*}, estándar, 744.*e1c*
Kir, 162
Kringle, dominio, 442
Kv, 162
  canales, 193
  familia de canales, 193

L

Laberinto membranoso, 374
Lactancia, 1108, 1129-1150
Lactasa, 916, 1206.*e1c*
  déficit, 1208.*e1c*
Lactato, 1176
Lactoalbúmina, 1148
Lactosa, 914, 1206.*e1c*
  intolerancia, 1208.*e1c*
Lagrange, Joseph-Louis, 590, 590.*e2c*
Lágrimas, 360
Lagunas, 1136
Lámina(s), 21
  basal, 263
  capa muscular de la mucosa, 852
  con pliegue β, 83.*e1c*
  nucleares, 23
  plegadas β, 83.*e1c*
  propia, 852
Laminar, 617
Lanzadera, sistemas de, 1185.*e2c*
Latidos ectópicos, 491
Lavado, 831
Lavoisier, Antoine, 590, 590.*e2c*
LCAT. *V.* Lecitina-colesterol-aciltransferasa (LCAT)
LCR. *V.* Locus, región de control (LCR)
LDL. *V.* Lipoproteína(s), de baja densidad (LDL)
LEC. *V.* Líquido, extracelular (LEC)
Leche materna, 1166
Lecitina, síntesis, 931.*e1c*
Lecitina-colesterol-aciltransferasa (LCAT), 969
Leiomiomas, 1113*c*
Leprechaunismo, 1042*c*
Leptina, 1002
  receptor (LEP-R), 1002
  resistencia, 1003*c*
Leptomeninges, 277
Lesiones
  aferentes, 738*c*
  eferentes, 738*c*
Leucina, cremallera, familia, 83
Leucocítica, capa, 429
Leucocitos, 429
Leucotrienos, 64
Ley(es)
  de Boyle, 604, 1226, 592.*e1c*
  de Charles, 592.*e1c*
  de conservación de la masa, 602
  de Coulomb, 141.*e1c*
  de Dalton, 593*c*, 1225, 592.*e1c*
  de Fick, 108, 592, 660, 784.*e1c*
  de Graham, 660
  de Henry, 592, 593*c*, 593*f*, 629, 647, 660, 1227
  de Hooke, 456
  de Kleiber, 1170.*e1c*
  de la termodinámica
    primera, 1172
    segunda, 1173
  de Laplace, 613.*e1c*
  de los gases ideales, 592.*e1c*, 594.*e1c*-594.*e2c*
  de Ohm, 149, 661, 180.*e1c*
  de Starling, 524, 1220
  de Van't Hoff, 468.*e1c*
  de Young/Laplace, 457.*e1c*
l-glicerol-3-fosfato, 1166.*e1c*, 1181.*e1c*
LH. *V.* Hormona(s), luteinizante (luteotropina) (LH)
  oleada, 1116
Liberación
  de Ca^{2+} inducida por calcio (CICR), 60, 522
  de energía, 1182-1188, 1183*f*-1184*f*. *Véase también* Energía
    cocientes respiratorios (CR), 1188, 1188*t*
    oxidación, 1187-1188, 1187*t*-1188*t*
    sistemas de lanzadera, 1185.*e2c*
  de P_i de la miosina, 235
Libido, 1126
Lidocaína, 187-189, 188*f*
Límite
  de Hayflick, 1240-1242
  de insuflación de las vías respiratorias, 610
  elástico, 456
Limo, 267
Línea(s)
  de retraso, 406
  germinal, 1072-1073
  inversa, 374
  M, 234
Linfocitos, B y T, 435
Lionización, 1075
Lipasa
  adiposa de triglicéridos (ATGL), 1050, 1182
  gástrica, 874, 927-928, 927.*e1c*
  lingual, 927
  pancreática, 928.*e1c*
  sensible a hormonas (HSL), 1050, 1182
Lípido(s), 889-890, 1172
  endógenos, 927
  energía, 1171*t*
  fosfolípidos, 8-9, 9*f*. *Véase también* Fosfolípido(s)
    ácidos grasos, anfipáticos frente a hidrófobos, 9, 9*f*
    bicapas, 9-12, 9*f*
    difusión, 10-11
    en soluciones acuosas, 9-10
    esfingolípidos, 10, 11*f*
    esfingomielinas, 10, 11*f*
    estados de gel, 10
    estados sólidos, 10
    estructura, 9-10, 11*f*
    familia, 9
    fisicoquímica, 9-10
    fosfatidilcolinas, 10, 11*f*
    fosfatidiletanolaminas, 9, 9*f*
    fosfatidilinositoles, 10, 11*f*
    fosfatidilserinas, 10, 11*f*
    gangliósidos, 10, 11*f*
    glicerol, 9, 9*f*
    glucoesfingolípidos, 10, 11*f*
    grupos acilo, 9, 9*f*
    grupos de ácidos grasos, 9, 9*f*
    grupos de cabeza, 9, 9*f*
    grupos fosfato, 9, 9*f*
    micelas, 9-10, 9*f*
    monocapas, 9, 9*f*
    tasas de oscilación, 10-11, 12*f*
    temperaturas de transición, 10

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Lípido(s) *(cont.)*
lácteos, 1148
metabolismo, 1012
no polares, 925
oxidación, 1188
sustancias químicas liposolubles, indeseables, 927
unidos a glucofosfolípidos, 13, 13*f*
Lipogénesis, 1047
Lipólisis, 1052-1053, 1190-1191
Lipoproteína(s), 966*t*, 969-970. *Véase también* Proteína(s)
de alta densidad (HDL), 969-970
de baja densidad (LDL), 967, 42.*e*1*c*
receptor, 42
de densidad intermedia (IDL), 969-970
de muy baja densidad (VLDL), 931-932, 968-969, 1178
hígado, 966*t*
lipasa (LPL), 1050
Lipovitaminas, 927. *Véase también* Vitamina(s)
Líquido
amniótico, 1137
del subglucocáliz, 472
extracelular (LEC), 8, 754
cerebral (LECC), 275, 713
intercelular, regulación del pH, 644-646
intestinal, 899-913. *Véase también* Sistema(s), gastrointestinal (GI)
intracelular (LIC), 102
pleural, 597
Lisil-bradicinina, 553
Lisina, 774
Lisofosfatidilcolina, 931, 931.*e*1
Lisosoma, 21
Lisozima, 1167
Litocolato, 964
Litostatina, 887
Lóbulo(s), 597
glándulas salivales, 879, 880*f*
hepático, 946
pancreáticos, 879, 880*f*
portal, 946
primario, 597-599
Locomoción, celular, 26
Locus
cerúleo, 312, 577
EEEE, 184.*e*1*c*
región de control (LCR), 80-81, 80*f*, 80.*e*1*c*
Loewi, Otto, 205.*e*1*c*
Longitud
constante, 202, 202.*e*1*c*
óptima, 240
Longitud-tensión, 457.*e*1*c*
Longitudinal (*x*), 457.*e*2*c*
LQT1, 195*c*
LQT2, 195*c*
LQT5, 195*c*
LQT6, 195*c*
LQT7, 195*c*
LQT13, 195*c*
LTC_4, 64
LTE_4, 64
Lucha o huida, 347
Luna, cara de, 1022*c*
Luz
canalicular, 944-946
respuesta consensuada, 362

M

MacKinnon, Roderick, 185.*e*3*c*
Macleod, John, 1036.*e*1*c*
Macroautofagia, 1240. *Véase también* Autofagia
Macrófagos, 435
Macromoléculas impermeables cargadas negativamente, 129
Mácula, 374
densa, 727, 730
Madres diabéticas, 1166
MAG. *V.* Monoacilgliceroles (MAG)
Magnesio (Mg^{2+}), transporte, 770-791
Magnitud, 493
Mal de descompresión, 1229, 1229.*e*1*c*
Malato, 118.*e*2*c*
deshidrogenasa, 1185.*e*2*c*
Malato-α-cetoglutarato, transportador, 1185.*e*2*c*
Malato-aspartato, lanzadera, 118.*e*2*c*
Maldición de Ondina, 718-720, 719*c*
Malnutrición proteica, 471*c*
Malonil-CoA, 1178
Maltasa, 918, 1206, 1206.*e*1*c*
Maltosa, 1206.*e*1*c*
Maniobra de Jendrassik, 395
MAP cinasa-cinasa, 69
MaP-1C, 259
Mapas
de frecuencia, 399
espaciales, 399
químicos, 399
MAPK, 69. *Véase también* Proteína(s), cinasa(s), activadas por mitógenos (MAPK)
Maquinaria transcripcional basal, 78
Marcapasos, 242, 390, 483, 735-736
actividad, 489
Marcas epigenéticas, 94
MARCKS, proteínas, 61
Marshall, Barry J, 876.*e*1*c*
Martillo, 376
Mas, receptor, 553.*e*1*c*, 1028.*e*1*c*
Masa
conservación, 602
corporal, 1243
grasa del tejido adiposo, 1243
ley de conservación, 602
libre de grasa, 1243
Mastocitos, 857-858
MATE1, 783
Material de desecho, excreción, 855
Matriz
extracelular, 267, 946
fibrosa, 466
MCFA, 931
M-CSF, 431
MCT, transportadores del ácido monocarboxílico, 784.*e*1*c*
MCT1, 123
MCU, 22
MDR1, 957
MDR3, 957
MDRD, 741.*e*1*c*
Mecánica pulmonar, 606
Mecanismo
de bola y cadena, 195
de intercambio contracorriente, 814
de retroalimentación negativa, 4
de Starling, 583
Mecanorreceptores, 383
Meconio, 1155
Media, 694.*e*2*c*, 694.*e*4*c*
Mediador, 84
Medio, interno frente a externo, 3-4
Medios de la escala, 378
Médula, 271, 352, 722
espinal, 350
suprarrenal, 577, 585, 984, 1018, 1019*f*
Medular, atrapamiento, 796-797
Megacariocitos, 435
Meiosis, 1072
I frente a II, 1073
en las células germinales, 1073
MEK, 69
Melanocortina, 1023
receptores, 1002, 1023, 1025*f*
Melanopsina, 370
Mello, Craig, 100.*e*1*c*
Membrana(s)
apicales, 43, 136, 755, 944-946
aracnoidea, 278
basales, 43, 286, 461, 724*f*-725*f*, 726
basilar, 378-379
arqueada hacia arriba, 379
basolateral, 43, 136, 755, 945
biológicas, 8-46
clasificación de aminoácidos, 14*t*. *Véase también* Aminoácido(s)
estructura de, 8-16
definición, 8
impermeabilidad, 8
líquido extracelular (LEC), 8
membranas plasmáticas, 8
permeabilidad selectiva, 8
superficies celulares, 8
tipología, 15
transporte activo y, 8
fosfolípidos, 8-9, 9*f*
ácidos grasos, anfipáticos frente a hidrófobos, 9, 9*f*
bicapas, 9-12, 9*f*
difusión de, 10-11
en soluciones acuosas, 9-10
esfingolípidos, 10, 11*f*
esfingomielinas, 10, 11*f*
estados de gel, 10
estados sólidos, 10
estructura de, 9-10, 11*f*
familia, 9
fisicoquímica, 9-10
fosfatidilcolinas, 10, 11*f*
fosfatidiletanolaminas, 9, 9*f*
fosfatidilinositoles, 10, 11*f*
fosfatidilserinas, 10, 11*f*
gangliósidos, 10, 11*f*
glicerol, 9, 9*f*
glucoesfingolípidos, 10, 11*f*
grupos acilo, 9, 9*f*
grupos de ácidos grasos, 9, 9*f*
grupos de cabeza, 9, 9*f*
grupos fosfato, 9, 9*f*
micelas, 9-10, 9*f*

booksmedicos.org

booksmedicos.org

monocapas, 9, 9*f*
tasas de vaivén, 10-11, 12*f*
temperaturas de transición, 10
impermeabilidad, 11-12
proteínas, 12-13, 13*f*. *Véase también* Proteína(s)
asociadas periféricamente, 13, 13*f*
clasificación de la cadena lateral de los aminoácidos, 13-15, 14*t*
difusión de, 15-16, 15*f*
glucosilfosfatidilinositol (GPI), 13, 13*f*
hélice alfa (α) hidrófoba, 13, 13*f*
integrales, 13, 13*f*
movilidad, 15-16
multiméricas, 14-15
segmentos transmembrana, 13
unidas a glucofosfolípidos, 13, 13*f*
capacitancia (c_m), 202.*e*1*c*
celular, 100
conductancia, 176-177
de Reissner, 378
externa, 21
integral, proteínas, 13, 13*f*, 108. *Véase también* Proteína(s)
interna, 21
otolítica, 374
pial-glial, 282
plasmática, 8
potencial (V_m), 143, 485
tectorial, 378
timpánica, 376
Memoria
a largo plazo, 328
operativa, 328
Menarquia, 1088
Menopausia, 1245-1246
Mensajeros químicos, 47
Menstrual, ciclo, 1110-1116
fase isquémica, 1126
Mesencéfalo, 261, 270, 352
Mesonefros, 1079-1080
Metaarteriolas, 461
Metabolismo, 1170-1192, 1194
aminoácidos, 966*f*. *Véase también* Aminoácido(s)
anabolismo (captura de energía), 1179-1182. *Véase también* Anabolismo
absorción, 1179.*e*1*c*
digestión, 1179.*e*1*c*
ingestión de fructosa, 1181*c*
procesos anabólicos, 1170
vías, directas frente a indirectas, 1179
ayuno, 1188-1192
carbohidratos, 1012
catabolismo (liberación de energía), 1182-1188, 1183*f*-1184*f*. *Véase también* Catabolismo
cocientes respiratorios (CR), 1188, 1188*t*
oxidación, 1187-1188, 1187*t*-1188*t*
sistemas de lanzadera, 1185.*e*2*c*
colesterol, 967*f*, 969-970, 969*c*
definición, 1170
equilibrio energético, 1172-1174
definición, 1172-1173, 1173*f*
energía libre de Gibbs (G), 1173
equilibrio nitrogenado, 1173
hidrólisis de ATP, 1174, 1174.*e*1*c*
positivo frente a negativo, 1173
primera ley de la termodinámica, 1172
segunda ley de la termodinámica, 1173
formas de energía, 1170-1172
ácidos grasos, 1172, 1172*f*, 1177*f*. *Véase también* Ácido(s), graso(s)
aminoácidos, esenciales frente a no esenciales, 1172*t*
carbohidratos, 1170
derivación de la hexosa monofosfato, 1171.*e*1*c*
glucogenólisis, 1170, 1171*f*
ley de Kleiber, 1170.*e*1*c*
lípidos, 1171*t*
síntesis de glucógeno, 1170, 1171*f*, 1171*t*
supercompensación de glucógeno, 1171.*e*1*c*
triacilgliceroles (TAG), 1172, 1172*f*, 1178, 1179.*e*1*c*
vías de la pentosa fosfato, 1171.*e*1*c*
generalidades, 1170
homeostasia del combustible, 1170.*e*1*c*
integrador, 1188-1192
concentraciones plasmáticas de glucosa, 1189-1190
gluconeogénesis, 1189
lipólisis, 1190-1191
interconversión de energía, 1174-1179
glucogénesis, 1174*f*-1175*f*, 1176
glucólisis, 1174-1176, 1174*f*-1175*f*, 1174.*e*1*c*
jerarquía, 1179
regulación recíproca, 1178
lípidos, 1012
oxidativo, 946-948
procesos catabólicos, 1170
proteínas, 1012. *Véase también* Proteína(s)
recursos, 1192
regulación, 1170
tasa metabólica
basal (TMB), 1011-1013, 1170
en reposo (TMR), 1170
vitaminas, 970. *Véase también* Vitamina(s)
Metabotrópicos, receptores, 206
Metafase, 1073
Metahemoglobina (metHb), 647
reductasa, 647, 647.*e*1*c*
Metahemoglobinemia, 647.*e*1*c*
tipo I, 647.*e*1*c*
tipo II, 647.*e*1*c*
Metarrodopsina II, 368
Metástasis, 45
Metencéfalo, 261
Metilación, 88, 94
Metionil-lisil-bradicinina, 553
Método(s)
de descomposición exponencial, 1224
de inspección, 498*c*
del estado de equilibrio, 1224
geométrico, 498*c*
pletismográfico, 603*f*, 604-605
Mezcla, venosa, 599, 696, 692.*e*1*c*
Mg^{2+}, transporte. *V.* Magnesio (Mg^{2+}), transporte
Miastenia grave, 223*c*
Micción, 738*c*
Micelas, 9-10, 9*f*
detergentes, 15
mixtas, 928-929
Microautofagia, 1240. *Véase también* Autofagia
Microcircuitos, 390
Microcirculación, 447, 461-482. *Véase también* Circulación
Microentornos neuronales, 275-294. *Véase también* Neurona(s)
Microfibrillas, 452
Microgravedad, 1233
Micronutrientes, 281
Microperfusión. *Véase también* Perfusión
continua, 730.*e*1*c*
detenida, 730.*e*1*c*
estacionaria, 730.*e*1*c*
Micropunción, 742
de flujo libre, 730.*e*1*c*
Microtúbulos, 257, 258
Microvellosidades, 26, 354, 852, 901
MICU, 22
Midriasis, 362, 362.*e*1*c*, 580.*e*1*c*
Mielencéfalo, 261
Mielina, 161*c*, 293
degeneración, 268*c*
tubular, 615
Mielinización, 199-203, 200*f*, 199.*e*1*c*
Migraña hemipléjica familiar, 192*c*
Miliequivalentes, por litro, de solución de plasma sin proteínas, 103-104
Minerales
absorción, 932-941
digestión, 932-941
Mineralocorticoides, 800-801, 835, 912, 912*f*, 1018, 766.*e*1*c*, 800.*e*1*c*
exceso aparente (EAM), 766
receptores (RM), 766
Miniatura, potenciales de placa terminal, 214
Miocinasa, 1209
Miocito, cardíaco, 230.*e*1*c*
Mioeléctrico/motor migratorio, complejo (CMM), 861
Mioentérico, 339
Miofibra, 228
Miofibrillas, 228
Miofilamentos, 228
Miogénica, regulación, 477
Miogenina, 83.*e*1*c*
Mioglobina (Mb), 249, 648
Miometrio, 250, 1108
Miopía, 362
Miosina, 25
cadena ligera, 98.*e*1*c*
cinasas (MLCK), 735
esencial, 25.*e*1*c*, 234.*e*1*c*
fosfatasa (MLCP), 248
reguladoras, 25
cadena pesada, 1013
Miosis, 351*c*, 362, 362.*e*1*c*, 580.*e*1*c*
Miotático, reflejo, 392

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Miotrofina (Myo/V1), 531*c*
MIS. *V.* Sustancia(s), inhibidora de Müller (MIS)
MIT. *V.* Monoyodotironina (MIT)
Mitocondria, 286
Mitocondriopatías, 22
Mitosis, 1072-1073, 1074*f*
  fases, 1073
    anafase, 1073
    citocinesis, 1073
    interfase, 1073
    metafase, 1073
    profase, 1073
    telofase, 1073
Mixedema, 1017
  coma, 1013*c*
  generalizado, 1017
  pretibial, 1017
MLCK. *V.* Miosina, cadena ligera, cinasas (MLCK)
MLP (proteína LIM muscular), 531*c*
Mobilferrina, 941
Moco, 619*c*, 881-882, 961
  capa de gel, 874
  células secretoras, 864*f*, 865
Modalidades sensoriales, 353
Modelo(s)
  de flujo
    convectivo, 1214-1215
    difusivo, 1215
  de hemicentro, 398
  de propiedad emergente, 709, 708.*e*1*c*
  de redes, 708, 708.*e*1
  filamento deslizante, 233
Modificaciones postraduccionales, 32
Modulación, 50
Moduladores selectivos del receptor de estrógenos (SERM), 1128*c*
Modular, 82
Módulo elástico ténsil, 456, 456.*e*1*c*
Molécula(s), 391
  de adhesión, 17, 267
    a la matriz celular, 17
    a plaquetas/células endoteliales 1 (PECAM1), 467
    intercelular, 17
  microARN (miARN), S, 99-100
  pequeñas, otras, 47
Moles, 592
  por segundo, 147.*e*1*c*
Momento
  brazo, 1207
  de torsión, 1207
Monoacilgliceroles (MAG), 852-853, 927
Monoaminas, 315
Monoaminooxidasa, 1032
Monocapas, 9, 9*f*. *Véase también* Fosfolípido(s)
Monocarboxilatos, 783.*e*1*c*
  cotransportadores, 123
Monocromacia, 371*c*
Monoglutamato, 934
Monómeros, 914
Monooxigenasas, 1097.*e*1*c*
Monosacáridos, 914-915, 1170
Monóxido de carbono (CO), 317
Monoyodotironina (MIT), 1007-1008
Montelukast sódico, 65*c*
Mortalidad
  selectiva, 1237
  tasa, específica por edad, 1235
Mórula, 1132
Motilina, 857, 857*t*, 862
Motoneurona(s), 228, 700
  alfa (α), 392
  autónomas, 334
  excitadoras, 858
  gamma (γ), 393
  inhibidoras, 858
  reserva, 242, 393
  somáticas, 334
Motor, 254, 863
  molecular, 25
Movilidad
  de los espermatozoides, 1103.*e*1*c*
  gastrointestinal (GI), 858
Movimiento(s)
  de fluidos, 585
  leyes, 1225.*e*1*c*
  neto, 660
  oculares
    horizontales, 371.*e*1*c*
  unidireccional, 660
  verticales, 371.*e*1*c*
MRF4, 83.*e*1*c*
MRP2, 957
Mucina, 874, 881, 893
  glucoproteínas, 893-894
Mucosa, 852, 863
Muerte
  cerebral, 700.*e*1*c*
  receptores, 1241-1242. *Véase también* Receptor(es)
Muerto, espacio fisiológico, 679
Muestra de gas alveolar, 677
Multilaminar, vesícula cristalina líquida, 928-929
Multiplicador, contracorriente, 809
Multipolar, 259
Multiunidad, 246
Músculo(s), 1022
  abdominales, 608
  accesorios, 607
  de cabeza y cuello, 607-608
  de la inspiración, primarios, 607
  de vías respiratorias altas, 607
  del cuello, 607
  detrusor, 736
  esquelético, 543, 230.*e*1*c*
  estriado, 232
  intercostales, 607, 607.*e*1*c*
    externos, 607, 607.*e*1*c*
    internos, 607, 607.*e*1*c*
  liso, 228-251, 735, 858, 247.*e*1*c*
    multiunidad, 243
    unitario o monounitario, 243
    visceral, 244
  secundarios, 607
Mutaciones
  mecanismo de acumulación, 1236
  somáticas, 1239-1240
Myf5, 83.*e*1*c*
MyoD, 83.*e*1*c*
  familia, 83, 83.*e*1*c*

N

N. *V.* Haploide, número (N)
N, extremo, 926.*e*1*c*
N_1, receptores, 158.*e*1*c*, 213.*e*1*c*
N_2, 681
  receptores, 158.*e*1*c*, 213.*e*1*c*
Na, K-ATPasa (NKA), 115
Na/Cl, cotransportador (NCC), 123, 758
Na/glucosa, cotransportadores (SGLT1, SGLT2), 120, 772
Na/HCO_3, cotransportadores (NBC), 122, 127
Na/K/Cl, cotransportadores (NKCC), 122, 127, 757
Na/taurocolato, polipéptido cotransportador (NTCP), 951, 951.*e*1*c*
Na^+. *V.* Sodio (Na^+)
  canal, 183-184
  corporal total, 135
  corriente, 484
Na-Ca, intercambiadores (NCX), 123, 938
nAChRs, 533-555
NADPH, 1041.*e*1*c*
Na-H, 127
  intercambiadores (NHE), 123, 756
Na-K, bomba, 756, 865, 1012-1013
Narcosis por nitrógeno, 1227, 1229
Natriuresis, 763
Náuseas, 877*c*
Nav, 165
NCX, 237
Nebulina, 234
Necesidades, nutricionales, 941-943
Necroptosis, 1242
Necrosis, 1241-1242
Nefrina, 267, 727, 727.*e*1*c*
Nefronas, 722-724, 724*f*, 724.*e*1*c*
  superficiales, 724, 724*f*
  tasa de filtración glomerular (TFG) de una nefrona aislada (TFGNA), 733, 735*f*
  transporte de potasio (K^+), 795-797, 796*f*
  yuxtamedulares, 724, 724*f*
Nefrosis de tipo finlandés, 727.*e*1*c*
Neocorteza, 352
Neostigmina, 226
NEPH1, 727
Nervio(s)
  aferentes, 254
  de Ludwig-Cyon, 534.*e*1*c*
  eferentes, 254
  facial, 338
  glosofaríngeo, 339
  oculomotor, 338
  periféricos, 271
  simpáticos, 562
  sinusal, 537
  sudomotores, 342.*e*1*c*, 539.*e*1*c*
  vago, 339, 537, 562
    núcleo motor dorsal, 871
  vestibular, 375, 375.*e*1*c*
Neumonía, 865.*e*1*c*
Neumotórax, 608-610
Neuraminidasa, 1129.*e*1*c*
Neuroectodermo, 261
Neurofilamentos, proteínas, 23
Neuromoduladores, 320

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Neurona(s), 254, 289.*e1c*. *Véase también* Sistema(s), nervioso
de proyección, 259
disociadas, 702.*e1c*
espiratorias, 703
fisiología, 295-306
Iβ, 706.*e2c*
inspiratorias, 703
interneuronas, 705
kisspeptinérgicas, 1111.*e1c*
magnocelulares, 845
microentornos, 275-294
motoneurona excitadora, 858
P, 706.*e2c*
parasimpáticas, 1104-1105
posganglionares, 334, 1030
preganglionares, 334
premotora, 705
relacionadas con la respiración (NRR), 700
secretomotora
aferente, 855
de POMC, 1002
eferente, 855
simpáticas, 567, 1104
posganglionares colinérgicas, 342.*e1c*, 539.*e1c*
superficiales, 724, 724*f*. *Véase también* Nefronas
Neuropatía, 274*c*
Neuropéptido(s), 974-975. *Véase también* Péptido(s)
Neurópilo, 350
Neurotensina, 567, 857, 857*t*, 567.*e1c*, 857.*e1c*
Neurotoxina(s), 225*t*
Neurotransmisores, 204
excitatorios, 942
inhibitorios, 942
receptores, 291
Neutralización, ácida, 874-876
acomodación gástrica, 877
barrera de difusión, 874, 875*f*
complejo motor/mioeléctrico migratorio (CMM), 877
estimulación vagal, 874
patrones de alimentación, 877
propulsión, 877-878
reflejo vagovagal, 877
relajación receptiva, 877
retropulsión, 877-878, 878*f*
secretina, 876
triturado, 877-878, 878*f*
Nexina, 25
NF-κB, 87
NH_3, producción, 942
NHE, isoformas, 827.*e1c*
NHE3, 757
Nicotina, 226
Nicotínico, 207
Nistagmo, 371.*e1c*
espontáneo, 371.*e1c*
Nitrógeno (N_2), 590
equilibrio, 1173
metabolismo, 1189
Nitrosaminas, 927
NMDA, 324
NO, 559.*e1c*. *Véase también* Óxido nítrico (NO)
No genómico, 51
No nutricional, 461
NO sintasa (NOS), 66
Nocicepción, 188*c*-189*c*
Nociceptores, 387
mecánicos, 387
polimodales, 387
químicos, 387
térmicos, 387
Nodo
auriculoventricular (AV), 483
de Ranvier, 200, 292
sinoauricular (SA), 483
Noradrenalina, 312, 319, 342, 539, 752, 984, 1018, 1030
Normal, 643
NPC1L1, proteína. *V.* Proteína(s), parecida a la de Niemann-Pick C-1 1 (NPC1L1)
NPRA, 66.*e1c*
NPRB, 66.*e1c*
NPRC, 66.*e1c*
NRT. *V.* Núcleo(s), retrotrapezoidal (NRT)
NSF, 220.*e1c*
NTS. *V.* Núcleo(s), del tracto solitario (NTS)
Nucleación, 1057
Nuclear, lámina, 21
Nucleasas, 887
Núcleo(s), 20
ambiguo, 339, 537, 706.*e1c*
de Edinger-Westphal, 338
de Kölliker-Fuse, 702
del rafe, 312
del tracto solitario (NTS), 348, 705
motor dorsal del vago, 339, 537
olivar superior medial (OSM), 406
paraambiguo, 706.*e1c*
parabraquial medial, 702
paraventricular hipotalámico (NPH), 577
retroambiguo (NRA), 706.*e1c*
retrotrapezoidal (NRT), 714, 714.*e1c*
salivador
inferior, 339
superior, 338
Nucléolos, 21
Nucleosomas, 21, 75-76
Número de Reynolds (*Re)*, 416, 617
Nutrición, parenteral total, 852
Nutricional(es), 461
estado, efectos sobre el, 1036*t*
necesidades, 919-920
Nutrientes
digestión, 914-943. *Véase también* Sistema(s), gastrointestinal (GI)
absorción. *Véase también* Absorción
de aminoácidos, 922-925. *Véase también* Aminoácido(s)
de péptidos, 922-925
de proteínas. *V.* Proteína(s)
asimilación, 914
absorción, 919-920
carbohidratos. *V.* Carbohidratos
digestión de membrana, 915-918
hidrólisis, 914-915
procesos de digestión, 914-918, 915*f*-916*f*, 915*t*
generalidades, 914
necesidades nutricionales, 919-920
procesos
de absorción, 914
digestivos, 914
recursos, 943
absorción, 932-941
digestión de, 932-941
vitaminas. *V.* Vitamina(s)
hidrosolubles, 567
lipófilos, 567

O

O_2, 590, 590.*e1c*. *Véase también* Oxígeno (O_2)
capacidad, 650
consumo, 464
contenido, 464
arterial mixto, 694.*e4c*
total, 650
disuelto, 647
libre, 464
límite aceptable
inferior, 1224
superior, 1224
porcentaje de saturación (So_2), 650
y CO_2, mecanismos de transporte en la sangre, 596
O_2-CO_2, diagrama, 658, 691
OA. *V.* Oxaloacetato (OA)
Ocludina, 461
Octreotida, 1053
Ocular, columnas de dominancia, 400
Oído, medio, implantes, 382.*e1c*
Ojo, movimientos rotacionales, 371.*e1c*
Olfato, 354, 600, 1244
Oligodendrocitos, 292
Oligosacáridos, 914-915, 1206.*e1c*
Omega-3, ácidos grasos, 926.*e1c*
Omeprazol, 865-866
Oncogén, 56, 70, 70*c*
Oncostatina M, 70.*e1c*
Onda(s), 493
de presión, 513
delta, 503
lentas, 244
peristálticas, 735-736
Q profundas, 501*c*
Opacificación, corneal, 361.*e1c*
Opiáceos, receptores, 388
Opsina, 367
Óptica, 359
Orai
depósitos, canales de Ca^{2+} operados por, 165
familia de SOC, 247
Orexigénico, 1002
Orexinas A y B, 1003
Organización
funcional, fisiología celular y molecular, 8-46
sistema(s)
cardiovascular, 410-428
endocrino, 974-989
gastrointestinal (GI), 852-862
nervioso, 254-274
respiratorio, 590-605
urinario, 722-738
Órgano(s)
circunventriculares, 284, 558
de Corti, 378, 378.*e1c*
de la línea lateral, 371

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Órgano(s) *(cont.)*
hematopoyéticos e hígado, 574
otolíticos, 374
sexuales accesorios, 1092, 1108
tendinoso de Golgi, 388, 394
Organofosforados, compuestos, 226
Orgánulos, recubiertos por membrana, 20
Orgasmo, 1107
Orina, concentración frente a dilución, 806-820
Ortocromáticos, eritroblastos, 433
Ortodrómico, 302
Ortólogos, genes, 161
Ortostática, respuesta, 576
Oscuridad, adaptación a la, 369
Osmolalidad, 128, 135, 105.*e1c*
extracelular, 836
Osmolar, aclaramiento, 807, 807.*e1c*
Osmoles, corporales totales, 135
Osmosis, 128
Osmótica, actividad, coeficiente, 960
Osteoartritis, 1244
Osteoblastos, 1056, 1243
Osteocalcina, 1057
Osteocitos, 1056
Osteoclastos, 1056-1057, 1243
Osteoide, 1057
Osteomalacia, 1063
Osteonectina, 1057
Osteoporosis, 1068, 1069*c*
Osteoprotegerina, 1057-1058
OT, receptores, 1146
Otoconia, 374
Otoesclerosis, 382.*e1c*
Ovario, ciclo, 1110
Ovocitos
primarios, 1074.*e1c*
registro, 177.*e1c*
secundarios, 1074.*e1c*
Ovogonia, 1073, 1078, 1120, 1074.*e1c*
Ovulación, 1108-1110
Oxaloacetato (OA), 118.*e2c*, 1176
Oxidación, 1187-1188, 1187*t*-1188*t*
alfa (α), 968.*e1c*
grasa, 1051-1053
Oxidasa dual 2 (DUOX2), 1006-1007
Óxido nítrico (NO), 66, 315-317, 856, 942
Oxígeno (O_2)
codescubrimiento, 590, 590.*e1c*
difusión, 1220
captación máxima, 1213-1215, 1213*f*
especies reactivas (ROS), 1238-1239, 1238*f*, 1238.*e1c*
toxicidad, 1228-1229
transporte, 647-659. *Véase también* Transporte
ventana, 1229.*e1c*
Oxitocina, 981

P

P, 493
$P \cdot \Delta V$, 521.*e1c*
P_{1P}. *V.* Presión(es), intrapleural (P_{1P})
P2X, 327
P-450
aromatasa, 1095, 1117
citocromos, 955
enzimas, 1097, 1117
reductasa, 1097.*e1c*
P_{50}, 650
Pabellón auricular, 376
Pacchioni, granulaciones, 279.*e1c*
PAH. *V.* Paraaminohipurato (PAH)
PAI-1, 446
PAI-2, 446
Palpación, método, 421
Páncreas endocrino, 1035-1053. *Véase también* Sistema(s), endocrino
enlaces de comunicación, 1035
generalidades, 1035
glucagón, 1050-1053, 1050*f*, 1052*f*, 1051.*e1c*, 1052.*e1c*. *Véase también* Glucagón
ayunas, 1052.*e1c*
cetogénesis, 1051-1053
glucocorticoides, 1051.*e1c*
glucogénesis, 1051, 1051.*e1c*
oxidación grasa, 1051-1053
secreción, 1050-1051
sistema de transducción de señales, 1052*f*
insulina, 1035-1050. *Véase también* Insulina
adipocitos, 1047-1050, 1049*f*
alimentación, 1041
células del islote, 1035, 1036*f*, 1036*t*
concentraciones plasmáticas de glucosa, 1038-1039
derivación de la hexosa monofosfato, 1041.*e1c*
diabetes. *V.* Diabetes
efectos musculares, 1047, 1048*f*
efectos sobre el estado nutricional, 1036*t*
enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA), 1047.*e1c*
funciones, 1036-1037, 1036*t*
glucogenólisis, 1044-1045
hepatocitos, 1045, 1046*f*
hiperglucemia, 1036-1037, 1037*c*
hipoglucemia, 1037*c*, 1037.*e1c*
lipogénesis, 1047
metabolismo
de la glucosa, 1039-1041
proteico, 1047
no humana frente a mutante, 1039*c*
péptidos C, 1037-1038. *Véase también* Péptido(s)
proinsulina, 1037-1038
prueba(s) de tolerancia a la glucosa
intravenosa, 1038-1039
oral, 1038-1039, 1038*f*
receptores, 1041-1042, 1042*c*, 1042*f*
regulación a la baja, 1044, 1044*f*
resistencia, 1044
secreción, 1037-1038, 1040*f*, 1035.*e1c*
síntesis, 1037-1038, 1037*f*
de glucógeno, 1044-1045
sistema de transducción de la señal, 1043*f*, 1042.*e1c*
sulfonilureas (SUR), 1039-1041, 1039*c*
sustratos de receptor (IRS), 1042
triacilgliceroles, 1044-1047
vías de las pentosas fosfato, 1041.*e1c*. *Véase también* Vía(s)
islotes de Langerhans, 1035
recursos, 1053
somatostatina, 1053
tejido endocrino frente a paracrino, 1035
Pancreatitis
aguda, 893*c*, 882.*e1c*
asociada a proteínas, 888
crónica, 893*c*, 892.*e1c*
hereditaria, 892.*e1c*
Pancuronio, 226
Papilas, 354
Paraaminohipurato (PAH), 731-732, 749
Paracrinas, acciones, que influyen sobre la hemostasia, 443
Paracrino, 47, 853
Parálisis, 394*c*
local, 611*c*
periódica
hiperpotasémica, 188*c*-189*c*
hipopotasémica, 231*c*
Paramiotonía, congénita (PC), 188*c*-189*c*
Paraplejía, 394*c*
Parasimpático, 274, 567, 620, 857, 879, 889
Paratiroides, 1245
Parche, 154
de dentro afuera, 154
de fuera hacia fuera, 154
técnica de fijación, 154
Pared, tensión, 457.*e2c*
Pareja amortiguadora, concentración total (TB), 630
Pares craneales, 270
Paresia, 394*c*
Parestesias, 274*c*
Partición coeficiente, 108
Partícula de reconocimiento de señal (SRP), 28
Pascal, 456.*e1c*
Pasteur, efecto, 1176, 1176.*e1c*
PAT1, 123
Patologías
congénitas
arritmias cardíacas, 195*c*
cardiopatías, 1164*c*
cloridorrea, 906*c*
diarrea de cloro, 906*c*
hiperplasia suprarrenal, 1086*c*
síndrome de hipoventilación central (SHCC), 719*c*
síndrome miasténico (SMC), 223*c*
crónicas
enfermedad pulmonar obstructiva (EPOC), 619, 619*c*
hipercapnia, 717*c*
pancreatitis, 893*c*, 892.*e1c*. *Véase también* Pancreatitis
sobrecarga de ácido, 644-645
Patrones
de espigas repetitivas, 300
respiratorios
anormales, 704*c*
normales, 704*c*
Pavlov, Ivan Petrovich, 897, 871.*e1c*, 897.*e1c*
P_{CO}, aumento, 668.*e1c*
P_{CO_2} espiratoria, final, 679
PDGF. *V.* Factor(es), de crecimiento, derivados de las plaquetas (PDGF)
PDH, complejo enzimático, 1185.*e1c*

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Pelos, 385
Pelvis, renal, 722
Pendiente, 146, 657
Pendrina, 125, 834, 1006, 1006.*e*1*c*
Pentamidina, 1037.*e*1*c*
Pentosa, fosfato, vías, 1041.*e*1*c*, 1171.*e*1*c*, 1174.*e*1. *Véase también* Vía(s)
Pentosidina, 1239
PEPCK. *V.* Fosfoenolpiruvato carboxicinasa (PEPCK)
Pepsina(s), 865, 872-873, 921-922
Pepsinógeno(s), 921-922
  acciones, 921-922
  de síntesis reciente, 873
  preformado, 873
  secreción, 872-874
    acciones agonistas, 873
    activación, 873-874, 873*f*
    amilasa salival, 873-874
    AMPc, 873
    exocitosis compuesta, 873
    pepsinas, 872-873
    pH bajo, 873-874
  sintetizado, 873
PepT1, 777
PepT2, 777
Peptidasas, 921-922, 921*t*
  citoplásmicas, 922
  del borde en cepillo, 922
  endopeptidasas, 922
  exopeptidasas, 922
  señal, 29
Péptido(s)
  C, 1037-1038
  cotransportadores de H/oligopéptido, 923
  de tipo colecistocinina, 857.*e*1*c*
  hormonales. *V.* Hormona(s), peptídicas
  inhibidor gástrico, 857, 857*t*, 857.*e*1*c*
  insulina, 1037-1038
  intestinal vasoactivo (VIP), 856-857, 857*t*, 949, 960, 1053, 857.*e*1*c*
  liberador de gastrina (GRP), 857, 857*t*, 868, 857.*e*1*c*, 960.*e*1*c*
  natriurético
    auricular, 66, 547, 840, 1233, 66.*e*1*c*
    cerebral, 66.*e*1*c*
    receptores (NPR), 66.*e*1*c*
    tipo C, 66.*e*1*c*
  neuroactivos, 315
  neuropéptidos, 974-975
  polipéptido
    inhibidor gástrico, 1041
    pancreático, 1035, 1053
  señal, 440
  y proteínas, 47
  YY, 857, 857*t*, 857.*e*1*c*
Perforina, 110
Perfusión, 594, 675
  definición, 594
  frente a ventilación, 675-699. *Véase también* Ventilación
  limitada, 668, 672, 690
  microperfusión
    continua, 730.*e*1*c*
    detenida, 730.*e*1*c*
    estacionaria, 730.*e*1*c*
Pericitos, 286
Perilinfa, 372, 378
Perimisio, 228
Perineuro, 271
Período(s)
  de desarrollo cardiopulmonar alveolar, 1156
  interdigestivo (ayuno), 889
  refractario
    absoluto, 176, 176*f*, 182
    efectivo, 491
    relativo, 176, 176*f*, 182
  seudoglandular, del desarrollo cardiopulmonar, 1155
Peristaltismo
  en masa, 862
  primario, 860
  secundario, 860
Permeabilidad
  coeficiente, 465, 465.*e*1*c*
    de X (P_X), 108
  selectiva, 8
Permisividad, 141.*e*1*c*
Peroxidasa tiroidea (TPO), 1006-1007
Peróxido de hidrógeno (H_2O_2), 1238-1239, 1238*f*
Peroxisomas, 21
Peso, molecular, 742
  alto, cininógeno (HMWK), 442
PGC-1α, 1178
pH, 628-633, 629*t*, 628.*e*1*c*
  bajo, 873-874
  de la solución, 630
  escala, 628
  gástrico, 865.*e*1*c*
  regulación del pH del líquido intercelular, 644-646
P_i, transporte. *V.* Fosfato, transporte
PI3K. *V.* Fosfatidilinositoles, 3-cinasa (PI3K)
Piamadre («madre tierna»), 277
Pico, de las ondas T, 501*c*
Piel, 1195
  haces de estereovellosidades, 379
  lampiña, 383
  velluda, 384
Pigmentos respiratorios, 595
Pinópodos, 1133
Pinzas, ópticas, 235.*e*1*c*
PIP_3, 69
Pipeta, de parche, 154
Pirámides, renales, 722
Pirógenos, endógenos, 1203*t*
Piruvato, 1176
  carboxilasa, 1176, 1178
  cinasa, 1045, 1176, 1178, 1176.*e*1*c*
  deshidrogenasa, 1045, 1047-1048, 1185
  mitocondrial, transportador, 1178
PLA_2. *V.* Fosfolipasas, A_2 (PLA_2)
Placa(s)
  alar, 263
  de adhesión, 23
  de Peyer, 922
  motora, 229
  terminal, 210
  vaginal, 1083
Placenta, 1151-1152
Plano
  horizontal, 405
  transversal, 493
  vertical, 405
Plaquetas, 429
  factores de crecimiento derivados de las (PDGF), 974-975. *Véase también* Factor(es), de crecimiento
  receptores, 439
Plasma, 429
  seminal, 1103
Plasmina, 446
Plasminógeno, 446
Plasticidad, 257, 314, 404
  sináptica, 328
Pletismógrafo, 604, 617
Pleura, 597
  parietal, 597
  visceral, 597
Plexo(s), 334
  celíaco, 1104
  coroideo, 275, 278
  de Auerbach, 855
  de Meissner, 855
  hipogástrico, 1104
  mesentérico, 1104
  mioentérico, 855
  nervioso, 273
  pélvico, 1104
  prevertebral, 336
  submucoso, 855
Pliegues
  de Kerckring, 901
  más allá de la unión, 210
  urogenitales, 1083-1084
Plomo, 493
PMCA, 237
POAH. *V.* Área(s), preóptica/hipotálamo anterior (POAH)
Podocina, 727
Podocitos, 722-723, 724*f*-726*f*, 727
Poiquilotermos, 1193
Poise (P), 415
Pol II, 78.*e*1*c*
Polar, cuerpo, primero frente a segundo, 1123, 1132, 1074.*e*1*c*, 1132.*e*1*c*
Polarización
  despolarización
    alcalinización inducida por despolarización, 645
    bloqueos, 227.*e*1*c*
    transitoria, 173
  hiperpolarización, 173-174, 198.*e*1*c*
    escalonada, 177-178
Poliadenilación, señal, 74
Policitemia, 652, 1157*c*, 1232
Polidipsia primaria, 819*c*
Poliespermia, 1131, 1131.*e*1*c*
Poliglutamato, folato, 934
Polímeros, 914-915
  cortos, 1204
  digeribles frente a no digeribles, 914
  largos, 914
  monómeros, 1204
Polio, 611*c*
Poliomielitis, 1167

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Polipéptido(s)
  inhibidor gástrico (GIP), 1041
  pancreático, 1035, 1053
  transportadores de aniones orgánicos (OATP), 951, 951.*e1c*
Polisacáridos, 914-915
Poliuria, 819*c*
Pontomesencefalotegmental, colinérgico, complejo, 314
Porina, 109, 158
Poro(s), 17, 108, 109
  de fusión, apertura, 221
  de Kohn, 599, 599.*e1c*
  de transición de la permeabilidad mitocondrial, 1242
  dominio, 184
  gustativo, 354
  nucleares, 21
  pequeños, 466
Porosomas, 35, 35.*e1c*
Portal
  acino, 946
  vascularización, 1030
Poscarga, 526, 546
Posdespolarizaciones
  retrasadas (PDPR), 505.*e1c*, 506
  tempranas (PDPT), 505, 505.*e1c*
Postsináptico, 204
Postura, 602, 606, 682, 687
Potasio (K^+), 125
  ahorro, 484*c*
  bomba de Na-K, 865
  canal(es), 1039
    dependientes del voltaje, 182-185. *Véase también* Voltaje, dependencia
  transporte, 792-805. *Véase también* Transporte, de potasio (K^+)
Potencia (*P*), 240
  de amortiguación no-HCO_3^-, 629
  golpe, 235
Potenciación, 216, 216.*e1c*
  a largo plazo (PLT), 329
Potencial(es)
  de acción, 173, 190, 244, 296, 735
    generados ectópicamente, 304-306
    genéricos, 174*f*. *Véase también* Potencial(es), de acción/excitabilidad eléctrica
  de acción/excitabilidad eléctrica
    canales dependientes del voltaje, 182-199
      calcio (Ca^{2+}), 182-185, 190*t*, 191*f*
      defectos genéticos, 188*c*-189*c*
      dominios sensores de voltaje, 184, 184*f*
      estructuras cristalinas, 186*f*, 185.*e1t*-185.*e2t*, 185.*e3c*-185.*e4c*
      filtros de selectividad, 184, 184*f*, 184.*e1c*
      potasio (K^+), 182-185
      pruebas de, 182.*e1c*
      sensores de voltaje, 184, 184*f*
      sodio (Na^+), 182-185
      superfamilia de canales iónicos parecidos a voltaje-dependientes (VGL), 182-185, 183*f*
    corriente iónica total, 175*f*
    definición, 173
    dependencia del voltaje, 178-180
    distribución de Boltzmann, 181.*e1c*
    formas, 173
    generalidades, 173, 174*f*-175*f*
    genéricos, 174*f*
    mecanismos de, 173-182
      activación frente a inactivación, 180
      cambios graduados del voltaje, 174
      capacitancia, 173
      conductancia de membrana, 176-177
      control de potenciales de membrana, 173.*e1c*
      curvas de duración y fuerza, 176, 176*f*
      dependencia de la corriente, 177-180
      dependencia del tiempo, 177-180
      despolarización transitoria, 173
      extralimitación, 173
      geometría celular, 173
      hiperpolarización, 174, 198.*e1c*
      resistencia, 173
      rodopsinas, 173.*e1c*
      voltaje umbral, 173
    movilidad gastrointestinal (GI), 858
    propagación, 199-203, 200*f*, 199.*e1c*
    propiedades, 175*f*
    puertas dependientes del voltaje, 181.*e1c*
    recursos, 199-201
    técnica de fijación de voltaje con dos electrodos, 177.*e1c*
    teoría del cable, 201-203, 202*t*, 202.*e1c*
    ureteral, 735
  de equilibrio (E_X), 107
  de inversión (V_{rev}), 147, 147.*e1c*, 319
  de la unión, 246
  de membrana, 106, 141
  de Nernst, 146
  de placa motora (PPM), 210-212, 211*f*, 229
  de reposo, 144
  diastólico, 485
  eléctrico (ψ), 144.*e1c*
  endococlear, 378
  postsináptico (PPS), 295
    excitador (PPSE), 210-212, 295, 319
    inhibitorio (PIPS), 212, 295, 319
  receptor, 199, 295, 354, 373, 379, 536
  sinápticos, 199
PP1, 58
PP2a, 58
PP2b, 58
PP2c, 58
PPM. *V.* Potencial(es), de placa motora (PPM)
PR, intervalo, 498*c*, 498.*e1c*
Pre-Bötzinger, 708.*e1c*
Precarga, 526, 546
Precordiales, derivaciones, 493
Predecidualización, 1125, 1133
Preexcitación, 503
Pregnenolona, 985, 1021, 1097, 1117
Prehormona, 315
Preiniciación, complejo de, 78
Prematuridad, problemas de, 1168.*e1c*
Prematuro, lactante, 1168
Preproinsulina, 1037
Presbiopía, 362, 1244
Presináptico, 204
Presión(es)
  alta, 410
  alveolar, 608-609, 621-622
  arterial, 533-555, 579
    media (PAM), 577, 1143
    regulación, 533-555
    sistémica, 421, 730
  auricular, 1162-1163
  baja, 410
  barométrica (P_B), 592
  capilar, 421
  de cierre crítica, 686, 454.*e1c*
  de llenado, 545
    sistémico media (PLSM), 549
  de reposo, 858
  desarrollo, tasa, 528
  diferencia, 412-413
  estándar, 594.*e1c*-594.*e2c*
  hidrostática, 128, 414
    diferencia de presión, 128, 468
    en el capilar glomerular, 744
    en el espacio de Bowman, 744
  impulsora, 414
  intrapleural (P_{IP}), 606, 607*f*, 620-622, 606.*e1c*
  negativa, cámara, 1234
  neta de ultrafiltración (P_{UF}), 744
  oncótica, 128
    del filtrado en el espacio de Bowman, 744
    diferencia de presión, 133
    en el capilar glomerular, 744
  osmótica
    coloide, 128, 468, 470.*e2c*
    diferencia, 128
    total, 470.*e1c*
  parciales, 592, 593*c*, 592.*e1c*
    y ley de Dalton, 1225
  sobrecarga, 530*c*
  tisular, aumento, 439
  transmural, 608-610, 624-626
  transpulmonar, 609
  venosa, 421
    central (PVC), 546, 1233
Prestina, 380
Pretibial, mixedema, 1017. *Véase también* Mixedema
Priestly, Joseph, 590, 590.*e1c*
Primordio, uterovaginal, 1080
Principio(s)
  de Fick, 423, 663
  de independencia, 147
  de interdependencia, 613, 613.*e1c*
  fisicomecánicos, 4-5
Prioridad, 4
PRL. *V.* Prolactina (PRL)
Probabilidad, de apertura del canal (P_a), 156
Procaína, 187, 188*f*
Procaspasa-8, 1241
Procesamiento
  central, 1244
  cuerpos (P, cuerpos), 99
  local, 391

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Proceso(s)
anabólicos, 1170
digestivo. *V.* Digestión
Procesos y funciones
celular y molecular
electrofisiología de membrana, 141-165
excitabilidad eléctrica, 173-203
fisiología
cardíaca, 228-251
del músculo liso, 228-251
esquelética, 228-251
organización funcional, 8-46
potenciales de acción, 173-203
regulación de la expresión génica, 73-101
transducción
de la señal, 47-72
sináptica, 204-227
transporte
de agua, 102-140
de solutos, 102-140
fisiología
definición, 2-5
de la vida diaria
ambiental, 1223-1234
ciencia del deporte, 1204-1222
del ejercicio, 1204-1222
del envejecimiento, 1235-1247
metabolismo, 1170-1192
regulación de la temperatura corporal, 1193-1203
fundacional, 2-5
sistema cardiovascular
arterias, 447-460
circulaciones especiales, 556-571
control integrado, 572-587
corazón, 507-532
electrofisiología, 483-506
gasto cardíaco, 533-555
microcirculación, 461-482
organización, 410-428
regulación de la presión arterial, 533-555
sangre, 429-446
venas, 447-460
sistema endocrino
glándulas
paratiroides, 1054-1069
suprarrenales, 1018-1034
tiroides, 1006-1017
organización, 974-989
páncreas endocrino, 1035-1053
regulación
de la masa corporal, 990-1005
del crecimiento, 990-1005
vitamina D, 1054-1069
sistema gastrointestinal (GI)
absorción, 914-943
digestión de nutrientes, 914-943
función gástrica, 863-878
función hepatobiliar, 944-971
glándulas exocrinas, 879-898
líquido intestinal, 899-913
movimiento de electrolitos, 899-913
organización, 852-862
sistema nervioso
circuitos del sistema nervioso central (SNC), 390-407
fisiología de las neuronas, 295-306
microentornos neuronales, 275-294
organización, 254-274
sistema nervioso autónomo (SNA), 334-352
transducción sensitiva, 353-389
transmisión sináptica, 307-333
sistema reproductor
diferenciación sexual, 1072-1091
embarazo, 1129-1150
femenino, 1108-1128
fecundación, 1129-1150
fisiología fetal, 1151-1168
lactancia, 1129-1150
masculino, 1092-1107
sistema respiratorio
control de la ventilación, 700-720
fisiología acidobásica, 628-646
intercambio gaseoso, 660-674
mecánica de la ventilación, 606-627
organización, 590-605
transporte de dióxido de carbono, 647-659
transporte de oxígeno, 647-659
ventilación frente a perfusión, 675-699
sistema urinario
concentración frente a dilución de la orina, 806-820
filtración glomerular, 739-753
flujo sanguíneo renal, 739-753
integración del equilibrio de sales y agua, 836-849
organización, 722-738
transporte
de ácidos, 821-835
de bases, 821-835
de calcio (Ca^{2+}), 770-791
de cloro (Cl^-), 754-769
de fosfato, 770-791
de glucosa, 770-791
de magnesio (Mg^{2+}), 770-791
de potasio (K^+), 792-805
de sodio (Na^+), 754-769
de solutos orgánicos, 770-791
de urea, 770-791
Producto
de la transcripción, elongación, 76-78, 78.*e2c*
primario, 74
Proenzimas, 921-922
Proeritroblastos, 433
Profase, 1073
Progeria, 21
Progesterona, 985-986, 1021, 1026-1027, 1111, 1113, 1117, 1124, 1144-1145
receptor, 1120
Progestinas, 1111, 1117, 1120
Programa, motor, 396
Prohormona, 315
Proinsulina, 1037-1038. *Véase también* Insulina
Prolactina (PRL), 975, 975*t*, 991
factores liberadores, 1150
Prolina, 774
proteínas ricas en, 896
Promotor(es)
génico, 78
elementos, 78-81, 78.*e2c*, 79.*e1c*
Pronúcleo, 1132
Proopiomelanocortina (POMC), 1023
Propagación, 199-203, 200*f*, 199.*e1c*. *Véase también* Potencial(es), de acción/excitabilidad eléctrica
Propéptido, 442
Propiedades, emergentes, 708.*e1c*
Propiocepción, 388
Propulsión, 858-862, 877-878
Prorrenina, 553.*e1c*, 1028.*e1c*
Prosencéfalo, 261
Prostaciclinas, 64
Prostaglandinas, 64, 730, 876*c*
E_2, 870, 1158, 1202-1203
transportadoras (PGT), 125
Prostanoides, receptores, 64
Próstata, 1080
Proteasas, 887-888, 887*t*
Proteasoma, 34
Proteína(s), 1171, 1171*t*, 1172*f*
1 asociada al receptor de hormona tiroidea (THRAP1), 100*c*
absorción, 922-925. *Véase también* Absorción
accesorias, 165, 162.*e1c*
ácida fibrilar glial (GFAP), 23, 288
ácidos grasos. *Véase también* Ácido(s), graso(s)
de unión (FABP), 930-931, 967
proteína 1 de unión a ácidos grasos de tipo hepática (FABP1), 967
transportadora de (FATP), 930
activadoras de GTPasa (GAP), 56
apoproteínas, 614, 614.*e1c*
asociada a
contracción, 1144
microtúbulos (MAP), 23, 257
PTH, 1069
receptor de la hormona tiroidea 1 (THRAP1), 100*c*
atraque, 1042
básica mayor (MBP), 435
C, 445
cinasa(s)
A (PKA) dependiente de AMPc, 57
activadas por mitógenos (MAPK), 62, 989
C (PKC), 61
coatómero (COP), 37
de anclaje, 45
de atraque, 29, 1042
de fase aguda, 70
de la matriz, 1135
de membrana asociadas periféricamente, 13, 13*f*
de resistencia del cáncer de mama (BCRP), 957
de transferencia de éster de colesterol (CETP), 970
de transporte de neurotransmisores, 219
de unión a
ácidos grasos de tipo hepática 1 (FABP1), 967
elemento regulador de esteroles (SREBP), 117, 968.*e1c*
GH, 994
GTP, 52
pequeñas, 56

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Proteína(s) *(cont.)*
IGF-1, 996
metil-CpG 1 (MBD1), 96
olores, 356
retinol (RBP), 933, 970
celular, 933
del receptor olfatorio, 356
desacoplante (UCP), 1013, 1201
digestión, 920-922. *Véase también* Digestión, nutrientes
disulfuro-isomerasa, 32
E, 83
factor de transcripción mitocondrial A (TFAM), 1220-1222
flujo génico proteico, 73-78
G, 52-56, 197-198
acciones de toxinas, 52, 52*c*
definición, 51
heterotrimérica, 52, 52*c*
propiedades, 52-56
receptores acoplados (GPCR), 51
superfamilia de proteínas de unión a GTP, 52
glucoproteína
II (GP2), 887-888, 887*t*
de Tamm-Horsfall (THP), 729-730, 729.*e*1*c*
homeodominio, 83
homeostasia, 1240
intactas, 921
intolerancia, 925*c*
ligadora de andrógenos (ABP), 1086
lipoproteínas, 966*t*. *Véase también* Lipoproteína(s)
de alta densidad (HDL), 969-970
de baja densidad (LDL), 967
de densidad intermedia (IDL), 969-970
de muy baja densidad (VLDL), 931-932, 968-969, 1178
hígado y, 966*t*
lisinúrica, intolerancia, 925*c*
membrana biológica, 13, 13*f*
asociadas periféricamente, 13, 13*f*
clasificación de la cadena lateral de los aminoácidos, 13-15, 14*t*. *Véase también* Aminoácido(s)
difusión, 15-16, 15*f*
glucosilfosfatidilinositol (GPI), 13, 13*f*
hélices α hidrófobas, 13, 13*f*
integrales, 13, 13*f*
movilidad, 15-16
multiméricas, 14-15
segmentos transmembrana, 13
transmembrana, 13, 13*f*
unidas de glucofosfolípidos, 13, 13*f*
metabolismo, 1012. *Véase también* Metabolismo
insulina, 1047
mitocondriales, 22
multiméricas, 15
parcialmente digeridas, 872
parecida a la de Niemann-Pick C-1 1 (NPC1L1), 930
plasmáticas, 585-586
precursora de amiloide (APP), 48.e1*c*
pro-StAR, 1097
recambio, 942, 1240
rhesus (Rh), 784.*e*1*c*
S, 445
secretoras, 30
síntesis, 965-966, 965*t*, 96.*e*1*c*
SNARE, 37, 219
StAR madura, 1097
Tat, 76.*e*1*c*
transportadora, 976
unidas a
glucofosfolípidos, 13, 13*f*
glucoproteínas, 13, 13*f*
Proteoglucanos, 39
de heparán-sulfato (HSPG), 726, 726*f*
sulfatados, 39
Proteólisis, 1016, 1052-1053
de foco específico, 87-88
Protones, bomba, 22
Protooncogenes, 70, 70*c*
Protoplásmicos, astrocitos, 288
Protrombinasa, 443
Provitaminas, 927
Proyecto Genoma Humano, 2-3
Prueba de Queckenstedt, 278*c*
Psoriasis, 65*c*
PteGlu1. *V.* Pteroilmonoglutamato (PteGlu1)
Pteroilmonoglutamato (PteGlu1), 933-934
PTH, 786, 789. *Véase también* Hormona(s), paratiroidea (paratirina) (PTH)
PTH 1, receptores (PTH1R), 786
Ptosis, 351*c*
PTP1B, 58
Pubarquia, 1087-1091
Pubertad, 1087-1091, 1096.*e*1*c*
andrógenos y, 1088-1091
características sexuales secundarias masculinas, 1088.*e*1*c*
control de la cronología, 1088
estadios de Tanner, 1088-1091, 1089*t*, 1090*f*
estrógenos y, 1088-1091
femenina, 1090-1091
hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), 1088
hormonas esteroideas, 1087-1088
índice del volumen testicular, 1088.*e*1*c*
Puente, 270
Puertas, de entrada y salida, 154, 157, 174
Pulmonar(es)
presión de enclavamiento, 421
trastornos no malignos, 820*c*
Pulsátil, 536
Pulso
presión del, 418, 684
venoso, 516
Punto
cercano, 362
nulo, 469
Pupila, 362
Purina, derivados, 315
Purinérgicos, receptores, 327
Purinoceptores, 327, 346
pvGh, 991
PYY. *V.* Péptido(s)

Q

Q, onda, 498.*e*1*c*
QRS, 493
duración, 498*c*
intervalo, 498.*e*1*c*
QS, onda, 498.*e*1*c*
QT
corto, 192*c*
intervalo, 498*c*, 498.*e*1*c*
largo, 192*c*
Quejido, 1156.*e*2*c*
Queratinas, 23
Quiasma, 1073
Quilomicrones, 930, 966-967
remanentes, 966-967
Químicos, elementos y compuestos, 590.*e*2*c*
Quimiorreceptores, 383, 730. *Véase también* Receptor(es)
centrales, 701
periféricos, 544, 585, 701, 712.*e*1*c*
Quimiotaxia, 267
Quimo, 865
Quimógrafo, 534.*e*1*c*
Quinocilio, 372
Quística, fibrosis (FQ), 886*c*, 908

R

R′, onda, 498.*e*1*c*
Rab3, 219
Rabs, 37
Radiación, 1195-1197
Radial (*r*), 457.*e*2*c*
coeficiente de difusión (D_t), 464
expansión, 514
Radicales libres, 1238-1239, 1238*f*, 1238.*e*1*c*
teoría del envejecimiento, 1238.*e*1
Radio, 617
de un cilindro tisular, 464
de un vaso individual, 447
efectivo molecular, 742, 743.*e*1*c*
Raf-1, 69
Rama(s)
ascendente
fina (RAF), 727, 770, 727.*e*1*c*
frente a descendente, 727-729, 727*t*, 829
gruesa (RAG), 727, 754, 727.*e*1*c*
depresora, 537
descendente fina (RDF), 727, 770, 727.*e*1*c*
Ramificación, árbol, 572
Ramos, comunicantes, 335
RANK, ligando, 1057-1058
RAP1, 884.*e*1*c*
Raquitismo, 1063*c*, 1167, 1168.*e*1*c*
Ras, 69
RBP. *V.* Proteína(s), de unión a, retinol (RBP)
RE. *V.* Retículo, endoplásmico (RE)
Reabastecimiento, de receptor, 1094
Reabsorción, 730, 732, 735. *Véase también* Absorción
de soluto fraccionada, 735
potasio (K^+), 798-799, 798*f*, 798.*e*1*c*
tubular, 730-735
Reacción
blanca, 571

booksmedicos.org

booksmedicos.org

cortical, 1131
de disociación, 630
de Maillard, 1239.*e1c*
eritematosa, 571
roja, 571
tiempo de, 1244
Recambio, proteínas, 1240. *Véase también* Proteína(s)
Receptor(es), 47-50, 49*t*, 255. *Véase también* Transducción, de la señal
A, del ANP (NPR1), 553
acetilcolina (ACh), 882-883
acoplados a la proteína G, 48, 51-66, 52*f*, 1060
adrenérgicos
alfa (α), 1035.*e1c*
beta (β), 1013
adrenorreceptores, 984-985, 985*f*
α_1, β_2, 553
andrógenos (RA), 1085, 1085.*e1c*
antioxidantes, «scavenger» (neutralizador)-tipo B1 (SR-B1), 969, 969.*e1c*
asociados a tirosina-cinasa, 66, 70, 90, 994
barorreceptores renales, 730
canales iónicos dependientes de ligandos, 51
catalíticos, 48
catecolaminas, 984-985, 985*f*
CCK_2, 882-883, 883.*e1c*
citosólico o nuclear, 47
citotóxicos (DR), 1241-1242
clasificación, 49*t*
constitutivo de androstano (CAR), 956
cuantificación, 988*c*, 988*f*
D acoplado a proteína G relacionada con Mas (MrgprD), 387
de calor, 1198-1199
de desensibilización, 56
de estiramiento pulmonar (REP), 717-718, 717.*e1c*
de estrógenos, 1119-1120
de fibras C, 717-718. *Véase también* Receptor(es)
de folato, 43
de frío, 1198-1199
de hormona liberadora de gonadotropina, 1111
de la calcitonina, 1067
de la superficie celular, 47
de tipo I, 68
de tipo II, 68
del cayado aórtico, 536
DHP, 229
EP_2, 554
EP_4, 554
ET_A, 553
familia del factor de necrosis tumoral (TNFR), 1067
fibra C, 717-718
fuera de la unión, 282
FXR de ácidos biliares, 964
guanilato-ciclasa, 66
hormonas esteroideas, 988*c*, 988*f*
IGF-1, 1042.*e1c*
insulina, 1041-1042, 1042*c*, 1042*f*. *Véase también* Insulina
ionotrópicos, 51, 206
irritantes, 717-718, 717.*e1c*
J, 717-718
mecanismos de comunicación celular, 47-50, 49*t*
muscarínicos, 207, 886
nucleares (NR), 48, 71, 90-92, 1006, 1010-1011
operados por, 247.*e1c*
PTH, 1R, 1061
que sufren escisión, 48
quimiorreceptores, 730, 877*c*. *Véase también* Quimiorreceptor(es)
centrales, 701
periféricos, 701, 712.*e1c*
zonas de gatillo, 877*c*
reabastecimiento, 1111.*e1c*
sensor de Ca^{2+} (CaSR), 768, 789
serina/treonina-cinasa, 66
sulfonilurea (SUR), 199
termorreceptores, 1198-1199, 1199*f*
tiroideos (TR), 1010-1014
tirosina-cinasa (RTK), 66
tirosina-fosfatasa, 66
transferrina, 98-99
unidos a ligandos, 16
yuxtacapilares (J), 717
Reciclado, de K^+ medular, 796
Recién nacido
apnea en, 1159.*e1c*
síndrome de dificultad respiratoria, 1156.*e2c*
Reclutamiento, 536, 689
de maquinaria de transcripción basal, 91
Recombinación, procesos, 1073
Reconocimiento, 48
Rectificación
de Goldman, 147.*e1c*
hacia el exterior, 147.*e1c*
hacia el interior, 147.*e1c*
Rectificador
hacia el exterior, retrasado, 193
hacia el interior, 193, 196
retrasado de K^+, 180
Recto, 862
Recuperación, elástica, 606-616
Red terminal, 27
Reductasa férrica duodenal, citocromo b (Dcytb), 939-941
Redundancia, 4
Reensamblaje, nuclear, 21
Reflejo(s)
axonal, 387, 571
de Bainbridge, 547
de Bezold-Jarisch, 579
de Cushing, 559
de Ferguson, 1146
de flexión y retirada, 394
de Hering-Breuer, 717
de inmersión, 719, 719*c*
pupilar a la luz, 362
recto-esfinteriano, 860
segmentario, 271
termorregulación, 1199
vasovagal, 857, 871-872, 877
vestibuloespinales, 371.*e1c*, 374.*e1c*
vestibulooculares, 371.*e1c*, 374.*e1c*
Reflexión, coeficiente, 742.*e1c*
Reflujo gastroesofágico, 858
Refracción, índice, 361
Regina, inhibidores de la actividad, 1029*c*
Región
de flanco 3′, 5′, 74
P, 184, 185.*e4c*
Registro(s)
cerebrales auditivos, 382.*e1c*
de neuronas aisladas, 537.*e1c*
intracelular, 144
unido a la célula, 154
Regla 3-4-5, 90
Regulación
alostérica, 1176
celular, 190
crecimiento, 990-1005
de la masa corporal, 990-1005
de la temperatura corporal, 1193-1203
activa, 1198-1201, 1198*f*
efectores térmicos, 1200-1201
receptores
de calor, 1198-1199
de frío, 1198-1199
termorreceptores, 1198-1199, 1199*f*
temperatura ambiente, 1199, 1199*f*
termorregulación
conductiva, 1199
refleja, 1199
central, 583
fiebre, 1201-1203
hipertermia, 1201-1203
hipotermia, 1201-1203
homeotermia, 1193-1194
homeotermos, 1193
poiquilotermos, 1193
tasa metabólica en reposo (TMR), 1194, 1195*t*
temperatura corporal central, 1193-1194, 1195.*e1c*
variaciones, 1194, 1194*t*
modos de transferencia del calor, 1194-1198
conducción, 1196-1197
convección, 1195-1196
ecuación del equilibrio térmico, 1194-1195, 1195.*e1c*
entornos térmicos neutros, 1196
evaporación, 1196-1197
golpe de calor, 1195*c*
pasiva, no regulada, 1195*f*
radiación, 1196-1197
sobrecarga de calor, interna frente a externa, 1197-1198
temperatura corporal media, 1197.*e1c*
recursos, 1203
sistema nervioso central (SNC), y, 1198-1201, 1198*f*
del destino celular, 33.*e1c*
expresión génica, 73-101
masa corporal, 990-1005
postranscripcional, 96
presión arterial, 533-555
recíproca, 1178
temperatura corporal, 1193-1203
Regulador de la conductancia
de K^+ (RCK), 196
transmembrana de la fibrosis quística (CFTR), 120, 165, 885-886, 886*c*
Regurgitante (insuficiente), 507
Rehidratación, solución oral, 905*c*, 907.*e1c*
Rejilla presináptica, 310

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Relación(es)
  casi lineal, en el intervalo fisiológico de valores de P_{CO_2} y P_{O_2}, 657
  corriente-voltaje (*I-V*), 147
  presión-volumen telesistólica (RPVTS), 528
  vecina más cercana, 403
Relajación
  isovolumétrica, 520
  receptiva, 877
Remodelación de la cromatina, 76
Rendimiento
  energético, por unidad de O_2, 1187
  motor, 390
Renina, 730, 1028, 553.*e1c*, 1028.*e1c*
  liberación, 842.*e1c*
Renina-angiotensina-aldosterona, 555
Reobase, 176.*e1c*
REP. *V.* Receptor(es), de estiramiento pulmonar (REP)
Reparación, incompetencias del proceso de, 1240
Reperfusión, 471
Repolarización, 485
Reposo, tasa metabólica (TMR), 1001, 1170, 1194, 1195*t*. *Véase también* Tasa(s), metabólica, en reposo (TMR)
Represión, activa, 85-86
Represores, 79
Reproducción
  asexual, 1072
  sexual, 1072
RER. *V.* Retículo, endoplásmico (RE), rugoso (RER)
Resensibilización, 56
Reserva, D_L, 672, 668.*e1c*
Reservorios
  función, 858, 876-877
  ventriculares izquierdos, 600
Residuos, de serina o treonina, 57
Resistencia, 146, 149, 412, 147.*e1c*, 149.*e1c*
  agregada, 451, 619.*e1c*
  androgénica completa, 1085.*e1c*. *Véase también* Andrógenos
  baja, 684
  de membrana
    específica (R_m), 297
    transversa (r_m), 202.*e1c*
  eléctrica, 136
  entrenamiento, 1208, 1219-1222, 1208.*e1c*. *Véase también* Fisiología, del ejercicio
    adaptación enzimática, 1219, 1221*f*
    biogénesis mitocondrial, 1220-1222, 1221*f*
    contenido de albúmina, 1220
    difusión del oxígeno (O_2), 1220. *Véase también* Difusión
    efectos del entrenamiento, 1219
    proteína del factor de transcripción mitocondrial A (TFAM), 1220-1222
  específica, 202, 202.*e1c*
    del citoplasma (R_i), 297
  insulina, 1044. *Véase también* Insulina
  longitudinal, 202.*e1c*
  periférica
    total, 579
    unidades (URP), 415
  por unidad de longitud, 202.*e1c*
  poscapilar (R_{post}), 477, 585
  potenciales de acción, 173. *Véase también* Potencial(es), de acción/excitabilidad eléctrica
  precapilar (R_{pre}), 477
  propiedades de cable, 202.*e1c*
  tisular, 617
  total de las vías respiratorias (R_{VR}), 616-617
  vasos, 455
  viscosa, 416.*e1c*
Resistor de Starling, 689
Resonancia magnética funcional (RMf), 292
Respiración
  agrupada, 704*c*
  aumentada, 718*c*-719*c*. *Véase también* Bostezo
  de Biot, 704*c*
  de Cheyne-Stokes, 704*c*
  de Kussmaul, 704*c*, 716
  externa, 590-592
  interna, 590
  mitocondrial, 590
  patrones, normal frente a anormal, 704*c*
  periódica, 1159
Respiratorias, vías, apertura, 610
Respuesta(s), 50
  a la luz directa, 362
  adaptativa, 33.*e1c*
  de fase aguda, 70, 430*c*, 1202
  de lucha o huida, 577
  graduadas, 199, 244
  inmunitaria, a sustancias extrañas, 1202
  integrada, 51
  triple, 571
Restricción, calórica, efectos, 1010.*e1c*
Retículo
  endoplásmico (RE), 20, 879-881, 880*f*, 931
    rugoso (RER), 931
  sarcoplásmico (RS), 229
Reticulocitos, 433, 1154.*e1c*
Retinal, 367, 970
Retinoide X, receptor (RXR), 1011
Retorno venoso, aumento, 583
Retracciones, 1156, 1156.*e2c*
Retraso eléctrico, 488
Retroalimentación
  bucles, 4, 349
  control, 33.*e1c*
    endocrino, 977-978, 978*f*
  indirecta, vías, 1016-1017. *Véase también* Vía(s)
  negativa, 717, 1200
    bucles, 4
    sistemas, 701
  positiva, 4
    bucles, 4
    en varios puntos situados corriente arriba en la cascada de la coagulación, 443
  sensitiva, 398
  tubuloglomerular, 730, 842.*e1c*
  vías, directas frente a indirectas, 1016-1017
Retropulsión, 877-878, 878*f*
Retrotranslocación, 34
Reubicación del glucógeno, 1211.*e1c*. *Véase también* Glucógeno
RGS, 53
Rianodina, receptores (RYR), 60, 230
Ribonucleasas (RNasas), 98, 482.*e1c*
Ribosa-5-fosfato, 1041.*e1c*, 1171.*e1c*
Ribosomas, 20
Riñón(es), 722-738. *Véase también* Sistema(s), urinario
  aclaramiento renal, 730-735, 731*f*, 731*t*
  anatomía funcional, 722-729, 723*f*
    arteria renal, 722-723
    arteriolas aferentes frente a eferentes, 722-723, 724*f*-725*f*
    componentes tubulares, 727-729, 727*t*, 728*f*, 724.*e1c*
    nefronas, 722-724, 724*f*, 724.*e1c*
  como cajas negras, 733
  del recién nacido, 1167
  función renal, 729-730, 730.*e1c*
  generalidades, 722
  mesonéfrico, 1078-1079
  metanéfrico, 1078-1079
  pronéfrico, 1078-1079
  transporte renal, 730-735. *Véase también* Transporte
RISC, 99.*e1c*
Ritmo circadiano, 1025-1026
RITS. *V.* Silenciamiento, transcripcional inducido por ARN (RITS)
RNasa, 5, 482.*e1c*
Robo, coronario, 562
Rodbell, Martin, 52*c*
Rodopsina, 58, 365, 367, 173.*e1c*
  cinasa, 368
Rombencéfalo, 261
Ronchas, 571
ROS. *V.* Oxígeno (O_2), especies reactivas (ROS)
Rostral, VRG, 706
RS
  bomba de Ca, 250
  central, 247
rT_3. *V.* Triyodotironina (T_3), inversa (rT_3)
RTK, 68
Ruido cardíaco, 507, 511
  primer (S_1), 511
  segundo (S_2), 511
  tercer (S_3), 511
  cuarto (S_4), 511
RYR, 165

S

S, onda, 498.*e1c*
S4, segmento, 184
Sacarasa, 918, 1206.*e1c*
Sacarasa-isomaltasa, 918.*e1c*, 1206.*e1c*
Sacáridos, 914-915, 1206.*e1c*
Sacarosa, 914, 1206.*e1c*
Saciedad, centro, 1001
Sacos alveolares, 597-599
Sacular, período del desarrollo cardiopulmonar, 1155
Sáculo, 374
Saliva, 896-898, 896*t*
  componentes
    electrolíticos, 897*t*
    orgánicos, 896, 896*t*
  control, 896-898
  función, 896-898

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Salival, amilasa, 873-874
Sangre, 410, 429-446
  línea amortiguadora, 637.*e*1*c*
  venosa mixta, 691, 693
Sarampión, 1167
Sarcolema, 228
Sarcómeros, 228, 232
Sarcopenia, 1243
Sarcoplasma, 237
Saturación, 773, 1228
Saturados, ácidos grasos, 925. *Véase también* Ácido(s), graso(s)
Saxitoxina (STX), 177-178, 178*f*, 222-227, 222*f*
Scheele, Carl Wilhelm, 590, 590.*e*1*c*
SCUBA, 1226
SDRL. *V.* Síndrome(s), de dificultad respiratoria del lactante (SDRL)
Secreción, 730, 732, 734, 899, 1097.*e*1*c*
  ácido, 865-872
  de bilis canalicular, 959
  de K^+ pasiva, 908, 909*f*
  ductal, 959-960
  pepsinógeno, 872-874
  potasio (K^+), 799, 800*f*, 800*t*
  tubular, 730-735
Secretagogos, 907, 910-911
Secretina, 857, 857*t*, 870, 873, 876, 886-887, 889, 960-961, 960*f*, 975, 975*t*, 857.*e*1*c*
  receptor, 886
Secretores, 863
Secuencia(s)
  de detención de la transferencia, 30
  de inicio de la transferencia interna, 30
  de localización nuclear, 21
  de semilla, 100
  promotoras proximales, 79
Sedimento, 600
Segmentación, no propulsiva, 862
Segmento(s), 863
  externo, 365
  inicial, 255
  interno, 365
  intermembrana, 14
Segundo mensajero, 49
Selección natural, fuerzas, 1235
Selectividad, 157
Semen, 1101*f*-1103*f*, 1102*c*, 1102*t*-1103*t*, 1100.*e*1*c*, 1103.*e*1*c*, 1101.*e*1*c*
Semicirculares, canales, 374
Semifocos, 90
Semilunares, válvulas, 507
Seminal, emisión, 1106
Senectud, 1235
Seno(s)
  carotídeo, 535
  coronario, 560
  durales, 557
  renal, 722
  urogenital, 1081-1083, 1082*f*
Sensación
  auditiva, 371
  vestibular, 371
Sensor(es), 110
Señal(es), 47
  de localización, 28
    nuclear, 86-87
  secuencias, 28
  transducción, 47-72. *Véase también* Transducción
  acciones de toxinas, 52, 52*c*
  AMPc, 89
  control endocrino, 974. *Véase también* Endocrino, control
  de insulina, 1043*f*, 1042.*e*1*c*. *Véase también* Insulina
  definición, 47, 51
  dimerización, 90
  elementos de respuesta hormonal, 90-92
  familia Janus cinasa (JAK), 90, 91*f*
  fundamentos, 47
  genes sensibles al interferón, 77
  glucagón, 1052*f*. *Véase también* Glucagón
  heterotriméricas, 52, 52*c*
  mecanismos de comunicación celular, 47-51
  propiedades, 52-56
  proteínas G, 52-56
  receptores, 47-50, 49*t*. *Véase también* Receptor(es)
    asociados a la tirosina-cinasa, 90
    nucleares, 90-92
  respuestas integradas, 50-51
  señales químicas, 47, 48*f*
  señalización yuxtacrina, 50
  sistemas de segundo mensajero, 50-51
  superfamilia de proteínas de unión a la GTP, 52
  vías, 89-94, 89*f*. *Véase también* Vía(s)
Señalización
  química, 974-975
  yuxtacrina, 50
SERCA, 118, 237
Serina/treonina fosfoproteína fosfatasas (PP), 57
Serosa, 852
Serotonina, 213, 312, 553, 714, 856, 984, 1053
Serpina, 553.*e*1*c*, 1028.*e*1*c*
Seudohemofilia, 439.*e*1*c*
Seudohermafroditismo, masculino, 1085*c*
Seudohiperpotasemia, 802*c*
Seudohipoparatiroidismo, 982*c*
Seudosubunidades, 165, 162.*e*1*c*
Sexo
  definiciones, 1072.*e*1*c*
  fenotípico, 1074
  genotípico, 1074
  gonadal, 1074
Sexual, diferenciación, 1072-1091
  aspectos genéticos, 1072-1076, 1073*f*
  cariotipos, 1073-1075, 1074*f*, 1073.*e*1*c*
  cromosomas Y, 1075-1076
  disgenesia gonadal, 1075*c*
  factor determinante de los testículos (TDF), 1075-1076, 1076*f*
  fecundación, 1073-1075
  genotipo frente a fenotipo, 1075-1076, 1076*c*
  meiosis, 1072-1073, 1074*f*, 1074.*e*1*c*
  mitosis, 1072-1073, 1074*f*
  control endocrino frente a paracrino, 1084-1087, 1084*f*
  desarrollo de los órganos sexuales accesorios, 1078-1080, 1081*f*
  conductos
    de Müller, 1080
    de Wolff, 1079-1080
    genitales embrionarios, 1078-1079, 1079*f*
  experimentos de Jost, 1081*f*
  gónadas embrionarias, 1078
  hormona antimülleriana (AMH), 1080
  sustancia inhibidora mülleriana (MIS), 1080
  testosterona, 1080
  diferenciación de los genitales externos, 1081-1084
  etapas, 1083-1084, 1083*f*
  seno urogenital, 1081-1083, 1082*f*
  diferenciación gonadal, 1076-1078
  células germinales primordiales (CGP), 1076-1078, 1077*f*
  de los ovarios, 1078
  de los testículos, 1078
  desarrollo primitivo
  generalidades, 1072
  pubertad, 1087-1091
  andrógenos, 1088-1091
  características sexuales secundarias masculinas, 1088.*e*1*c*
  control de la cronología, 1088
  estadios de Tanner, 1088-1091, 1089*t*, 1090*f*
  estrógenos, 1088-1091
  femenina, 1090-1091
  hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), 1088
  hormonas esteroideas, 1087-1088. *Véase también* Hormona(s), esteroideas
  índice del volumen testicular, 1088.*e*1*c*
  recursos, 1091
  sexo, definiciones, 1072.*e*1*c*
SGLT1, 772, 919.*e*1*c*
SGLT2, 772
  inhibidores, 121.*e*1*c*, 772.*e*1*c*
SH2, dominio, 68
SHCC. *V.* Patologías, congénitas
Shock
  endotóxico, 568
  hemorrágico, 847
  hipovolémico, 583, 839*c*, 847
  medular, 394*c*, 738*c*
Sida. *V.* Síndrome(s), de inmunodeficiencia adquirida (sida)
Sildenafilo, 1106*c*
Silenciado, de genes con especificidad tisular, 94
Silenciadores, 79
Silenciamiento, transcripcional inducido por ARN (RITS), 99.*e*1*c*
Simpático, 274, 577, 620, 730, 857, 879
Sinapsis, 204, 256, 307, 391
  de rectificación, 205
  eléctrica, 204, 483
  especializada, 208-210
  química, 205
  recíproca, 205

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Sinaptobrevina (VAMP), 219, 220.*e*1*c*
Sinaptotagmina, 219
Sincitio, 289
Sincitiotrofoblasto, 1136
Síncope, 449
  posmiccional, 351*c*
  vasovagal (SVV), 579
Sindecán-1, 966-967
Síndrome(s)
  carcinoide, 984
  de asa ciega, 855
  de Beckwith-Wiedemann, 94.*e*1*c*, 1122.*e*1*c*
  de Brugada, 192*c*
  de Conn, 1030
  de Cushing, 975*c*, 1019*c*
  de dificultad respiratoria del lactante (SDRL), 611*c*, 615, 1156*c*, 1168.*e*1*c*, 1156.*e*2*c*
  de Dubin-Johnson, 957.*e*1*c*
  de Haddad, 340*c*
  de hipoventilación central congénita (SHCC), 340*c*, 719*c*
  de Horner, 351*c*
  de inmunodeficiencia adquirida (sida), 942
  de Kallmann, 1113*c*
  de Klinefelter, 1075
  de McCune-Albright, 57
  de muerte súbita del lactante (SMSL), 714, 714.*e*1*c*
  de Pendred, 1006.*e*1*c*
  de QT largo, 188*c*-189*c*
  de Rotor, 953
  de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH), 820*c*
  de Sjögren, 897*t*
  de Timothy, 192*c*
  de Turner, 1075, 1075*c*
  de Wolff-Parkinson-White, 502
  de Zollinger-Ellison, 866
  del conducto de Müller persistente, 1085
  del eutiroideo enfermo, 1011.*e*1*c*
  del intestino estancado, 855
  metabólico, 1045*c*
  nefrótico, 471*c*, 727
  paraneoplásicos, 975*c*
Singamia, 1072, 1108
Sintaxina-1, 219
Síntesis, de proteínas, 965-966, 965*t*, 96.*e*1*c*. *Véase también* Proteína(s)
Sinusoide, 944-946
Sirtuina, 1, 1051.*e*1*c*
Sistema B^0, 923
Sistema L, 286.*e*1*c*
Sistema(s). *V. Sistemas específicos*
  abierto, 604, 631
    frente a cerrados, 630-633, 631*f*, 630.*e*3*c*
  activador reticular, 718
    ascendente, 312
  cerrado, 630
    frente a abiertos, 630-633, 631*f*, 630.*e*3*c*
  convectivos, 594
    externos, 594
    internos, 594
  de alta presión, 450
  de canales nucleolares, 1125
  de conductos colectores, 730
  de fibras de His-Purkinje, 483
  de presión baja, 450-451
  de retroalimentación negativa, 701
  de segundo mensajero, 47, 50-51
  de transporte mediados por transportadores, 111
  moduladores, 311
  pasivo, regulación de la temperatura, 1195
  portal hipofisario, 978
  renina-angiotensina-aldosterona, 838-839
  secretor de K^+ distal, 796
Sistema(s), cardiovascular
  arterias, 447-460
  circulaciones especiales, 556-571
  control integrado, 572-587
  corazón, 507-532
  electrofisiología, 483-506
  fisiología cardíaca, 228-251
  gasto cardíaco, 533-555
  microcirculación, 461-482
  organización, 410-428
  regulación de la presión arterial, 533-555
  sangre, 429-446
  venas, 447-460
Sistema(s), endocrino, 47, 574
  control endocrino, 974-989. *Véase también* Endocrino, control
    definición, 974
    generalidades, 974
    hormonas, 975-976. *Véase también* Hormona(s)
    recursos, 989
    transducción de la señal, 974. *Véase también* Señal(es), transducción
  glándulas. *Véase también* Glándula(s)
    paratiroides, 1054-1069
    suprarrenal, 1018-1034
    tiroides, 1006-1017
  organización, 974-989
  páncreas endocrino, 1035-1053. *Véase también* Endocrino, páncreas
    generalidades, 1035
    glucagón, 1050-1053, 1050*f*, 1052*f*, 1051.*e*1*c*, 1052.*e*1*c*. *Véase también* Glucagón
    insulina, 1035-1050. *Véase también* Insulina
    islotes de Langerhans, 1035
    recursos, 1053
    somatostatina, 1053
    tejido endocrino frente a paracrino, 1035
    vínculos de comunicación, 1035
  regulación
    crecimiento, 990-1005
    masa corporal, 990-1005
  vitamina D, 1054-1069. *Véase también* Vitamina(s)
Sistema(s), gastrointestinal (GI)
  absorción, 914-943
  digestión de nutrientes, 914-943
  función
    gástrica, 863-878
    hepatobiliar, 944-971
  glándulas exocrinas, 879-898. *Véase también* Glándula(s)
  líquido intestinal, 899-913
  movimiento de electrolitos, 899-913
  organización, 852-862
    aminas bioactivas, 856
    asimilación, 852-853
    digestión, 853
    eje intestino-cerebro, 856-858
    enzimas, 853
    equilibrio electrolítico, 855
    equilibrio hídrico, 855
    excreción, 855
    funciones inmunitarias, 855
    generalidades, 852-855, 853*f*-854*f*
    hormonas peptídicas, 857, 857*t*, 857.*e*1*c*
    ingestión, 853-855
    mecanismos
      endocrinos, 853-855
      nerviosos, 853-855
      paracrinos, 853-855
    movilidad gastrointestinal (GI), 858-862
    recursos, 862
    regulación de la función gastrointestinal (GI), 855-858
    sistema nervioso autónomo (SNA), 855-858, 856.*e*1*c*
    sistema nervioso entérico (SNE), 853, 855-858, 856*f*
  y urinario, 574
Sistema(s), inmunitario, 858
Sistema(s), límbico, 349
  regiones corticales, 581
Sistema(s), linfático, 279, 279.*e*1*c*
Sistema(s), nervioso
  autónomo (SNA), 250, 334-352, 574
    división simpática, 830-840
  central (SNC), 254, 596
    circuitos, 390-407
    regulación de la temperatura, cuerpo y, 1198-1201, 1198*f*
  circuitos, 390-407
  control endocrino, 974
  neuronas. *Véase también* Neurona(s)
    fisiología, 295-306
    microentornos, 275-294
  organización, 254-274
  periférico (SNP), 254
  sistema nervioso autónomo (SNA), 334-352
  transducción sensitiva, 353-389
  transmisión simpática, 307-333
Sistema(s), reproductor
  diferenciación sexual, 1072-1091
  embarazo, 1129-1150
  fecundación, 1129-1150
  femenino, 1108-1128
    embarazo, 1129-1150. *Véase también* Embarazo
    fecundación, 1129-1150. *Véase también* Fecundación
    lactancia, 1129-1150. *Véase también* Lactancia
  fisiología fetal, 1151-1168
  lactancia, 1129-1150

booksmedicos.org

booksmedicos.org

masculino, 1092-1107
acto sexual masculino, 1104-1107, 1105*f*, 1106*c*-1107*c*, 1107.*e*1*c*, 1104.*e*1*c*, 1106.*e*1*c*
eje hipotalámico-hipofisario-gonadal, 1092-1097, 1093*f*-1094*f*, 1096*f*, 1096.*e*1*c*, 1095.*e*1*c*
espermatogénesis y semen, 1101*f*-1103*f*, 1102*c*, 1102*t*-1103*t*, 1100.*e*1*c*, 1103.*e*1*c*, 1101.*e*1*c*
generalidades, 1092
recursos, 1107
testosterona, 1097-1100, 1098*f*, 1099*c*, 1099*t*, 1097.*e*1*c*
Sistema(s), respiratorio, 574
fisiología acidobásica, 628-646
humano, 596-601
circulación pulmonar, 600-601, 600*t*
componentes de la fisiología respiratoria, 597, 597*t*
espacios aéreos alveolares, 597-599
intercambio gaseoso, 597-599
número de generación de vías respiratorias, 597, 598*f*
optimización de la respiración externa, 596-597, 596*f*
vías respiratorias de conducción, 597
intercambio gaseoso, 660-674
organización, 590-605
amplificación del área de superficie, 595
composición del aire, 590-592, 591*t*
convección, 592-595
determinaciones de los volúmenes gaseosos, 594.*e*1*c*-594.*e*3*c*
difusión, 590-592, 591*f*
fisiología comparativa, 590-596
flujo, 591*f*, 595, 595.*e*1*c*
gases secos frente a húmedos, 592*c*, 592*f*
humana, 596*f*, 597*t*, 598*f*-599*f*, 600, 600*t*, 599.*e*1*c*. *Véase también* Sistema(s), respiratorio, humano
pigmentos respiratorios, 595
recursos, 605
respiración externa, 590-592
volúmenes y capacidades pulmonares, 601-605, 601*f*, 603*f*
transporte. *Véase también* Transporte
dióxido de carbono, 647-659
oxígeno, 647-659
ventilación. *Véase también* Ventilación
control, 700-720
mecánica, 606-627
frente a perfusión, 675-699
Sistema(s), urinario
concentración frente a dilución de la orina, 806-820
filtración glomerular, 739-753
flujo sanguíneo renal, 739-753
integración del equilibrio de sales y agua, 836-849
organización, 722-738
aclaramiento renal, 730-735, 731*f*, 731*t*
función renal, 729-730, 730.*e*1*c*
generalidades, 722
recursos, 738
riñones, 722-729. *Véase también* Riñón(es)
transporte renal, 730-735
uréteres, 735-738
vesical, 735-738
transporte. *Véase también* Transporte
de ácidos, 821-835
de bases, 821-835
de calcio (Ca^{2+}), 770-791
de cloro (Cl^{-}), 754-769
de fosfato, 770-791
de glucosa, 770-791
de magnesio (Mg^{2+}), 770-791
de potasio (K^{+}), 792-805
de sodio (Na^{+}), 754-769
de solutos orgánicos, 770-791
de urea, 770-791
Sistema(s), vascular, 410
Sístole, 507
SK_{Ca}, 162, 196
SLC10, familia del gen, 951.*e*1*c*
SLC14A1, 770.*e*1*c*
SLC14A2, 770.*e*1*c*
SLC21, familia del gen, 951.*e*1*c*
SLC26, familia, 124
SLC3A2, 286.*e*1*c*
SLC7A8, 286.*e*1*c*
SMC. *V.* Patologías, congénitas
SMSL. *V.* Síndrome(s), de muerte súbita del lactante (SMSL)
SNA. *V.* Sistema(s), nervioso, autónomo (SNA)
actividad alterada, 579
SNAP, 220.*e*1*c*
nomenclatura, 221.*e*1*c*
SNAP-25, 219, 221.*e*1*c*
SNARE, 220.*e*1*c*
proteínas, 219. *Véase también* Proteína(s)
SNC. *V.* Sistema(s), nervioso, central (SNC)
SNE, vía local, 872
sn-Glicerol-3-fosfato, 1181.*e*1
Sobrecarga
ácida, 822
aguda, 794*f*, 794.*e*1*c*
alcalina, 823
de ácido activa, 645
de agua, 809
de volumen, 530*c*
Sobredosis, farmacológica, 611*c*
SOD. *V.* Superóxido, dismutasa (SOD)
Sodio (Na^{+}), 125
bomba de Na-K, 865
canales dependientes del voltaje, 182-185. *Véase también* Voltaje, dependencia
equilibrio negativo, 837
transporte, 754-769. *Véase también* Transporte
Sólido, estado, 10
Solubilidad, 593*c*
Soluciones
acuosas, 9-10
desequilibradas, 630.*e*1*c*-630.*e*2*c*
Soluto(s)
diuresis, 762*c*
orgánicos, transporte, 770-791. *Véase también* Transporte
pequeños, 476
transportador, superfamilia (SLC), 111
transporte, 102-140, 770-791. *Véase también* Transporte
Somatodendrítica, 310
Somatomamotropinas coriónicas humanas, 1139
Somatomedina, 990
Somatosomático, 310
Somatostatina, 856-857, 857*t*, 865, 868, 892, 913, 960, 974-975, 975*t*, 1053, 857.*e*1*c*
análogos, de acción larga, 1053
Somatotopía, 270, 401
Somestesia, 383
Soplos, 417, 507
SOS, 69
SP-A, 614
Spallanzani, Lazzaro, 590, 590.*e*2*c*
SP-B, 614
SP-C, 614
SP-D, 614
SR-B1. *V.* Antioxidantes, receptor «scavenger» (neutralizador)-tipo B1 (SR-B1)
Src
dominios de homología 2 (SH2), 58
familia, 70
homología 3 (SH3), 68
homología C terminal, 1042
SRC (coactivador del receptor de hormonas esteroideas), 91
SREBP. *V.* Esterol(es), proteínas de unión al elemento regulador de (SREBP)
SRP, receptor, 29
SRY, gen, 1084-1085
ST, segmento
depresión, 501*c*
elevación, 501*c*
Starling, mecanismo de, 583
STIC (corrientes transitorias espontáneas de entrada), 247.*e*1*c*
STIM, 247
STOC (corrientes transitorias espontáneas de salida), 247.*e*1*c*
STPD, 594. *Véase también* Temperatura, y presión estándar/seco (STPD)
STX, 187. *Véase también* Saxitoxina (STX)
Submucosa, 852
Subtálamo, 270
Subunidad(es)
alfa (α), 865.*e*1*c*
beta (β), 865.*e*1*c*
reguladoras, 57
Succinilcolina, 226
Sudoración, 1215-1219, 1216*f*
aclimatación, 1219
dependencia del flujo, 1218-1219, 1218*f*
glándulas sudoríparas. *V.* Glándula(s), sudoríparas
Sueño, apnea, 718-720, 719*c*
Sulfonilurea(s), 199, 1039-1041, 1039*c*
receptor (SUR), 199, 1039. *Véase también* Receptor(es)
Sumación, 88
de frecuencia, 241
espacial, 242, 296
multifibra, 241
temporal, 206
Supercompensación, de glucógeno, 1171.*e*1*c*
Superfamilias, 162.*e*1*c*
de canales iónicos parecidos a voltaje-dependientes (VGL), 182

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Superficie
amplificación del área, 595
área, 595
para el intercambio gaseoso, 596
tensión, 611, 612*f*
Superóxido
dismutasa (SOD), 1238-1239, 1238*f*
radical aniónico, 1238-1239, 1238*f*
Suprarrenal, corteza, 985
SUR. *V.* Sulfonilurea(s), receptor (SUR)
Surco limitante, 263
Surfactante, 613, 616.*e*1*c*
producción, 692
pulmonar, 599, 613-614
Suspiros, 704*c*, 718*c*-719*c*, 616.*e*1*c*
Sustancia(s)
humorales, 863
inhibidora de Müller (MIS), 1080
negra, 313
P, 856-857, 857*t*, 886-887, 857.*e*1*c*
químicas liposolubles indeseables, 927
Sustrato, amortiguación, 288
SWI/SNF, familia, 84. *Véase también* Familia(s), cambio de tipo de emparejamiento/no fermentadoras de sacarosa (SWI/SNF)

T

T, onda, 493, 498.*e*1*c*
inversión, 501*c*
T, túbulos, 229
T_3. *V.* Triyodotironina (T_3)
T_4. *V.* Tetrayodotironina/tiroxina (T_4)
Tabique auricular
embriología, 1158.*e*1*c*
septum primum, 1158.*e*1*c*
Tacto, 1244
TAG. *V.* Triacilgliceroles (TAG)
Tálamo, 270
Tamaño, principio, 242, 1204
Tampón, total, 628
Tanner, estadios, 1088-1091, 1089*t*, 1090*f*. *Véase también* Pubertad
Taquicardia
auricular, 493*c*
paroxística, 504
supraventricular (TPSV), 504
sinusal, 497
ventricular, 505
Taquipnea, 704*c*, 1156.*e*2*c*
TAR. *V.* Transactivación, elemento de respuesta (TAR)
Tasa(s)
codificación, 380, 380.*e*1*c*
de aclaramiento, 733, 742, 742.*e*1*c*
de excreción urinaria, 731
de extracción, 464
de filtración glomerular (TFG)
de una nefrona aislada (TFGNA), 733
estándar, 744.*e*1*c*
estimada (TFGe), 741.*e*1*c*
macroscópica, 744.*e*1*c*
microscópica, 744.*e*1*c*
de oscilación, 10-11, 12*f*. *Véase también* Fosfolípido(s)
de tensión, 415
metabólica
basal (TMB), 1011-1013, 1170, 1001.*e*1*c*
en reposo (TMR), 1170, 1194, 1195*t*
Tat, 76.*e*1*c*
proteína, 76.*e*1*c*
TATA
caja, 78
proteína de unión (TBP), 78
Tau, proteínas, 257
TB. *V.* Concentración(es), de amortiguador total (TB)
TBG. *V.* Globulina(s), de unión a tiroxina (TBG)
TCD, 791
TDEP. *V.* Trastorno(s), de dolor extremo paroxístico (TDEP)
TDF. *V.* Testículos, factor determinante (TDF)
TDS. *V.* Trastornos(s), del desarrollo sexual (TDS)
TEA, 196. *Véase también* Tetraetilamonio (TEA)
Técnica
de fijación, del voltaje
con dos electrodos, 177.*e*1*c*
de toda la célula, 154
de fijación en parches, 154
de respiración única, 670
para el lavado de N_2, 670.*e*1*c*, 683.*e*1*c*
del estado de equilibrio, 670
Tejido(s)
adiposo, 1022, 1181
anaeróbicos, 1176, 1176.*e*1
paracrino, 1035
Telarquia, 1088
Telencéfalo, 261
Telofase, 1073
Telomerasa, 1241, 1241.*e*1
Telómeros, 1240-1242
Temperatura
ambiente, 1199, 1199*f*
y presión estándar/seco (STPD), 594*c*, 594.*e*3*c*
y presión saturada con vapor de agua (ATPS), 594.*e*1*c*-594.*e*2*c*, 594.*e*3*c*, 645.*e*1*c*
central, 1193-1194, 1195.*e*1*c*
corporal, 1193-1194, 1193.*e*1*c*, 1195.*e*1*c*
corporal
media, 1197.*e*1*c*
regulación activa, 1198-1201, 1198*f*
efectores, térmicos, 1200-1201
receptores. *Véase también* Receptor(es)
de calor, 1198-1199
de frío, 1198-1199
termorreceptores, 1198-1199, 1199*f*
termorregulación. *Véase también* Termorregulación
conductista, 1199
refleja, 1199. *Véase también* Reflejo(s)
temperatura ambiente, 1199, 1199*f*
y presión corporales, saturado con vapor de agua (BTPS), 594.*e*1*c*-594.*e*3*c*
estándar, 594.*e*3*c*
regulación, 1193-1203. *Véase también* Regulación
activa, 1198-1201, 1198*f*
efectores térmicos, 1200-1201
receptores de calor, 1198-1199
receptores de frío, 1198-1199
temperatura ambiental, 1199, 1199*f*
termorreceptores, 1198-1199, 1199*f*
termorregulación conductista, 1199
termorregulación refleja, 1199
fiebre, 1201-1203
hipertermia, 1201-1203
hipotermia, 1201-1203
homeotermia, 1193-1194
homeotermos, 1193
poiquilotermos, 1193
tasa metabólica en reposo (TMR), 1194, 1195*t*
temperatura corporal central, 1193-1194, 1195.*e*1*c*
variaciones, 1194, 1194*t*
modos de transferencia del calor, 1194-1198
carga de calor, interna frente a externa, 1197-1198
conducción, 1196-1197
convección, 1195-1196
ecuación del equilibrio calórico, 1194-1195, 1195.*e*1*c*
entornos térmicos neutros, 1196
evaporación, 1196-1197
golpe de calor, 1195*c*
pasiva no regulada, 1195*f*
radiación, 1196-1197
temperatura corporal media, 1197.*e*1*c*
recursos, 1203
sistema nervioso central (SNC), 1198-1201, 1198*f*
sistema de control, 574
transición, 10
Tenasa, 442
Tensión, 456, 456.*e*1*c*, 457.*e*1*c*
activa, 240, 459, 1206.*e*1*c*
de superficie, 611
del calor, 521, 521.*e*1*c*
isométrica, 526
pasiva, 240
total, 1206.*e*1*c*
y deformación, 457.*e*1*c*
Tenso (T), estado, 648
Tensor del tímpano, 377
Teoría, del soma perecedero, 1236
Terminales
astrocíticos, 286
en botón, 309
sinápticos, 365
Termodinámica
primera ley, 1172
segunda ley, 1173
Termogénesis, 1013, 1201
sin escalofríos, 1164-1166
Termogenina, 1013
Termorreceptores, 383, 1198-1199, 1199*f*. *Véase también* Receptor(es)
Termorregulación. *Véase también* Regulación, de la temperatura corporal
conductista, 1199
refleja, 1199
Testículos, 1092
factor determinante (TDF), 1075-1076, 1076*f*

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Testosterona, 985-986, 1068, 1080, 1097-1100, 1098*f*, 1099*c*, 1099*t*, 1117, 1097.*e*1*c*
Tetánica, toxina, 225
Tétanos, 224, 241
Tetracaína, 187-189, 188*f*
Tetraetilamonio (TEA), 177-178, 178*f*
Tetrahidrofolato (THF), 933-934, 935*f*
Tetralogía de Fallot, 693.*e*1*c*
Tetraplejía, 394*c*
Tetrayodotironina/tiroxina (T_4), 1006-1010
Tetrodotoxina (TTX), 177-178, 178*f*, 222-227, 222*f*
TFAM. *V.* Proteína(s), factor de transcripción mitocondrial A (TFAM)
TFG. *V.* Tasa(s), de filtración glomerular (TFG)
TFGNA. *V.* Tasa(s), de filtración glomerular (TFG), de una nefrona aislada (TFGNA)
TFIIA, 78.*e*1*c*
TFIIB, 78.*e*1*c*
TFIID, 78.*e*1*c*
TFIIE, 78.*e*1*c*
TFIIH, 78.*e*1*c*
Tg. *V.* Tiroglobulina (Tg)
THF. *V.* Tetrahidrofolato (THF)
THP. *V.* Glucoproteínas, de Tamm-Horsfall (THP)
THRAP1. *V.* Hormona(s), tiroideas, proteína 1 asociada al receptor (THRAP1)
Tiazídicos, diuréticos, 758, 789, 835, 800.*e*1*c*
Tiempo
  constante, 622-624, 622.*e*1*c*, 624.*e*1*c*
  dependencia, 177-180
  de circulación, 449
  de llenado, 546
Tímpano, escala del, 378
Tiroglobulina (Tg), 1006-1007
Tiroiditis de Hashimoto, 1013*c*
Tirosina, 984
  cinasas, 58
    asociadas a receptor, 70
  hidroxilasa, 1031
Tirotropina, 975, 975*t*, 1010, 1014
  hormona estimulante de la tiroides (TSH), 975, 975*t*, 1010
Titina, 234, 524
TMB. *V.* Tasa(s), metabólica, basal (TMB)
TMR. *V.* Tasa(s), metabólica, en reposo (TMR)
TNFR. *V.* Familia(s), del receptor del factor de necrosis tumoral (TNFR)
Todo-*trans* retinal, 368
Tono(s), 380, 738
  puros, 376
  vesical, 738
Topología, 15
Toracolumbar, 338
Tórax inestable, 611*c*
Tormenta tiroidea, 1017.*e*1*c*
Torsade de pointes, 505
Tortuosidad, 282
Tos, 718*c*-719*c*
  ferina, 1167
Toxina(s), 187
  bacterianas, 224-225
  botulínica, 225
  colérica, 52*c*
  termoestable, 911
  termolábil, 911
  tos ferina, 52
TPO, 431. *Véase también* Peroxidasa tiroidea (TPO)
Trabajo (*W*), 240, 520, 521.*e*1*c*
  de presión y volumen, 519
  eléctrico, 149.*e*1*c*
  negativo, 1207
  positivo, 1206
  útil en el entorno, 1194
Tracto
  portal, 946
  solitario, 348, 705
Trago, 376
Transactivación, 72
  dominios, 82
  elemento de respuesta (TAR), 76.*e*1*c*, 78.*e*2*c*
Transcapilar, relleno, 471.*e*1*c*
Transcelular(es)
  ruta, 463
  vías, 137, 754, 958. *Véase también* Vía(s)
Transcitosis, 286, 467, 957.*e*1*c*
Transcripción, 73
  factor mitocondrial A (TFAM), proteína, 1220-1222
  factores, 71, 78, 81-88, 81*t*, 82*f*, 78.*e*1*c*-78.*e*2*c*
    de unión al ADN, 81
  finalización, 76
  foco
    de finalización, 74
    de inicio, 74
  inicio, 76
  procesos, 73-74, 74*f*
  unidades, 74-75
Transcrito regulado por cocaína y anfetamina (CART), 1002
Transducción, 49
  de la señal, 47-72
  eléctrica a mecánica, 380
  mecánica a eléctrica, 379
  sensitiva, 353-389
Transducina, 53, 58, 368
Transendotelial, canal, 461
Transferasas de azúcares, 38
Transferencia
  de calor no regulada, 1195*f*
  embrionaria, 1129, 1130*c*
    tubárica, 1130*c*
Transferrina, 42, 941
  receptores, 42, 98
Transicional, 617
Translación, 73, 77
  interrupción, 29
  procesos, 73-74, 74*f*
Translocación cotranslacional, 28
Translocón, 29
Transmembrana, proteínas, 13-15, 13*f*. *Véase también* Proteína(s)
Transmisión, 49
  simpática, 307-333
  sináptica, 204-227
    definición, 204
    en las uniones neuromusculares, 208-222, 209*f*
      acetilcolinesterasa (AChE), 210, 221.*e*1*c*
      canales iónicos dependientes de ligandos, 212-213, 212.*e*1*c*
      corrientes de placa motora (CPM), 210-211, 211*f*
      depresión sináptica, 216-217, 216.*e*1*c*
      endocitosis, 220.*e*1*c*
      exocitosis, 220*f*
      facilitación, 216, 216.*e*1*c*
      familia del receptor pentamérico Cys-loop, 212-213
      hendiduras sinápticas, 210
      liberación de cuantos, 216.*e*1*c*
      liberación de transmisor, 215.*e*1*c*
      pliegues más allá de la unión, 210
      potenciación, 216, 216.*e*1*c*
      potenciales de placa terminal (PPM), 210-212, 211*f*
      potenciales postsinápticos excitadores, 210-212
      recaptación, 221-222
      sinapsis especializadas, 208-210
      tubocurarina, 210.*e*1*c*
      zonas activas, 210
    enfermedades de transmisión neuromusculares, 223*c*
    generalidades, 204
    impactos de los fármacos, 222-227, 222*f*
    impactos de toxinas, 222-227, 222*f*
    mecanismos de la, 204-207
      continuidad eléctrica, 204-205
      neurotransmisores, 204, 206-207
      receptores ionotrópicos, 206-207, 208*f*
      receptores metabotrópicos, 206-207, 208*f*
      sinapsis
        eléctrica, 204-205, 205*t*, 206*f*
        química, 204-205, 205*t*, 207*f*
        recíproca, 205
        rectificadora, 205
    recursos, 227
Transmisor(es)
  metabotrópico, receptores, 312
  moléculas, 307
  no adrenérgicos, no colinérgicos (NANC), 344
Transmural, gradiente de presión (P_{TM}), 414, 608-610, 624-626, 684
Transportador(es), 17, 108, 784.*e*1*c*
  apical de ácidos biliares dependientes de sodio (ASBT), 962-963
  de aminoácidos impulsados por Na, 122
  de carnitina/acilcarnitina, 1185
  de cationes orgánicos (OCT), 953
  de citrato, 1178
  de expulsión de múltiples fármacos y toxinas (MATE), 124
  de solutos orgánicos OSTα-OSTβ, 963
  multirresistencia a fármacos (MDR), 120
Transporte
  ácidos, 821-835

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Transporte *(cont.)*
activo, 8
primario, 115
secundario, 115, 903
terciario, 783.*e1c*
axonal rápido, 218
axoplásmico rápido, 257
basolateral de aminoácidos, 925*c*. *Véase también* Aminoácido(s)
de agua, 102-140
de bases, 821-835
de calcio (Ca^{2+}), 770-791
de cloro (Cl^-), 754-769
de colesterol inverso, 970
de dióxido de carbono (CO_2), 647-659
de electrolitos, 899-913
de fosfato, 770-791
de glucosa, 770-791
de glutamato, 98.*e1c*
de magnesio (Mg^{2+}), 770-791
de oxígeno (O_2), 647-659
de potasio (K^+), 792-805
a niveles celulares, 797-799
a niveles moleculares, 797-799
acidemia, 794
alcalemia, 794
atrapamiento medular, 796-797
captación basolateral, 799.*e1c*
diuréticos ahorradores, 835
electrodifusión, 797-799
equilibrio, 792-795, 793*f*
externo, 792
homeostasia, 792
interno, 792
gestión renal del, 792-795
hiperosmolalidad, 794.*e1c*
hiperpotasemia, 802*c*, 794.*e1c*, 800.*e1c*
hipoaldosteronismo, 802.*e1c*
hipopotasemia, 802*c*
inhibición paradójica, 800.*e1c*
nefronas y, 795-797, 796*f*. *Véase también* Nefronas
reabsorción, 798-799, 798*f*, 798.*e1c*
recursos, 805
regulación de la excreción, 799-805
secreción, 799, 800*f*, 800*t*
seudohiperpotasemia, 802*c*
sobrecarga aguda, 794*f*, 794.*e1c*
de sodio (Na^+), 754-769
de solutos, 102-140
orgánicos, 770-791
de urea, 770-791
máximo (T_m), 773
no acoplado, 105
nucleocitoplásmico, 76
renal, 730-735
Transposición de grandes vasos, 693.*e1c*
Transtiretina (TTR), 1007-1008
Transvascular, bucle, 476
Trastorno(s)
acidobásicos, uno de los cuatro primeros (o descompensados), 643
craneales, 820*c*
de dolor extremo paroxístico (TDEP), 188*c*-189*c*, 198.*e1c*
del desarrollo sexual (TDS), 1076*c*
parcialmente compensado, 643
perfectamente compensado, 643
respiratorio/metabólico compuesto, 643
Triacilgliceroles (TAG), 852-853, 925, 1044-1047, 1172, 1172*f*, 1178, 1179.*e1c*
regeneración, 930.*e1c*
Tríada, 229, 229.*e1c*
unión, 229, 229.*e1c*
Tricomacia anómala, 371*c*
Trígono vesical, 735
Tripsina, 892, 921
pancreática, inhibidor, 892
Triptófano, 984
Triyodotironina (T_3), 1006-1010
inversa (rT_3), 1006-1010
Trofoectodermo, células, 1132
Trombina, 443
Trombo, 440
Trombocitopenia, 435
Trombocitosis, 435
Trombomodulina, 445
Trombosis, 440
Trombospondinas, 292
Tromboxano A_2 (TXA_2), 64
Trompa(s)
de Eustaquio, 376
de Falopio, 1108
Tropomiosina, 233, 237.*e1c*
Troponina, 233, 237, 237.*e1c*
TRP, 165
TRPC1, 247.*e1c*
TRPC5, 247.*e1c*
TRPV6, canales de Ca^{2+}, 938
TSH. *V.* Hormona(s), estimulante, de la tiroides (tirotropina) (TSH)
TTR. *V.* Transtiretina (TTR)
TTX, 187. *Véase también* Tetrodotoxina (TTX)
Tubérculo genital, 1083
Tubulina, 23
Túbulo(s), 723
colector
cortical (TCC), 729, 754, 727.*e1c*
inicial (TCI), 729, 758, 727.*e1c*
contorneado
distal (TCD), 729, 754, 727.*e1c*
proximal (TCP), 727.*e1c*
de conexión (TCN), 729, 727.*e1c*
distal, 730
clásico, 729, 754
proximal, 272*t*, 727-729, 754, 770, 791, 829
recto proximal (TRP), 727.*e1c*
seminíferos, 1078
transversales, 229
Tumefacciones labioescrotales, 1084
Tumor(es), 692
carcinoide, 975*c*, 984
malignos, 820*c*
Tunicamicina, 40
TXA_2, 64*c*
Tyk2, 70

U

U, onda, 493, 498.*e1c*
Ubicuitina, 34, 88
Ubicuitinación, 92
UCP. *V.* Proteína(s), desacoplante (UCP)
Úlcera, duodenal, 866*e*
Ultrafiltración, 128
neta, presión (P_{UF}), 468, 744.*e1c*
Umami, 356, 358
Umbral, 181, 772, 846
Unidad(es)
clo, 1198
materno-placentaria-fetal, 1140
microvascular, 563
motora, 208, 228, 392, 1204-1208, 1204.*e1c*
multicelular básica, 1057
respiratorias terminales, 597-599
Unión(es)
adherentes, 50, 461
complejos, 43
cooperativa al ADN, 85
de puntas, 372
desmosómicas, 23
díada, 242, 229.*e1c*
herméticas, 27, 43, 50, 286, 461, 729, 946
interendotelial, 461
neuromusculares, 204-227
acetilcolinesterasa (AChE), 210, 221.*e1c*
canales iónicos con puertas de ligandos, 212-213, 212.*e1c*
corrientes de la placa motora (CPM), 210-211, 211*f*
endocitosis, 220.*e1c*
exocitosis, 220*f*
facilitación, 216, 216.*e1c*
familia del receptor pentamérico Cys-loop, 212-213
hendiduras sinápticas, 210
liberación de cuantos, 216.*e1c*
liberación de transmisor, 215.*e1c*
pliegues más allá de la unión, 210
potenciación, 216, 216.*e1c*
potenciales de la placa motora (PPM), 210-212, 211*f*
potenciales postsinápticos excitadores, 210-212
recaptación, 221-222
sinapsis especializadas, 208-210
transmisión sináptica, 208-222, 209*f*. *Véase también* Transmisión, sináptica
tubocurarina, 210.*e1c*
zonas activas, 210
uterovesical, 735
Unipolar, 259
Univarianza, 370
URAT1, 125
Urato, 781
Urea, 807.*e1c*
ciclo, 965.*e1c*
nitrógeno en sangre (BUN), 133, 770
reciclado, 813
transportadores, 115, 770
transporte, 770-791. *Véase también* Transporte
Uréteres, 735-738
Ureterovesical, unión, 735-736
Uretrales, esfínteres, 736-737, 737*t*
Uricosúricas, sustancias, 783
Uridina-difosfato (UDP)-glucosa glucoproteína glucosiltransferasa (UGGT), 37
Urobilina, 953*c*
Urobilinógeno, 953*c*
Urodilatina (URO), 66.*e1c*

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Uromodulina, 729.*e1c*
Urticaria, 65
Uso, dependencia, 187-189, 188*f*
UT-A1, 770
UT-A2, 770
UT-A3, 770
UT-B1, 770
UT-B2, 770
Útero, 1080, 1108
Utrículo, 374

V

v, pico, 516
V_{1A}, receptores, 553
Vacuola(s), condensación, 880
Vagal
  estimulación, 874
  respiración, 704*c*
  tono, 620
Vagina, 1108
Vagotomía, 877
Vagovagal, reflejo, 857, 877
Valsalva, maniobra de, 493*c*
Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe, 553.*e1c*
Válvula(s)
  aórtica, 507
  AV (auriculoventricular), 507
  de Heister, 949
  linfáticas
    primarias, 474
    secundarias, 475
  mitral, 507
  pulmonar, 507
  tricúspide, 507
VAMP. *V.* Sinaptobrevina (VAMP)
Variable, reostato, 149
Varices, 243, 341, 460
Vascular, curva de función, 549
Vasectomía electiva, 1104.*e1c*
Vaso(s)
  de capacitancia, 455
  deferentes, 1103, 1104.*e1c*
  linfáticos, 723
  número, 447
  rectos, 722-723
Vasoconstricción, 439, 480, 581
  hipóxica, 687
  pulmonar hipóxica, 693
Vasodilatación
  desencadenada por metabólicos en el músculo esquelético, 583
  precoz en el músculo activo, 581
Vasodilatadores, metabolitos, 567
Vasomoción, 475, 477
Vasos(s), 410
  cerebrales, 466
Vater, ampolla de, 949
V_E. *V.* Volumen, pulmonar, espirado (V_E)
VE-cadherina, 467
Vegetarianas, dietas, 941-942
VEGF, 481
Vejiga, 735-738
Vello, patrones, 1088.*e1c*
Vellosidad(es), 852, 899, 901
  aracnoideas, 279
  coriónicas, 1136
Velocidad
  de conducción, 492
  de eyección, 528
  de sedimentación globular (VSG), 430*c*, 436
  lineal media, 447
Velos, valvulares, 9
VEMS. *V.* Volumen, espiratorio máximo en 1 segundo (VEMS)
Vena(s), 447-460, 577. *Véase también* Sistema(s), cardiovascular
  centrales, 946
  de Tebesio, 560, 693
  hepáticas, 946
  porta, 946
  umbilical, 1137
  yugular, 516
    interna, 558
Ventana oval, 376
Ventilación, 592, 675
  alveolar, 596, 675, 1143
  ambiental, 1224.*e1c*
  con presión positiva, 689
  control, 700-720
    generación del ritmo respiratorio, 706-709, 706*f*
    generalidades, 700-702, 701*f*
    modulación, 717-720
    neuronas, 702-706, 702.*e1c*
    patrones respiratorios normales frente a anormales, 704*c*
    químico, 709-717
    quimiorreceptores
      centrales, 713-714, 713.*e1c*
      periféricos, 710-713, 710*f*, 712.*e1c*
    recursos, 720
  definición, 592-593
  del espacio muerto, 675
    alveolar, 694.*e2c*
  frente a perfusión, 675-699
  mecánica, 606-627
    generalidades, 606
    mecánica pulmonar, definición, 606
    modelo del ciclo respiratorio, 623*f*, 706.*e2c*, 622.*e1c*
    para su regulación central, 596
    propiedades del pulmón
      dinámicas, 616-627
      estáticas, 606-616
    recursos, 627
  por minuto, 675
  total, 601, 611*c*, 675
Ventrículo(s), 275
  cuarto, 277
  derecho, 517, 521
  izquierdo, 517, 521
  laterales, 275
  tercer, 277
Vénula colectora, 563
v-erb A, 70*c*
v-erb B, 70*c*
Versicano, proteoglucano, 1243.*e1c*
Vértigo, 371
Vesícula(s), 310, 461
  de membrana, preparaciones, 730.*e1c*
  de transporte, 21, 34
  monolaminares, 928-929
  preparaciones, 730.*e1c*
  revestidas de caveolina, 461
  secretoras, 34
  seminal, 1080, 1103
  sinápticas, 219
    nacientes, 218
Vestíbulo de la escala, 378
Vestibulocerebelo, 270
Vía(s)
  autocrina, 974-975
  común, 440
  constitutiva, 35
  de conducción, 597, 619*c*, 691.*e1c*
  de conductancia, 146
  de retroalimentación directa, 1016-1017
  de señalización dependiente de Ras, 68, 90
  del complemento, 1167
  delimitada por membrana, 320
  directa, 868, 1179
  endocrina, 974-975
  etiquetado, 537.*e1c*
  extrínseca, 1067, 1241
  hormonal. *Véase también* Hormona(s)
    regulada, 981
    secretora, 981
  indirectas, 870, 1179
  lenta, 467.*e1c*
  MAG, 931
  nerviosas
    aferentes, 534
    eferentes, 534
      no genómicas, 1011
      rápida, 467.*e1c*
      regulada, 34, 882-885, 981
  no genómica, 1011
  paracelular, 44, 754, 958
  paracrina, 974-975
  pentosa fosfato, 1041.*e1c*, 1171.*e1c*
  respiratorias
    colapso, 626-627
    conductancia, 621-622
    de conducción, 597
    números de generación, 597, 598*f*
    resistencia, 617-619, 619*t*, 621.*e1c*
  retroalimentación. *Véase también* Retroalimentación
    directa, 1016-1017
    indirecta, 1016-1017
  secretoras, 34, 218, 879-881, 880*f*
    constitutivas, 882-885, 981
  transcelular, 958
  transducción de señal, 89-94, 89*f*. *Véase también* Transducción, de la señal
    AMPc, 89
    dimerización, 90
    elementos de respuesta hormonal, 90-92
    familia Janus cinasa (JAK), 90, 91*f*
    genes sensibles al interferón, 77
    receptores asociados a tirosina-cinasa, 90
    receptores nucleares, 90-92
  vesicular, 954
Vida, expectativa, 1235
  al nacer, 1235.*e1c*
VIP. *V.* Péptido(s), intestinal vasoactivo (VIP)
Viscosidad, 415
Visión, 1244
  borrosa, 580.*e1c*
  nublada, 580.*e1c*
Visual, corteza, primaria, 399
Vitamina(s)
  1,25-dihidroxivitamina D, 730
  A, 367, 932-941, 970
  absorción, 932-941. *Véase también* Absorción
  B_{12}, 934-937

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Vitamina(s) *(cont.)*
C, 1167.*e*1*c*
D, 71, 932-941, 970, 1054-1069, 1167
proteína de unión, 1064
receptor, 1058
digestión, 932-941. *Véase también* Digestión, nutrientes
E, 932-941, 970
K, 442, 932-941
liposolubles, 970
frente a hidrosolubles, 932-941
lipovitaminas, 927
metabolismo, 970. *Véase también* Metabolismo
VLDL. *V.* Lipoproteína(s), de muy baja densidad (VLDL)
Voltaje, 107.*e*1*c*
cambio graduado, 174
de la membrana celular apical (V_a), 136
de membrana de la célula basolateral (V_{bl}), 136
dependencia, 157, 178-180
dependiente, 324
diferencia a través de la membrana (V_m), 106
sensores, 184, 184*f*, 229
técnica de fijación, 152
con dos electrodos, 177.*e*1*c*
transepitelial (V_{te}), 136, 755
umbral, 173
reducido, 186
Volumen(es), 602
aéreo mínimo, 608-610
aumento regulador (ARV), 131
corriente o tidal (V_T o VT), 601
de aire
espirado (V_E), 676.*e*1*c*
inspirado (V_I), 676.*e*1*c*
de gas, 594.*e*1*c*-594.*e*3*c*
de plasma sanguíneo, 740.*e*1*c*
de reserva
espiratorio (VRE), 602
inspiratorio (VRI), 602
de solución plasmática libre de proteínas, 740.*e*1*c*
del LEC, 102.*e*1*c*
del LIC, 102.*e*1*c*
del líquido extracelular (LEC), 836
disminución reguladora (DRV), 131
distensibilidad, 454
distribución, 602-604
efectivo circulante, 135, 554, 838, 846, 635.*e*1*c*
espiratorio máximo en 1 segundo (VEMS), 602
incremento regulatorio (IRV), 794.*e*1*c*
plasmático, 102.*e*1*c*
pulmonar, 601-605, 601*f*, 603*f*, 620
corriente, 602
espirado (V_E), 601
residual (VR), 602, 1226.*e*1*c*
sanguíneo, 102, 577, 1142
central, 449, 1233
redistribución, 1215
relativo, 448
total, 448
sistólico (VS), 519, 548
telediastólico (VTD), 519, 545
telesistólico (VTS), 519, 546
totales de gases, 594.*e*1*c*-594.*e*3*c*
Vómitos, 877*c*, 635.*e*1*c*
Voz, 1088.*e*1*c*
V_p, estable, 609
Vuelo, fisiología, 1232-1234

W

Warren J. Robin, 876.*e*1*c*

X

x, mínimo, 516
Xenobióticos, 71

Y

y, mínimo, 516
Yalow, Rosalyn, 976, 976.*e*1*c*
Yema, ureteral, 724.*e*1*c*
Yodación, 1016
Yodo
déficit, 1006-1010
radiactivo, captación, 1017
secreción apical, 1006.*e*1*c*
Yunque, 376

Z

Z, disco
Zimógenos, 887-888, 887*t*
caspasas, 1241.*e*1*c*
gránulos, 880
Zinc, dedos, 82
Zona(s)
I, 946
II, 947-948
III, 947
activas, 210, 310
basal, 1126
compacta, 1125-1126
de transición, 34
esponjosa, 1126
pelúcida, 1122
subventricular (ZSV), 263

booksmedicos.org

booksmedicos.org

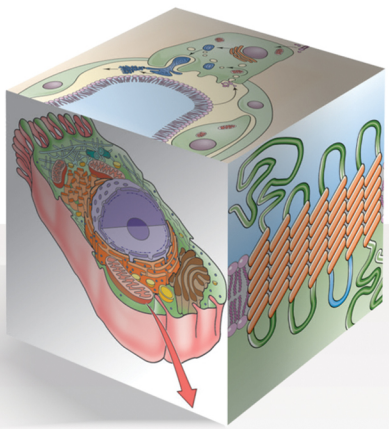
Fisiología médica

TERCERA 3 EDICIÓN

Walter F. Boron, MD, PhD, y Emile L. Boulpaep, MD

La nueva edición de ***Fisiología médica*** constituye un valioso recurso de aprendizaje para comprender exhaustivamente la fisiología humana, **desde las moléculas** hasta los sistemas. Este texto completamente actualizado es reconocido por la incomparable minuciosidad de su información, proporcionando a los estudiantes una sólida base para un futuro en la medicina y la asistencia sanitaria. Los conceptos más complejos se presentan con un formato **claro, conciso** y **organizado de forma lógica** para facilitar aún más su comprensión y retención.

- Las **correlaciones clínicas** proporcionan una mejor comprensión de las aplicaciones prácticas de la fisiología en la medicina.
- Se destacan los **avances más novedosos en los procesos moleculares y celulares,** como el papel de la epigenética, la necroptosis y los canales iónicos en los procesos fisiológicos, para proporcionar una panorámica del desarrollo, el crecimiento y las enfermedades del ser humano.
- La meticulosa edición del texto hace que, aunque la obra esté redactada por múltiples autores, muchos de ellos **nuevas incorporaciones,** la lectura presente una voz coherente y unificada.
- **Incluye la versión electrónica del libro en StudentConsult.com.** Con este *ebook* con contenido multimedia el lector podrá acceder, a través de distintos dispositivos, al texto completo con hiperenlaces, imágenes, 10 animaciones e infinidad de notas y colaboraciones.



studentconsult.com

Disfruta de un nuevo nivel de aprendizaje gracias a nuestros *ebooks* con contenido multimedia

Valiosas imágenes y elementos multimedia te permitirán interactuar con el contenido como nunca hasta ahora, ya sea desde tu Android™, iPhone®, iPad®, PC o Mac®.
Los contenidos de StudentConsult.com están íntegramente en inglés.
Accede al libro en StudentConsult.com hoy mismo.

- Sistema fácil e intuitivo de **navegación y búsqueda.**
- Integración fluida y en tiempo real entre dispositivos, con **acceso al contenido con o sin conexión.**
- Posibilidad de compartir notas y destacados con otros usuarios a través de las **redes sociales.**
- **Acceso permanente al contenido:** conserva tus *ebooks* para siempre.

studentconsult.es

Regístrate y activa tu acceso en **StudentConsult.es** ahora mismo para acceder a los siguientes contenidos en español: ampliaciones de conceptos presentados en el texto, detalles y derivaciones de ecuaciones, ilustraciones clínicas, temas de interés y listado de referencias bibliográficas.

¡Busca las instrucciones en el interior de la cubierta para activar tu *ebook*!

La licencia de uso de la edición actual de la versión electrónica de este título (ebook) *es individual e intransferible. El acceso al* ebook *se limita a la primera persona que activa el código de acceso facilitado en el interior de la cubierta, y no puede transferirse a terceros mediante reventa, préstamo ni ningún otro medio.*

ISBN 978-84-9113-125-0

9 788491 131250

ELSEVIER www.elsevier.es

booksmedicos.org